

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN KANLARINDA
OLASI BİYOBELİRTEÇLERİN PROTEİN DÜZEYİNDE
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Serra Nimet ESENCAN

Sinir Bilimi Anabilim Dalı

Sinir Bilimleri Tezli Yüksek Lisans

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

TEMMUZ 2021

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN KANLARINDA
OLASI BİYOBELİRTEÇLERİN PROTEİN DÜZEYİNDE
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Serra Nimet ESENCAN
(175317001)**

Sinir Bilimi Anabilim Dalı

Sinir Bilimleri Tezli Yüksek Lisans

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmet KIRPINAR
İkinci Danışman: Doç. Dr. Birsen ELİBOL**

TEMMUZ 2021

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 175317001 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Serra Nimet ESENCAN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “*Obsesif Kompulsif Bozukluğu Olan Hastaların Kanlarında Olası Biyobelirteçlerin Protein Düzeyinde Araştırılması*” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. İsmet KIRPINAR**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Eş Danışman : **Doç. Dr. Birsen ELİBOL**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. İsmail MERAL**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Onur Yılmaz

Doğuş Üniversitesi

Teslim Tarihi : 07 Haziran 2021

Savunma Tarihi : 07 Temmuz 2021

Aileme,

ÖNSÖZ

Bu araştırmanın gerçekleşmesinde, başından sonuna kadar bana engin akademik tecrübeleriyle her konuda destek olan saygıdeğer hocam, tez danışmanım; Prof. Dr. İsmet KIRPINAR'a, tez konumun belirlenmesi ve geliştirilmesinde bilgisini ve her türlü desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle öneri ve önemli katkılarıyla destek sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Birsen ELİBOL'a, araştırma için örnekleme bulmama yardımcı olmakla kalmayıp her türlü bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Uzm. Dr. Onur YILMAZ'a, her türlü desteğini sunan Arş. Gör. Şule TERZİOĞLU'na ve istatistiksel analizler esnasında benden bilgi ve tecrübesini esirgemeyen Arş. Gör. Ali TOPRAK'a teşekkürlerimi sunuyorum

Tez yazma sürecinde desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Hande ÇELİKAĞ'a, Melike ADLI'ya ve Murat DENGE'ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatımın her anında, her kararında yanımda olan bana sevgi ve desteklerini esirgemeyen ANNEME ve BABAMA ve biricik kardeşim Berra'ya çok teşekkür ederim.

Bu çalışmaya katılan isimsiz tüm gönüllülere de teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Temmuz 2021

Serra Nimet ESENCAN
(Psikolog)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Serra Nimet ESENCAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Obsesif Kompulsif Bozukluk.....	3
2.1.1 OKB tanımı	3
2.1.2 OKB tarihçesi.....	4
2.1.3 OKB epidemiyolojisi.....	5
2.1.4 OKB etiyolojisi	6
2.1.4.1 Genetik faktörler	6
2.1.4.2 Nörobiyolojik faktörler	7
2.1.4.3 Psikolojik faktörler.....	11
2.1.4.4 Çevresel faktörler	14
2.1.5 OKB'un klinik görünümü	14
2.1.6 OKB'un semptomların çeşitliliği	16
2.1.7 OKB'un semptom boyutları kavramı	16
2.1.8 OKB tanı ölçütleri	16
2.1.8.1 DSM-5.....	16
2.1.8.2 ICD-10.....	18
2.1.9 OKB'de Eş Tanı	18
2.1.10 OKB tedavisi	20
2.2 Proteomiks	20
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	22
3.1 Katılımcılar	22
3.1.1 Olguların seçim ölçütleri	22
3.1.1.1 Dahil olma ölçütleri.....	22
3.2.2.2 Dışlama ölçütleri	22
3.2 Çalışmada Kullanılan Ölçekler	23
3.2.1 Sosyodemografik ve klinik veriler formu	23
3.2.2 Yale-Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği (Y-BOCS)	23
3.2.3 Obsesif inanışlar ölçeği (OIÖ-44)	24
3.2.4 Üst biliş ölçeği-30	24
3.3 Moleküler Analizler	25
3.3.1 Plazma örneklerinin toplanması ve izolasyonu.....	25
3.3.2 LC-MS/MS.....	25
3.3.2.1 Örneklerin hazırlanması	25

3.2.2.2. LC-MS/MS analizi	26
3.2.2.3 Veri analizi	26
3.2.2.4 İstatiksel analiz	26
4. BULGULAR	28
4.1 Sosyodemografik Veriler	28
4.2 Çalışmaya Katılanların Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği Medyan Puanlarının Dağılımı	29
4.3 Çalışmaya Katılanların Obsesif İnanışlar Ölçeği Medyan Puanlarının Dağılımı	29
4.4 Çalışmaya Katılanların Üst Biliş-30 Ölçeği Medyan Puanlarının Dağılımı	30
4.5 Moleküler Veriler	31
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	44
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	1

KISALTMALAR

OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
SSGI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TS	: Tourette Sendromu
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1: Yale-Brown obsesyon kompulsiyon ölçeğinin puanlarının yorumlanması.	24
Tablo 4.1: Grupların sosyodemografik özellikleri.	28
Tablo 4.2: Sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu Yale-Brown ölçeğinden aldıkları toplam puanların kıyaslanması.	29
Tablo 4.3: Obsesif inanışlar alt ölçeğinin sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubunun kıyaslanması.	30
Tablo 4.4. Üst Biliş Ölçeği alt boyutlarının OKB tanısı almış hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında kıyaslanması.	31
Tablo 4.5: LC-MS/MS yöntemiyle sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan 30 farklı proteinin listesi ($p \leq 0,05$).	32
Tablo 4.6: LC-MS/MS yöntemiyle sağlıklı gönüllü kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu arasında kat değişimi açısından farklılık bulunan 21 farklı proteinin listesi (≥ 1.4 -kat değişimi).	33
Tablo 4.7: LC-MS/MS yöntemiyle sağlıklı gönüllü kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu arasında istatistiksel olarak ve kat değişimi açısından anlamlı bulunan 6 proteinin isimleri ($p \leq 0,05, \geq 1.4$ -kat değişimi).	34

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 4.1:	LC-MS/MS yöntemiyle Plastin-2 (LCP1) proteinin çalışma grubumuzdaki değişimi (*p ≤ 0,05).	34
Şekil 4.2:	LC-MS/MS yöntemiyle Kanca protein 1 (HOOK1) proteinin çalışma grubumuzdaki değişimi (*p ≤ 0,05).	35
Şekil 4.3:	LC-MS/MS yöntemiyle Apolipoprotein L1 (APOL1) proteinin çalışma grubumuzdaki değişimi (*p ≤ 0,05).	35
Şekil 4.4:	LC-MS/MS yöntemiyle Ig gamma-2 zincir C bölgesi (IGHG2) proteininin çalışma grubumuzdaki değişimi (*p ≤ 0,05).....	36
Şekil 4.5:	LC-MS/MS yöntemiyle Apolipoprotein D (APOD) proteinin çalışma grubumuzdaki değişimi (*p ≤ 0,05).	36
Şekil 4.6:	LC-MS/MS yöntemiyle Seruloplasmin (CP) proteinin çalışma grubumuzdaki değişimi (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).	37
Şekil 4.7:	PANTHER GO Slim ile 30 adet proteinin moleküler sınıflandırılması.	37
Şekil 4.8:	PANTHER GO Slim ile 30 adet proteinin biyolojik proseslerine göre sınıflandırılması.	38
Şekil 4.9:	PANTHER GO Slim ile 30 adet proteinin hücresel içeriklerine göre sınıflandırılması.	38
Şekil 4.10:	PANTHER GO Slim ile 30 adet proteinin sınıflandırılması.	39
Şekil 4.11:	PANTHER GO Slim ile 30 adet proteinin yer aldığı yollara göre sınıflandırılması.	39

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN KANLARINDA OLASI BİYOBELİRTEÇLERİN PROTEİN DÜZEYİNDE ARAŞTIRILMASI

ÖZET

OKB'nin heterojenliği ve spesifik nörotransmitterler için tasarlanmış sınırlı farmakoterapi yaklaşımları nedeniyle tüm hastalar adına umut verici olamamaktadır. Dolayısıyla bu hastalığın altında yatan mekanizmaları daha iyi anlamak amacıyla Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS) yöntemiyle anlamlı farklılık gösteren proteinlerin OKB ile olası ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmaya DSM-5 kriterlerine göre Obsesif Kompulsif Bozukluk tanısı almış 14 hasta ve 10 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcılara Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği, Obsesif İnanışlar Ölçeği (OIÖ-44), Üstbiliş Ölçeği-30 uygulanmıştır. Katılımcılardan bir kereliğine mahsus olmak üzere EDTA kaplı mor kapaklı kan tüplerine 10 cc peripheral kan alımı yapılmıştır. Alınan bu kanlar, plazma izolasyonu için Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndaki moleküler biyoloji laboratuvarına iletildi. Kanlar, 3500 rpm hızda 10 dakika boyunca +4° koşullarında sentrifürlenerek üst tabaka olan plazma içeren süpernatant temiz mikroependorf tüplere aktarıldı. İzole edilen tüm plazma örnekleri geniş çaplı protein analizi LC-MS/MS based proteomiks çalışmasına kadar -80°'de muhafaza edilmiştir. Tüm plazma örneklerinin toplanmasının ardından proteomiks çalışması için İstanbul Medipol Üniversitesi REMER Proteomiks Birimi'ne soğuk zincirde transfer edilmiştir. Bu çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Projeler (BAP) biriminin desteğinden yararlanılmıştır. Sonuçlar ise hem istatistiksel olarak anlamlılık hem de kat değişimi açısından aralarında farklılıklar değerlendirildiğinde ise Plastin-2 (LCP1), Kanca protein 1 (HOOK1), Apolipoprotein L1 (APOL1), Ig gamma-2 zincir C bölgesi (IGHG2), Apolipoprotein D (APOD), Seruloplasmin (CP) proteinleri anlamlı olarak kat değişimi göstermiştir ($p \leq 0,05$, ≥ 1.4 -kat değişimi).

Anahtar Kelimeler: OKB, proteomiks, LC-MS/MS, protein

PROTEIN LEVEL OF POSSIBLE BIOMARKERS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER RESEARCH

SUMMARY

Due to the heterogeneity of OCD and limited pharmacotherapy approaches designed for specific neurotransmitters, it cannot be promising for all patients. Therefore, in order to better understand the underlying mechanisms of this disease, it was aimed to investigate the possible relationship between OCD and proteins that differ significantly with the Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS) method. 14 patients diagnosed with Obsessive Compulsive Disorder according to DSM-5 criteria and 10 healthy controls were included in the study. Yale-Brown Obsession Compulsion Scale, Obsessive Beliefs Scale (SBS-44), and Metacognition Scale-30 were administered to the participants. For once, 10 cc peripheral blood was drawn from the participants into EDTA coated purple capped blood tubes. These blood samples were sent to the molecular biology laboratory in the Medical Biology Department for plasma isolation. The blood was centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes at +40 °C and transferred to clean microeppendorf tubes with the supernatant containing the upper layer plasma. All isolated plasma samples were stored at -80° until the large-scale protein analysis LC-MS/MS based proteomics study. After the collection of all plasma samples, they were transferred to Istanbul Medipol University REMER Proteomics Unit in cold chain for proteomics study. In this study, the support of Bezmialem Vakif University Scientific Research and Projects (BAP) unit was used. When the differences between the results were evaluated in terms of both statistical significance and fold change, Plastin-2 (LCP1), Hook protein 1 (HOOK1), Apolipoprotein L1 (APOL1), Ig gamma-2 chain C region (IGHG2), Apolipoprotein D (APOD), Ceruloplasmin (CP) proteins showed a significant fold change ($p \leq 0.05$, ≥ 1.4 -fold change).

Keywords: OCD, proteomics, LC-MS/MS, protein

1. GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), kişinin sosyal, mesleki, akademik ve günlük işlevselliğini belirgin şekilde bozan ve genellikle süregelen psikiyatrik bir bozukluktur [1]. Obsesyonlar tekrarlayıcı, ısrarcı, kişinin isteği dışında oluşan düşünce, dürtü ya da tasarımlardır. Kompulsiyonlar ise obsesyonlara cevap olarak yapılan yineleyici davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir [2].

OKB'nin gelişmesine açıklama getiren farklı modeller (psikanalitik, bilişsel, biyolojik) mevcuttur [3]. OKB'nin etiyojisi de genetik, nörobiyolojik, psikolojik ve çevresel etmenlerin etkili olduğu çok faktörlü bir yapıya sahiptir. Diğer bir açıdan OKB'nin yaşam boyu sıklığının yapıldığı bir çalışmaya baktığımızda bu hastalığın yaşam boyu sıklığı %2.3 olarak saptanmıştır [4].

OKB için bazı tedavi seçenekleri mevcuttur. Öte yandan bu hastalığın heterojenliği ve hastalığın spesifik nörotransmitterler için tasarlanmış sınırlı farmakoterapi yaklaşımları nedeniyle tüm hastalar adına umut verici olamamaktadır [5]. Dolayısıyla bu hastalığın altında yatan mekanizmaları daha iyi anlamak amacıyla diğer hedeflerinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir [6].

Kandan izole edilen seruma insanın metabolizmasındaki değişimler yansımaktadır. Çünkü normal veya zarar görmüş hücrelerden ve dokulardan salgılanan veya sızan proteinler kanda dolaşıma katılmaktadır [7]. Tanıya yönelik yapılan pre-klinik çalışmalarda ilk olarak biyokimyasal bulgular değerlendirilmektedir. Günümüzde de alınan bu serum örneklerindeki biyobelirteçlerle belirlenmiş olan değişimler hastalığın teşhisi için önemlidir [8].

Proteomiks ise günümüzde beyin hastalıklarının tanınması için uygun biyobelirteçlerin keşfi, hastalığın gidişatını izleme ve yeni tedavi yöntemleri için hedef belirlemek amacıyla kullanılmaya başlanan yöntemlerden biridir [9]. Bu yaklaşımın psikiyatrik hastalıklar için umut verici olduğu da kanıtlanmıştır [6]. Yapılan çalışmalarda şizofreni, depresyon ve bipolar gibi psikiyatrik hastalıklar için birçok biyobelirteç önerilmiştir [10].

Öte yandan literatüre bakıldığında bu yaklaşımın kullanıldığı çalışmalar OKB için sınırlı sayıdadır. OKB'nin beyinde meydana gelen protein seviyesindeki değişimlerin ve diğer proteinlerle ilişkisinin belirlenmesi, bu hastalığın biyolojik zemininin daha iyi anlaşılması açısından önemlidir. Zamanian-Azodi vd. yaptıkları çalışmada OKB tanısı almış hastaların serum örneklerinin proteomiks çalışması, İki Boyutlu Elektroferez (2DE) ve bunu takiben Kütle Spektrometresi (MALDI-TOF-TOF) ile yapılmıştır. Araştırmanın sonuçlarına göre, Haptoglobin (HP), Hemopexin (HPX), Immunoglobulin kappa constant (IGKC) ve Vitamin D binding protein (GC) gibi proteinler hastalıkla ilişkilendirilmiştir [6]. Ancak hastalığın heterojenliği sebebiyle literatür hastalıkla ilişkili daha fazla moleküler belirteçlere gebedir.

Bu çalışmada Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS) yöntemiyle değerlendirilerek anlamlı farklılık gösteren proteinlerin hastalıkla olası ilişkisi araştırılacaktır. Böylece bulunabilecek olası biyobelirteçler ile bu proteinlerdeki değişimler gözlenerek OKB'nin tanısında yeni biyobelirteçlerin bulunması yönünde katkı sağlayabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.1.1 OKB tanımı

Obsesif Kompulsif bozukluk (OKB); obsesyon ve kompulsiyonlar ile karakterize bir psikiyatrik bozukluktur. Obsesyonlar; zihinsel içerikte yoğun olan, tekrarlayan düşünce, dürtü ya da tasarımlardır. Kompulsiyonlar ise; bireyin obsesyonlarına yanıt olarak belirli kurallara göre gerçekleştirmek zorunda hissettiği, yararlı ya da uygun olmadığını fark edebildiği, tekrar tekrar yapılan mental ya da davranışsal eylemlerdir [1].

Latince’de ele geçirilmek, kuşatılmak anlamına gelen “obsidere” kelimesinden türeyen obsesyon, kişinin zihnine gelen düşünceleri, dürtüleri ya da tasarımları uzaklaştıramamasıdır. Kompulsiyonlar ise “compellere” kelimesinden türemiştir ve “köşeye sıkışmış, zorlanmış” anlamlarına gelmektedir [11].

OKB; obsesyon ve kompulsiyonların görüldüğü genellikle süregelen, kimi zaman da dönemsel gidiş gösteren, bireyin birçok alanda işlevselliğini belirgin biçimde etkileyen ruhsal bir hastalıktır [1]. Birey, obsesyon ve kompulsiyonlara çok fazla zaman ayırır ve mesleki, akademik, sosyal ve günlük işlevselliği belirgin şekilde etkilenir [2].

Hastalar obsesyonları “takıntı, evham, vesvese” olarak tanımlamaktadırlar [12]. Hastalar, obsesyonlarının mantıksız ya da anlamı olmadığını düşünmemektedirler. Bu nedenle obsesyonlara gösterilen direnç değişken olabilmektedir [13]. Kompulsiyonlar ise obsesyonların oluşturduğu anksiyeteyi azaltmak için yapılan yineleyici davranışlar olsa da bu davranışların kişinin günlük yaşamında uzun zaman alması ve daha fazla çaba gerektirmesi anksiyete oluşmasına neden olabilmektedir. Ayrıca kişinin kompulsif davranışlarını tekrarlamamaya çalışması da anksiyete oluşmasına sebebiyet verebilir [14].

OKB, DSM-IV-TR’de anksiyete bozuklukları içerisinde yer almaktaydı [15]. Obsesyonların sonucu anksiyete oluşması ve bunun kompulsiyonlarla giderilme çabası sebebiyle bu sınıflamada yer almaktaydı. Ancak DSM-V’te bu sınıflamadan

çıkarılarak “Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar” adı altında yeni bir başlık altında sınıflandırılmıştır [16].

2.1.2 OKB tarihçesi

Psikiyatri tarihinin ilk hastalıklarından biri olan OKB, milattan önce 2. yüzyıldan kalma eski Babil yazıtlarında sandalye, yatak, masa ve yanan kandilden korkan; şehre, yola, tapınaklara girmekten veya uzaklaşmaktan korkmasının nedenini bilmeyen ve çare arayan kişilerden bahsedilmiştir [17]. Obsesif kompulsif belirtilerin varlığına bir de çok eski din kitaplarında davranış örneklerine rastlandığı görülmüştür [16]. Edebiyat eserlerine bakıldığında da Shakespeare’in Lady Machbeth karakterinde Machbet’in eşini öldürdükten sonra yaşadığı suçluluk duygusunu ve buna bağlı olarak ellerini sürekli yıkaması ve ellerinin temiz olmadığı düşüncesini zihninden çıkaramadığı görülmektedir [18,19]. Orta çağın sona ermesiyle 19. yüzyılın başlarından itibaren ruhsal hastalıkların tanınması ve araştırılmaya başlanmasıyla obsesif kompulsif belirtiler için bilimsel tıbbi açıklamalar yapılmaya başlanmıştır. Obsesyonlar, tıp tarihinde ilk defa 1838 senesinde Jean Dominique Esquirol tarafından “Mental Hastalıklar” adlı yapıtında incelenmiş ve tanımlanmıştır. Burada obsesyonları, zihinsel durumu normal kişilerin istemsiz, engel olunamaz dürtüsel aktivitesi olarak tanımlamıştır. Yani OKB belirtilerini “dürtü monomanisi” olarak tanımlaması sayesinde literatüre yeni bir pencere açmıştır [20]. O tarihten yirminci yüzyılın başına kadar bu hastalık depresyonun bir parçası olarak ele alınmıştır [21].

1866 senesinde ise Benedique Augustin Morel, farklı bir tanımlama getirmiş ve bu hastalığı vejetatif sinir sisteminin karışık bir görünümü olarak açıklamıştır. Bununla beraber bu durumu “Delire Emotif” olarak adlandırıp psikozdan çok nevroz içinde değerlendirmiştir. Böylelikle ilk kez içgörü kavramı devreye girmiştir [20].

Carl Frederich Westphal’te, obsesyonun kişinin isteğinin dışında ortaya çıkan, benliğe yabancı olan düşünceler olduğunu söylemiştir. Pierre Janet 1900’lü yılların başında “psikastenî” yani saplantılı-takıntılı düşünceler (obsesyon), ataklar-tepkiler (kompulsiyon) ve fobiler üçlüsü olarak ruhsal zayıflık çerçevesi içinde ele almıştır [22,23].

Freud ise obsesyonların kaynağının cinsel ve agresif dürtülerden meydana geldiğini belirtmiştir. Bu dürtülerin sonucunda oluşan anksiyetenin karşıt tepki oluşturma ve regresyon gibi savunma mekanizmaları ile giderilmeye çalışıldığını ileri sürmüştür [24,25]

Obsesif Kompulsif belirtiler resmi olarak ilk kez 1952 senesinde DSM-I ile Obsesif-Kompulsif Reaksiyon adıyla tanımlanmıştır [12, 26, 27]. Bu tanımlamada biçim, içerik ve süre hakkında detaylı bir tanımlama yapılmamıştır [27]. 1968 senesinde DSM-II’de ise Obsesif-Kompulsif Nevroz tanımlaması yapılmıştır [12, 26]. Öte yandan DSM-III’de Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB) olarak söz edilerek obsesif kompulsif belirtilerin güncel fenomenolojik bakış açısına en yakın tanımlama ilk kez yapılmıştır [28]. DSM-III ile DSM-IV arasında belirgin bir değişiklik olmamıştır.

DSM-IV-TR’de OKB, anksiyete bozuklukları içerisindeydi [15]. Obsesyonların anksiyeteyi ortaya çıkarması, buna bağlı olarak meydana gelen anksiyetenin kompulsiyonlarla giderilme çabası da bu sınıflamayı doğrulamaktaydı. Ancak DSM-V’te OKB, anksiyete bozuklukları sınıflandırılmasından çıkarıldı. Yeni bir başlık olan “Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar” başlığı altında sınıflandırıldı [16].

2.1.3 OKB epidemiyolojisi

OKB için frekans ve yaygınlık oranı belirtmek oldukça zordur. Çünkü hastalar, obsesyonlarının anlamsız ya da mantık dışı olduğunu düşünmemektedirler. Bu sebeple 1980’li yıllara kadar da OKB’nin genel toplumdaki yaygınlık oranının da %0.05 olduğu düşünülmekteydi [29]. Ancak sonraki senelerde yapılan çalışmalarda OKB’nin, bütün coğrafi bölgelerde sık görülen ve aslında tedaviye iyi yanıt verdiği saptanan bir bozukluk olduğu kayıtlara geçmiştir [30].

Ülkemizde 1999 senesinde yapılan Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışmasında bir yıllık OKB yaygınlık oranı %0.5 olarak saptanmıştır. Bu yaygınlık oranı erkeklerde %0.2, kadınlarda ise %0.6 olarak bulunmuştur [31]. Çilli ve ark. Konya’da 2004 yılında 1 yıllık OKB sıklığına dair yaptıkları çalışmada da DSM-IV kriterlerine göre değerlendirdiklerinde bu sıklık %3 ancak ICD-10 kriterlerine göre değerlendirildiğinde ise sıklık %2.2 olarak saptanmıştır [32]. Gültekin ve ark. Sivas’ta 2009 senesinde 462 denekle birlikte yapılan araştırmada ise OKB sıklık oranı %3.2 olarak bulunmuştur [33]. Selvi ve ark. ise 2010’da yaptıkları araştırmada OKB’nin yaşam boyu sıklık oranını %2.5-%6.2 civarında; 1 senelik OKS prevalansını ise %0.5-%5.6 arasında saptamıştır [34]. Günümüzde yaşam boyu OKB sıklık oranı güncel yayınlara göre %2-%3 oranında saptanmıştır [35].

Psikiyatrik hastalıklar içerisinde OKB, fobiler, madde ve alkol kullanım bozuklukları, majör depresyondan sonra en çok görülen dördüncü sırada bozukluktur. OKB’nin

görülme sıklığı neredeyse diabetes mellitus ve astımın görülme sıklığı ile eşdeğerdir [36].

OKB'nin yaklaşık olarak başlangıç yaşı 21 yaş olup erkeklerde ortalama olarak başlangıç yaşı 19 iken kadınlarda başlangıç yaşı ortalama olarak 22'dir. Hastaların %65'inde 25 yaş öncesi; %15'inde ise 35 yaşından sonra OKB'nin başladığı görülmüştür [37]. Ancak hastaların neredeyse yarısında OKB belirtilerinin çocukluk çağında veya ergenlik döneminde başladığı görülmektedir. Çocukluk çağında OKB belirtilerine erkeklerde kızlara göre daha sık rastlanırken yaş ilerlediğinde ise bu oranların eşdeğer olduğu bulunmuştur [38]. Bunun nedeninin ise erkek çocuklarda kız çocuklara oranla daha erken yaşta başlaması olduğu düşünülmüştür [39].

OKB'nin toplum temelli yaygınlık oranı çalışmalarında; kadınlarda OKB sıklığı daha fazla saptanırken klinik çalışmalarda ise bu oran kadın ve erkeklerde benzeri değerlerde saptanmıştır [40]. OKB belirtilerinin erkek hastaların işlevselliğini daha fazla etkilediğinden tedavi arayışının artmasına sebebiyet verdiği ve bunun da sonucu olarak belirtilmiş olan farkın oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir [41].

2.1.4 OKB etiyojisi

OKB, heterojen yapıya sahip ruhsal bir bozukluktur. Bu nedenle hastalığın etiyojisi psikiyatrideki gelişmelere rağmen henüz tam olarak anlaşılmış durumda değildir. Genetik, psikolojik, nörobiyolojik ve çevresel etmenlerin ortak etkisinin olduğu düşünülmektedir. Nörobiyolojik etmenler arasında nörokimyasal, nöroanatomik, nöroimmunolojik, nörofizyolojik faktörler; psikolojik etmenler arasında ise, psikoanalitik, bilişsel ve davranışsal görüşlere dair hipotezler bulunmuştur [42,43].

2.1.4.1 Genetik faktörler

OKB ile ilgili genetik çalışmalar; aile ve ikiz çalışmalarını, yakın zamanda moleküler genetik çalışmalarını, bağlantı (linkage) genleri, aday gen ve segregasyon çalışmalarını içermektedir. OKB tanısı almış çocukların ailelerinde OKB tanı sıklığının %20-%25 oranında yani kontrol grubuna göre ortalama olarak 5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır [37]. Bu oran OKB tanısı almış yetişkinlerin birinci derece akrabalarına kıyasla OKB tanısı almış çocukların birinci dereceden akrabalarına göre daha düşük bulunmuştur [44]. OKB geçişinde genetik faktörler çocuklarda %45-%65 oranında, yetişkinlerde ise %27-%47 oranında etkisi olduğu tahmin edilmektedir [45].

OKB’de ikiz çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, monozigot ikizlerde, dizigot ikizlere oranla eş hastalanma oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur [46]. 1936-1990 seneleri arasında yapılan 14 ikiz çalışmasından elde edilen 80 monozigot ikizlerinin eş hastalanma oranı %67.5, dizigot ikizlerin eş hastalanma oranı ise %31 olarak bulunmuştur [47].

2005 yılına kadar yapılmış olan ikiz çalışmaları, örneklem ve yöntem olarak yetersiz bulunmuştur. 2007 yılında Bolton ve ark. yaptığı çalışma ise örneklem ve yöntem sayısı açısından uygun olmakla beraber önceki çalışmalarla tutarlı sonuçlar elde edilmiştir [48]. Öte yandan OKB’de ikiz çalışmalarını inceleyen metaanalize bakıldığında, %40 genetik varyans ve %51 paylaşılmayan çevresel faktörler, OKB fenotipinin oluşmasında rol oynadığını göstermiştir [49]. Paylaşılan çevresel faktörler, OKB varyansında ikiz çiftlerde katkısının az olması araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür.

Bununla beraber serotonin geri alım inhibitörlerinin obsesif kompulsif semptomlar üzerindeki etkisi [SSGI] ve mCPP (metaklorofenilpiperazin) maddesinin obsesif kompulsif semptomlara sebep olması serotonerjik yolaklarda işlev bozukluğu olabileceğine işaret etmektedir [37]. 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1D} reseptörlerini kodlayan genler ile serotonin taşıyıcı geni promoter bölgesindeki polimorfizmde OKB ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [47]. OKB’nin genetik tarafı ile muhtemel ilişkileri inceleyen aday yapılar; dopamin taşıyıcı geni ve D4 geni ile ilişkili araştırmalarla beraber Gama Amino Bütirik Asit (GABA), katekol-o-metil transferaz (COMT), glutamat, BDNF ve opioid sistemdir [47,50,51,52].

2.1.4.2 Nörobiyolojik faktörler

2.1.4.2.1 Nöroanatomi

Obsesif kompulsif semptomları açıklamak için günümüze kadar birçok nöroanatomik modeller önerilmiştir. Bu modellerden en çok bazal ganglionlar, medial talamus, prefrontal korteks (orbitofrontal ve singulat korteks), limbik alan ve bu alanları bağlayan döngülerdeki işlev bozukluklarından bahsedilmiştir [53].

Bu modeller içinde en fazla ilgi gören modele göre; prefrontal korteks (PFK) - bazal ganglionlar - talamus döngüsünde yer alan bir ögenin işlevinde bozulma olmasının sonucu olarak OKB semptomlarının ortaya çıktığı görülmektedir [54].

Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal (KSTK) devresinin; subkortikal ve frontokortikal alanları işlevsel olarak bağlayan çok fazla paralel döngüden oluştuğundan ve birçok motor ve bilişsel görevlerde yer aldığı düşünülmektedir [55, 56].

OKB nöroanatomisini açıklamaya yarayan bir diğer model ise; KSTK devresinde bulunan iki devreden biri olan ve talamusta aktifleşmeye neden olan doğrudan yolun dolaylı yola göre aktifleşmesi sonucunda orbitofrontal-subkortikal hiperaktivite olduğu söylenmektedir [57]. İşlevsel görüntüleme çalışmalarında lateral ve medial orbitofrontal kortekste (OFK) artan anormal aktivasyon görülmektedir [58, 59]. Aynı zamanda birçok çalışmada çift yönlü olarak kaudat çekirdeğin başındaki hiperaktiviteden söz edilmektedir [58, 60, 61]. Öte yandan yapılan çalışmalar ön singulat korteksinde (ÖSK) OKB'nin patofizyolojisinde etkili olduğunu göstermektedir [57].

Özetle, OKB tanısı almış kişilerde doğrudan yolağın hiperaktivasyonu; OFK, anterior singulat korteks, dorsomedial talamus, ventromedial kaudat alanda aktivitede artış göstermektedir. Bunun sonucunda, OKB'li kişilerde düzen, temizlik, şiddet, cinsellik ve tehlike gibi konularda kaygı yaşamalarına ve bu konulara dikkat etmelerine neden olmaktadır. Obsesyonlar, OFK'nın hiperaktivitesi ile açıklanmaktadır. Kompulsiyonlar ise striatumda oluşan etkisizliği gidermeye dair yapılan yineleyici hareketler olarak açıklanmaktadır [57].

2.1.4.2.2 Nöroimmunoloji

Günümüzde OKB'nin patofizyolojisinde, immün mekanizmaların doğrudan ilişkili olabileceğiyle ilgili bazı kanıtlar görülmektedir. İlk olarak Sydenham Koresi olan çocuklarda, nörolojik belirtiler başlamadan önce obsesif kompulsif semptomların başladığı bulunmuştur. OKB semptomlarının da steroid veya antibakteriyel tedavi yöntemleriyle azalması, OKB ve immünoloji arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir [57, 62]. Bununla benzer biçimde, grup A streptokok (GAS) salgını ile tik bozukluklarının görülme oranının birbiriyle çakıştığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır [63]. Obsesif kompulsif semptomların oluşmasına sebep olan ve otoimmün bir tepkimeye neden olmasını düşündüren; A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonuna dair oluşan antikorların bazal ganglionlarda mevcut olan doku antijenleriyle etkileşime girip kortikostriatal devrede kesinti oluşmasından dolayı olduğu düşünülmektedir [64].

OKB ve tiklerin çocuklukta artan GAS ile ilgili olabileceğini ileri süren Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüleri “streptokok ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk” yani nöroimmünetenin, monoklonal antikorların belirlediği (PANDAS) kavramını ortaya koymuştur [66]. Bununla beraber bu tabloya benzer son dönemde önerilen yeni gruplardan PANS (Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom) ve CANS (Çocukluk Çağı Akut Nöropsikiyatri Sendrom) için belirleyici olabileceği de eklenmiştir [66, 67]. Mataix-Cols ve ark. 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada, çocuklarda OKB ve tik ile ilişkili otoimmün süreçlerin ailesel bağıntısı olduğunu saptamış ve antikorların plasental geçişi ile ortaya çıkan anne ilişkili faktörün etkisinden bahsetmiştir [68]. Literatürde de OKB tanısı almış kişilerde plazma ve BOS TNF- α and IL-6 ve IL-1 β sitokin seviyelerinde farklılıklar bildirilmiştir [69]. OKB patofizyolojisi için bu bulgular immünolojik ekliptik hipotezine destek olmaktadır. Bununla beraber farklı OKB semptomlarının farklı immün mekanizmalar ile bağlantısı henüz kesin değildir [70].

2.1.4.2.3 Nörokimyasal

a) Serotonin Hipotezi: Serotonin (5-HT), beyinde birçok alanda yoğun olarak bulunmaktadır ve çok fazla işlevi de etkilemektedir. Serotonerjik nöronlar, duygudurumu regüle ederek sosyal davranışı ve stresle başa çıkmayı kolaylaştırmaktadır.

OKB etiolojisinde “serotonin hipotezi” için ilk görüşler, serotonin geri alımını inhibe eden ilaçların antiobsesyonel faaliyetlerinin görülmesiyle ilaç gözlemlerine dayanarak ortaya atılmıştır [71]. OKB tanısı almış kişilerde Seçici Serotonin Geri Alım (SSGİ) faaliyeti serotonin hipotezine önem arz edecek bir hız kazandırsa da OKB’nin etiolojisinin altında yatan birincil sebebin serotonin açığının olduğunu gösteren çok az bulgu bulunmaktadır [72]. Leonard ve ark., klomipramin ve fluoksetini sadece noradrenalin geri alımını inhibe eden desipramin ile kıyaslamış ve desipraminin etkisini plasebodan farkının olmadığını; bununla beraber antiobsesyonel etki için serotonerjik aktivitenin gerekli olduğunu göstermişlerdir [73]. Aynı zamanda, OKB tanısı almış kişilerin tedaviye yanıtı ile serotonerjik transmisyonun azalması durumunun ilişkili olduğu saptanmıştır [74].

OKB tanısı almış kişilerin BOS’unda serotonin ve serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeylerindeki farklılıklar, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Klomipramin tedavisinden sonra beyin omurilik 5-

HIAA düzeylerinde azalmanın olduğunu ve bununla beraber serotoninin, OKB'nin patogenezinde rolü olduğu görüşünü de desteklemiştir [75, 77]. Hayvan modellerine bakıldığında ise; 5-HT_{2C} reseptörleri silinmiş farelerde kompulsif tepkilerin arttığı, oral yoldan da serotonin agonisti olan sumatriptan ve mCPP uygulandığında, OKB belirtilerinin arttığını ve nöroendokrin bir cevaba neden olduğu bulunmuştur. Bunun sonucunda ise bu artışın serotonin geri alım inhibitörleri ile önüne geçtiği saptanmıştır [78, 79].

Tüm bunlara bakıldığında, OKB'de serotonin rolü bakımından serotonerjik sistemin aşırı bir aktivasyonu veya çok düşük bir aktivasyondan bahsetmek olanaklı değildir. OKB'nin tüm nörokimyası serotonerjik sistemlerde düzensizlik ile açıklanamamaktadır. OKB'de serotonerjik sistem diğer disotomik nörotransmitter sistemlerini regüle edici veya kompensasyon edici rolü olduğu düşünülmektedir [80].

b) Dopamin Hipotezi: Dopamin bazal ganglionlarda sık olarak bulunmaktadır bu yüzden OKB semptomlarının artması ile bazal ganglion ilişkili patolojilerde dopamin önemli rol oynamaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında, dopamin ve serotonin sistemlerinin deney hayvanlarında anksiyete ve aşırı kendini temizleme davranışı gözlenmiştir [81,82]. Klinik öncesi çalışmalarda da deneklerde, OKB'ye ilişkin tiklerin artmasının sebebi dopamin agonistlerinin stereotipik davranışlara neden olması olarak gözlenmiştir [83]. Ancak OKB ile ilişkili bozukluklardan Tourette Sendromunun sağaltımında dopamin antagonistlerinin kullanılması ve tedaviye dirençli OKB tanısı almış kişilerde yarar sağlaması dopamin D₂ reseptör blokajının terapötik bir yanının olabileceğini desteklemiştir [84].

Yapılan çalışmalarda obsesif kompulsif semptomları kötüleştiren; 5-HT_{2A} antagonizmasında dopaminerjik nöronlarda ateşleme hızının artmasıdır. Obsesif kompulsif semptomların azalmasını etkileyen de D₂ reseptör antagonizmasıyla dopaminerjik nöronların inhibisyonudur [85]. Ayrıca prefrontal korteks ile amigdala arasındaki ilişkiyi regüle etmede dopamin, obsesif kompulsif semptomlara aracılık ettiği düşünülmektedir [86].

Tüm bunlar değerlendirildiğinde, artan dopamin transmisyonu OKB için olası mekanizmalardan olduğu ve frontostriatal devrelerin dopaminerjik modülasyonunun önemli bir yeri olduğu görülmektedir.

c) Glutamat Hipotezi: Merkezi sinir sisteminin hem patofizyolojinde hem de fizyolojisinde önemli bir role sahip olan glutamat, beyin ve medulla spinaliste yaygın olarak bulunan eksitatör bir nörotransmitterdir. İyonotropik ve metabotropik olarak

ikiye ayrılır. Glutamat nörotransmisyonu, hipokampüste nöronal plastiside önemli bir yerde bulunmaktadır. Bununla beraber strese cevap, merkezi sinir sisteminde glutaminerjik yollarda düzenlenmiş olur [87]. Kortikostriatal nöronlarla kaudat çekirdekte serotoninin salınımını azaltan glutamat, aynı zamanda serotonerjik nöronlarda glutamaterjik transmisyonu etkiler [88].

OKB tanısı almış kişilerde kortiko-striato-talamik-kortikal yollarda glutamat ve ilişkili moleküllerin düzeyini araştıran manyetik rezonan spektroskopisi (MRS) araştırmalarında glutamat düzensizliğinin olduğuna dair bulgular bulunmaktadır [89]. Yapılan bir araştırmada, 21 OKB hastası ve 18 sağlıklı kişinin BOS'ta glutamat düzeyleri karşılaştırılmış ve sonucunda da OKB hastalarında glutamat düzeyinde anlamlı bir şekilde artış saptanmıştır [90].

Araştırmalarda, glutamaterjik genlerdeki (SLC1A1 ve GRIN2B vs.) varyantlar OKB ile ilişkilendirilmiş olup OKB'deki genom boyu ilişkilendirme çalışmalarının metaanalizi GRID2 ve DLGAP1 gibi birkaç glutamaterjik sistem genini ortaya koymuştur [91, 92]. SLC1A1'den (glutamat taşıyıcı) yoksun farelerin, oksidatif stresin etkilerine karşı duyarlılığı artmış ve bu farelerde çok fazla kendini temizleme davranışları gözlemlenmiştir [93]. Benzer diğer çalışmalarda, farelerde fluoksetin tedavisi ile OKB'ye benzer davranışların azaldığı gözlenmiştir ve burada glutamat reseptör transmisyonu ve ekspresyonunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

Yapılan bu araştırmalar serotonin ve glutamat sistemleri arasındaki ilişkinin güçlü bir ilişki olduğunu doğrulamaktadır [94-97]. SPECT MRG görüntüleme çalışmalarında striatal glutamat konsantrasyonunun arttığı ve bu artışında serotonerjik ilaçlarla normale döndüğü görülmektedir [97, 98].

OKB'nin tedavisinde daha net olarak glutamaterjik bir ajan kesinleştirilmemiş olsa bile, memantin, riluzol, D-sikloserin ve N-asetilsistein gibi glutamaterjik sistemde etkili olan ajanların, hastalığın tedavisinde faydalı olduğunu gösteren vakaların olması glutamatın rolünün olduğu hipotezini desteklemektedir [89].

2.1.4.3 Psikolojik faktörler

2.1.4.3.1 Psikoanalitik kuram

Obsesyon ve kompulsyonların tanımlanması, Freud'tan önce olsa bile OKB'nin ilk bilimsel hipotezlerini on dokuzuncu yüzyılın sonlarında Sigmund Freud ortaya koymuştur [90]. Freud, bu durumu obsesyonel nöroz olarak ele almıştır. Obsesyonel

nörozun, histeriye benzer şekilde kişinin ödipal dönem isteklerinin bastırılması sonucu ortaya çıktığı ve hastanın ödipal dönem çatışmalar ile baş edemediğinden dolayı duymuş olduğu anksiyete sonucu daha önceki bir psikoseksüel gelişim dönemine -anal sadistik döneme- gerilemiş olduğu kabul edilir [100].

Anal sadistik döneme saplanmayı kolaylaştıran etmenlerden biri, anal dönemde yaşanan güçlüklerdir. Özellikle de tuvalet eğitimi esnasında yaşanan güçlüklerdir. Tuvalet eğitimi, çevrenin beklentileri ile çocuğun dürtü doyumunu geride bırakmasının veya ondan vazgeçmesinin sınanacağı bir durumdur. Bakıldığında, anal karakter özelliklerinin oluşmasının altında yatan sebeplerden biri de tuvalet eğitimi esnasında yaşanan çatışmalardır [101].

Anal dönemde ayrılma ve bireyselleşme hız kazanır. Çocukta kontrol edilme algısı, annenin tuvalet eğitimi sırasındaki tutumu ile şekillenmektedir. Anal döneme saplanmanın sonucu olarak anal dönemin özellikleri olan kararsızlık, inatçılık, titizlik, ambivalans ve büyüsel düşünce ortaya çıkmaktadır [102].

Özetle, kişi ödipal çalışmaların bulunduğu fallik dönemde, baş edemediği kaygıya tepki olarak regresyon yaşamaktadır. Bundan ötürü psikolojik gelişiminin bir alt dönemine ait karakteristik özellikleri ise kendi kişiliğinin belirginleşmesini sağlayacaktır. Yani, fallik dönemde deneyimlenen kaygıların Obsesif Kompulsif Bozukluğun gerçekleşmesinde rol oynadığı düşünülmektedir [103].

2.1.4.3.2 Davranışçı kuram

Mowrer'in "İki Aşamalı Öğrenme" kuramı OKB'nin oluşumunu ve sürmesini açıklamada yeri önemlidir. Birinci aşamada, klasik koşullama aracılığıyla girici düşünceler, tasarımlar ve verilen tepkiler anksiyete ile ilişkili duruma gelmektedir. Beraberinde ise anksiyete düzeyinde artma izlenmektedir. İkinci aşamada ise, edimsel koşullanma aracılığıyla kişi, anksiyete oluşturan obsesyonel düşüncelerden kaçınma cevaplarını yani kompulsif davranışlar oluşturmakta ve anksiyete düzeyinin azalması da bu cevapları pekiştirmektedir [104]. Başka bir ifadeyle, obsesyonları anksiyeteye neden olan koşullu cevaplar olarak değerlendirirken, kompulsiyonları ise anksiyeteyi ortadan kaldırmak amacıyla öğrenilen ve anksiyetenin gerilemesiyle de pekiştirilen eylemler olarak değerlendirir [105]. Kişinin, anksiyetesini azaltmak için başvurduğu kompulsif davranışlar onun işlevselliğini etkilemektedir. Bu yüzden aşılması zor bir kısır döngü oluşmaktadır.

Clark (2004), obsesyonları takiben anksiyetenin, kompulsiyonların sergilenmesiyle hafiflemesi döngüsünün kısa süreli olduğuna dikkat çekmiştir. Birçok kişide bu rahatlama kısa sürelidir. Obsesyonlar ile anksiyetenin ortaya çıkması ve bunu kompulsiyonların izlemesi döngüsü tekrarlanmaktadır [106]. Bununla beraber bu kuram, davranışçı terapi yaklaşımı olan maruz bırakma ve tepki önleme davranışçı tedavi tekniklerinin temelini oluşturmuştur [107].

2.1.4.3.3 Bilişsel (kognitif) kuram

Salkovskis (1985), ilk defa obsesyonların normal intruziv düşüncelerle başladığını ve bu düşüncelerin obsesyonlardan farkının, obsesyonların oluşum sürecindeki kontrol edilemezlik ve hatalı inançların olduğunu belirtmiştir [108].

İntuziv düşünceler içsel veya dışsal uyarılarla tetiklenebilir. Kişi bu uyarıları tehlikeli olarak yorumlar. Ardından kişi kendisini sorumlu olarak tutar ve bunun sonucunda obsesyonlar oluşur. Kompulsiyonlar ise obsesyonların oluşturduğu stresi kısa süreli de olsa ortadan kaldırır. Bir de kişi, tekrarlayıcı davranışları yapmaya devam ettiği için obsesyonel düşüncenin gerçeğe uymadığını fark edememektedir [109].

Salkovskis, kişiyi zorlayan düşünceler sadece kişide sorumluluk duygusunu hareketlendiriyorsa, OKB tablosunun oluştuğunu gösteren ‘Abartılmış Sorumluluk Modeli’nde göstermiştir [110]. Bunun sonucunda modele göre; OKB tanısı almış kişiler girici düşünceleri bir zararın işareti olarak görürler ve bu durumu önlemek amacıyla abartılı bir sorumluluk duygusu hissederler [108].

Rachmann (1998), kişinin istemsiz düşüncelerine, tasarımlarına veya dürtülerine bireysel bir önem verilmesi ve bunun sonuçlarının hatalı bir şekilde yorumlanmasının obsesyonları oluşturduğunu gösterdiği ‘Girici Düşüncelerin Hatalı Yorumlanması Modeli’nde belirtmiştir. Bu modelin açıklanmasına bir örnek verilecek olursa, kişi sevdiğine zarar vermektan korkmakta ve buna bağılı olarak keskin bir obje gördüğünde tedirginliğı artabilmektedir. Kişi, ‘Bu kadar kaygılı olmam benim tehlikeli olduğumu gösterir.’ diye düşünebilir. Bu yüzden keskin olan objelerden uzak durabilir. Bu durumlardan uzak kalmaya çalışan kişinin anksiyete düzeyi azalır ama bu azalmanın sonucunda da rahatlama gelir. Ancak gelen rahatlama kısa sürelidir. Kişinin inancı aynı kaldığı için hatalı yorumlamalar ve obsesyonlar tekrar oluşur. Bu yüzden bu kısır döngü devam eder [42].

Clark (2004), 'Bilişsel Kontrol Modeli'ne göre kişilerin sadece obsesyonu değil, beraberinde zihinsel kontrol çabalarını da hatalı yorumladıklarını belirtmiştir. Ayrıca Clark, sorumluluk duygusunun obsesyonların kalıcı olmasında önemli olduğunu ama her OKB alt tipi içinde geçerli olamayabileceği de belirtmiştir [106].

Clark'a göre ilk olarak kişi, birincil değerlendirmede, obsesyonu tehdit edici ve kendiliğine yabancı olarak algılar. Buna bağlı olarak zihninden bu düşüncüyü uzaklaştırmak için uğraşa girer. İkincil değerlendirme sürecinde ise kişi, bu zihinsel kontrole dair değerlendirmeler yapmaktadır. Yani kişi, zihni üzerinde kontrol sağlayamazsa kötü sonuçlanan bir davranışın ortaya çıkacağı veya bu durumun kendi güçsüzlüğünden dolayı ortaya çıktığını düşünmektedir. Bunun sonucunda kişinin kontrol uğraşları daha da artmakta ve kısır döngü biçiminde obsesyonları ve ritüelleri sürmektedir [111].

2.1.4.4 Çevresel faktörler

Doğum komplikasyonları gibi olumsuz perinatal olaylar, travmatik veya stresli yaşam olayları gibi çevresel faktörler OKB için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Ancak OKB ve çevre arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır [112].

2.1.5 OKB'un klinik görünümü

Obsesyon ve kompulsiyon semptomlarının kişiden kişiye değişkenlik gösteren birçok farklı boyutunun olduğu varsayılmaktadır. Örneğin; dini, saldırganlık/zarar verme, somatik, cinsel, kirlenme/bulaşma, patolojik şüphe/kuşku, simetri/düzen, büyüsel düşünce ve batıl inanç, biriktirme obsesyonları ve kontrol etme, yıkama/temizleme, tekrarlama, sayma, sorma-anlatma, simetri/düzen, biriktirme kompulsiyonları görülebilmektedir. Klinik gözlemlerde bu semptomların kişilerde birden fazla bir arada görülebileceği gibi yer değiştirdiği de görülebilmektedir. Yani bir kişide saldırganlık obsesyonu varken bunun yerine temizlik veya cinsel obsesyon gibi farklı bir obsesyon türü gelebilmektedir [113].

En fazla görülen obsesyon türü, %45 sıklık oranıyla kirlenme/bulaşma obsesyonlarıdır. Kir, meni, idrar, dışkı, mikrop, ter ve benzerlerinin ona bulaşacağını, kendisinin de devamlı kirlendiği düşüncesi ile kişinin anksiyete düzeyi yükselmektedir [114]. Bununla beraber kişi, temizleme ihtiyacı duymaktadır. Temizleme/yıkama kompulsiyonu ile anksiyetesini gidermeye çalışır [1].

İkinci olarak en sık görülen obsesyon çeşidi patolojik şüphe/kuşku obsesyonudur. Bu obsesyon türünde kişi bir eylemi yapıp yapamadığından emin olamamaktadır [1]. Örneğin; kişi ütüyu prizde unuttuğundan, kapıyı kilitletiğinden, fişi çektiğinden, kapıyı kapattığından emin olamamaktadır. Kontrol etme kompulsiyonları bu obsesyona eşlik edebilir. Kişi, kendisine ya da başkalarına zarar verme endişesi yaşadığından suçluluk duygusu yaşayabilmektedir [115].

Simetri, somatik, saldırganlık, cinsel, dinsel obsesyonlarda sıklık sırasına göre görülen diğer obsesyon türleridir.

Simetri/düzen obsesyonlarına sahip kişi, nesnelere veya olayların belli bir düzende yahut konumda olmasını isteyebilmektedirler. Kişi, özel eşyalarının düzenli veya simetrik olmamasından dolayı huzursuzluk hissedebilmektedir. Aynı zamanda günlük işlerinde çok daha fazla vakit harcamasına neden olabilmektedir [116]. Bu obsesyonlara sıralama/düzenleme, sayma, dokunma, hafifçe vurma, yapma-bozma, çizgilere basmadan yürüme gibi kompulsiyonlar eşlik edebilir [117].

Somatik obsesyona sahip kişi, bedensel görünüşüyle ilgili fazla uğraşları veya bir hastalık kapacağına dair düşüncelere sahiptirler. Kişi, görünüşünde bir sorun olup olmadığını kontrol edebilir veya sağlık kurumlarına sık başvuru yapabilir. Bu obsesyonlara kontrol etme ve güvence arama ritüelleri eşlik edebilir [113].

Cinsel obsesyonlar, kişi tarafından utanç verici, kabul edilmesi güç ve istenmeyen cinsel içerikli davranışlarda bulunma kaygısından oluşmaktadır [1]. Birey ebeveyniyle, çocuğuyla ya da kendi cinsiyetinden biriyle cinsel birlikteliğe girdiği düşünce ya da tasarımlara sahip olabilir [113]. Bu obsesyonlara sahip kişilerde sorma-anlatma kompulsiyonları eşlik edebileceği gibi kompulsiyonlarda eşlik etmeyebilir [115].

Dini obsesyonlar ise, tarihsel bakımdan en eski semptom grubudur [118]. Kişide dini açıdan günah olan şeyleri yapmak istemediği halde ona karşı gelemeyeceği korkusu, doğru ve yanlış kavramları ile çok fazla uğraşının olması, dini veya ahlaki değerlere küfretme davranışları görülebilir. Bununla beraber bu obsesyonlara yıkama, yineleme kompulsiyonları eşlik edebilir [119].

Bu obsesyonların dışında uğurlu/uğursuz sayılar, batıl inançlar, bilme-hatırlama ihtiyacı, bir şeyleri kaybetme korkusu vb. obsesyonlarda mevcuttur [120].

2.1.6 OKB'un semptomların çeşitliliği

Ülkemizde 351 kişi ile yapılan bir araştırmada %76'sında bulaşma/kirlenme, %68'inde simetri/düzen, %44'ünde saldırganlık, %26'sında dini, %17'sinde somatik, %16'sında cinsel ve son olarak %16'sında diğer obsesif kompulsif semptomlar olduğu bulunmuştur. Aynı anda birden çok belirti boyutu olduğu OKB tanılı hastalarda görülmektedir [121].

2.1.7 OKB'un semptom boyutları kavramı

Baer, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Belirti Listesini kullanarak yaptığı ilk faktör analizi çalışmasının sonucuna göre üç faktör tanımlamıştır [122]. “Simetri ve biriktirme faktörü”; simetri ve biriktirme obsesyonlarıyla beraber biriktirme, tekrarlama, sıralama ve sayma kompulsiyonları da içermektedir. Bununla beraber “Kirlenme ve temizlenme faktörü” ise, bedensel, biriktirme, kirlenme obsesyonları, kontrol etme ve temizlenme kompulsiyonları içermektedir. Son olarak “Dinsel, cinsel ve saldırganlık” obsesyonlarının olduğu üçüncü faktör pür obsesyonlar olarak belirtilmiştir [123].

Semptom boyutları zaman içinde çok daha stabil olup boyut içinde semptom farklılıkları olabilmekle birlikte hastalık belirtilerine başlangıçta oldukları boyutlardan başka bir boyuttaki belirtilerin eklenmesinin nadir olduğu belirtilmiştir [124].

2.1.8 OKB tanı ölçütleri

2.1.8.1 DSM-5

OKB tanı ölçütleri DSM-5'e göre şu şekildedir [2]:

A. Obsesyonların, kompulsiyonların veya her ikisinin birden de varlığı:

Obsesyonlar (1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Bu bozukluk esnasında kimi zaman istenmeden ve zorla gelen, çoğu kişide anksiyete ya da sıkıntıya sebep olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, dürtüler ya da tasarımlar.
2. Kişi bu düşünceleri, dürtüleri ya da düşlemlerine önem vermemeye yahut bunları bastırmaya çalışır ya da başka bir eylemle nötralize etmeye (etkiszileştirmeye) çalışır.

Kompulsiyonlar (1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Kişinin obsesyonuna tepki olarak ya da katı bir şekilde uygulaması gereken kurallara göre yapmaktan kendisini alıkoyamadığı tekrarlayıcı davranışlar (örneğin; el yıkanması, düzene koyulması, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örneğin; dua edilmesi, sayı sayılması, birtakım kelimeleri sessiz bir şekilde söyleyip durması).
2. Davranışsal ya da zihinsel eylemler, var olan sıkıntıdan kurtulmaya ya da sıkıntıyı azaltmaya ya da korku oluşturan olaydan ya da durumdan korunmaya yöneliktir; fakat bu davranışlar ya da zihinsel eylemler ya nötralize edeceği (etkisizleştireceği) ya da korunulacağı tasarlanan şeylerle gerçekçi bir şekilde bağıntılı değildir ya da açıkça çok aşırı bir düzeydedir.

Not: Küçük çocuklar davranışlarının ya da zihinsel eylemlerinin nedenlerini söyleyemeyebilir.

- B. Obsesyon ya da kompulsiyonlar belirgin bir şekilde kaygıya sebep olur, zamanın boşa harcanmasına yol açar (örneğin; günde 1 saatten daha fazla zamanını alır) ya da kişinin olağan günlük işlerini, mesleki (ya da eğitimle ilgili) işlevselliğini ya da olağan toplumsal etkinliklerini ya da ilişkilerini bozar.
- C. Bu bozukluk, herhangi bir maddenin (örneğin; kötüye kullanılabilen bir ilaç yahut tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da bir başka tıbbi durumun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.
- D. Bu bozukluk, başka bir eksen 1 bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örneğin; yeme bozukluğu olması durumunda yemek konusu üzerine düşünme; trikotillomaninin olması durumunda saç çekme üzerine durma; vücut dismorfik bozukluğunun olması durumunda dış görünüşle çok fazla ilgilenme; madde kullanımı bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerine düşünme; hipokondriyazisin olması durumunda ciddi bir hastalık olduğu şeklinde çok fazla düşünme; bir parafilinin olması durumunda cinsel dürtü yahut cinsel fanteziler üzerine düşünme ya da majör depresif bozukluk olması durumunda suçluluk duygusu üzerine düşünme).

Varsa belirtiniz:

İçgörüsü iyi: Kişi, bu bozukluğun inanışlarının gerçek olmadığını veya gerçek olamayacağını ya da olmayabileceğinin ayrımındadır.

İçgörüsü kötü: Kişi, bu bozukluğun inanışlarının muhtemelen gerçek olduğunu düşünür.

İçgörüsü yok/sanrısız inanışlar: Kişi bu bozukluğun inanışlarının gerçek olduğuna kesin olarak inanmaktadır.

Varsa belirtiniz:

Tikle İlişkili: Kişinin o anda ya da geçmişinde tik bozukluğu öyküsü bulunmaktadır.

2.1.8.2 ICD-10

OKB tanı ölçütleri ICD-10'a göre şu şekildedir [23]: Obsesyonel semptomlar veya kompulsif davranışlar, en az iki hafta (üst üste 2 hafta) süreyle günlerin çoğunda bulunmalı, sıkıntı verici ve gündelik etkinliklerin yapılmasını engelleyecek nitelik ve nicelikte olmalıdır.

Obsesyonel belirtiler aşağıda belirtilen nitelik ve nicelikleri içermelidir:

- A. Bunlar, kişinin dürtüleri ya da düşünceleri olarak değerlendirilir.
- B. Kişi, bu düşünceler yahut hareketlerden en az birine karşı direnç gösteriyor olmalıdır. Artık hastanın karşı koyamadığı başka düşünceler veya hareketler olabilir.
- C. Bu hareketi yerine getirme arzusu haz verici olmamalıdır (sadece gerginlik ya da kaygının giderilmesi söz konusu olmalıdır).
- D. Dürtüler, düşünceler ve tasarımlar rahatsızlık veren bir şekilde yineleyici olmalıdır.

OKB ile ilgili alt başlıklar ICD-10'da aşağıdaki gibidir:

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

F42.1 Kompulsif davranışların (obsesyonel ritüellerin) baskın olduğu tip

F42.2 Obsesyonel düşüncelerin ve davranışların birlikte olduğu tip, karışık tip

F42.8 Başka bir obsesif kompulsif bozukluklar

F42.9 Obsesif Kompulsif bozukluk, tanımlanmamış/belirlenmemiş

2.1.9 OKB'de Eş Tanı

OKB, sıklıkla başka psikiyatrik hastalıklarla da birlikte görülebilmektedir. Hem yapılan klinik çalışmalar hem de yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar komorbidite sıklığının %25-%65 arasında olduğunu belirtmiştir [125]. En çok görülen komorbid psikiyatrik rahatsızlıklar; kaygı, duygudurum, dürtü kontrol, madde kullanım, tik ve diğer OKB ile ilişkili bozuklardır.

Yapılan bir araştırmada, yaşamı süresince kişide en az bir kaygı bozukluğu ile birlikteliğinin oranı %80 olarak bulunmuştur [126]. En yaygın görülen komorbid

kaygı bozuklukları sırayla %48.3 sıklık oranıyla özgül fobi, %33.3 oranıyla yaygın anksiyete bozukluğu, %28.3 oranıyla panik bozukluğu, %26.7 oranıyla sosyal anksiyete bozukluğu olarak saptanmıştır [127].

Yapılan başka bir çalışmada, depresyon, OKB tanısı almış hastaların değerlendirilmesinin yapıldığı anda %30'una, yaşamı süresince ise %70'inde eşlik ettiği bulunmuştur [128].

OKB tanısı almış kişilerde psikotik belirtiler görülebileceği gibi şizofreninin seyrinde de obsesif kompulsif belirtiler görülebilir. Şizofreni hastalarında obsesif kompulsif semptomların (OKS) görülme sıklığı %10-%64; OKB'nin görülme sıklığı ise %5-50 olarak bulunmuştur [129]. Yapılan çalışmalarda, OKB, şizofreni ile %12.2, şizofreniform bozukluk ile %1.3 sıklığında komorbid seyrettiği bulunmuştur [130].

OKB, bipolar bozuklukla birlikte de görülebilmektedir. Bipolar bozukluğun eş tanısının yaşam boyu sıklığı yapılan epidemiyolojik çalışmalarda %7-%21, yapılan klinik çalışmalarda ise bu sıklık %10-%35 arasında bulunmuştur [131].

OKB ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) arasında da bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Gershuny ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, OKB tanısı almış ve tedaviye dirençli kişilerde travmatik yaşantılarını ve TSSB durumunu değerlendirdiklerinde sonuçların %82'sinin travma öyküsünün, %39'dan fazlasının da TSSB tanı kriterlerini karşıladığını bulunmuştur [132]. Bununla beraber Nacasch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, savaş ve terörle ilişkili TSSB tanısı olan kişilerin %41'inin OKB tanısını da aldığını ortaya koymuşlardır [133].

Bazı çalışmalar, OKB tanısı almış kişilerin %63'ünün yaşam boyu suicidal düşüncelerinin olduğunu, %25'inin de en az bir kez suicidal girişimi olduğunu gösterilmiştir. Angelakis ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında, OKB tanısı almış kişilerin suicidal girişim oranlarının %1-%46.3 arasında değiştiğini saptamıştır [134].

OKB ile Tourette sendromu (TS) hastalarında ve hasta yakınlarında her iki hastalıkta zaman içerisinde beraber görülebilir. OKB tanısı alan kişilerde TS yaşam boyu prevalansı %5-%10, TS yaşam boyu OKB prevalansı %30-%40 olarak bulunmuştur [135, 136].

OKB tanısı almış kişilerde kişilik bozuklukları komorbiditesinin ise %40-%60 aralığında değiştiği bulunmuştur. Bununla beraber, C kümesi kişilik bozukluklarının diğer kişilik bozukluklarına kıyasla daha sık görüldüğü saptanmıştır [137].

2.1.10 OKB tedavisi

OKB tedavisinde ya Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSGI) ya da klomipramin ilk tercihtir. Yalnız klomipraminin yan etkisinin daha fazla olması sebebiyle SSGI'lar daha sık tercih edilmekle beraber fayda gören kişilerin en az 1-2 sene kullanması önerilmektedir. Diğer güçlendirme tedavileri ise lityum, valproik asit, buspiron, karbamazepin ve klonazepamdır [138].

Davranışçı psikoterapide, maruz bırakma, kaçınmalarla yüzleştirme; tepki önleme kompulsiyonların oluşmaması hedeflenir. Bu terapi yöntemi OKB'nin tedavisinde etkindir ancak sadece bu yöntem yeterli olamamaktadır [139].

Bilişsel psikoterapide ise, girici düşüncelerle ilgili hatalı inanışlar ve işlevsiz yorumların, daha gerçekçi, daha işlevsel, daha uygun olan alternatifleriyle yer değiştirilmesi hedeflenmektedir. Bu terapi yönteminde hatalı düşünceler belirlenir, girici düşüncelerin kontrolü ile ilgili uğraşlar engellenmeye çalışılır ve uyumu bozan inanışlar üzerine çalışılır [106].

2.2 Proteomiks

Proteomiks ve proteom terimleri 1990'larda Marc Wilkins ve arkadaşlarınca türetilmiştir [140]. Proteomiks, genomik ile biyoloji arasında bağ kuran, biyolojik sıvı, hücre veya dokuların protein profillerinin araştırılmasında kullanılan yeni bir analitik disiplindir. Proteinlerin özgül özellikleri nedeniyle yeni proteinlerin belirlenmesi, post translasyonel modifikasyonların, protein yapısının ve işlevlerinin ortaya çıkarılması, miktarlarının ve olası etkileşimlerin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır [141].

Son yıllarda hızla gelişen teknolojik araçlar, komplike karışımlardaki (biyolojik sıvılar veya dokular) birçok proteinin saptanması, hücresel ve hücre düzeyinin altında oluşan etkileşimlerin karakterizasyonu ve biyolojik reaksiyonlarının araştırılması imkanını sağlamıştır [142,143].

Yapılan Proteomiks araştırmalarında da hücrelerde, vücut sıvılarında ve doku biyopsilerinde protein kökenli teşhis ve prognostik hastalık niteliklerinin tanımlanmasına ve yeni tedavi yöntemlerinin belirlenmesine imkân sağlamaktadır. Öte yandan her bir kişinin proteom yapısının kendine özgü olduğundan dolayı, kişi herhangi bir patolojik durum yaşadığında kişinin proteomunda oluşan değişimlerin analiz edilmesi ve kişiye özgü tedavilerin geliştirilmesinde kilit rol oynamaktadır [144].

Proteomiksin temel amaçları; hastalığın erken tanısı, tedaviye cevaplarının ve risklerin izlenebilmesi için biyobelirteçlerin keşi; klinik sonuçları düzeltebilecek yeni tedavilerin geliştirilebilmesi için protein hedeflerinin saptanabilmesidir [140].

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje no: 11.2019/8) ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.1 Katılımcılar

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran DSM-5 kriterlerine göre ilk kez Obsesif Kompulsif Bozukluk tanısı alan ve henüz ilaç kullanımına başlamamış bununla beraber başka bir ek tanısı olmayan 14 hasta ile 10 sağlıklı kontrol araştırmaya dahil edildi. Araştırmaya katılanlara araştırmanın amacı anlatıldıktan sonra katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onamları alındı.

3.1.1 Olguların seçim ölçütleri

3.1.1.1 Dahil olma ölçütleri

1. DSM-5 kriterlerine göre ilk kez Obsesif Kompulsif Bozukluk tanısı almış olmak
2. OKB tanısı aldıktan sonra ilaç kullanımına başlamamış olmak
3. 18-65 yaş arasında olmak
4. Herhangi bir başka psikiyatrik tanı almamış olmak
5. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeğinden 16-23, 24-31, 32-40 arasında puan almış olmak
6. Okur yazar olmak
7. Çalışma tanımı ve prosedürlerin tam olarak açıklanmasının ardından yazılı onam vermiş olmak

3.2.2.2 Dışlama ölçütleri

1. 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olmak
2. Alkol ve madde bağımlılığı
3. Bilinç kaybının olduğu kafa travması ve diğer nörolojik bozukluklar

4. Herhangi bir başka psikiyatrik hastalığı olmak
5. Okur yazar olmayanlar
6. Gönüllü onam vermeyenler

3.2 Çalışmada Kullanılan Ölçekler

Katılımcılara Sosyo-Demografik Veri Formu, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOCS), Obsesif İnanışlar Ölçeği (OIÖ-44) ve Üst biliş Ölçeği-30 ölçekleri uygulanmıştır.

3.2.1 Sosyodemografik ve klinik veriler formu

Tarafımızca hazırlanan ve hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile ailesinde bilinen bir hastalığın olup olmadığı ve daha önceden herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığı gibi klinik değişkenleri içeren sosyodemografik ve klinik veriler formu tüm katılımcılara uygulandı.

3.2.2 Yale-Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği (Y-BOCS)

Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği, OKB tanısı alan hastalarda obsesif kompulsif belirtilerin hem türünü hem de şiddetini ölçmek amacıyla uygulanan yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Goodman ve ark. tarafından 1989 yılında geliştirilmiştir. 1993 yılında ise Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları ise Karamustafaloğlu ve ark. tarafından yapılmıştır [145].

Ölçek, toplamda 19 maddeden oluşmaktadır ancak ilk 10 madde toplam puanın hesaplanmasında kullanılmaktadır. Yale-Brown Obsesif Kompulsiyon Ölçeğinin puanlanmasında hem obsesyon hem de kompulsiyonlar için beşer madde bulunmakta ve bu maddeler dört puan üzerinden ayrı ayrı hesaplanmaktadır. Obsesyon ve kompulsiyon alt toplam puanları ve ölçeğin sonunda en yüksek 40 puan üzerinden bir puan elde edilmektedir [146].

Çalışmaya OKB tanısı almış hasta grubuna 16-23, 24-31, 32-40 arasında puan almış kişiler, çalışmanın sağlıklı kontrol grubuna ise 0-7 arasında puan almış kişiler dahil edilmiştir. Tablo-1'de Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeğinin puanlarının yorumlanması gösterilmiştir.

Tablo 3.1: Yale-Brown obsesyon kompulsiyon ölçeğinin puanlarının yorumlanması.

Puan	OKB Seviyesi
0-7	Belirti Göstermemiş
8-15	Hafif
16-23	Orta
24-31	Şiddetli
32-40	Aşırı

3.2.3 Obsesif inanışlar ölçeği (OIÖ-44)

Obsesif İnanışlar Ölçeği, obsesif kompulsif semptomlarla ilişkili inançları değerlendiren bir öz değerlendirme ölçeğidir. Bu çalışmada, Obsesif Kompulsif Bilişler Çalışma Grubu tarafından geliştirilen 44 maddelik formu kullanılmıştır. Ülkemizde Murat Boysan ve ark. tarafından bu formun geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır [147].

Ölçek 7’li likert tipi ölçüm yapmaktadır. “Kesinlikle Katılmıyorum” ve “Tamamen Katılıyorum” uçları arasındadır. Ölçeğin “Sorumluluk ve Tehlike”, “Mükemmeliyetçilik ve Kesinlik” ve “Düşüncelerin Kontrolünün Önemszenmesi” olmak üzere 3 alt ölçeği bulunmaktadır [147].

3.2.4 Üst biliş ölçeği-30

Cartwright-Hatton ve Wells (1997) tarafından geliştirilen Üst biliş Ölçeği-30 ölçeği, üst bilişsel modellere göre psikopatolojilerde önemli etkisi olduğu düşünülen üst bilişsel yargılar, inançlar ve süreçleri incelemek için geliştirilmiştir [148]. Ülkemizde geçerlilik, güvenilirlik çalışmalarını ve Türkçe’ye çevrilmesini Tosun ve Irak (2008) gerçekleştirmiştir [149].

Ölçekte 30 madde bulunmaktadır. Her bir madde “(1) Kesinlikle Katılmıyorum” ile “(4) Kesinlikle Katılıyorum” arasındadır. 4’lü likert tipi ölçüm yapmaktadır.

Ölçek olumlu inançlar, bilişsel güven, kontrol edilemezlik ve tehlike, bilişsel farkındalık ve kontrol ihtiyaç olmak üzere 5 alt boyuttan oluşmaktadır.

Ölçekten alınabilecek puanlar ise 30 ile 120 arasında değişmektedir. Testten alınan toplam puanın yükselmesi ise üst bilişsel faaliyetin patolojik tarzda arttığını göstermektedir.

3.3 Moleküler Analizler

3.3.1 Plazma örneklerinin toplanması ve izolasyonu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hemşireler tarafından, ölçekleri tamamlanan katılımcılardan bir kereliğine mahsus olmak üzere EDTA kaplı mor kapaklı kan tüplerine 10 cc 25eripheral kan alımı yapıldı. Alınan bu kanlar, plazma izolasyonu için Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndaki moleküler biyoloji laboratuvarına iletildi. Kanlar, 3500 rpm hızda 10 dakika boyunca +4° koşullarında sentrifürlenerek üst tabaka olan plazma içeren süpernatant temiz mikroependorf tüplere aktarıldı. İzole edilen tüm plazma örnekleri geniş çaplı protein analizi LC-MS/MS based proteomiks çalışmasına kadar -80°de muhafaza edildi.

3.3.2 LC-MS/MS

Tüm plazma örneklerinin toplanmasının ardından proteomiks çalışması için İstanbul Medipol Üniversitesi REMER Proteomiks Birimi'ne soğuk zincirde transfer edildi.

3.3.2.1 Örneklerin hazırlanması

Plazma protein konsantrasyonu, üreticinin protokolüne göre Qubit 3.0 Florometre (Q33216, 19 Invitrogen, Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA, ABD) aracılığıyla belirlendi. Daha önce bildirildiği gibi, üreticinin protokolüne göre triptik peptidler oluşturmak için FASP (Filtre Destekli Numune 21 Hazırlama) Protein Sindirim Kiti (ab270519, Abcam) kullanıldı [150]. Kısaca, triptik peptidler Filtre Destekli Numune Hazırlama Protokolüne (FASP) göre oluşturulmuştur. Toplam 50 µg protein numunesi, 30 kDa'lık bir kesme döndürme kolonunda (cut-off spin column) 6M üre kullanılarak süzüldü. Bu aşamadan sonra numuneler, oda sıcaklığında 20 dakika karanlıkta 10 mM iyodooasetamid ile alkilenmiştir. Daha sonra numuneler, 37 ° C'de MS grade tripsin proteaz (oran 1: 100, 90057, Thermo Scientific) ile gece boyunca inkübe edildi. Ertesi gün, peptitler kolonlardan ayrıştırıldı ve liyofilize edildi. Liyofilizasyon işleminin sonunda, peptitler %0,1 formik asit (1002642510, Merck) içinde süspanse edildi ve 100 ng/µl'ye seyreltilerek LC-MS / MS sistemine enjekte edildi (ACQUITY UPLC M-Class coupled 7 to a SYNAPT G2-Si high definition resolution mass spectrophotometer (Waters)).

3.2.2.2.LC-MS/MS analizi

Tandem kütle spektrometresi analizi ve protein tanımlama ile sıvı kromatografi, daha önce yayınlanmış protokollere benzer şekilde gerçekleştirildi [151, 152]. Örnekler, bir SYNAPT G2-Si yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresine (Waters) bağlanan ACQUITY UPLC M-Class'a yüklendi. Sütunları dengelemek için, mobil fazın %97'si (UHPLC dereceli suda % 0.1 formik asit dahil) kullanıldı ve sütun 55 °C'ye ısıtıldı. Doksan dakikalık gradyan elüsyonu, tuzak (trap) kolonundan, ACQUITY UPLC M-Class Symmetry C18 tutucu kolonundan, (180 µm x 20 mm; 186007496, Waters) analitik 17 kolonuna (ACQUITY UPLC M-Class HSS T3 Kolon, 100Å, 1,8 µm, 75 µm X 250 mm; 186007474, Waters) 0.1 formik asit (h / h) içeren % 4 ila% 40 hipergrade asetonyitril (100029, Merck) gradyanlı 0.400 µl/dak akış hızında peptit ayrımı için uygulandı. 0.7 saniye döngü süresine sahip MS ve MS / MS taramalarının pozitif iyon modları sırayla gerçekleştirildi. 10 volt düşük çarpışma enerjisi ve 30 V yüksek CE olarak ayarlandı. İyon ayrımı için iyon hareketlilik ayrımı (IMS) kullanıldı. Tam IMS döngüsü boyunca bir dalga hızı 1000 m/s'den 55 m/s'ye yükseltildi. Hareketlilik yakalama için serbest bırakma süresi 500 µs olarak belirlendi, tuzak (trap) yüksekliği 15 V olarak ayarlandı. IMS dalga gecikmesi, tuzak bırakıldıktan sonra hareketlilik ayrılması için 1000 µs idi [153]. Herhangi bir öncü iyon ön seçimi olmaksızın, 50-1900 m / z aralığındaki tüm iyonlar, çözünürlük modunda parçalandı. Ek olarak, 100 fmol/µl Glu-1-fibrinopeptide B, 60 saniyelik aralıklarla kilit kütle referansı olarak infüze edildi. Progenesis-QI for proteomics software (Waters) yazılımı, peptidlerin tanımlanması ve kantifikasyonu için kullanıldı. Tam proteinler, en az 2 benzersiz peptit 6 sekansıyla tanımlandı ve ardından proteinlerin ekspresyon oranı hesaplandı.

3.2.2.3 Veri analizi

Bu proteinlerin biyolojik aktivitelerdeki rolünü anlamak için veriler ayrıca analiz edildi. Bu amaçla PANTHER yazılımı (Evrimsel İlişkiler Yoluyla Protein Analizi, <http://pantherdb.org>) kullanıldı. Veriler biyolojik veya fizyolojik aktivitelerdeki rollerine göre sınıflandırıldı.

3.2.2.4 İstatiksel analiz

Grup farklılıkları tek yönlü ANOVA ve ardından Windows için standart yazılım paketi SPSS 18 (Chicago, IL, ABD) kullanılarak LSD testi ile analiz edildi. Tüm değerler

ortalama±standart sapma (S.D) olarak verilmiştir. Progenesis QI yazılımında ölçülen LC-MS/MS verileri bağımsız örnekler t-testi ile değerlendirildi ve OKB hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında 1,4 kat değişiklik anlamlı olarak kabul edildi. P <0.05 düzeyi anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya 14 hasta ve 10 sağlıklı gönüllü olmak üzere 24 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta grubunda kadınların sayısı 5 (%35,7), kontrol grubunda ise 10 (%100) idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p = .001$).

Hasta grubunun yaş ortalaması 30.5 ± 8.63 iken sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 29 ± 7.54 idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p = .327$).

Hasta grubunda katılımcıların 12'si (%85,7), kontrol grubunda katılımcıların 6'sı (%60) evli idi ($p = .151$). Hasta grubunda katılımcıların 11'i (%78,6), kontrol grubunda ise katılımcıların 5'i (%50) üniversite mezunu idi ($p = .281$).

Hasta ve kontrol grubunda ailede hastalık öyküsü bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p = .151$).

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Grupların sosyodemografik özellikleri.

	Hasta (n:14)	K (n:10)	p	χ^2
Cinsiyet				
Kadın	5 (%35,7)	10 (%100)	.001	10,286
Erkek	9 (%64,3)	0		
Medeni Durum				
Evli	12 (%85,7)	6 (%60)	.151	2,057
Bekar	2 (%14,3)	4 (%40)		
Eğitim Durumu				
İlkokul	0	1 (%10)		
Ortaokul	1 (%7,1)	1 (%10)		
Lise	0	2 (%20)	.281	5,057
Önlisans	2 (%14,3)	1 (%10)		
Üniversite	11 (%78,6)	5 (%50)		

Tablo 4.1 (devam): Grupların sosyodemografik özellikleri

	Hasta (n:14)	K (n:10)	p	χ^2
Ailede Hastalık Öyküsü				
Var	5 (%35,7)	1 (%10)	.151	2,057
Yok	9 (%64,3)	9 (%90)		
Yaş	30.5±8.63	29±7.54	.327	2,079

*p<0.05 ,

χ^2 : Ki kare testi,

Hasta: H, K: Kontrol

4.2 Çalışmaya Katılanların Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği Medyan Puanlarının Dağılımı

Tablo 4.2’de Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeğinden alınan toplam puanlar sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu arasında kıyaslanmaktadır. Sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubunun Yale-Brown Ölçeğinden aldığı toplam puanlar kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=.001). OKB tanısı almış hasta grubunun medyan Yale-Brown Ölçeğinden aldığı toplam puan değeri sağlıklı kontrol grubunun medyan Yale-Brown Ölçeğinden aldığı toplam puan değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Tablo 4.2: Sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu Yale-Brown ölçeğinden aldıkları toplam puanların kıyaslanması.

		YBO Toplam Puan
Hasta	n	14
	ORTALAMA±SD	22.714 ± 4.2141
	Median	22.00 (19.75- 27.25)
Kontrol	n	10
	ORTALAMA±SD	4.50 ± 2.17
	Median	4.50 (3.00- 6.25)
p		.001

*p<0.05,

4.3 Çalışmaya Katılanların Obsesif İnanışlar Ölçeği Medyan Puanlarının Dağılımı

Tablo 4.3’te Obsesif İnanışlar alt ölçeklerinin sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu arasındaki kıyaslanması incelenmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu sorumluluk alt ölçeği açısından değerlendirildiğinde

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=.001$). OKB tanısı almış hasta grubunun medyan sorumluluk değeri, sağlıklı kontrol grubun medyan sorumluluk değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu mükemmeliyetçilik alt ölçeği açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=.001$). OKB tanısı almış hasta grubunun medyan mükemmeliyetçilik değeri, sağlıklı kontrol grubun medyan mükemmeliyetçilik değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Son alt ölçek olan önem verme alt ölçeği değerlendirildiğinde, sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktaydı ($p=.003$). OKB tanısı almış hasta grubunun medyan önem verme değeri sağlıklı kontrol grubun medyan önem verme değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Tablo 4.3: Obsesif inanışlar alt ölçeğinin sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubunun kıyaslanması.

		Sorumluluk	Mükemmeliyetçilik	Önem Verme
	n	14	14	14
Hasta	ORTALAMA±SD	50.00 ± 11.64	58.28 ± 8.39	31.85 ± 9.33
	Median	51.00 (44.50-55.25)	56.00 (51.00- 65.00)	31.50 (28.00- 38.25)
	n	10	10	10
Kontrol	ORTALAMA±SD	27.70 ± 10.90	28.10 ± 14.33	19.90± 6.60
	Median	26.00 (17.75-32.75)	26.00 (17.75-30.00)	18.50 (13.75- 24.25)
	p	.001	.001	.003

* $p<0.05$

4.4 Çalışmaya Katılanların Üst Biliş-30 Ölçeği Medyan Puanlarının Dağılımı

Tablo 4.4'te Üst Biliş Ölçeği-30 5 alt boyutu sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubunun kıyaslanması incelenmiştir.

Üst Biliş Ölçeğinin alt boyutu olan olumlu inançlar OKB tanısı almış hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p=.001$). OKB tanısı almış hasta grubun medyan olumlu inançlar değeri sağlıklı kontrol grubun medyan olumlu inançlar değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Üst Biliş Ölçeğinin kontrol edilmezlik ve tehlike alt boyutu OKB tanısı almış hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak bir fark

bulunmaktaydı (p=.001). OKB tanısı almış hasta grubunun medyan kontrol edilmezlik ve tehlike değeri sağlıklı kontrol grubun medyan kontrol edilmezlik ve tehlike değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Bilişsel güven ve kontrol ihtiyacı alt boyutları OKB tanısı almış hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=.022).

OKB tanısı almış hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun bilişsel farkındalık alt boyut değeri kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı (p=.001). OKB tanısı almış hasta grubun medyan bilişsel farkındalık değeri sağlıklı kontrol grubunun medyan bilişsel farkındalık değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Tablo 4.4. Üst Biliş Ölçeği alt boyutlarının OKB tanısı almış hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında kıyaslanması.

		Olumlu İnançlar	Kontrol Edilmezlik ve Tehlike	Bilişsel Güven	Kontrol İhtiyacı	Bilişsel Farkındalık
	n	14	14	14	14	14
Hasta	ORTALAMA±SD	13.85± 3.37	17.21± 2.93	13.64± 3.41	14.35± 4.19	18.00± 2.32
	Median	14.00 (12.00-15.25)	17.00 (15.00-19.00)	14.00 (12.00-16.25)	16.00 (12.50-18.00)	18.50 (17.00-19.25)
	n	10	10	10	10	10
Kontrol	ORTALAMA±SD	9.00 ± 2.70	11.30± 3.94	9.60±3.97	11.00± 2.82	11.60± 4.32
	Median	9.00 (6.00-11.25)	11.00 (7.75-14.25)	8.00 (6.00-13.25)	11.00 (8.00- 13.25)	10.00 (8.00-16.50)
	p	.001	.001	.022	.036	.001

*p<0.05

4.5 Moleküler Veriler

LC-MS / MS tabanlı proteomiks analizine göre tanımlanan 224 protein arasında toplamda 29 protein, OKB tanısı almış hasta grubu ile sağlıklı gönüllü kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p ≤0,05). Bu proteinler; Kompleman bileşeni 7 (C7), Seruloplazmin (CP), Tamamlayıcı bileşen 8 (C8A), Gelsolin (GSN), Alfa-1 antitripsin eksikliği (SERPINA3), Serum Paraoksonaz/Arilesteraz 1 (PON1), Fosfatidilinositol-glikana özgü fosfolipaz D (GPLD1), Oligomerik Golgi kompleksi 5 (COG5), Karboksipeptidaz N alt birimi 2 (CPN2), Kininogen-1 (KNG1), Apolipoprotein D (APOD), Ig gamma-2 zincir C bölgesi (IGHG2), Apolipoprotein C-III (APOC3), Tamamlayıcı faktör D (CFD), Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP),

Liprin-beta-1 (PPFIBP1), Clusterin (CLU), Alfa-1-B glikoprotein (A1BG), Alfa-1-antitripsin (SERPINA1), Doublecortin domain-containing protein 1 (DCD1), Apolipoprotein L1 (APOL1), Mitojenle aktive olan protein kinaz kinaz kinaz 15 (MAP3K15), Alfa-2-HS-glikoprotein (AHSG), Centromere ile ilişkili protein E (CENPE), Tetranektin (CLEC3B), Kanca proteini 1 (HOOK1), Plastin-2 (LCP1), Dopamine beta-hidroksilaz (DBH), Haptoglobin (HP) olarak Tablo 4.5'te listelenmiştir.

Tablo 4.5: LC-MS/MS yöntemiyle sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan 29 farklı proteinin listesi ($p \leq 0,05$).

+	Erişim Numarası	Sembol	Protein İsimleri	p
1	P10643	C7	Kompleman bileşeni 7	0,001
2	P00450	CP	Seruloplazmin	0,003
3	P07357	C8A	Tamamlayıcı bileşen 8	0,008
4	P06396	GSN	Gelsolin	0,01
5	P01011	SERPINA3	Alfa-1-antitripsin	0,011
6	P27169	PON1	Serum Paraoksonaz/Arilesteraz 1	0,012
7	P80108	GPLD1	Fosfatidilinositol-glikana özgü fosfolipaz D	0,012
8	Q9UP83	COG5	Oligomerik Golgi kompleksi 5	0,012
9	P22792	CPN2	Karboksipeptidaz N alt birimi 2	0,013
10	P01042	KNG1	Kininogen-1	0,013
11	P05090	APOD	Apolipoprotein D	0,014
12	P01859	IGHG2	Ig gamma-2 zincir C bölgesi	0,015
13	P02656	APOC3	Apolipoprotein C-III	0,015
14	P00746	CFD	Tamamlayıcı faktör D	0,017
15	P18428	LBP	Lipopolisakkarit bağlayıcı protein	0,021
16	Q86W92	PPFIBP1	Liprin-beta-1	0,028
17	P10909	CLU	Clusterin	0,033
18	P04217	A1BG	Alfa-1-B glikoprotein	0,036
19	P36955	SERPINF1	Alfa-1-antitripsin	0,037
20	M0R2J8	DCD1	Doublecortin domain-containing protein 1	0,038
21	O14791	APOL1	Apolipoprotein L1	0,042
22	Q6ZN16	MAP3K15	Mitojenle aktive olan protein kinaz kinaz kinaz 15	0,044
23	P02765	AHSG	Alfa-2-HS-glikoprotein	0,047
24	Q02224	CENPE	Centromere ile ilişkili protein E	0,047
25	P05452	CLEC3B	Tetranektin	0,049
26	Q9UJC3	HOOK1	Kanca proteini 1	0,051
27	P13796	LCP1	Plastin-2	0,052
28	P09172	DBH	Dopamine beta-hidroksilaz	0,053
29	P00738	HP	Haptoglobin	0,057

Proteomiks sonuçlarına göre yine 224 adet tanımlanan proteinlerden sağlıklı gönüllü kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu arasında 21 adet tanımlanan protein kat değişimi açısından farklı bulundu (≥ 1.4 -kat değişimi). Bu proteinler; Spermatide

özgü tioredoksin-2 (NME8), C-reaktif protein (CRP), Plastin-2 (LCP1), Karbonik anhidraz II (CA2), Ankirin tekrarı ve KH alanı içeren protein 1 (ANKHD1), Fetuin-B (FETUB), Fibrinojen alfa zinciri (FGA), Fibrinojen gama zinciri (FGG), Lipoprotein (a) (LPA), Kanca proteini 1 (HOOK1), Trombospondin tip 1 motifli ADAM metallopeptidaz 13(ADAMTS13), İmmünoglobulin ağır değişken 3/OR16-9 (işlevsel olmayan) (IGHV3OR16-9), Muhtemel ubiquitin karboksil-terminal hidrolaz FAF-X (USP9X), Apolipoprotein L1 (APOL1), Ig gamma-2 zincir C bölgesi (IGHG2), Hemoglobin alt birim beta (HBB), Apolipoprotein D (APOD), Seruloplasmin (CP), Hemoglobin alt birim deltası (HBD), PARP-1 bağlayıcı protein (PARPBP), Lesitin kolesterol asiltransferaz (LCAT) olarak Tablo-4’de listelenmiştir.

Tablo 4.6: LC-MS/MS yöntemiyle sağlıklı gönüllü kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu arasında kat değişimi açısından farklılık bulunan 21 farklı proteinin listesi (≥ 1.4 -kat değişimi).

Erişim Numarası	Sembol	Protein İsimleri	Kat Değişimi
1 Q8N427	NME8	Spermatide özgü tioredoksin-2	5,01
2 P02741	CRP	C-reaktif protein	3,36
3 P13796	LCP1	Plastin-2	2,58
4 P00918	CA2	Karbonik anhidraz II	2,34
5 Q8IWZ3	ANKHD1	Ankirin tekrarı ve KH alanı içeren protein 1	2,15
6 Q9UGM5	FETUB	Fetuin-B	2,11
7 P02671	FGA	Fibrinojen alfa zinciri	1,94
8 C9JEU5	FGG	Fibrinojen gama zinciri	1,73
9 A0A087WWY0	LPA	Lipoprotein(a)	1,72
10 Q9UJC3	HOOK1	Kanca proteini 1	1,70
11 Q76LX8	ADAMTS13	Trombospondin tip 1 motifli ADAM metallopeptidaz 13	1,57
12 S4R460	IGHV3OR16-9	İmmünoglobulin ağır değişken 3/OR16-9 (işlevsel olmayan)	1,57
13 Q93008	USP9X	Muhtemel ubiquitin karboksil-terminal hidrolaz FAF-X	1,56
14 O14791	APOL1	Apolipoprotein L1	1,55
15 P01859	IGHG2	Ig gamma-2 zincir C bölgesi	1,51
16 P68871	HBB	Hemoglobin alt birim deltası	1,48
17 P05090	APOD	Apolipoprotein D	1,48
18 P00450	CP	Seruloplasmin	1,47
19 P02042	HBD	Hemoglobin alt birim deltası	1,44
20 G8JLI2	PARPBP	PARP-1 bağlayıcı protein	1,43
21 P04180	LCAT	Lesitin kolesterol asiltransferaz	1,42

Tüm bu sonuçlar hem istatistiksel olarak anlamlılık hem de kat değişimi açısından aralarında farklılıklar değerlendirildiğinde ise Plastin-2 (LCP1), Kanca proteini 1

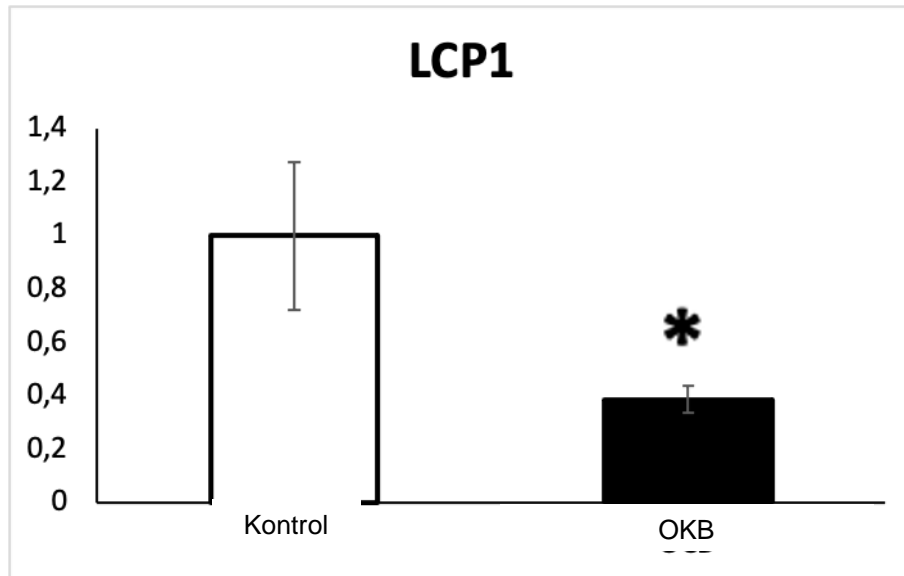
(HOOK1), Apolipoprotein L1 (APOL1), Ig gamma-2 zincir C bölgesi (IGHG2), Apolipoprotein D (APOD), Seruloplasmin (CP) proteinleri anlamlı olarak kat değişimi göstermiştir.

Tablo 4.7: LC-MS/MS yöntemiyle sağlıklı gönüllü kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu arasında istatistiksel olarak ve kat değişimi açısından anlamlı bulunan 6 proteinin isimleri ($p \leq 0,05$, ≥ 1.4 -kat değişimi).

	Erişim Numarası	Sembol	Protein İsimleri	Kat Değişimi	P
1	P13796	LCP1	Plastin-2	2,58	0,052
2	Q9UJC3	HOOK1	Kanca protein 1	1,70	0,051
3	O14791	APOL1	Apolipoprotein L1	1,55	0,042
4	P01859	IGHG2	Ig gamma-2 zincir C bölgesi	1,51	0,015
5	P05090	APOD	Apolipoprotein D	1,48	0,014
6	P00450	CP	Seruloplasmin	1,47	0,003

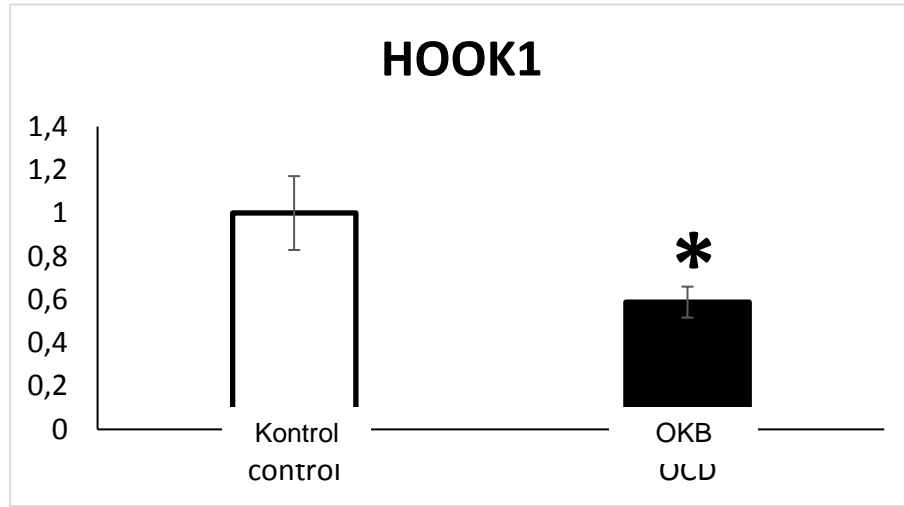
İstatistiksel olarak anlamlı kat değişimine uğrayan proteinlerin sağlıklı gönüllü kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu arasında artış veya azalışları ayrıca şekillendirilmiştir.

Bu kapsamda Plastin-2 (LCP1) proteini sağlıklı gönüllü kontrol grubuna kıyasla OKB tanısı almış hasta grubunda 2,58 kat anlamlı olarak ($p=0,052$) azaldığı bulunmuştur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: LC-MS/MS yöntemiyle Plastin-2 (LCP1) proteinin çalışma grubumuzdaki değişimi (* $p \leq 0,05$).

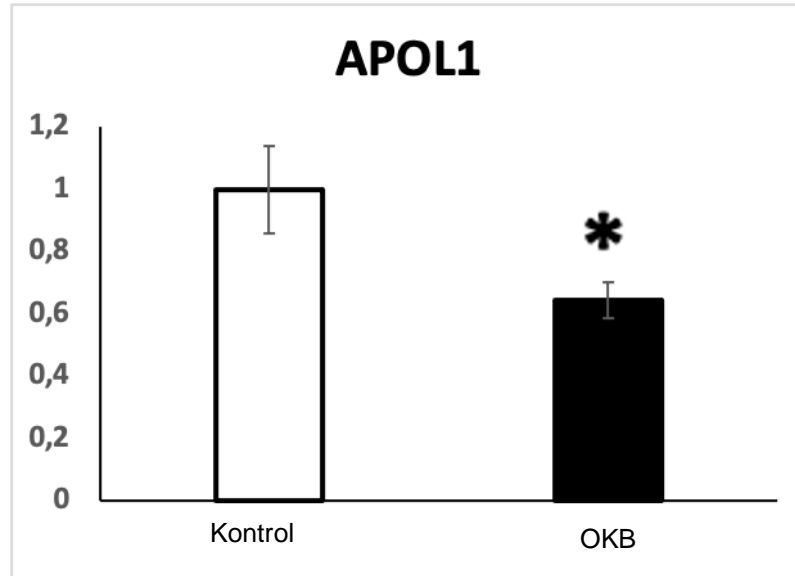
Kanca protein 1 (HOOK 1) proteini sağlıklı kontrol grubuna kıyasla OKB tanısı almış hasta grubunda 1,7 kat anlamlı olarak ($p=0,051$) azalmıştır (şekil 4.2).



şekil 4.2: LC-MS/MS yöntemiyle Kanca protein 1 (HOOK1) proteinin çalışma grubumuzdaki değişimi ($*p \leq 0,05$).

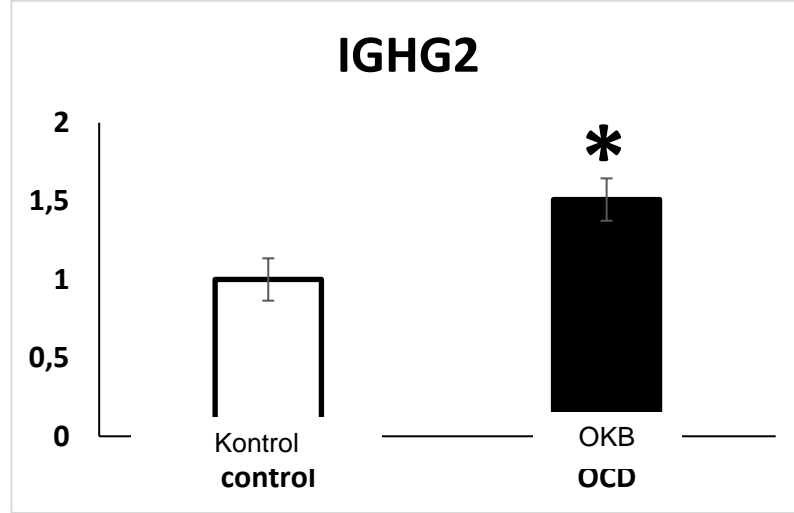
Apolipoprotein L1 (APOL1) proteinin sağlıklı gönüllü kontrol grubuna kıyasla OKB tanısı almış hasta grubunda 1,55 kat anlamlı olarak ($p=0,042$) azaldığı gösterilmiştir (şekil 4.3).

Transmembran sinyal reseptörü (CPN2)



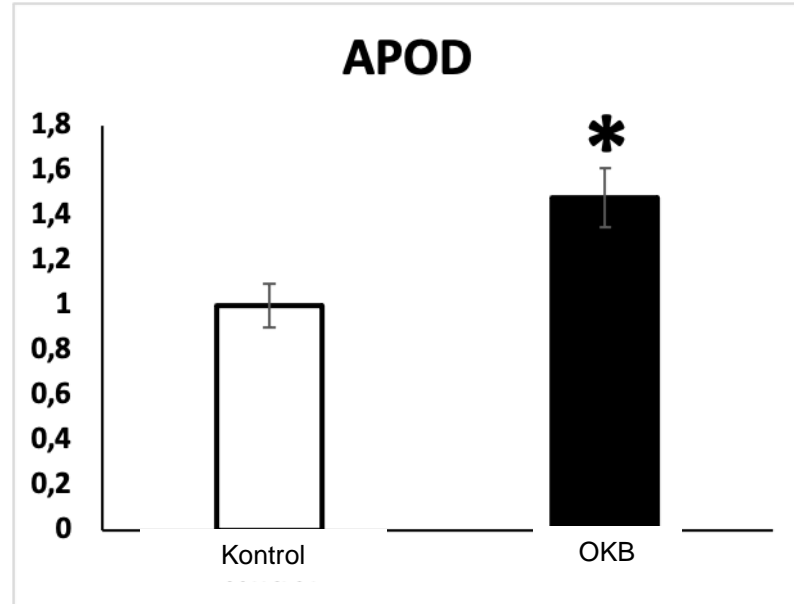
şekil 4.3: LC-MS/MS yöntemiyle Apolipoprotein L1 (APOL1) proteinin çalışma grubumuzdaki değişimi ($*p \leq 0,05$).

Ig gamma-2 zincir C bölgesi (IGHG2) proteininin sağlıklı gönüllü kontrol grubuna kıyasla OKB tanısı almış hasta grubunda 1,51 kat anlamlı ($p=0,015$) olarak artmıştır (Şekil 4.4).



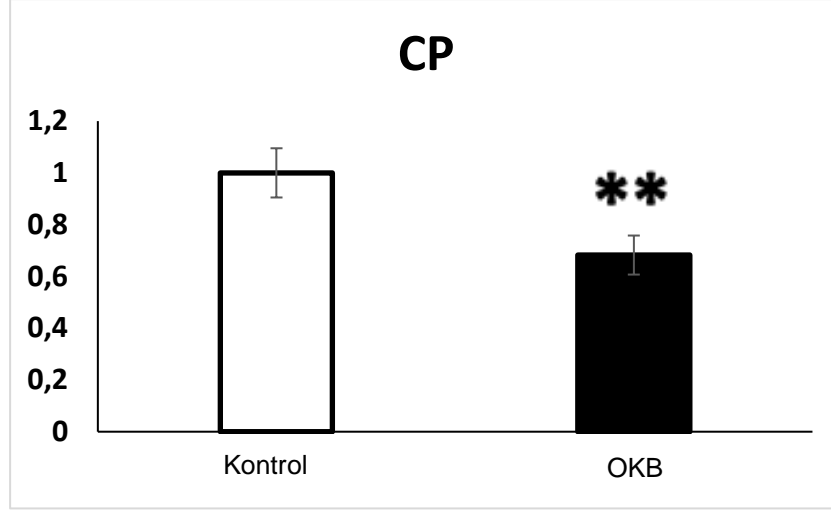
Şekil 4.4: LC-MS/MS yöntemiyle Ig gamma-2 zincir C bölgesi (IGHG2) proteininin çalışma grubumuzdaki değişimi ($*p \leq 0,05$).

Apolipoprotein D (APOD) proteininin sağlıklı gönüllü kontrol grubuna kıyasla OKB tanısı almış hasta grubunda 1,48 kat anlamlı olarak ($p=0,014$) artış göstermiştir (Şekil 4.5).



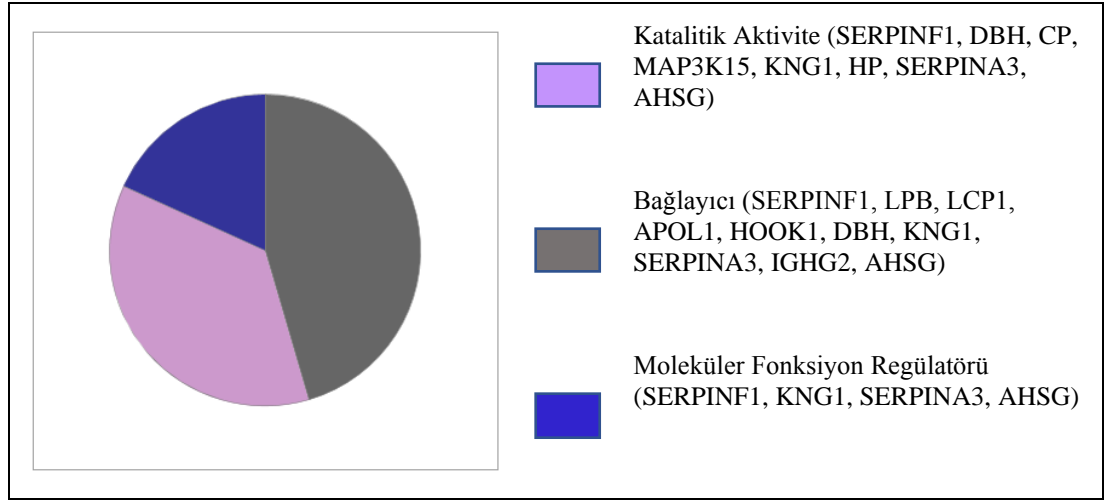
Şekil 4.5: LC-MS/MS yöntemiyle Apolipoprotein D (APOD) proteininin çalışma grubumuzdaki değişimi ($*p \leq 0,05$).

Seruloplasmin (CP) proteininin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla OKB tanısı almış hasta grubunda 1,47 kat azaldığı anlamlı olarak ($p=0,003$) gösterilmiştir (Şekil 4.6).

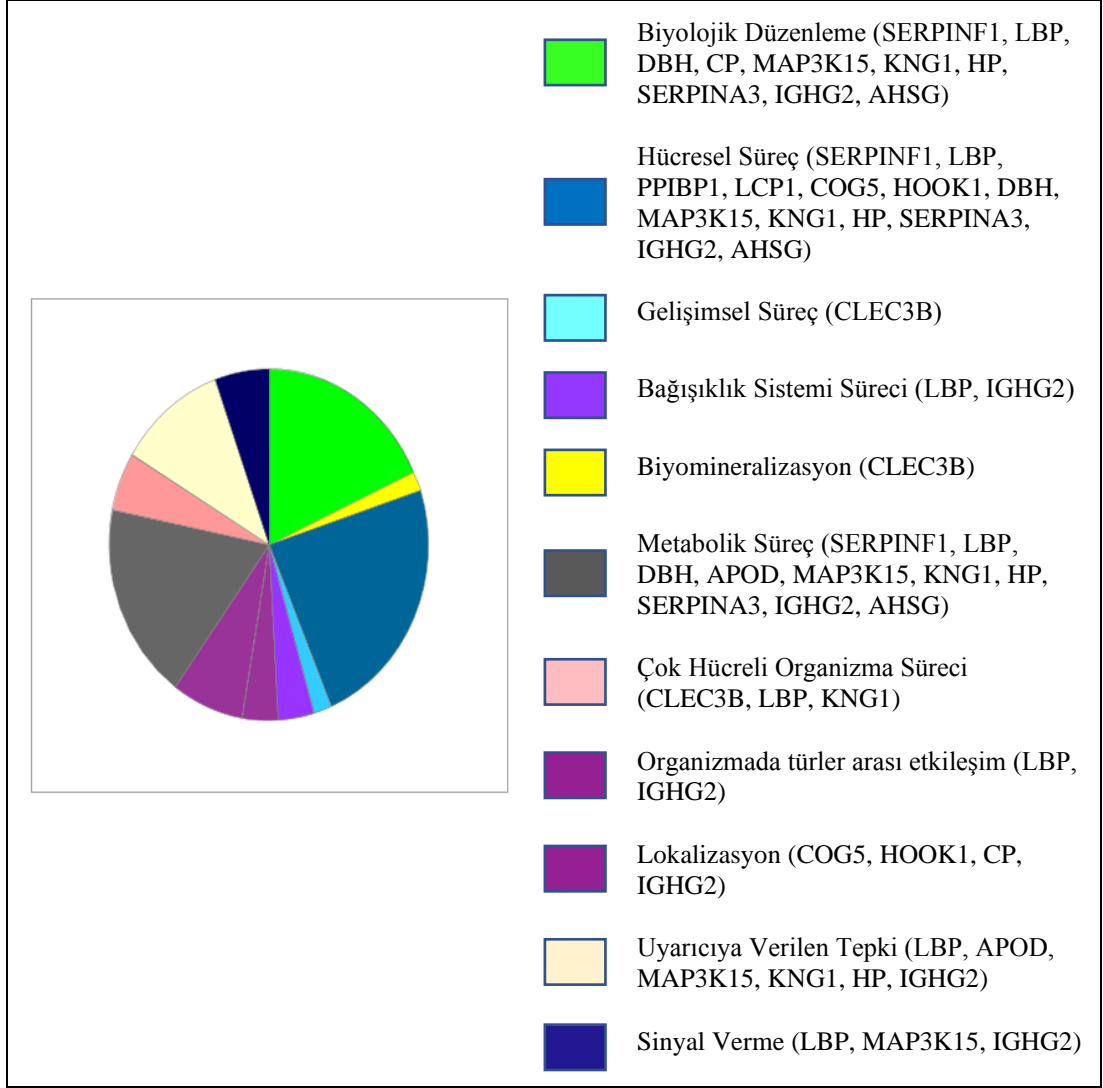


Şekil 4.6: LC-MS/MS yöntemiyle Seruloplasmin (CP) proteininin çalışma grubumuzdaki değişimi (* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$).

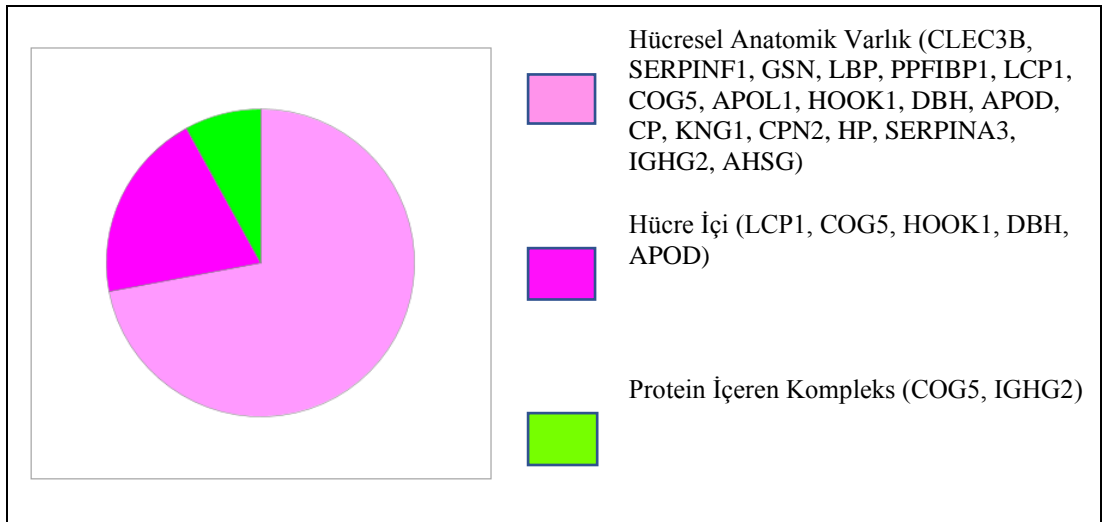
Bulgularımıza göre sağlıklı kontrol grubu ile OKB tanısı almış hasta grubu arasında 1,4 kat değişim gösteren proteinler PANTHER yazılımı (Evrimsel İlişkiler Yoluyla Protein Analizi, <http://pantherdb.org>) aracılığıyla biyolojik veya fizyolojik aktivitelerdeki rollerine göre sınıflandırıldı.



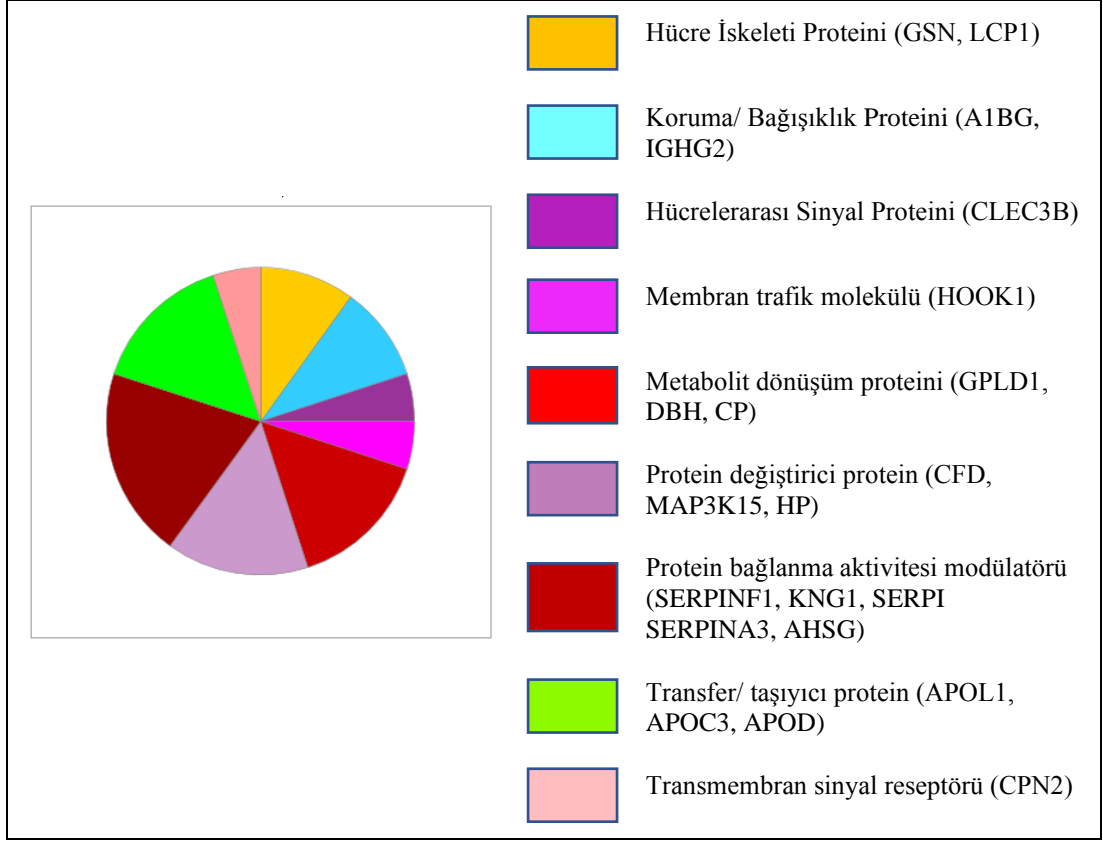
Şekil 4.7: PANTHER GO Slim ile 29 adet proteinin moleküler sınıflandırılması.



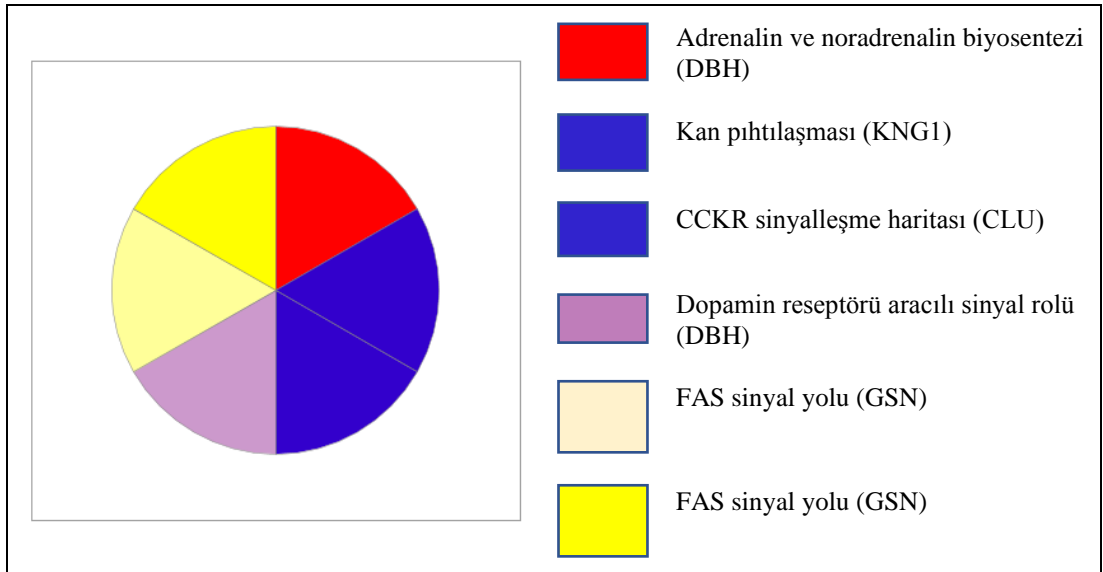
Şekil 4.8: PANTHER GO Slim ile 29 adet proteinin biyolojik proseslerine göre sınıflandırılması.



Şekil 4.9: PANTHER GO Slim ile 29 adet proteinin hücresel içeriklerine göre sınıflandırılması.



Şekil 4.10: PANTHER GO Slim ile 29 adet proteinin sınıflandırılması.



Şekil 4.11: PANTHER GO Slim ile 29 adet proteinin yer aldığı yollara göre sınıflandırılması.

5. TARTIŞMA

Obsesif kompulsif bozukluk, kişinin rutin hayatını, akademik ve sosyal işlevlerini bozan, ego distonik, tekrarlayıcı düşüncelerden (obsesyon) ve bu rahatsızlığı gidermek için yapılan tekrarlayıcı davranış ve zihinsel eylemlerden (kompulsiyon) oluşan psikiyatrik bir bozukluktur [2]. OKB önemli bir sağlık sorunu olup ciddi ekonomik ve sosyal sonuçlar doğurabilmektedir. Hastalığın başlangıç şekli, ilerleyişi, zamanı, tedaviye cevabının karmaşık ve tam olarak anlaşılammış çok boyutlu süreçlerle bağlantılı olması ve bu bozukluğun yol açtığı belirsizlik OKB'yi homojen bir hastalıktan ziyade heterojen bir hastalık olarak değerlendirmenin daha doğru olabileceğini düşündürmektedir. Hastalığın etiolojisinde rol oynayan mekanizmaların belirlenerek, hastalık gelişimine katkı sağlayan risk faktörlerinin erken dönemde tanımlanması OKB'nin başlangıcı ile yönetimi arasındaki süreyi kısaltarak sonuçları olumlu etkilemektedir.

Günümüz teknolojisinde her alanda moleküler biyoloji teknikleri kullanılmaktadır. Metabolizmadaki belli olan proteinlerin değişiminin belirlenmesiyle çoğu tıbbi teşhis koyma yöntemi ortaya çıkmıştır. MALDI-TOF yöntemi bu alanda öncü olan tekniklerin başındadır. Bu yöntem ile protein dizileri belirlenmektedir. Bilinmeyen proteinlerin izoelektrik noktalarına göre ayırımından ve moleküler ağırlıklarına göre ayrılmalarından sonra elektriksel alanda kalma sürelerine göre elde edilen diziler ile tanımlanması sağlanmaktadır [154].

Çalışmamızda ise OKB'nin heterojenliği sebebiyle hastalıkla ilişkili daha fazla moleküler belirteçlerin keşfi hedeflenmiştir. Bu sebeple çalışmada LC-MS/MS yöntemiyle anlamlı farklılık gösteren proteinlerin hastalıkla olası ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre; istatistiksel olarak anlamlı 30 farklı protein bulunmuştur ($p \leq 0,05$). Yapılan analizlerde özellikle 6 proteinin değişiminin hem kat değişimi hem de istatistiksel farklılıklar göz önüne alındığında OKB ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu proteinlerden en anlamlı değişim yaklaşık 2.5 kat düşüşün olduğu Plastin-2 (LCP1) proteindir. Bu protein insanlarda aktin bağlayıcı protein olarak görev almaktadır ve hücre şekillenmesi ve göçünde önemli rol oynamaktadır [158]. Daha önce yapılan bir çalışmada da bu proteinin düşüşünün

beyinde inflamasyon ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [159]. İnflamasyonun OKB ile ilişkisi de bilinmektedir [160]. Bu nedenle LCP1 proteininin OKB hastalarında azalmasının beyindeki birçok nörodejenerasyonda da rol oynadığı bilinen hücre iskeletlerinin değişmesine ve aynı zamanda makrofaj aktivitesi nedeniyle de inflamasyona sebebiyet vermesi olası görülmektedir.

Aynı zamanda OKB hastalarında anlamlı bir düşüş görülen diğer bir protein olan kanca proteini 1 (HOOK1) aynı zamanda bir başka hücre iskeleti proteinidir. Bu protein özellikle mikrotübüllerin pozisyonlarının belirlenmesinde ve dolaylı olarak aksonal taşımada dinein proteinin fonksiyonunda rol oynar [161].

Yapılan bir çalışmada bu proteinin miktarındaki azalmanın özellikle psikiyatrik hastalıkların patogenezinde rol alan BDNF sinyal yoloağındaki endozomların hareketlerinin bozulduğu tespit edilmiştir [162]. Diğer yandan HOOK1 proteindeki değişimin tau proteini agregasyonunda yer aldığından Alzheimer hastalığında da rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [163]. OKB hastalarının HOOK1 protein miktarındaki azalmanın tespiti onların aksonal taşımalarının bozulduğuna ve bu nedenle semptomların ortaya çıktığına işaret etmektedir. OKB hastalarının kanlarında aynı zamanda önceki çalışmalara benzer olarak apolipoprotein L1 (APOL1) düzeyinde de anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. APOL1, lipid homeostazında rol oynar, ancak dolaşımdaki plazma APOL1, uyku hastalığına neden olan tripanozom patojenini öldürebilen tripanolitik bir faktördür [164]. Ayrıca, APOL1 proteini beyinde nörovasküler sistem bozukluklarında rol aldığı düşünülen bir proteindir [165]. Bu proteinin frontotemporal demans ve ALS gibi nörodejeneratif hastalıklarda da etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [166]. Ayrıca şizofreni ve APOL1 seviyesi arasında direk ilişkinin kurulduğu çalışmalarda literatürde mevcuttur [167, 168]. Özellikle LCP1, HOOK1 ve APOL1 proteinlerindeki değişimlerin metabolik yolları incelendiğinde OKB'nin temelinde hücre bağlayıcı mekanizmalardaki bozuklukların yattığına dair sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca membran trafiğinin ve hücre içi taşımının bu hastalığın patogenezinde rol aldığı bu proteinlerdeki azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Bu proteinlere ek olarak OKB hastalarında seruloplazmin (CP) proteininde de anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir. Bir ferrokسيداز enzimi olan seruloplazmin, kandaki başlıca bakır taşıyan proteindir ve ayrıca demir metabolizmasında rol oynar. Literatüre bakıldığında OKB hastalığı ile CP değerleri arasında bağlantının olduğu bir olgu çalışmasında gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada tam olarak ne tür bir ilişkinin olduğu

tam olarak tespit edilememiştir [169]. Seruloplazminin beyinde birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Örneğin beyinde bir antioksidan görevi yaparak inflamasyon sırasında veya travma sonrasında hızlı artış göstermektedir. Aslında bizim çalışmamızdaki anlamlı düşüş OKB ile inflamasyon arasındaki bağlantıya da işaret etmektedir. Bakır seviyesindeki veya metabolizmasındaki değişimin dopamin disregülasyonuna sebep olması duygudurum değişimine sebep olabilmektedir. Ayrıca bu protein serotonin, epinefrin ve norepinefrinin oksidasyonunda da görevlidir [170]. Bu proteinin miktarındaki değişim bu nörotransmitterlerin rol aldığı duygudurum değişimlerinin oluşmasında rol oynamaktadır. Ayrıca nörodejeneratif hastalıklarla olan ilişkisi de Vassiliev ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir [171]. CP'nin rol aldığı metabolik yollara bakıldığında ise özellikle OKB mekanizmasının altında katalitik aktivite ve biyolojik düzenleme yollarının yattığı görülmektedir.

OKB hastalarında özellikle IGHG2 ve APOD proteinlerinin anlamlı artışı göze çarpmaktadır. APOD proteini esas olarak beyinde üretilen bir apolipoproteindir. APOD beyinde zararlı atık ürünler (oksitlenmiş lipidler) ve proinflamatuvar molekülleri (ARA) merkezi sinir sistemi dokularından elimine etmekle görevlidir [172]. Ayrıca yapılan çalışmalarda nörodejeneratif hastalık durumlarında veya şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda miktarında hızlı bir artışın olduğu gözlenmiştir [173-175]. Literatürde yapılan çalışmalarda da özellikle OKB hastalarının proteomiks çalışmalarında immunoglobulin ailesi üyelerinin değişimi göze çarpmaktadır. IGHG2 proteini reseptör olarak görev yapmaktadır.

Daha önce yapılan proteomik çalışmaları göz önüne alındığında en dikkat çeken çalışmanın Zamanian-Azodi ve arkadaşlarının 2017 yılında 2D jel elektroforezi (2DE) uygulamasıyla yapılan serum proteom profilinin çıkarıldığı 5 hasta ve 5 kontrolden oluşan pilot çalışma olmuştur. Sonuçlara bakıldığında OKB tanısı almış hasta grubunun proteomik profilinde sağlıklı gruba oranla bizim çalışma ile benzer nitelikte immunoglobulin (IGHA1), apolipoprotein (APOA4), alfa-1-antitripsin (SERPINA1), kompleman ailesinin üyelerinde (C3) ve haptoglobin (HP) ve proteinlerinde anlamlı değişimler bulunmuştur. OKB patogenezinde bu proteinlerin temel bir role sahip olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, bu çalışmada OKB riskinde inflamatuvar ve antioksidan sistemlerin düzensizliğine de dikkat çekilmiştir. Bununla birlikte, daha büyük numune boyutlarının değerlendirilmesi ve kütle spektrometrisinin uygulanması önerilmiştir [5]. Aynı ekibin yaptığı farklı bir çalışmada da transtretin proteininin OKB hastalarında anlamlı değişim gösterdiği bulunmuştur [6]. Zamanian-Azodi ve

arkadaşlarının Fluoksetin ile tedavi edilen OKB hastalarının tedavi öncesi ve sonrası protein profil incelemelerinde ise özellikle immunoglobulin proteinindeki değişim dikkat çekmiştir [176]. Bizim çalışmamızda da IGHG2 proteinindeki değişim bulunması özellikle OKB hastalıklarında immunoglobulinlerin rolü olabileceğine dair olası hipotezleri oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın ardından Zamanian-Azodi ve arkadaşlarının iki boyutlu elektroforez ve bunu takiben MALDI-TOF ile yaptıkları başka bir çalışmada OKB tanısı almış hastaların serum örneklerinde 5 adet proteine kat değişimi saptamıştır (≥ 1.5). Bu proteinler daha önceki çalışmalarına paralel olarak yine immunoglobulin ailesinde (IGKC) ve HP proteininde ve diğer çalışmadan farklı olarak hemopeksin (HPX) ve vitamin D'ye bağlanan GC proteinindedeki değişim gözlemlendi. IGKC ve HP proteinlerinde azalma gözlenirken, GC ve HPX artma gözlenmiştir [6].

Bizim mevcut çalışmamızda da anlamlı değişim gösteren proteinler arasında önceki çalışmalarda da karşımıza çıkan HP proteini görülmektedir. HP proteinin ana görevlerinden biri antioksidan aktivitesidir [155]. Oksidatif stresin OKB'deki aktif süreçlerden biri olduğu bilinmektedir [156, 157]. Bu nedenle, OKB'de azalmış HP seviyelerinin oksidatif stres düzeyiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

OKB intruzif düşünceler, zihin meşguliyeti, ritüeller ve kompulsiyonlar gibi semptomlarla kendini göstermektedir. Obsesyonlar ve kompulsiyonlar kişinin rutin hayatını, sosyal ve mesleki işlevselliğini, aile ilişkilerini önemli ölçüde etkilediğinden dolayı kişinin hayatında zaman kaybına yol açabilmektedir [14]. OKB'de beyinde meydana gelen protein seviyesindeki değişimlerin ve diğer proteinlerle ilişkisinin belirlenmesi sendromun ilerlemesi açısından önemlidir. Proteomikler ise, yakın zamanlarda beyin hastalıklarının tanıları için uygun belirteçlerin keşfi, hastalık seyrini izleme ve yeni tedavi hedeflerini belirlemek üzere kullanılmaya başlanan yaklaşımlardan biridir.

Çalışmamızda sonuçlar hem istatistiksel olarak anlamlılık hem de kat değişimi açısından aralarında farklılıklar değerlendirildiğinde ise Plastin-2 (LCP1), Kanca protein 1 (HOOK1), Apolipoprotein L1 (APOL1), Ig gamma-2 zincir C bölgesi (IGHG2), Apolipoprotein D (APOD), Seruloplasmin (CP) proteinleri anlamlı olarak kat değişimi göstermiştir. Öte yandan bu çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Çalışma kapsamında yapılan araştırma Covid-19 pandemi sürecine denk geldiğinden dolayı Psikiyatri polikliniğine gelen hastaların sayısında anlamlı azalma olmuştur. Bununla beraber sağlıklı kontrol grubu oluştururken de aynı sebepten dolayı zorluk yaşanmış hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş farkı, medeni durum, eğitim durumu ve hastalık öyküsü açısından homojen bir dağılım gerçekleşmemiştir. Bu durumdan dolayı gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Beraberinde OKB'nin gelişiminde ve gidişatında rolü olan çeşitli patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasının, OKB'nin tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımların geliştirilebilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu sayede hastalığa ilişkin öne çıkan proteinler serum örneklerinde biyobelirteç olarak hastalık teşhisi ve yeni tedavi stratejilerinin belirlenebilmesini kolaylaştıracaktır. Ancak OKB'nin gelişiminde ve gidişatında rolü olan çeşitli patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasının, OKB'nin tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımların geliştirilebilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu sayede hastalığa ilişkin

öne çıkan proteinler serum örneklerinde biyobelirteç olarak hastalık teşhisi ve yeni tedavi stratejilerinin belirlenebilmesini kolaylaştıracaktır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar OKB ile ilişkili daha fazla moleküler belirteçler bulunduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- [1] **Tükel, R.** (2000). *Anksiyete bozuklukları*. (1nd ed). Ankara: Çizgi Tıp..
- [2] **American Psychiatric Association (APA)** (2013). *Diagnostic and stastical manuel of mental disorders*, 5th edition (Washington, DC). Am Psychiatr Assoc..
- [3] **Shafran, R.** (2006). *Cognitive-behavioral models of ocd. concepts and controversies in obsessive-compulsive disorder*, Springer US, 2006; 229-260.
- [4] **Ruscio, A. M, Stein, D. J., Chiu, W. T. & Kessler, R. C.** (2010). The epidemiology of obsessive- compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*, 15(1), 53-63.
- [5] **Zamanian Azodi, M., Rezaei Tavirani, M., Nejadi, N., Arefi Oskouie, A., Zayeri, F., Hamdieh, M., vd.,** (2017). Serum proteomic profiling of obsessive-compulsive disorder, washing subtype: A preliminary study. *Basic and Clinical Neuroscience*, 8(4), 307-16.
- [6] **Azodi, M. Z., Tavirani, M. R., Oskouie, A. A., Mansouri, V., Hamdieh, M., Nejati, N., Hamid-Pour, M., Ahmadzadeh, A., Rostami-Nejat, M., Tavirani, M. R. & Tabatabaei, S. A. M.** (2018). Introducing transthyretin as a differentially expressed protein in washing subtype of obsessive-compulsive disorder. *Basic Clin Neurosci*, 9(3), 187-194. doi: 10.29252/NIRP.BCN.9.3.187.
- [7] **Tang, H. Y., Beer, L. A. & Speicher, D. W.** (2011). In-depth analysis of a plasma or serum proteome using a 4D protein profiling method. *Methods in Molecular Biology*, 728, 47-67.
- [8] **Duman, T.** (2017). *Sıçanlarda zorunlu yüzme testi ile oluşturulan depresyon modelinde 2 boyutlu elektroforez ile tanıya yönelik proteinlerin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi.
- [9] **Khawaja, X. et al.** (2004). Proteomic analysis of protein changes developing in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment: implications for depressive disorders and future therapies. *Journal of Neuroscience Research*, 75(4), 451-460.
- [10] **Föcking, M., Dicker, P., Lopez, L M., Hryniewiecka, M., Wynne, K., English, J. A., Cagney, G., Cotter, D. R.** (2016). Proteomic analysis of the postsynaptic density implicates synaptic function and energy pathways in bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, 6(11), e959.
- [11] **Tükel, R. & Demet, M. M.** (2017). Obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluklar. Tükel, R., Demet, M. M, (TPD Yayıncılık Ed.). Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- [12] **Bayraktar, D. E.** (1997). Obsesif-kompulsif bozukluk. *Psikiyatri Dünyası*, 1 (1), 25-32.

- [13] **Bulut, S., Fıstıkcı, N. & Topçuoğlu, V.** (2014). İçgörüsü az olan obsesif-kompulsif bozukluk- obsessive-compulsive disorder with poor insight. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches Psychiatry*, 6(2), 126-141.
- [14] **Sadock, B., Sadock, V. & Kaplan, H.** (2004). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 8th Ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- [15] **Köroğlu, E.** (Ed.) (2000). *Amerikan psikiyatri birliği. psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı*. (Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı) (DSM-IV-TR). Ankara, Hekimler Yayın Birliği.
- [16] **Zayman, E. P.** (2016). DSM-5'te obsesif kompulsif bozukluk. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 41(2), 360-362.
- [17] **Reynolds, E. H. & Wilson, J. V.** (2014). Neurology and psychiatry in babylon. *Brain*, 137(9), 2611-2619.
- [18] **Bayraktar, E.** (1997). Obsesif kompulsif bozukluk. *Psikiyatri Dünyası*, 1, 25-32.
- [19] **Rasmussen, S.A. & Eisen, J. L.** (1989). Clinical features and phenomenology of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Ann.* 19, 67-73.
- [20] **Öztürk, M. O.** (2004). *Ruh sağlığı ve bozuklukları* (10. Basım), Ankara.
- [21] **Burgy, M.** (2005). Psychopathology of obsessive-compulsive disorder: a phenomenological approach. *Psychopathology*, 38(6), 291-300.
- [22] **Akgün, N.** (1989). *Obsesyonel nevroz, saplantı-zorlantı bozukluğu*. Ankara, Nobel Tıp Kitapevi.
- [23] **Okasha, A., Saad, A. & Khalil, A. H.** (1994). Phenomenology of obsessive compulsive disorder: a transcultural study. *Compr Psychiatry*.35, 191-7.
- [24] **Freud, S.** (1959). *Collected papers Vol. III*. New York: Basic Books.
- [25] **Rasmussen, S. A. & Eisen, J. L.** (1990). Epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 51, 10-3.
- [26] **Karno, M., Golding, J. & Sorenson, S.** (1988). The epidemiology of obsessive compulsive disorder in five U.S. communities. *Arch Gen Psychiatry*, 45, 1094-1099.
- [27] **Association, A. P.** (1952). *Diagnostic and statistical manual mental disorders*. American Psychiatric Pub.
- [28] **Association, A. P.** (1980). *Diagnostic and statistical manuel of mental disorders (DSM- III)*: American Psychiatric Pub.
- [29] **Öztürk, M.O.** (2015). *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
- [30] **Bayar, R. ve Yavuz, M.** (2008). Obsesif kompulsif bozukluk. İÜ *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiye'de Sık Karşılaşılan psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi* (185-192). İstanbul.
- [31] **Doğan, O., Gülmez, H. ve Ketenoğlu, C.** (1995). *Ruhsal bozuklukların epidemiyolojisi*. Sivas: Dilek Matbaası.

- [32] **Çilli, A. S., Telcioğlu, M., Aşkın, R., Kaya, N., Bodur, S. ve Kucur, R.** (2004). Twelve month prevalence of obsessive compulsive disorder in Konya, Turkey. *Comp Psychiatry*, 45, 367-374.
- [33] **Kirmizioglu, Y., Dogan, O., Kugu, N. & Akyuz, G.** (2009). Prevalence of anxiety disorders among elderly people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(9), 1026-1033.
- [34] **Selvi, Y., Beşiroğlu, L., Akbaba, A. T., Aydın, A., Özbebit, O. ve Atlı, A.** (2010). Van il merkezi lise son sınıf öğrencilerinde obsesif kompulsif bozukluk yaygınlığı. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 13, 5-13.
- [35] **Ertan, T.** (2008). Psikiyatrik bozuklukların epidemiyolojisi. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi*, 62, 25-30.
- [36] **Kılıç, C.** (1998). *Türkiye ruh sağlığı profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları*. Ankara: Eksen Tanıtım
- [37] **Demet, M. M.** (2005). Obsesif-kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 15, 45-52.
- [38] **Noshirvani, H. F., Kasvikis, Y., Marks, I. M., Tsakiris, F. & Monteiro, W. O.** (1991). Genderdivergent aetiological factors in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 158, 260-63.
- [39] **Demet, M. M., Deveci, A., Deniz, F., Taşkın, E. O., Şimşek, E. ve Yurtsever, F.** (2005). Obsesif kompulsif bozuklukta sosyodemografik özellikler ve fenomenoloji. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 6, 133-144.
- [40] **Karno, M., Golding, J. M., Sorenson, S. B. & Burnam, M. A.** (1988). The epidemiology of obsessive- compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*, 45, 1094- 1099.
- [41] **Torresan, R. C., Ramos-Cerqueira, A. T., Shavitt, R. G., Do Rosario, M. C.** (2013). De Mathis MA, Miguel EC ve ark. Symptom dimensions, clinical course and comorbidity in men and women with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 209, 186-95.
- [42] **Rachman, S.** (1997). A cognitive theory of obsessions. *Behav Res Ther.* 35(9), 793-802.
- [43] **Mathews, C. A., Nievergelt, C. M., Azzam, A., Garrido, H., Chavira, D. A., Wessel, J., et al.** (2007). Heritability and clinical features of multigenerational families with obsessive-compulsive disorder and hoarding. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.*, 144(2), 174-182.
- [44] **Pauls, D. L., Abramovitch, A., Rauch, S. L. & Geller, D. A.** (2014). Obsessive-compulsive disorder: An integrative genetic and neurobiological perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(6), 410-424.
- [45] **Van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T. & Boomsma, D. I.** (2005). Twin studies on obsessive-compulsive disorder: A review. *Twin Research and Human Genetics*, 8(5), 450-458.

- [46] **Sadock, B., Sadock, V. & Kaplan, H.** (2004). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (8th Ed.), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- [47] **Korkmaz, S., Önalın, E., Yüce, H. ve Atmaca, M.** (2016). Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında triptofanhidroksilaz gen polimorfizmi. *Anadolu Psikiyatr Derg.*, 12(2), 85-92.
- [48] **Bolton, D., Rijdsijk, F., O'Connor, T. G., Perrin, S. & Eley, T. C.** (2007). Obsessive-compulsive disorder, tics and anxiety in 6-year-old twins. *Psychol Med.*, 37(1), 39-48.
- [49] **Taylor, S.** (2011). Etiology of obsessions and compulsions: A meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clinical Psychology Review.*, 31(8), 1361-1372.
- [50] **Hanna, G. L., Veenstra-Vander Weele, J., Cox, N. J., Boehnke, M., Himle, J. A., Curtis, G. C. et al.** (2002). Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet.*, 114(5), 541-552.
- [51] **Denys, D., Tenney, N., Van Megen, H. J. G. M., De Geus, F. & Westenberg, H. G. M.** (2004). Axis I and II comorbidity in a large sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord.*, 80(2-3), 155-162.
- [52] **Miguel, E. C., Leckman, J. F., Rauch, S., do Rosario-Campos, M. C., Hounie, A. G., Mercadante, M. T. et al.** (2005). Obsessive-compulsive disorder phenotypes: Implications for genetic studies. *Mol Psychiatry*, 10(3), 258-275.
- [53] **Öznur, T., Erdem, M. ve Akarsu, S.** (2013). Obsesif kompulsif bozuklukta nöropsikolojik defisitlerin beyin bölgeleri ile ilişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 5(3), 343-354.
- [54] **Rauch, S. L., Dougherty, D. D., Malone, D., Rezai, A., Friehs, G., Fischman, A. J. ve ark.** (2006). A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg*, 104, 558-65.
- [55] **Penney, J. B. Jr. & Young, A. B.** (1983). Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Annu Rev Neurosci*, 6, 73-94.
- [56] **Işık, S. ve Gönül, A. S.** (2012). Special topics. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry*, 5(3), 24-32.
- [57] **Saxena, S. & Rauch, S. L.** (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.*, 23(3), 563-86.
- [58] **Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J. & Bullmore, E. T.** (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev.*, 32(3), 525-549.
- [59] **Fitzgerald, K. D., Welsh, R. C., Stern, E. R., Angstadt, M., Hanna, G. L., Abelson, J. L. et al.** (2011). Developmental alterations of frontal-striatal-thalamic connectivity in obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 50(9), 938-948.

- [60] **Whiteside, S. P., Port, J. D. & Abramowitz, J. S.** (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res-Neuroimaging*, 132(1), 69-79.
- [61] **Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Mazziotta, J. C., Phelps, M. E., Pahl, J. J., Guze, B. H. et al.** (1988). Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 145(12), 1560-1563.
- [62] **Harrison, B. J., Pujol, J., Cardoner, N., Deus, J., Alonso, P., López-Solà, M. et al.** (2013). Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 73(4), 321-328.
- [63] **Kiessling, L. S., Marcotte, A. C. & Culpepper, L.** (1993). Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics*, 92, 39-43.
- [64] **Tükel, R., Demet, M. M. ve Topçuoğlu, V.** (2006). Obsesif kompulsif bozukluğun fenomenolojisi. Tükel, R. ve Alkın, T. (Ed.), *Anksiyete bozuklukları içinde (277-278)*, Ankara.: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları.
- [65] **Swedo, S. E.** (1994). Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *Jama*, 272, 1788-91.
- [66] **Baytunca, M. B., Donuk, T. & Erermiş, S.** (2016). Evaluation of a neuropsychiatric disorder: From PANDAS to PANS and CANS. *Turk Psikiyatr Dergisi*, 27(2).
- [67] **Chang, K, Frankovich, J., Cooperstock, M., Cunningham, M. W., Latimer, M. E., Murphy, T. K. et al.** (2015). Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS consensus conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 25(1), 3-13.
- [68] **Mataix-Cols, D., Frans, E., Pérez-Vigil, A., Kuja-Halkola, R., Gromark, C., Isomura, K. et al.** (2018). A total-population multigenerational family clustering study of autoimmune diseases in obsessive-compulsive disorder and Tourette's/chronic tic disorders. *Mol Psychiatry*, 23(7), 1652-1658.
- [69] **Fluitman, S. B. A. H. A., Denys, D. A. J. P., Heijnen, C. J. & Westenberg H. G. M.** (2010). Disgust affects TNF- α , IL-6 and noradrenalin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 35(6), 906-11.
- [70] **Cappi, C., Diniz, J. B., Requena, G. L., Lourenço, T., Lisboa, B. C. G., Batistuzzo, M. C. et al.** (2016). Epigenetic evidence for involvement of the oxytocin receptor gene in obsessive-compulsive disorder. *BMC Neurosci*. 17(1).
- [71] **Lopez-Ibor, J. J.** (1988). The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behaviour. *Br J Psychiatry*. (3), 26-39.
- [72] **Bandelow, B., Baldwin, D., Abelli, M., Bolea-Alamanac, B., Bourin, M., Chamberlain, S. R. et al.** (2017). Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*, 18(3), 162-214.

- [73] **Leonard, H. L., Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Koby, E. V., Lenane, M. C., Cheslow, D. L. et al.** (1989). Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents: A double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry*, 46(12), 1088-1092.
- [74] **Zohar, J., Mueller, E. A., Insel, T. R., Zohar-Kadouch, R. C., Murphy, D. L.** (1987). Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*, 44(11), 946-51.
- [75] **Insel, T. R., Mueller, E. A., Alterman, I., Linnoila, M. & Murphy, D. L.** (1985). Obsessive-compulsive disorder and serotonin: Is there a connection? *Biol Psychiatry*, 20(11), 1174-88.
- [76] **Altemus, M., Pigott, T., Kalogeras, K. T., Demitrack, M., Dubbert, B., Murphy, D. L. et al.** (1992). Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49(1), 9-20.
- [77] **Thorän, P., Åsberg, M., Bertilsson, L., Mellström, B., Sjöqvist, F. & Träskman, L.** (1980). Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder: II. biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry*, 37(11), 1289-1294.
- [78] **Chou-Green, J. M., Holscher, T. D., Dallman, M.F. & Akana, S. F.** (2003). Compulsive behavior in the 5-HT_{2C} receptor knockout mouse. *Physiol Behav.*, 78(4-5), 641-649.
- [79] **Tucci, M. C., Dvorkin-Gheva, A., Graham, D., Amodeo, S., Cheon, P., Kirk, A. et al.** (2013). Effects of the serotonergic agonist mCPP on male rats in the quinpirole sensitization model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacology (Berl)*, 227(2), 277-285.
- [80] **Stahl, S. M.** (2008). Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications (3rd ed.). *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press.
- [81] **Murphy, D. L., Moya, P. R., Fox, M. A., Rubenstein, L. M., Wendland, J. R. & Timpano, K. R.** (2013). Anxiety and affective disorder comorbidity related to serotonin and other neurotransmitter systems: Obsessive-compulsive disorder as an example of overlapping clinical and genetic heterogeneity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368(1615), 20120435.
- [82] **Albelda, N. & Joel, D.** (2012). Current animal models of obsessive compulsive disorder: An update. *Neuroscience*, 211, 83-106.
- [83] **Stein, D. J.** (2000). Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 47(4), 296-304.
- [84] **Ducasse, D., Boyer, L., Michel, P., Loundou, A., Macgregor, A., Micouloud-Franchi, J. A. et al.** (2014). D2 and D3 dopamine receptor affinity predicts effectiveness of antipsychotic drugs in obsessive-compulsive disorders: A metaregression analysis. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(18), 3765-3770.

- [85] **Magee, J. C., Harden, K. P. & Teachman, B. A.** (2012). Psychopathology and thought suppression: A quantitative review. *Clinical Psychology Review*, 32(3), 189-201.
- [86] **Denys, D., Zohar, J. & Westenberg, H. G. M.** (2004). The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: Preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry*, 65(14), 11-17.
- [87] **Rosenberg, D. R. & Keshavan, M. S.** (1998). Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 43, 623-640.
- [88] **Tekin, G.** (2020). *Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında seçici serotonin gerilim önleyicileri ile tedavinin oksidatif stres üzerine etkisi*. Doktora Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi.
- [89] **Pittenger, C., Bloch, M.H. & Williams, K.** (2011). Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: Neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacol Ther.*, 132(3), 314-332.
- [90] **Chakrabarty, K., Bhattacharyya, S., Christopher, R. & Khanna, S.** (2005). Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1735-1740.
- [91] **Arnold, P. D., Askland, K. D., Barlassina, C., Bellodi, L., Bienvenu, O. J., Black, D. et al.** (2018). Revealing the complex genetic architecture of obsessive-compulsive disorder using meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 23(5), 1181-1188.
- [92] **Stewart, S. E., Mayerfeld, C., Arnold, P. D., Crane, J. R., O'Dushlaine, C., Fagerness, J. A. et al.** (2013). Meta-analysis of association between obsessive-compulsive disorder and the 3' region of neuronal glutamate transporter gene SLC1A1. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*, 162(4), 367-379.
- [93] **Aoyama, K., Sang, W. S., Hamby, A. M., Liu, J., Wai, Y. C., Chen, Y. et al.** (2006). Neuronal glutathione deficiency and age-dependent neurodegeneration in the EAAC1 deficient mouse. *Nat Neurosci*, 10(3), 227-238.
- [94] **Shmelkov, S.V., Hormigo, A., Jing, D., Proenca, C. C., Bath, K.G., Milde T. et al.** (2010). Slitrk5 deficiency impairs corticostriatal circuitry and leads to obsessive-compulsive-like behaviors in mice. *Nat Med*, 16, 598-602.
- [95] **Ting, J. T. & Feng, G.** (2011). Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: Insights into neural circuitry dysfunction through mouse genetics. *Current Opinion in Neurobiology*, 21(6), 842-848.
- [96] **Welch, J. M., Lu, J., Rodriguiz, R. M., Trotta, N. C., Peca, J., Ding, J. D. et al.** (2007). Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*, 448(7156), 894-900.
- [97] **Westenberg, H. G. M., Fineberg, N. A. & Denys, D.** (2007). Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: Serotonin and beyond. *CNS Spectr*, 12(2 Suppl 3), 14-27.
- [98] **Van Der Wee, N. J., Stevens, H., Hardeman, J. A., Mandl, R. C., Denys, D. A., Van Megen, H. J. et al.** (2004). Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naïve patients with obsessive-compulsive disorder shown by [¹²³I] β-CIT SPECT. *Am J Psychiatry*, 161(12), 2201.

- [99] **Rendon, M. & Ingram, D.** (1988). The language of psychoanalysis. *The American Journal of Psychoanalysis*, 48(1), 1-3.
- [100] **Freud, S.** (1913). Saplantı nevrozuna yatkınlık (nevroz seçimi sorununa bir katkı). Budak S. (Ed.). *Psikopatoloji üzerine içinde* (125-143). Ankara: Öteki Yayınları, 1997.
- [101] **Topçuoğlu, V.** (2006). Obsesif kompulsif bozuklukta psikanalitik görüşler. *Klinik Psikiyatri*, 6, 46-50.
- [102] **Freud, S.** (1908). Kişilik ve anal erotizm. Budak, S. (Ed.). *Cinsellik üzerine üç deneme içinde* (199-209). Ankara: Öteki Yayınları, 1997.
- [103] **Gündoğan, N.** (2019). *Biliçli farkındalık temelli bilişsel terapi programının bireylerin obsesif kompulsif belirti düzeylerine etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi.
- [104] **Kandemir, G.** (2020). *Obsesif kompulsif bozukluk tanısı konulan ergen hastalarda tedavi yanıtına etkili bazı faktörler: üstbilişler, obsesif inançlar, duygu düzenleme güçlükleri ve ailenin duygu dışavurumu*. Uzmanlık Tezi, Ankara Yıldırım Bayezid Üniversitesi.
- [105] **Tükel, R. ve Demet, M. M.** (2017). Obsesif kompulsif bozukluğun patogenezi. Tükel, R. D. M., (Ed.). *Obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluklar içinde* (21-62). Türkiye Psikiyati Derneği Yayınları.
- [106] **Clark, D. A.** (2004). *Cognitive-behavioral therapy for OCD. Cognitive-behavioral therapy for OCD*. New York, NY, US: Guilford Press.
- [107] **Sungur, M. Z.** (2006). *OKB'nin anlaşılması ve tedavisinde bilişsel davranışçı yaklaşımlar. Anksiyete bozukluklarında son gelişmeler*. Pozitif Matbaacılık.
- [108] **Salkovskis, P. M.** (1985). Obsessional-compulsive problems: A cognitive-behavioural analysis. *Behav Res Ther.*, 23(5), 571-83.
- [109] **Taylor, S., Abramowitz, J. S., McKay, D. & Cuttler, C.** (2011). Cognitive Approaches to understanding obsessive compulsive and related. In: Steketee, G. (Ed.). *The Oxford handbook of obsessive compulsive and spectrum disorders* (233-235). Oxford University Press; 2011. p..
- [110] **Salkovskis, P. M.** (1989). Cognitive-behavioural factors and the persistence of intrusive thoughts in obsessional problems. *Behav Res Ther.*, 27(6), 677-682.
- [111] **Clark, D. A.** (2005). Focus on “cognition” in cognitive behavior therapy for OCD: Is it really necessary? *Cognitive Behaviour Therapy*, 34(3), 131-1339.
- [112] **Stein, D. J., Costa, D. L. C., Lochner, C., Miguel, E. C., Reddy, Y. C. J., Shavitt, R. G. et al.** (2019). Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Prim*, 5(1).
- [113] **Koyuncu, A.** (2012). *Takıntı, kuruntu, vesvese obsesif-kompulsif bozukluk. 2. Basım*, İstanbul: Liman Yayınları.
- [114] **Bayraktar, D. E.** (1997). Obsesif-kompulsif bozukluk. *Psikiyatri Dünyası*, 1(1), 25-32.
- [115] **Geçtan, E.** (2013). *Psikodinamik psikiyatri ve normaldışı davranışlar*. Metis Yayınları.

- [116] **Rasmussen, S. A. & Eisen, J. L.** (1992). The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.*, 15(4), 743-758.
- [117] **Güleç, C. ve Köroğlu, E.** (1997). *Psikiyatri temel kitabı*. Ankara, HYB Yayıncılık.
- [118] **Berrios, G. E.** (1996). *The history of mental symptoms: Descriptive psychopathology since the nineteenth century*. 1th Ed, Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
- [119] **Sayar, K., Uğurad, I. K. & Acar, B.** (1999). Obsesif kompulsif bozuklukta fenomeneoloji. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 9(3), 142-147.
- [120] **Karamustafaloğlu, O. vd.** (1993). Yale-Brown obsesyon-kompulsiyon derecelendirme ölçeği'nin geçerlilik güvenirlik çalışması. 29. *Ulusal Psikiyatri Kongresi Program ve Bildiri Özetleri Kitabı*, Savaş Ofset.
- [121] **Beşiroğlu, L.** (2017). *Obsesif kompulsif bozukluğun fenomenolojisi. in: obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluklar*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- [122] **Baer, L.** (1994). Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 18-23.
- [123] **Leckman, J. F., Grice, D. E., Boardman, J., Zhang, H., Vitale, A. & Bondi, C. et al.** (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 154(7), 911-917.
- [124] **Rufer, M., Hand, I., Alsleben, H., Braatz, A., Ortmann, J. & Katenkamp, B. et al.** (2005). Long-term course and outcome of obsessive-compulsive patients after cognitive- behavioral therapy in combination with either fluvoxamine or placebo: A 7-year follow-up of a randomized double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255(2), 121-128.
- [125] **Torp, N. C., Dahl, K., Skarphedinsson, G., Thomsen, P. H., Valderhaug, R., Weidle, B. ... & Wentzel-Larsen, T.** (2015). Effectiveness of cognitive behavior treatment for pediatric obsessive-compulsive disorder: Acute outcomes from the Nordic Long-term OCD Treatment Study (NordLOTS). *Behaviour Research and Therapy*, 64, 15-23.
- [126] **Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M. A., Liang, K. Y., Bienvenu, O. J., Hoehn-Saric, R. ... & Cullen, B.** (2001). The relationship between obsessive-compulsive disorder and anxiety and affective disorders: results from the Johns Hopkins OCD Family Study. *Psychological Medicine*, 31(3), 481- 487.
- [127] **Bobes, J., Gonzalez, M. P., Bascaran, M. T., Arango, C., Saiz, P. A. & Bousoño, M.** (2001). Quality of life and disability in patients with obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, 16(4), 239-245.
- [128] **Mataix-Cols, D., Rauch, S. L., Baer, L., Eisen, J. L., Shera, D. M., Goodman, W. K. ... & Jenike, M. A.** (2002). Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 159(2), 263-268.
- [129] **Fernandez-Egea, E., Worbe, Y., Bernardo, M. & Robbins, T. W.** (2018). Distinct risk factors for obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Psychol Med.*, 19, 1-8.

- [130] **Zhou, T., Baytunca, B., Yu, X. ve Ongür, D.** (2016). Schizo-obsessive disorder: the epidemiology, diagnosis, and treatment of comorbid schizophrenia and OCD. *Curr Treat Options Psychiatry*, 3, 235-245.
- [131] **Krüger, S., Cooke, R. G., Hasey, G. M., Jorna, T. & Persad, E.** (1995). Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 34(2), 117-120.
- [132] **Gershuny, B. S., Baer, L., Parker, H., Gentes, E. L., Infield, A. L. & Jenike, M. A.** (2008). Trauma and posttraumatic stress disorder in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*, 25(1), 69-71.
- [133] **Nacasch, N., Fostick, L. & Zohar, J.** (2011). High prevalence of obsessive-compulsive disorder among posttraumatic stress disorder patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 21(12), 876-879.
- [134] **Angelakis, I., Gooding, P., TARRIER, N. & Panagioti, M.** (2015). Suicidality in obsessive compulsive disorder (OCD): a systematic review and meta-analysis. *Clinical psychology Review*, 39, 1-15.
- [135] **Sadock, B. J., Sadock, V. A. & Ruiz, P.** (2016). *Kaplan & Sadock psikiyatri davranış bilimleri/klinik psikiyatri* (11. Baskı), Bozkurt A (Çev. Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitapevi
- [136] **Kruger, S., Cooke, R. G., Hasey, G. M., Jorna, T. & Persad, E.** (1995). Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 34, 117-120.
- [137] **Tamam, L., Saygılı, M. ve Ünal, M.** (2003). Obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda diğer anksiyete bozukluklarının komorbiditesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 4, 69-80.
- [138] **Öztürk, M. O. ve Uluşahin, A.** (2015). Saplantı zorlantı bozukluğu (obsesif-kompulsif bozukluk-OKB) ve ilişkili bozukluklar. *Ruh sağlığı ve bozuklukları* içinde (pp.364-379). Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.
- [139] **Yılmaz, B.** (2018). Obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Lectio Scientific*, 2(1), 21-42.
- [140] **Taş, I.** (2017). *DeneySEL proliferatif vitreoretinopati modelinde intravitreal aflibercept enjeksiyonunun inflamasyon, proliferasyon ve progresyon mekanizmaları üzerine olan etkilerinin proteomik yolla incelenmesi*. Uzmanlık Tezi, Kocaeli Üniversitesi, 2017.
- [141] **Gezici, S.** (2017). *Karşılaştırmalı proteomiks ve biyoinformatik analizler ile küçük hücreli olmayan akciğer kanselerinde protein biyomarkırların belirlenmesi*. Doktora Tezi, Gaziantep Üniversitesi.
- [142] **Pearson, H.** (2006). Genetics: what is a gene? *Nature*, 441(7092), 398-401.
- [143] **Wilson, R.** (2013). Sensitivity and specificity: twin goals of proteomics assays. Can they be combined?. *Expert Review of Proteomics*, 10(2), 135-149.
- [144] **Pandey, A. & Mann, M.** (2000). Proteomics to study genes and genomes. *Nature*, 405(6788), 837-846.
- [145] **Karamustafaloğlu, O. K., Üçışık, M. A., Ulusoy, M. & Erkmen, H.** (1993). Yale Brown obsesyon kompülsiyon derecelendirme ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Serbest Bildiri*, 28. *Ulusal Psikiyatri Kongresi*, Bursa.

- [146] **Yasir Şafak, D. S.** (2017). Obsesif kompulsif bozuklukta boyutsal yaklaşım: boyutsal obsesif kompulsif bozukluk ölçeği Türkçe'nin psikometrik özellikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 28.
- [147] **Boysan, M. vd.** (2009). *Obsesif inanışlar ölçeği-44'ün türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği*. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi.
- [148] **Wells, A. & Cartwright-Hatton, S.** (2004). A short form of the metacognitions questionnaire: Properties of the MCQ 30. *Behaviour Research and Therapy*, 42, 385-396.
- [149] **Tosun, A ve Irak, M.** (2008). Üstbiliş Ölçeği-30'un Türkçe uyarlaması, geçerliliği, güvenilirliği, kaygı ve obsesif-kompulsif belirtilerle ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 19(1), 67-80.
- [150] **Wisniewski, J. R., Zougman, A., Nagaraj, N. & Mann, M.** (2009). Universal sample preparation 2 method for proteome analysis. *Nature Methods*, 6(5), 359-362. doi: 10.1038/nmeth.1322.
- [151] **Beker, M. C., Caglayan, B., Yalcin, E., Caglayan, A. B., Turkseven, S. et al.** (2018). Time-of-day 19 dependent neuronal injury after ischemic stroke: Implication of circadian clock 20 transcriptional factor bmal1 and survival kinase AKT. *Molecular Neurobiology*, 55(3), 2565-2576. doi: 10.1007/s12035-017-0524-4.
- [152] **Yalcin, E., Beker, M. C., Turkseven, S., Caglayan, B., Gurel, B. et al.** (2019). Evidence that 5 melatonin downregulates Nedd4-1 E3 ligase and its role in cellular survival. *Toxicology 6 and Applied Pharmacology*, 379, 114686. doi: 10.1016/j.taap.2019.114686.
- [153] **Acioglu, C., Mirabelli, E., Baykal, A. T., Ni, L., Ratnayake, A et al.** (2016). Toll like receptor 9 8 antagonism modulates spinal cord neuronal function and survival: Direct versus 9 astrocyte-mediated mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity*, 56, 310-324. doi: 10.1016/j.bbi.2016.03.027.
- [154] **Feshitan, J. A., Chen, C. C., Kwan, J. J. & Borden, M. A.** (2009). Microbubble size isolation by differential centrifugation. *Journal of Colloid and Interface Science*, 329(2), 316-324.
- [155] **Tseng, C. F., Lin, C. C., Huang, H. Y., Liu, H. C. & Mao, S. J.** (2004). Antioxidant role of human haptoglobin. *Proteomics*, 4(8), 2221-8. doi: 10.1002/pmic.200300787.
- [156] **Behl, A., Swami, G., Sircar, S., Bhatia, M. & Banerjee, B.** (2010). Relationship of possible stress-related biochemical markers to oxidative/antioxidative status in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, 61(4), 210-4. doi: 10.1159/000306591.
- [157] **Shrivastava, A., Kar, S. K., Sharma, E., Mahdi, A. A. & Dalal, P. K.** (2017). A study of oxidative stress biomarkers in obsessive compulsive disorder. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 15, 52-6. doi: 10.1016/j.jocrd.2017.09.004.
- [158] **Morley, S.** (2012). *The actin-bundling protein L-plastin: a critical regulator of immune cell function*, 935173. doi: 10.1155/2012/935173.

- [159] Wang, Y., Luo, Y., Yao, Y., Ji, Y., Feng, L., Du, F., Zheng, X., Tao, T., Zhai, X., Li, Y., Han, P., Xu, B. & Zhao, H. (2020). Silencing the lncRNA Macpil in pro-inflammatory macrophages attenuates acute experimental ischemic stroke via LCP1 in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 40(4), 747-759. doi: 10.1177/0271678X19836118.
- [160] Meyer, J. (2021). Inflammation, obsessive-compulsive disorder, and related disorders. *Curr Top Behav Neurosci*, doi: 10.1007/7854_2020_210.
- [161] McKenney, R. J., Huynh, W., Tanenbaum, M. E., Bhabha, G. & Vale R. D. (2014). Activation of cytoplasmic dynein motility by dynactin-cargo adapter complexes. *Science*, 345, 337-341. doi: 10.1126/science.1254198
- [162] Olenick, M. A., Dominguez, R., Holzbaur, E. L. F. (2019). Dynein activator Hook1 is required for trafficking of BDNF-signaling endosomes in neurons. *J Cell Biol.*, 218(1), 220-233. doi: 10.1083/jcb.201805016.
- [163] Herrmann, L., Wiegmann, C., Arsalan-Werner, A., Hilbrich, I., Jäger, C., Flach, K., Suttkus, A., Lachmann, I., Arendt, T. & Holzer, M. (2015). Hook proteins: association with Alzheimer pathology and regulatory role of hook3 in amyloid beta generation. *PLoS One*. 10(3), e0119423. doi: 10.1371/journal.pone.0119423.
- [164] Perez-Morga, D., Vanhollebeke, B., Paturiaux-Hanocq, F., Nolan, D. P., Lins, L., Homble, F. et al. (2005). Apolipoprotein L-I promotes trypanosome lysis by forming pores in lysosomal membranes. *Science*. 309, 469-472.
- [165] Akinyemi, R., Tiwari, H. K., Arnett, D. K., Ovbiagele, B., Irvin, M. R., et al. (2018). SIREN Investigators. APOL1, CDKN2A/CDKN2B, and HDAC9 polymorphisms and small vessel ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.*, 137(1), 133-141. doi: 10.1111/ane.12847.
- [166] Katzeff, J. S., Bright, F., Lo, K., Kril, J. J., Connolly, A., Crossett, B. (2020). Altered serum protein levels in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis indicate calcium and immunity dysregulation. *Sci Rep*. 10(1), 13741. doi: 10.1038/s41598-020-70687-7.
- [167] Hwang, Y., Kim, J., Shin, J. Y., Kim, J. I., Seo, J. S., Webster, M. J., Lee, D. & Kim, S. (2013). Gene expression profiling by mRNA sequencing reveals increased expression of immune/inflammation-related genes in the hippocampus of individuals with schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 3(10), e321. doi: 10.1038/tp.2013.94
- [168] McGhee, K. A., Morris, D. W., Schwaiger, S., Nangle, J. M., Donohoe, G., Clarke, S., Meagher, D., Quinn, J., Scully, P., Waddington, J. L., Gill, M. & Corvin, A. (2005). Investigation of the apolipoprotein-L (APOL) gene family and schizophrenia using a novel DNA pooling strategy for public database SNPs. *Schizophr Res.*, 76(2-3), 231-8. doi: 10.1016/j.schres.2005.01.006.
- [169] Virit, O., Selek, S., Bulut, M., Savas, H. A., Celik, H., Erel, O. & Herken, H. (2008). High ceruloplasmin levels are associated with obsessive compulsive disorder: A case control study. *Behav Brain Funct.*, 4, 52. doi: 10.1186/1744-9081-4-52.

- [170] **Virit, O., Selek, S., Bulut, M., Savas, H. A., Celik, H., Erel, O. & Herken, H.** (2008). High ceruloplasmin levels are associated with obsessive compulsive disorder: A case control study. *Behav Brain Funct.*, 4, 52. doi: 10.1186/1744-9081-4-52.
- [171] **Vassiliev, V., Harris, Z. L. & Zatta, P.** (2005). Ceruloplasmin in neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev.* 49, 633-640. 10.1016/j.brainresrev.2005.03.003.
- [172] **Desmarais, F., Hervé, V., Bergeron, K. F., Ravaut, G., Perrotte, M., Fyfe-Desmarais, G., Rassart, E., Ramassamy, C. & Mounier, C.** (2021). Cerebral apolipoprotein d exits the brain and accumulates in peripheral tissues. *Int J Mol Sci.*, 22(8), 4118. doi: 10.3390/ijms22084118.
- [173] **Najyb, O., Do Carmo, S., Alikashani, A. & Rassart, E.** (2017). Apolipoprotein d overexpression protects against kainate-induced neurotoxicity in mice. *Mol. Neurobiol.*, 54, 3948-3963
- [174] **Desai, P. P., Ikonovic, M. D., Abrahamson, E. E., Hamilton, R. L., Isanski, B. A., Hope, C. E., Klunk, W. E., DeKosky, S. T. & Kamboh, M. I.** (2005). Apolipoprotein D is a component of compact but not diffuse amyloid-beta plaques in Alzheimer's disease temporal cortex. *Neurobiol. Dis.* 20, 574-582.
- [175] **Thomas, E. A., Dean, B., Pavey, G. & Sutcliffe, J. G.** (2001). Increased CNS levels of apolipoprotein D in schizophrenic and bipolar subjects: Implications for the pathophysiology of psychiatric disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 4066-4071.
- [176] **Zamanian Azodi, M., Rezaei Tavirani, M., Arefi Oskouie, A., Hamdiah, M., Derakhshan, M. K., Ahmadzadeh, A., Zayeri, F., Nejadi, N., Rezaei Tavirani, M., Mansouri, V., Rostami-Nejad, M. & Vafaei, R.** (2017). Fluoxetine regulates IG kappa chain c region expression levels in the serum of obsessive-compulsive disorder patients: A proteomic Approach. *Iran J Pharm Res.*, 16(3), 1264-1271.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Serra Nimet ESENCAN

Doğum Tarihi ve Yeri :

E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU

- **Lisans:** 2016, İstanbul Kültür Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji

MESLEKİ DENEYİMLER

- 2020 Kasım-Halen Saygın Psikolojide Psikolog olarak çalışıyor.
- 2017 Ağustos-2020 Ekim Psikolog, Özel Mehmet Oyal Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi
- 2019 Nisan-2020 Mart Psikolog, Psikomer Danışmanlık Merkezi
- 2015 Eylül-2015 Ekim Stajyer Psikolog, GATA
- 2015 Ağustos-2015 Eylül Stajyer Psikolog, Balıklı Rum Hastanesi