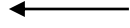


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUKTA
TRİPTOFAN/KİNÜRENİN YOLAĞI ÜZERİNE OKSİDATİF
STRES VE İNFLAMASYON ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

ELİF DELEN

**DANIŞMAN
PROF.DR.ELİF ÖZKÖK**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
SİNİRBİLİM**

İSTANBUL-2021

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Hayatımın her anında desteğini esirgemeyen, maddi ve manevi anlamda bana sonsuz destek veren, zorlu tez sürecimde bana yardımcı olan sevgili annem ve sevgili babama çok teşekkür ederim

Bölümde geçirdiğim süre boyunca bilgi ve deneyimlerinden sürekli faydalandığım, tezin yazımından yapımına kadar her anlamda yanımda ve destekçim olan çok sevgili tez danışmanım Prof.Dr.Elif Özkök'e çok teşekkür ederim

Tezi yapabilmem için destek olan Doç.Dr.Cem İsmail Küçükali'ye teşekkür ederim

Varlığıyla ve enerjisiyle motivasyonumu yükselten, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen çok sevgili hocam Doç.Dr.Nurcan Orhana çok teşekkür ederim

Dolu dolu geçen iki yılda acı tatlı anılar biriktirmemi sağlayan Sinirbilim Ailesi'ne teşekkür ederim

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2021-37378

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk.....	2
2.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk Epidemiyolojisi	2
2.3. Obsesif Kompulsif Bozukluk Belirtileri ve Tanısı	2
2.4. Obsesif Kompulsif Bozukluk Alt Tipleri.....	3
2.5. Obsesif Kompulsif Bozukluk Tedavisi	4
2.6. Obsesif Kompulsif Bozukluk Etiyolojisi	5
2.6.1. Çevresel Faktörler	5
2.6.2. Psikolojik Faktörler.....	5
2.6.3. OKB Oluşumunda Biyolojik Nedenler	6
2.6.3.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk Genetiği	13
2.7. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Kinürenin Yolağında Değişimler	19
2.7.1. Kinürenin Yolağının Başlıca Enzimleri	19
2.7.2. Kinürenin Yolağı Temel Metabolitleri.....	21
2.8. Bağışıklık Sisteminin Düzenlenmesinde Bozukluklar	23
2.8.1. Bağışıklık Sistemindeki Bozulmaların Periferik Sonuçları	23
2.8.2. Bağışıklık Sistemindeki Bozulmaların Mikroglia Temelli Sonuçları.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Biyokimyasal Parametreler.....	26

3.1.1. IFN γ	26
3.1.2. Tiyobarbitürik asit Reaktif Parçacıkları (TBARS)	28
3.2. Genetik Parametreler	31
3.2.1. Aril Hidrokarbon Reseptörü rs10249788 Polimorfizminin RFLP İle İncelenmesi	31
3.2.2. CYP1A1 rs4646903 polimorfizminin PCR-RFLP Yöntemiyle İncelenmesi	32
3.3. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Örneklerin Tanımlayıcı Verileri.....	34
4.2. Biyokimyasal Sonuçlar	35
5. TARTIŞMA.....	37
KAYNAKLAR	40
ETİK KURUL KARARI.....	62
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	63
ÖZGEÇMİŞ	64

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: OKB de Oksidan Ve Antioksidan Belirteçler	8
Tablo 4-1 Hasta ve Kontrole Ait Tanımlayıcı Veriler	34
Tablo 4-2: Biyokimyasal Sonuçlar	35
Tablo 4-3: CYP1A1 rs4646903 Gen Bölgesinin Genotip Ve Allel Dağılımı	36
Tablo 4-4: AhR 10249788 Gen Bölgesinin Genotip Ve Allel Dağılımı.....	36



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 Orbitofrontal Döngüde Doğrudan Uyarım Ve Dolaylı İnhibisyon	6
Şekil 2-2 Paraoksanaz'ın 3 Boyutlu Yapısı.....	12
Şekil 2-3 : Kinürenin Yolağı	19



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- OKB:**Obsesif Kompulsif Bozukluk
- AhR:**Arilhidrokarbon Reseptörü
- ARNT:**Aril Hidrokarbon Reseptör Nuclear Translocator
- XRE:**Ksenobiyotik Sorumlu Eleman
- CYP1A1:**Sitokrom P450 altailesi 1.üyesi
- APA:** Amerikan Psikiyatri Topluluğu
- YBOCS-II:** Yale Brown Obsesif Kompulsif Ölçek
- TCA:** Trisiklik Antidepresan
- SSRI:** Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri
- DBS:** Derin Beyin Uyarımı
- GABA:**Gama Amino Butirik Asit
- GPI:** Globus Pallidus İnternal
- GP_e:**Globus Pallidus Externa
- SPECT:** Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
- PET:**Pozitron Emisyon Tomografi
- NO:** Nitrik Oksit
- 8-OhdG:** 8-hidroksi 2-deoksiguanozin
- MDA:** Malondialdehit
- TBARS:** Tiyobarbitürik Asit
- TOS:** Toplam Oksidan Düzeyi
- ADMA:**Asimetrik Dimetil Arjinin
- SADMA:** Simetrik Dimetil Arjinin
- CAT:** Katalaz
- GSH-PX:** Glutasyon Peroksidaz
- PON:** Paraoksanaz
- SOD:** Süperoksit Dismutaz
- TBA:** Tiyobarbitürik Asit
- NAC:** N-Asetil Sistein

ROS: Reaktif Oksijen Türleri
MSS:Merkezi Sinir Sistemi
5-HT: 5-Hidroksitriptofan
VNTR: Variable Number of Tandem Repeats
FICZ: formylindolo[3,2-b]carbazole
MR: Manyetik Rezonans
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
5HIAA: 5- hidroksi indol asetik asit
IDO: İndolamin 2-3dioksijenaz
TDO:Triptofan 2-3 dioksijenaz
KMO:Kinürenin Monooksijenaz
KAT: Kinürenin Amino Transferaz
TrpRS:Triptofanil Tranfer RNA Sentetaz
NK: Doğal Katil Hücreler
KYNA:Kinürenik Asit
3-OHKyn: 3- Hidroksi Kinürenin
XA:Ksantirünik Asit
3-HAA: 3 Hidroksiantranilik Asit
ELISA:Enzim Bağlı İmmunosorbant Assay
RFLP: Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi
NADPH:Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

ÖZET

Delen Elif. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Triptofan/Kinürenin Yolağı Üzerine Oksidatif Stres Ve İnflamasyonun Etkilerinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2021.

Obsesif Kompulsif Bozukluk, obsesyon ve kompulsiyonlardan oluşan psikiyatrik bir hastalıktır. Hastalığın nedenleri tam olarak aydınlatılabilmiş değildir ama nöropsikiyatrik hastalıklarda son yıllarda yapılan çalışmalar, Triptofan/Kinürenin yolağı bozulmalarının nöropsikiyatrik hastalıkların oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda 100 OKB hastası ve 50 kontrol olmak üzere 150 örneğe ait serum ve DNA lar kullanıldı. Serumda Glutasyon Peroksidaz(GSH-PX) veIDO aktivitesi ,İnterferon Gama , Tiyobarbitürik asit Reaktif Parçacıkları(TBARS) , Triptofan, Kinürenin seviyeleri ELISA yöntemiyle araştırıldı

DNA örneklerinde kinürenin yolağı ile ilişkisi nedeniyle Arilhidrokarbon Reseptörü(AhR) rs10249788 ve sitokrom p450 ailesinden olan CYP1A1 rs4646903 polimorfizmleri Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi(RFLP) yöntemiyle incelendi. Tüm çalışmalar SPSS V21 analiz programıyla değerlendirildi ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Bulunan sonuçlara göre hastalar ve kontroller arasında CYP1A1 rs4646903 ve AhR rs10249788 polimorfizmi yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilememişken, Triptofan ve İnterferon Gama parametreleri kontrolde(her ikisinde $p<0,01$, TBARS ve IDO seviyeleri hastalarda(her ikisinde $p<0,01$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Gruplarımız arasında GSH-PX düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir

Araştırmamız sonucunda Triptofan/Kinürenin yolağı üzerinde etkili olan IFN gamma ile oksidatif stres düzeyleri arasında bir ilişkinin olabileceği ve bunun hastalık patogenezinde rol oynuyor olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamız polimorfizmlerle bu ilişkiyi araştıran ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir

Anahtar Kelimeler : AhR ; CYP1A1; OKB;IDO;RFLP

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2021-37378

ABSTRACT

Delen Elif. Investigation of the Effects of Oxidative Stress and Inflammation on the Pathway of Tryptophan/Kynurenine in Obsessive Compulsive Disorder. İstanbul University, Institute of Health Science, Neuroscience, Master Thesis. İstanbul. 2021.

Obsessive Compulsive Disorder (OCD) is a psychiatric disorder consisting of obsessions and compulsions. Causes have not been clarified yet but recent studies have shown that disruption of the Tryptophan/Kynurenine pathway may play an important role in the formation of neuropsychiatric diseases.

In order to investigate this hypothesis in our study, serum and DNAs of 150 samples, including 100 OCD patients and 50 controls, were used. There were studied Glutathione Peroxidase (GSH-Px) and IDO activity and IFN gamma, Thiobarbituric acid reactive substances, Tryptophan, Kynurenine levels in the serum by ELISA method.

Arylhydrocarbon Receptor (AhR) rs10249788 and cytochrome p450 family CYP1A1 rs4646903 polymorphisms, which interact directly with the kynurenine pathway from DNA samples, were analyzed by Polymerase Chain Reaction (PCR) followed by Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) method. All studies were evaluated with the SPSS V21 analysis program and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

According to the results found, no significant difference was found between patients and controls in terms of CYP1A1 rs4646903 and AhR rs10249788 polymorphisms, while Tryptophan and Interferon Gamma parameters were found to be significantly higher in controls ($p < 0.001$, for both), and TBARS and IDO levels were found to be significantly higher in patients ($p < 0.001$, for both). There was no significant difference between our groups in terms of GSH-Px levels.

As a result of our research, it has been shown that there may be a relationship between IFN gamma, which is effective on the Tryptophan/Kynurenine pathway, and oxidative stress levels, and that this may play a role in the pathogenesis of the OCD. Our study is important because it is the first study to investigate this relationship with polymorphisms.

Key Words: AhR ; CYP1A1; OKB ; IDO; RFLP

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No: TYL-2021-37378

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif Kompulsif Bozukluk, bireye kaygı veren obsesyonlardan ve bu kaygıyı rahatlatmak için gerçekleştirilen kompulsiyonlardan oluşan psikiyatrik bir bozukluktur(Kaplanve Sadock 2015) Bu hastalıkta etiyoloji henüz aydınlatılabilmiş değildir.Fakat hastalığın nedenlerinden birinin bağışıklık sistemindeki bozulmalar olduğu düşünülmektedir.(Marazatti ve ark. 2018).Bu bozulmanın nedenlerinden biriside serotonin,dopamin ve glutamat salınımında değişikliklerdir(Rodrigues ve ark. 2015).Serotonin üretimi ise triptofandan gerçekleştirildiği için Kinürenin yolağı ile yakın ilişki içerisindedir.Bu yolağın ana enzimi İndolamin 2-3 dioksijenaz (IDO) dur ve bu enzimi aktive eden temel eleman proinflamatuvar bir sitokin olan IFNgammadır.(Wang ve ark 2015)

Kinürenin yolağında temel sorumlu transkripsiyon faktörü Arilhidrokarbon reseptörüdür. Hsp90 proteiniyle etkileşime giren AhR ,AhR kompleksini oluşturur. Ligand bağlanınca bu kompleks aktive olur.Daha sonra aktive olan komplekste AhR nüklear translokator olarak adlandırılan ARNT ye bağlanır. Bu oluşan AhR-ARNT yapısında hedef genlerin promotörlerinde bulunan ksenobiyotik sorumlu eleman (XRE) a bağlanır ve en sonunda CYP1A1 ile etkileşim olur (Anderson,Beischlag,Vinciguerra,Mazzoccoli 2013).

Oksidan antioksidan dengesi sürekli bozulduğunda; intraselüler sinyalleşme bozulur,Mitokondri Fonksiyonunda bozulmalar oluşur,İnflamasyon tetiklenir ve Hücre sel yaşlanma ve apoptoz uyarılır.Membran bütünlüğü bozulur.Lipit,protein ve nükleik asitlerde bozulmalar oluşur.Bütün bu bozulmalar oksidatif stresi dahada çok tetikler ve bir döngü halinde patolojik hücre ölümüne neden olur.Sonuç olarak bu süreçte oksidatif stresin sebepmi yoksa sonuçmu olduğu tespit edilemez(Kar ve Choudhary 2020)

Tüm bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde tezin yapılma amacı, Kinürenin yolağıyla ilişkili olan polimorfizmler ile kinürenin yolağı,inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

“Obsesif Kompulsif Bozukluk, obsesyon ve kompulsiyondan oluşan psikiyatrik bir hastalıktır. Obsesyonlar, bireyin genelde kaygı yaşamasına neden olan düşünceler, dürtüler ve imgelerdir. Kompulsiyon ise bireyin bu anksiyeteyi hafifletmek için yaptığı eylemlerdir” (Kaplan ve Sadock 2005).

“Obsesif Kompulsif Bozukluklar, ilk kez 1837 yılında Esquirol tarafından melankoli belirtisi şeklinde tanımlanmıştır (Avasthi ve Kumar 2004). 1866 yılında ise Morel ilk defa obsesyon kavramını kullanmış ve iç görünüm olduğu bir durum şeklinde bu bozukluğun tanımını yapmıştır (Öztürk 2004). OKB tanımı, 1875 yılında Saulle tarafından yapılan çalışmayla neredeyse bugünkü halini almıştır. Saulle 27 OKB hastasıyla çalışmış ve OKB yi “bazı psikotik ve depresif semptomlarla da baş gösterebilen, dalgalı seyreden, sinsi başlangıçlı, içgörünün mevcut olduğu delilik hali” olarak tanımlamıştır (Berrios GE, 1989). “1900 lü yılların başında ise Pierre Janet bu hastalığı obsesyon, kompulsiyon ve fobilerin birleşimiyle Psikastenî adı altında incelemiştir (Okasha ve ark. 1994).”

2.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk Epidemiyolojisi

“OKB; fobiler, majör depresyon ve madde kullanımından sonra en sık karşılaşılan 4. psikiyatrik gruptur (Crino ve Andrews 2005). Toplumda yaşam boyu görülebilmektedir ve görülme sıklığı %2-3 arasındadır” (Karakas 2004). Hastalığın görülme yaşı yaklaşık olarak 19,5 olup; 30 yaşından sonra bildirilen vaka sayısı oldukça azdır. 10 yaşından önce erkeklerde daha yaygınken, ilerleyen yaşlarda kadınların hasta olma riski artmaktadır (Ruscio ve ark. 2010).

2.3. Obsesif Kompulsif Bozukluk Belirtileri ve Tanısı

“Obsesif Kompulsif Bozukluk, American Psychiatry Association (APA)’nın 1952 yılında DSM I’ e göre Obsesif Kompulsif Reaksiyon olarak adlandırılmış; 1968’de yayımlanan DSM II de Obsesif Kompulsif Nevroz denilmiş ve DSM III’e göre ise OKB olarak tanımlanmıştır (Karno ve ark. 1988). DSM IV-TR de anksiyete bozuklukları başlığı altına alınmış (DSM-IV-TR 2000); 2013 yılında yayımlanan DSM V (DSM-V 2013) kriterleriyle ayrı bir başlık olarak incelenmiştir. DSM-V kriterlerine

göre obsesif kompulsif bozukluğun, obsesyon ve kompulsiyonun en az birinin veya her ikisinin birden olması, bu belirtilerin zaman alıcı olması ve hayatı aksatacak ölçüde olması, herhangi bir madde kullanımıyla ve başka bir zihinsel rahatsızlıkla ilişkilendirilememesi olarak tanımlanmaktadır (DSM-V 2013).”

2.4. Obsesif Kompulsif Bozukluk Alt Tipleri

“Obsesif Kompulsif Bozuklukta obsesyonlar; bulaşma obsesyonu, kuşku obsesyonu, saldırganlık obsesyonu, cinsel obsesyon, dinsel obsesyon, somatik obsesyon, simetri obsesyonu, biriktirme obsesyonu gibi alt başlıklarda incelenmektedir.”

“ Bulaşma Obsesyonu:Obsesyonların içinde en sık görülen türüdür. Bu obsesyonda kişi, mikroplarla, pislikle veya zararlı etmenlerle enfekte olacağı, hastalanacağı kaygısı yaşar. Bu obsesyonda genellikle temizlenme, yıkanma kompulsiyonları da görülmektedir. Sık sık kirlenmeye neden olabilecek etmenlerden (toprak, idrar, toz vb) kaçınma davranışı gözlemlenir (Eğrilmez ve ark. 1997). ”

“Kuşku Obsesyonu: Kirlenme Obsesyonundan sonra en sık görülen obsesyon türüdür. Temelde işi tam yapıp yapmadığından emin olamama şeklinde; kapıyı kilitlememiş olma veya ocağın altını açık unutma gibi obsesyon görülür. Bu obsesyonu genellikle kontrol etme kompulsiyonu takip etmektedir (Deniz 2005). ”

“Saldırganlık Obsesyonu: Bu obsesyonda kişi kendisini ya da sevdiklerini öldürmekten, utanılacak şeyler yapmaktan, dikkatsiz davranarak çevresindekilere zarar vermekten korkar. Bu obsesyona eşlik eden kompulsiyon sivri nesnelerden kaçma veya sevdikleriyle yalnız kalmaktan kaçınma şeklinde oluşabilmektedir (Lensi ve ark 1996) ”

“Cinsel Obsesyon: Kendisine veya başkalarına yönelik sapıklık derecesinde cinsel düşünce, dürtü ve görüntüler şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu obsesyonlarda beraberinde kontrol ve yıkanma kompulsiyonu gözlenmektedir (Foa ve ark. 2005). ”

“ Dinsel Obsesyon: Dini değerlerle, doğru/yanlış kavramlarıyla aşırı ilgilenme olarak görülen obsesyonlardır. Toplumlarda görülme sıklığı doğrudan o toplumun ne kadar dindar olduğu ile ilgilidir. Örneğin batı toplumlarında bu oran %4-10 arasında iken (Matsunaga ve ark 2002), Suudi Arabistan gibi ülkelerde bu oran %40-60 arasındadır (Ghassemzadeh ve ark 2002). ”

2.5. Obsesif Kompulsif Bozukluk Tedavisi

OKB tanısı konulduğunda tedavinin temelinde bilişsel davranışçı terapi ve psikoterapi uygulanmaktadır (Fenske ve ark. 2015). Tedavi sürecindeki gidişatı belirlemek, belirtilerin şiddetini değerlendirmek için The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale—second edition (Y-BOCS-II) ölçeği kullanılmaktadır (Storch ve ark. 2010).

Bilişsel Davranışçı Terapi

OKB tedavisinde kullanılan en etkili psikoterapi yaklaşımı olup; terapide amaç etkene maruz kalınan etkene verilen yanıtın engellenmesidir (Rosa-Alcázar AI 2008). Bunun yanı sıra motivasyonel görüşmeler de yapılabilir. Bu şekilde danışanın terapiye katılımı ve tedavinin etkililiği artırılır (Meyer ve ark. 2010).

Farmakoterapi

Bu hastalıkta Clomopiramin adlı trisiklik antidepresan (TCA) kullanılmaktaydı. Fakat yüksek yan etki, düşük tolerans gibi durumları nedeniyle daha güvenli ve daha düşük yan etki riski olan Selektif Serotonin Geri alım İnhibitörleri (SSRI) kullanılmaktadır (Koran ve ark. 2007). SSRI grubuna örnek olarak; Fluoksetin, Fluvoksamin, Paroksetin ve Sertalin OKB tedavisi için onay almış ilaçlardır (Food And Drug Administration, 2014). Farmakoterapiye uygun cevap verilse de, ilaç tedavisine en az 1-2 yıl devam edilmektedir (Fineberg ve ark. 2012).

Bazen ilaç tedavisi ve bilişsel davranışçı terapiden istenilen sonuç arkanamamışında; kombine tedavi önerilmektedir (Foa ve ark 2005). Hangi ilacın, hangi tedavinin uygulanacağı hastalığın şiddetine ve memnun edici gelişmeler kaydedilip kaydedilmediğine göre değişebilmektedir (Fenske ve ark 2015).

Hastalık hafif veya orta şiddetteyse ya bilişsel davranışçı terapi ya da SSRI tedavisi uygulanmaktadır. Bunun yanı sıra bilişsel davranışçı terapi ve farmakoterapi birlikte yürütülebilmektedir. Hafif semptom gösteren hastalarda bilişsel davranışçı terapiyle yeterli iyileşme izlenmesi durumunda farmakoterapiye ihtiyaç duyulmayabilir. İyileşme gözlemlenemezse bilişsel davranışçı terapi olsun ya da olmasın SSRI kullanımı zorunludur. Ağır seyreden OKB’de ise ilaç tedavisi uygulanan ilk yoldur. Eğer ilaç tedavilerinden yeterli yanıt alınırsa destekleyici terapi seansları uygulanabilmekte ve ilaç kullanımı en az 1-2 yıl devam ettirilmektedir. Tedaviye

dirençli durumlarda ise, Clomopiramin ve antidepresana ek olarak antipsikotik kullanılmaktadır; SSRI veya Mirtazapin gibi seretonin-norepinefrin geri alım inhibitörleride(SNRI) kullanılabilir. Diğer tedavi seçenekleri ise; yeni gelişme aşamasında olan glutamaterjik ajanlar, antikonvulsanlar ve asetilsisteinlerdir. Tedaviye dirençli hastalarda derin beyin uyarımının (DBS) umut vaad edici sonuçları gözlenmiş olup; henüz geliştirme aşamasındadır (Fenske ve ark. 2015).

2.6. Obsesif Kompulsif Bozukluk Etiyolojisi

Obsesif Kompulsif Bozuklukta etiyolojisi henüz aydınlatılabilmiş değildir. Fakat tüm nöropsikiyatrik hastalıklarda; genel olarak travmalar, genetik, gelişimsel faktörler, nörodejenerasyon ve yaşlanma olmak üzere temel başlıklar altında incelenmektedir. Bu faktörler beyinde kimyasal, fizyolojik ve yapısal değişikliklere neden olmakta ve nöropsikiyatrik hastalıkların gelişimine sebep olmaktadır (Burhan ve ark. 2015).

2.6.1. Çevresel Faktörler

OKB'nin gelişiminde çevresel faktörlerin çok büyük rolü bulunmaktadır. Bu çevresel faktörlere hamilelikte aşırı alkol kullanımı, fizyolojik veya psikolojik travmalar örnek olarak verilebilmektedir (Cath ve ark 2008).

2.6.2. Psikolojik Faktörler

OKB oluşmasında psikolojik faktörler, Psikoanalitik Kuram, Davranışçı Kuram, Bilişsel Kuram olarak değerlendirilmektedir.

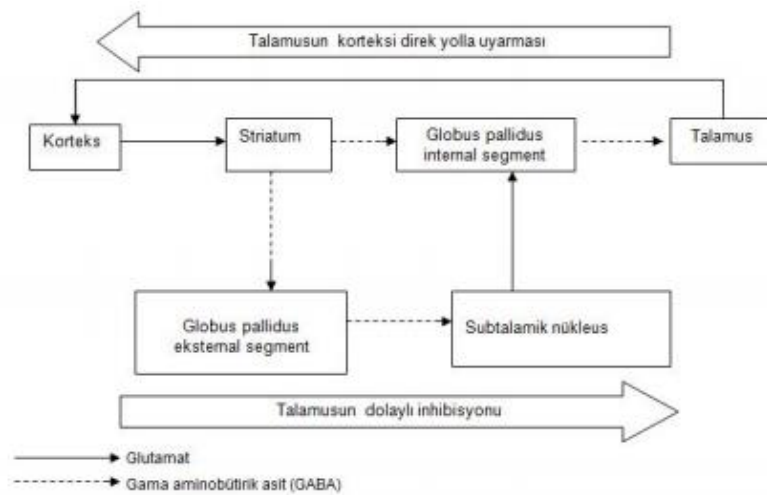
Psikoanalitik yaklaşım 20.yüzyılın başlarında yaygın olarak kullanılmış ve OKB için “obsesif kompulsif nöroz” tanımı kullanılmıştır, genel olarak anne babaya karşı aşırı zıt duygular beslenmesi şeklinde oluşur(Bayraktar 1997).

Davranışçı yaklaşıma göre OKB’de temel neden koşullanmadır. Birey, zorlayıcı düşünceleri varsa zamanla bunu negatif duygularla ilişkilendirmekte ve bu negatif duyguları yaşamamak için kendi düşüncelerinden kaçmaktadır. Düşüncelerinden kaçamayınca da, kompulsif davranışlar sergilemektedir (Thiel ve ark. 2014).

Bilişsel yaklaşıma göre OKB oluşmasının nedeni, bireyin zorlayıcı düşünceleri yorumlama biçimidir. Yorumlama hatası devam ettiği sürece obsesyonlar ve bunu rahatlatmak için kompulsiyonlar görülmektedir. Fakat bu kompulsif davranışların anksiyeteyi sadece kısa süreliğine bastırdığı gözlenmektedir (Salkovskis ve Kisk 1997).

2.6.3. OKB Oluşumunda Biyolojik Nedenler

OKB’de 1980’lerden itibaren yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, beyinde hangi bölgelerde değişiklik olduğuna ilişkin birçok öneri ortaya atılmıştır (Modell ve ark. 1989). Saxena ve ark. tarafından ortaya atılan orbitofrontalkorteks döngü temel olarak kabul edilmiştir (Saxena ve ark. 1998). Bu döngü aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi doğrudan (Glutamat uyarımlı) veya dolaylı yolla (GABA aracılığıyla talamusun inhibisyonu) gerçekleşebilmektedir. Doğrudan uyarımda striatumdan salgılanan gama aminobütirik asit (GABA) ,globus pallidus internali(GP_i) inhibe eder. Böylece buradan salgılanmış olan GABA azalır ve talamusun üzerindeki baskı ortadan kalkar ve buda talamustan salgılanan glutamatu aktif hale getirerek korteksi uyarmış olur. Dolaylı inhibisyonunda ise striatumdan salgılanan GABA Globus Pallidus Eksternal(GP_e)yi inhibe eder. GP_e inhibe oluncada subtalamik nükleus aktive olur. Aktive olan subtalamik nükleustan Glutamat sentezlenir ve buda Gpi yi uyarmış olur. Böylece talamusun üzerindeki baskı artar ve talamus inhibe olur (Şekil 2.1) (Karaman, Durukan ve Erdem 2011).



Şekil 2-1 Orbitofrontal Döngüde Doğrudan Uyarım Ve Dolaylı İnhibisyon

Daha sonra yapılan çalışmalarda ise OrbitoFrontalKorteks dışındaki alanların da etkilenebileceği gösterilmiştir. Örneğin Sanematsu ve ark. 2010 da SPECT (Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi) veya PET (Pozitron Emisyon Tomografi) çalışmalarında orbitofrontal korteksin yanı sıra anteriosingulat korteks, striatum ve talamusta anormallikler olduğu bildirilmiştir (Sanematsu ve ark. 2010).

Oksidatif Stres

Oksijenli solunum yapan tüm canlılarda fizyolojik şartlar altında oksidan ve antioksidan metabolitlerin arasında bir denge bulunmaktadır. Fakat oksidatif denge bozulup, denge oksidasyon yönüne kaydığında oksidatif stres oluşmaktadır (Chourasia ve Sethi 2017). Beyin vücut ağırlığının %2'sini oluşturmaya rağmen toplam oksijenin %20'sini kullanmaktadır; bu durum lipid bakımından çok zengin olan nöronal membran ve miyelin kılıfını serbest radikal hasarına hedef durumuna getirmektedir. Oksidatif stres çok arttığında ise intrasellüler sinyal iletimi bozulur ve mitokondri fonksiyonunda bozulmalara yol açmaktadır. Bu sürecin ilerlemesiyle, hücresel yaşlanma ve apoptoz uyarılarak; sonuçta membran bütünlüğü bozulmakta ve lipid, protein ve nükleik asit gibi makromoleküllerin yapılarında bozulmalarla hücre ölümü meydana gelmektedir. Bu süreçte oksidatif stresin sebep mi yoksa sonuç mu olduğu tespit edilememektedir (Kar ve Choudhary 2020).

Yapılan son çalışmalarda, glutamaterjik nörotransmisyonunda aşırı artış, mitokondride fonksiyon kaybı ve kalsiyum salınımına neden olmaktadır. Aşırı miktarda kalsiyum salınımı apoptoz sürecini uyararak, nörodejenerasyona neden olduğu gözlemlenmektedir. OKB'de etkilenen temel oksidan ve antioksidan metabolitler Tablo 1'de listelenmiştir (Tablo 2-1).

Tablo 2-1: OKB de Oksidan Ve Antioksidan Belirteçler

OBSESİF HASTALIKTA BELİRTEÇLER	KOMPULSİF OKSİDAN	OBSESİF KOMPULSİF HASTALIKTA ANTIOKSİDAN BELİRTEÇLER
Nitrik Oksit (NO)		Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) ve Simetrik Dimetil Arjinin (SADMA)
8-OhdG		Katalaz (CAT), GlutatyonPeroksidaz (GSH-PX)
MDA(Malondialdehit)		Paraksonaz (PON), Süperoksit Dismutaz (SOD), GSH
TBARS(TiobarbitürikasitleReaksiyon veren Parçacıklar)		KoenzimQ10, Vitamin C,Vitamin E
Total Oksidan Kapasite		Total Antioksidan Kapasite

Oksidan Belirteçler

Nitrik Oksit: Nitrik Oksit (NO), aşırı üretimi nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklara neden olabilmektedir (Calabrese ve ark. 2004). Selek ve ark.'nın 2008 yılında yaptığı çalışmada, NO'nin OKB'ye neden olduğu ve nöroinflamatuvar ajan olarak katkı sağladığı düşünülmektedir (Selek ve ark 2008). NO sentezi Ca^{+2} bağlantılı veya Ca^{+2} bağlantısız olmak üzere 2 yolla gerçekleştirilmektedir. “Nitrik Oksit Sentaz1 (NOS1) veya diğer adıyla nNOS O_2 varlığında Ca^{+2} bağımlı şekilde NMDA aktivasyonu ile L-Argininin L-Sitrülin'e dönüşümünü kataliz etmektedir. Bu süreçte eNOS'u aktive ederek, NO beyinden salınmış olur. Bu salınan NO guanil siklaz reseptörlerine bağlanır. NO sitokinlere maruziyetten sonra Ca^{+2} bağımsız olarak iNOS sentezini uyararak mikrogliya ve astrositlerden serbestlenmektedir” (Yuste ve ark. 2015). Umathe ve ark. 2009' da yaptığı hayvan deneylerinde OKB geliştirilen fare beyinde NO seviyelerinde artışların bulunduğu ve OKB tedavisinde çok sık kullanılan SSRI' ların bu seviyeyi düşürdüğü tespit edilmiştir (Umathe ve ark. 2009). Daha sonra bunu insana uyarlayan çalışmalar yapılmış ve SSRI tedavisinin NO seviyesine etkisi değerlendirilmiştir. Kouti ve ark. ilaç kullanmayan OKB hastalarında NO seviyelerini incelemiş ve bu hastalara SSRI verildikten sonra NO seviyelerini karşılaştırdığında, SSRI tedavisinin bu seviyeyi değiştirebileceğini tespit etmiştir (Kouti ve ark 2016)

8-OhdG: Aşırı üretilen serbest radikaller hücresel yapıyı ve ekstrasellüler matriks bileşenlerini bozmanın yanında, aynı zamanda DNA molekülünde de hasara neden olmaktadır (Valko 2016). 8-hidroksi 2-deoksiguanozin (8-OhdG) mitokondriyal fonksiyon kaybı, oksidatif stres göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Hücresel mekanizmalarla onarım mekanizmalarında da DNA molekülünde hasarlanma meydana gelebilmektedir (Long ve ark. 2012). Alici ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada, OKB hastalarında sağlıklı gruba göre daha yüksek 8-OhdG bulunduğunu ve SSRI, antipsikotik veya Trisiklik antidepresanla tedavi ile ilaçla tedavi almayanlara göre 8-OhdG düzeylerinin daha düşük olduğunu tespit etmişler (Alici ve ark. 2015).

Malondialdehit (MDA): “Malondialdehit (MDA), hücre ve organellerin membran yapılarında çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sırasında oluşan bir lipid peroksidasyon ürünüdür.” Malondialdehit prostaglandin ve tromboksan biyosentezinden de meydana gelmekte olup ; toksik, karsinojenik ve mutajenik özellikte olduğu düşünülmektedir (Shohag ve ark. 2012). Maia ve ark.’nın meta analiz çalışmalarında, OKB hastalarında MDA seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (Maia ve ark.. 2019).

Tiyobarbitürikasitle Reaksiyon veren Parçacıklar (TBARS): “TBARS serbest radikallerin indüklemesiyle oluşan lipid peroksidasyon tepkimesinin bir ürünüdür.” TBARS yöntemi ile hücre içerisindeki tiyobarbitürik asit (TBA) reaktif parçacıkların tespit edilmesini esas almaktadır. TBARS yönteminin özgüllüğü düşük olup; ağırlıklı olarak MDA ile TBA’nın reaksiyona girmesi ile MDA-TBA₂ oluşur (Leon ve Borges 2020).

Total Oksidan Düzeylerinin Belirlenmesi (TOS) : Total Oksidan düzeyi, inflamasyon gibi süreçlerde artar (Boujdeltia ve ark. 2004). Farklı oksidan bileşenlerin ölçümü maliyetli, zaman alıcı ve komplike yöntemlerdir (Tarpey, Wink ve Grisham 2004). Bunun üzerine 2005 yılında Erel Total Oksidan düzeyini belirlemek için kolorimetrik bir yöntem geliştirmiştir (Erel 2005). Maia ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımladığı meta analiz çalışmasında da Total Oksidan düzeyinin arttığı bulunmuştur (Maia ve ark. 2019).

Antioksidan Belirteçler

Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) ve Simetrik Dimetil Arginin (SDMA)

OKB'nin etiyolojisi tam olarak bilinemesi de NO seviyesinin hastalığın patolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Ersan ve ark. 2006). L-N- monometil arjinin (LNMA), simetrik dimetil arjinin (SDMA), asimetrik dimetil arjinin (ADMA) L-Arjinin analoglarıdır ve NO sentezini inhibe ederler (Eşsizoglu ve ark. Yıldırım 2009).

Yılmaz ve ark. 2016'da yayımladığı çalışmaya göre, 30 OKB hastası ve 30 sağlıklı kontrolde ADMA, SDMA, NO ve L-arginin değerleri karşılaştırılmış ve hastalarda NO seviyelerinde anlamlı olmasa da artış tespit edilmiş; fakat ADMA, SDMA ve L-Arjinin seviyelerinde ciddi azalmalar tespit edilmiştir (Yılmaz ve ark. 2016).

Katalaz

“Katalaz, 60 kDa ağırlığında tetrahedral yerleşmiş pirol halkası içeren peroksizomal antioksidan bir hidroksiperoksidaz enzimidir. Hidrojen peroksitin su ve oksijene dönüşümünü kataliz ederek hücreleri oksidatif hasardan koruyan enzimatik yapıda antioksidan moleküldür” (Chelikani, Fita ve Loewen 2004)

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

“Glutasyon peroksidaz, peroksit radikallerinin alkol ve oksijene dönüşümünü sağlamanın yanı sıra, hidrojen peroksitin su ve oksijene de dönüşümünü katalizleyen sitozolik bir enzimdir” (Frank ve Sosenko 1987). Hücre membranını lipid peroksidasyonundan ve oksidatif hasardan korur (Ursini ve ark. 1995). İnsanlarda GPX'in 8 farklı izoformu tespit edilmiştir. En yoğun bulunanı GPX-1 olarak tespit edilmiştir (Sarıkaya ve Doğan 2020).

Süperoksit Dismutaz (SOD)

“Süperoksit Dismutaz enzimi süperoksit anyonunun hidrojen peroksit ve oksijene dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. SOD enziminin uyarılabilir tipi olan Manganez SOD (Mn-SOD) mitokondride (Weiseiger ve Fridowich 1973); uyarılmayan Cu-Zn SOD ise sitozolde bulunur ”(Crapo ve ark 1992). SOD enziminin ekstrasellüler formu (EC-SOD) ise nitrik oksit seviyesini düzenlemekle görevlidir (Rahman ve Biswas 2006).

Glutasyon (GSH)

“Glutasyon antioksidan aktivite gösteren enzimatik yapıda olmayan bir tripeptittir.” Glutasyonun hücre içinde ve hücre dışında üretimi homeostatik denge halindedir. Serbest radikalleri hidrojen iyonu vererek redükler (Raza 2011). Glutamatın, glutatyonla dönüşümü de önemli bir antioksidan mekanizmasıdır. Glutamata sistein bağlanır ve gama glutamilsistein sentetaz enzimi aracılığıyla gama glutamil sistein oluşur. GSH sentetaz enzimiyle bir molekül sistein daha bağlanınca glutasyon oluşur.

Brennan ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmaya göre, OKB hastalarında posterior cingulat kortekste glutasyon seviyelerinde ciddi azalmalar tespit edilmiştir. Glutasyon seviyesi azaldığında oksidatif stresin arttığı gözlemlenmiştir (Brennan ve ark. 2016).

Saravia ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmaya göre OKB hastalarına sistein öncülü olan N-asetil sistein (NAC) verildiğinde hastalık bulgularında iyileşme gözlemlenmiş ve NAC’ ın ciddi psikiyatrik hastalıklarda tedavi için bir umut olduğu düşünülmüştür (Saravia ve ark. 2015).

Koenzim Q10, Vitamin C, Vitamin E

“Koenzim Q10; yağda çözünen, potansiyel olarak antioksidan özelliğe sahip, mitokondride bulunan bir moleküldür.” Antioksidan özelliğinin yanı sıra lipit, DNA ve proteinlerin oksidasyonunu engeller. Lipit peroksidasyonunu engellediği için ROS üreten enzimlerin aktivitesini baskılar (Ernster 1993).

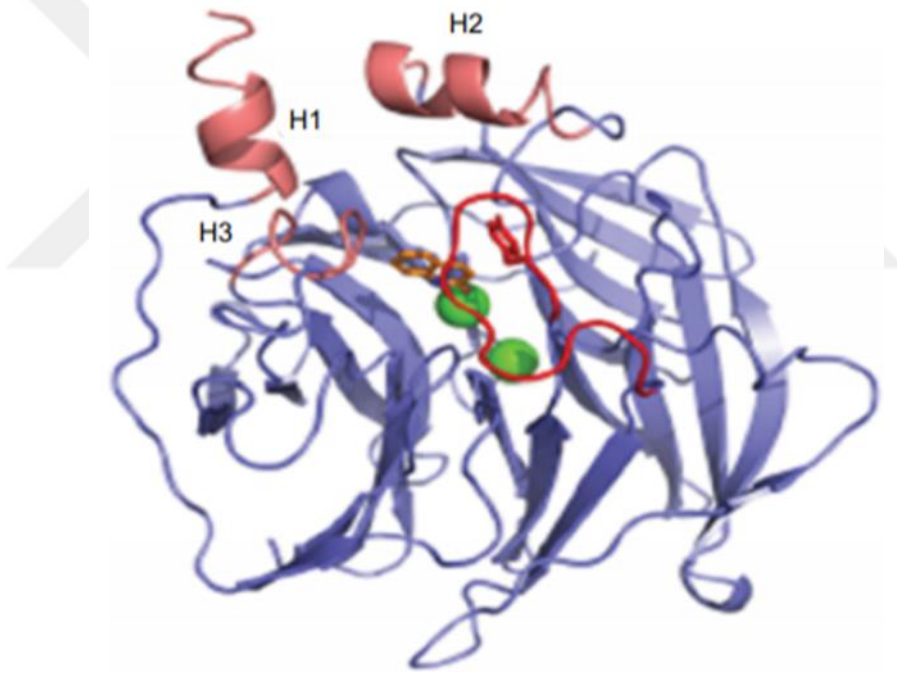
Vitamin C ve Vitamin E de antioksidan aktiviteye sahip moleküllerdir. Vitamin C bir diğer adıyla askorbik asit vücut fonksiyonlarının dengelenmesinde önemli rol oynar.

Vitamin C’ nin Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) nöronal farklılaşma ve olgunlaşmada, katekolamin biyosentezinde, nörotransmitter modülasyonunda, öğrenme ve hafızada etkili olduğu görülmektedir. Ayrıca MSS’de antioksidan özellikleri olduğu da tespit edilmiştir (Figuerola-Méndez ve Rivas-Arancibia 2015).

Vitamin E, oksidatif hasarı engelleme, hücre membranını koruma, platelet birikmesi ve protein kinaz C aktivitesini düzenlemek gibi fonksiyonları olduğu tespit edilmiştir (Rizvi ve ark.2014).

Paraoksanaz (PON)

“Paraoksanaz çeşitli memeli türlerinde bulunan Ca^{+2} bağımlı hidrolitik enzimdir.”1940’ların ortalarından 1950’lerin başlarına geçen sürede Abraham Mazur ve Norman Aldridge PON enziminin belirlenmesi ve sınıflandırılmasında önemli görevler üstlenmişlerdir (Mazur 1946; Aldrich 1953). Paraoksanaz enzim grubu; PON1, PON2, PON3 olmak üzere 3 sınıf olarak incelenmektedir, en çok çalışılan tipi PON1’dir (Précourt ve ark. 2011). “PON1 354 aminoasit uzunluğunda kalsiyum bağımlı hidrolitik bir enzim olup, yapısı aşağıdaki şekilde gösterilmiştir”(Blaha-Nelson 2017)(Şekil2-2).



Şekil 2-2 Paraoksanaz'ın 3 Boyutlu Yapısı

PON1, PON2 ve PON3 7.kromozom üzerinde yerleşmişlerdir ve yapısal olarak birbirlerine benzerler. PON1 exon 4 üzerinde diğer PON’ lardan 3 fazla nükleotit içerir (Primo-Parma ve ark. 1996). PON1 de 55 ve 192 pozisyonlarında 2 polimorfizm tespit edilmiştir. Bunların PON1 aktivitesi ve konsantrasyonunu değiştirdiği tespit edilmiştir (Humbert ve ark. 1993).

Paraoksonazın nöropsikiyatrik hastalıklar üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazıları Moreira ve arkadaşları tarafından 2018 yılında derlenmiştir (Moreira ve ark.. 2018). Derlemede şizofreni, bipolar, depresyon, anksiyete ve obsesif kompulsif bozukluk yaşayan bireylerde paraoksonaz-arilesteraz enzimlerinde azalmalar gözlemlenmiştir. Özdemir ve ark. yayımladığı çalışmada, enzimde gözlenen artış üzerine hastanın yaşı gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (Güzel Özdemir, Yılmaz ve Yılmaz 2019).

Rozenberg ve arkadaşlarının 2003 yılında yayımladığı çalışmaya göre, antioksidan aktiviteye sahip paraoksonazın aktivitesinde görülen azalmanın artmış oksidatif stresle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Rozenberg ve ark. 2003). Kandemir ve arkadaşları 2013 yılında OKB hastalığına sahip 28 bireyi ve 36 sağlıklı kontrolden oluşan çalışma grubunda, OKB olanlarda Total Oksidan Seviyelerinin daha yüksek, paraoksonaz ve total antioksidan seviyesinin daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir (Kandemir ve ark. 2013).

2.6.3.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk Genetiği

OKB nin genetiğini anlamaya yönelik çalışmalar temel olarak İkiz Çalışmaları, Aile Çalışmaları ve Moleküler Genetik Çalışmalarını kapsamaktadır.

İkiz Çalışmaları

İkiz çalışmaları, genetiğin hastalıklar üzerine etkilerini incelemek için kullanışlı bir yöntemdir (Pauls, 2010). Groothest ve arkadaşları 2005 yılında 1929-2005 yılları arasındaki verileri birleştirmiştir. Bu elde edilen verilere göre, çocuklarda Obsesif Belirtiler gözükmesinde genetiğin etkisi %45-%65 arasında değişiklik gösterdiğini; yetişkinlerde yapılan ikiz çalışmalarında ise bu oranın %27-%47 aralığında olduğunu hesaplamışlardır (Groothest ve ark. 2005). Diğer monozigotik ve dizigotik ikiz çalışmalarında sadece obsesif semptomların değil aynı zamanda OKB ile ilişkili anksiyete ve tik hastalıklarının da kalıtsal geçiş gösterebileceği bulunmuştur.(Groothest ve ark. 2005).

Aile Çalışmaları

Aile öyküsü çalışmalarına göre, OKB' li hastaların akrabalarında OKB görülme oranı %4-%8 iken birinci derece akrabalarında ise bu oranın %20-%40 arasında olduğu bulunmuştur (Slater 1964).

İlk çalışmalar yöntemsel açıdan güçlendirildiğinde, aile içerisinde olup hastalıktan etkilenmeyen bireyler kontrol olarak kullanıldığında, örnek seçimi özel olarak belirlenmiş tanı kriterlerine göre seçildiğinde, OKB'nin kalıtsal yönünün olduğu hipotezi güçlenmiştir. Örneğin Paul ve arkadaşları yetişkin OKB' sinde obsesif belirtilerin gözükme olasılığını birinci derece akrabalarda önemli ölçüde yüksek bulmuştur (Pauls ve ark. 1995).

2005 yılında yapılan iki çalışmaya göre çocuk ve ergenlerde obsesif semptomların ailesel geçişi ile ilgili önemli kanıtlar elde edilmiştir (Hanna ve ark. 2005; do Rosario Campos ve ark. 2005).

Moleküler Genetik Çalışmalar

“Segregasyon, mayozda dağılan allellerin farklı gametlere dağılışını ifade etmektedir. Segregasyon analizinde ise; hastalığın kalıtım biçimi ile ilgili araştırmalar yapılmakta, hastalığın tek gen ile ilişkili olup olmadığı tespit edilmeye çalışılmaktadır”(Vardar 2000). Bu çalışmalarda OKB'de daha çok kadınlarda bulunan baskın bir genin olabileceği düşünülmüştür (Cavallini 1999). 2002 yılında yayımlanan bağlantı analizinde 9. kromozom uzun kolunda birden fazla bağlantı noktası bulunmuş olmasına rağmen, baskın genin yüksek ihtimalle 9. kromozomun kısa kolunun 2.bölge 4.bandında (9p24) bulunduğu düşünülmüştür (Grados,Walkup ve Walford 2003).

Aday Genler

Aday Genleri genel olarak Serotonerjik, Dopaminerjik ve Glutamerjik olarak sınıflandırabiliriz.

Serotonin ile ilişkili aday genler

5HTTPR: Bu gen, serotonin taşıyıcı proteinini (5-HT) kodlamaktadır.1996 da Heils ve arkadaşları tarafından bu bölgede polimorfik bölge tespit edilmiştir. Bu bölgedeki delesyon ve insersiyonlarla 14 tekrarlı olan Short (S) polimorfizminin daha az transkripsiyonel aktivite gösterdiği ve serotonin geri alımını daha az yaptığı gösterilmiştir (Heils ve ark. 1996). Taylorun 2015 yılında yayımladığı meta analiz çalışmasına göre, S ve L polimorfizmlerinin OKB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Taylor 2015).

HTR2A: “En çok anlatımı yapılan ve en yüksek uyarıcı aktivitesi olan G protein kapılı serotonin reseptör genidir. 13. kromozomun uzun kolunun 14.bandının 2.alt bandında (13q14.2) yerleşmiştir.”Çeşitli polimorfizmler gösterilmiş olup, en çok çalışılan bölge rs6313 (T/C) polimorfizmidir; T alleli yerine C alleli taşıyanlarda daha düşük serotonin

reseptör anlatımı gözlemlenmiştir. Taylorun 2015 yılında yayımladığı meta analiz çalışmasında, bu polimorfizmin anlamlı olduğu sonucu bulunsa da, Gomes ve arkadaşlarının 2016'da yayımladığı son çalışmada böyle bir ilişki bulunamamıştır (Gomes ve ark. 2016).

SLC6A4: “Serotonin taşıyıcı genidir; serotonin geri alımını sodyum bağımlı olarak gerçekleştirir.17. kromozomun uzun kolunun 11.bandında yerleşmiştir” (Lesch ve ark. 1993).

Bu genin anlatımını etkileyen 2 tip mutasyon tanımlanmıştır; bunlardan biri 5HTTPR mutasyonunda olduğu gibi 44 bp' lik insersiyon/delesyondur. S alelini taşıyanda genin anlatımı daha düşük bulunmuştur (Heils ve ark. 1996). İkincisi ise bu genin 2.intronunda gözlemlenen Variable Number Tandem Repeat (VNTR) lerdir.

MAOA: “Monamin oksidasyonunu sağlayan MAO enzimini kodlar. Bu enzim noradrenarjik nöronlarda bulunur ve serotonin, dopamin, noradrenalin gibi nörotransmitterlerin yıkılımında görevlidir. Bu gen X kromozomunun kısa kolunun 11.bandının 3.alt bandında bulunur.” (Brunner ve ark 1993)

Dopamile İlişkili Genler

COMT: “Katekolaminlerin Mg^{+2} bağımlı inaktivasyonunu sağlar. 22.kromozomun uzun kolunda 11.bandın 1.alt bandında lokalize olmuştur (22q11.1)(Cradock,Owen ve Donovan).” Taylorun 2015 yılında yayımladığı meta analizde OKB açısından anlamlı olduğu tespit edilen polimorfik bölgeler bildirilmiştir (Taylor 2015).

DRD1-5: “Dopamin reseptörleri G kapılı reseptörlerdir. D1 ve D5 adenil siklazı aktive ederken D2, D3, D4 adenil siklazı inhibe etmektedir (Romanelli, 2010). ”DRD4’ ün OKB ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Millet ve ark. 2003; MJ ve ark. 2013).

SLCA3: “Dopamin transporter enzimini (DAT) sentezler. 5.kromozomun kısa kolunun 15. bandının 3.alt bandında (5p15.3) bulunmaktadır ” (Haddley ve ark. 2008). Bu genin 3'UTR bölgesinde VNTR olduğu bildirilmiş; yayımlanan meta analiz çalışmalarında bu polimorfik bölgenin OKB ile ilişkili olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır (Taylor 2013).

Glutamat ile İlişkili Genler

SLC1A1: “Nöronal glutamat taşıyıcılarını uyaran EACC1 proteinini kodlamaktadır. 9.kromozomun kısa kolunun 24.bölgesinde bulunur. ” Serebral kortekste, striatumda ve talamusta fazlasıyla anlatım yapar (Kanai ve Hediger 2004). Tanımlanmış 9 polimorfizmi bulunmaktadır. Genel olarak cinsiyetle ilişkili olduğu sonucu bulunmuştur (Taylor 2013).

GRIN2B: “İyonotropik NMDA reseptörünün NR2B alt birimini kodlamaktadır.12.kromozomun kısa kolunda bulunur”; genel olarak striatum ve prefrontal kortekste seviyesi yüksektir (Loftis ve Jamowsk 2003). GRIN2B’ de çok sayıda polimorfizm tanımlanmıştır. Arnold ve arkadaşları 5072 T/G dönüşümüne neden olan polimorfizmle OKB arasında ciddi ilişki saptamıştır (Arnold ve ark. 2004).

Diğer Aday Genler

TNF alfa: TNF alfa proinflamatuvar bir sitokin olup; OKB ile ilişkisini çalışmaların bir kısmında seviyesi artmış; bazılarında ise azalmış olduğu rapor edilmiştir. “TNF alfa 6.kromozomun kısa kolunun 21.bandının 3.alt bandında (6p21.3) lokalizedir ve TNF alfa geni tarafından kodlanmaktadır”. Jiang ve arkadaşlarının 2017’de yayımladığı meta analizde, TNF alfa 238 G/A polimorfizminin OKB eğilimini azalttığı bildirilmiştir (Jiang ve ark. 2017).

AhR: Aril hidrokarbon reseptörü (AhR) bir transkripsiyon faktörüdür ve kinurenin, formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ) gibi endojen ligandlar tarafından aktive edilmektedir. Ayrıca hava kirliliğine neden olan birçok çevresel toksinde AhR’ yi aktive etmekte (Pálková ve ark. 2015) ve toksinlerin bağırsak geçirgenliğini arttırabilmektedir (Salim Kaplan ve Madsen 2014). OKB’nin PANDAS ile ilişkisinden dolayı mikrobiyota bozulmalarının oluştuğu hipotezi ileri sürülmektedir (Rees 2014).

“Hsp90 proteiniyle etkileşime giren AhR, AhR kompleksini oluşturur. Ligand bağlandığında bu kompleks aktive olmakta ve aktive olan kompleks AhR nüklear translokator olarak adlandırılan ARNT’ye bağlanmaktadır. Oluşan AhR-ARNT yapısı nukleusa geçerek hedef genlerin promotörlerinde bulunan ksenobiyotik sorumlu elemana (XRE) bağlanmaktadır. “ Bipolar hastalıkta hedef genlerin CYP1A1, CYP1B1 gibi sitokrom p450 ailesinin üyeleri olduğu gösterilmiştir (Anderson,Beischlag,Vinciguerra ve Mazzocchi 2013).

Bipolar hastalıkta, Rajendran ve Janakarajan 2016 yılında ARNT polimorfizmleri ile ilgili çalışmalar yapmış ve 5 tane SNP yi (rs2279287, rs1982350, rs7126303, rs969485 ve rs2290035) bipolar hastalarında inceleyerek, rs2279287 bölgesinin hastalar ve kontroller arasında anlamlı farklılık gösterdiğini bildirmiştir (Rajendran ve Janakrajan 2016).

Depresyonla ilgili yapılan bir çalışmada ise, AhR rs17137566 polimorfizminin AhR anlatımını birçok dokuda azalttığı tespit edilmiştir (Liu ve ark. 2018).

CYP1A1: “Sitokrom P450 ailesinden CYP1A1 enzimini kodlayan gen 15.kromozomun uzun kolunun 22. ile 24.bantları arasında bulunmaktadır ” (15q22-24)(Gurusamy ve Shewade 2014). Bu genin aktivasyonu için AhR-ARNT kompleksinin ksenobiyotik sorumlu elemana (XRE) bağlanması ile gerçekleştirilmektedir (Anderson,Beischlag,Vinciguerra ve Mazzoccoli 2013).Yapılan polimorfizm çalışmaları kanser ile ilişkilendirilmiştir (Gurusamy ve Shewade 2014). Fakat nöropsikiyatrik hastalıklarda bu ilişkiyi araştıran bir yayın bulunamamıştır.

Obsesif Kompulsif Bozuklukta Nörotransmitterlerde Bozulmalar

Dopamin

OKB ile dopamin arasındaki ilişki daha çok hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Örneğin; sıçanlar D2/3 reseptör agonisti ile tedavi edildiğinde, sıçanlarda OKB benzeri belirtiler gözlemlenmiştir. Daha sonra bu hayvanların beyin dokuları incelenmiş ve nucleus accumbens ve sağ prefrontal kortekste dopamin artışı tespit edilmiştir (Ben-Pazi, Szechtman ve Eilam 2001).

OKB patolojisinde dopaminin etkili olduğuna dair diğer bir kanıt ise Huntington Koresi ve buna benzer bazal ganglion hastalıklarında OKB benzeri belirtilerin gözükmesidir. Ayrıca antidepresan tedavinin yeterli gelmediği dirençli OKB hastalığında, antidepresan tedavi yanında dopamin antagonisti antipsikotik eklendiğinde semptomlarda gerileme olması da bu teoriyi güçlendirmektedir (Işıklı ve Gönül 2012).

Glutamat

Glutamat ile serotonin arasında zıt bir etkileşim olduğu teorisi 1998 yılında ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre kortikostriatal glutamat, kaudat çekirdekteki serotonin salınımını azalttığı yönünde hayvan deneyleri ve MR çalışmalarında bunu destekleyen bulgular bildirilmiştir (Rosenberg ve ark. 1998). Rosenberg ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmada, beyinde glutamat seviyesi arttırıldığında, hayvanlarda OKB belirtileri oluştuğunu gözlemlemiştirler. Ayrıca MR çalışmaları incelendiğinde

serotonin ilaçlarının, glutamat seviyesini aşağıya çektiği gösterilmiştir (Rosenberg ve ark. 2001).

Serotonin

“Serotonin, beyinde pek çok noktada bulunmaktadır; özellikle uyumlulukta ve düzenleyici görevlerde fonksiyon yapmaktadır. ” Örneğin; öfkeyi baskılama, ruh halini düzenleme ve sosyal çevreye uyumu sağlamada görevlidir. Prefrontal kortekste serotonin seviyesi azaldığında stresle başa çıkma yeteneği azalmakta; öfke ve devamında çevreden rahatsız olma durumunda artış meydana gelir (Eşel 2000).

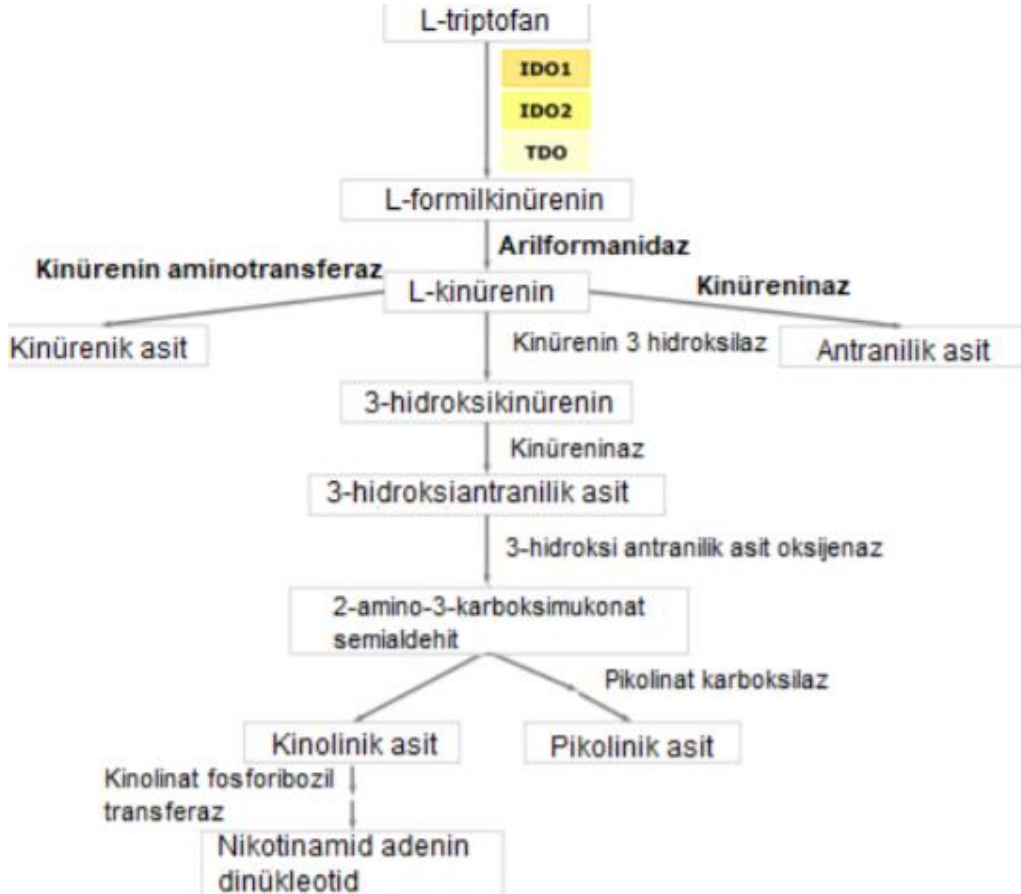
OKB etiyolojisinde serotonin sisteminin rol oynayabileceğine dair ilk kanıtlar, Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI) ile tedavinin OKB semptomlarını hafifletmesiyle oluşmuştur (Zohar ve ark. 2004).

Yapılan bazı çalışmalarda, Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) serotoninin yıkım ürünü olan 5- hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) seviyeleri ölçülmüş; Thoren ve arkadaşlarının 1980 yılındaki çalışmasında kontrole göre anlamlı bir fark bulunamamıştır (Thoren ve ark. 1980). Diğer bir çalışmada ise kontrole göre arttığı gösterilmiştir (Insel ve ark. 1983).

Yapılan diğer çalışmalarda, serotoninin periferik belirteci olan trombosit 3H-paroksetin ve 3H-imipramin bağlanma bölgeleri OKB hastalarında kontrole kıyasla düşük bulunmuştur (Marazatti ve ark. 1997).

2.7. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Kinürenin Yolağında Değişimler

İnflamasyonda serotonin, dopamin, glutamat metabolizmasında bozulmalar meydana gelmektedir (Rodriguez ve ark.. 2015). Serotonerjik bozulmalarda kinürenin yolağı ve AhR ile ilişkili bulunmuştur. Kinürenin yolağı ve temel elemanları aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil2-3)(Curti ve ark. 2009)



Şekil 2-3 : Kinürenin Yolağı

2.7.1. Kinürenin Yolağının Başlıca Enzimleri

İndolamin Pirol 2,3 Dioksijenaz (IDO): “Tryptofanın yıkılmasının ilk basamağında görev alan en temel enzimlerden biridir, yolağın en başında bu enzim inaktiftir. Fe+2 atomunda meydana gelen indirgenme-yükseltgenme reaksiyonu ile enzime L-triptofan ve oksijenin bağlanması kolaylaşır” (King ve Thomas 2007). IDO geni, memelilerde plasenta, epididimis, prostat, özofagus, barsak, kolon, timus, akciğer,

beyin ve deride anlatım yapmaktadır (Dai ve Zhu 2010). IDO enzimi triptofan yıkımı yanında aynı zamanda T hücre baskılanmasında da görev yapmaktadır (Dai ve Zhu 2010).

“IDO enziminin transkripsiyonel düzeyde temel uyarıcı interferon gamadır(IFN γ)”(Wang ve ark.. 2015). Yapılan son çalışmalarda, IDO enzim salınımı arttıkça triptofan yıkılımı hızlanır, serotonin seviyesi düşer ve ruh hali depresif bir hal alır (Russo ve ark. 2003). Rao ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmaya göre, OKB hastalarında IL-6 ve IL-10 artışına paralel olarak IFN γ , CRP ve TNFalfa konsantrasyonlarında kısmi artışlar gözlemlenmiştir (Rao ve ark. 2015).

Triptofan 2, 3-dioksijenaz (TDO): “Bu enzim TDO2 geni tarafından kodlanan sitozolik bir enzimdir.” Sistemik Triptofan miktarının düzenlenmesinde işlev görmektedir (Pilotte ve ark. 2012). İnsanda hem astrositlerde hem nöronlarda bulunmaktadır (Guillemin ve ark. 2007).

TDO enziminin anksiyete ile ilişkili olduğuna dair çok güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Kanai ve ark. 2009).TDO enzim regülasyonu glukokortikoidlerin aktivasyonu, substrat aktivasyonu, kofaktör olan hem grubu aktivasyonu ve NADPH feedback inhibisyonu ile sağlanabilmektedir (Badawy 2017).

Kinurenin-3-Monooksijenaz (KMO): Bu enzim mitokondrinin dış membranında bulunmaktadır. MSS’de ağırlıklı olarak mikrogliada anlatımı yapılmaktadır (Heyes ve ark. 1996). KMO, 3-hidroksikinurenin (3-HK) üretimini katalizler. 3-HK artışı daha çok inflamatuvar nörolojik hastalıklarda gözlemlenmekte; IL1 β enzim aktivitesinde artışa neden olmaktadır. KMO inhibitörleri inflamatuvar etkinin hafiflemesini sağlamaktadır (Zunszain ve ark. 2012).

Kinürenin Aminotransferaz (KAT): NMDA antagonisti olan KYNA sentezini geri dönüşümsüz olarak sağladığı için kinürenin yolağının en önemli enzimlerinden birisidir. İnsan, fare ve sıçanda, KAT1, KAT2, KAT3 olmak üzere üç tipi bulunmaktadır (Guidetti,Okuna ve Schwarcz 1997; Yu ve ark. 2006).

Kinüreninaz: “Bu enzim kinürenin ve 3-hidroksikinüreninin antranilik asit ve 3-hidroksiantranilic asite dönüşümünü katalizlemektedir” (Walsh ve Botting 2002). Nitrik oksit sentaz aktivitesini destekleyen pikolinik asit gibi moleküllerin sentezinde (Melillo ve ark. 1995) ve nikotinamid biyosentezinde kritik öneme sahiptir (Reyes ve ark. 2014).

2.7.2. Kinürenin Yolağı Temel Metabolitleri

Triptofan: “Triptofan, yolağın temel metabolitidir; insanda endojen olarak sentezlenemeyen esansiyel aminoasitlerden birisidir. Triptofanil transfer RNA sentataz (TrpRS) tarafından sentezlenmektedir.” Bu enzim IFN γ gibi inflamatuvar moleküllere cevap veren tek aminoasit sentataz olma özelliğine sahiptir ve TrpRS’nin aşırı anlatımınınIDO enzimi aracılığıyla triptofan miktarını azalttığı düşünülmektedir (Frolova ve ark. 1993). Triptofanın halka yapısı radikalleri stabilize edebilme yeteneğinden dolayı, antioksidan aktiviteye de sahiptir (Tsopmo ve ark. 2009).

Kinürenin: Triptofanın yıkıldığı yolağın ilk ürünüdür, pro-oksidan özelliktedir ve sitokrom C aktivitesinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (Goda,Hisaoka ve Ueda 1987). Kinürenin artışı, doğal katil (NK) hücrelerinde ROS artışı aracılığıyla hücre ölümüne neden olmaktadır (Song ve ark. 2011). Kinürenin tek başına astrogial hücrelerde nerve growth factor (NGF) üretimini uyarır (Dong,Sawada ve Nakano 1998). Beyinde kinürenin astrositler aracılığıyla KYNA (Schwarcz ve ark. 2012) ve mikrogliada , makrofajlarda 3-hidroksikinürenine (3-OHkyn) metabolize olmaktadır (Schwarcz ve ark. 2012).

3-Hidroksikinürenin(3-OHkyn): “Kinürenin monooksijenazın, kinürenin ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan bir metabolittir.” İçerdiği O-aminofenol yapısı oksidasyon reaksiyonlarında ve ROS üretiminde önemli olduğu için oksidan olduğu düşünülmektedir (Ishhi ve ark. 1992).

Oksidatif stresin endojen üreticisi olan 3-OHkyn, apoptotik özelliği nedeniyle nöral hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (Wei ve ark. 2000).

Molekülün, antioksidan özelliği ise inflamatuvar hastalıklarda peroksit radikallerini uzaklaştırmasıyla ortaya konmuştur (Christen,Peterhans ve Stocker 1990). Ayrıca böceklerde 3-OhKyn Malphigi tüplerindeki SOD’u uzaklaştırılmasında görev yaptığı bulunmuştur (Goshima,Wadano ve Miura 1986).

Kinürenik Asit (KYNA): “KYNA, NMDA reseptörünün yarışmalı (Birch, Grossman ve Hayes 1988), α -7 nikotinik asetilkolin reseptörünün ise yarışmasız inhibitörüdür(Hilmas ve ark. 2001). ”KYNA, sadece beyin dokusunda değil (Turski ve ark. 1988), periferik sinir sisteminde de gözlemlenmiştir (Parada-Turska ve ark. 2006).

Son çalışmalar KYNA'nın, G Protein Kapılı Reseptör 35 (GPR 35) için bir ligand olduğunu göstermiştir. Bu reseptörün aktivasyonu TNF alfa salınımını inhibe etmesinden, KYNA'nın antioksidan özellikte olduğunu bir kanıttır (Wang ve ark. 2006). Ayrıca AhR aktive ederek ve immün baskılamaya neden olabilmektedir (Moroni ve ark. 2012).

Ksantürenik Asit (XA): XA, 3-OHkyn metabolitinin transaminasyonuyla meydana gelmektedir. Temel olarak, 3-Ohkynin aşırı birikmesini engeller ve nörotransmisyon/nöromodülasyonda rol oynar (Gobaille ve ark. 2008).

Bazı gruplar XA'nın metal kelatör aktivitesi olduğunu bu nedenle de antioksidan rolü de olduğunu ortaya koymuştur (Lima ve ark. 2012). Antioksidan olduğu yönündeki tüm kanıtların aksine bazen pro-oksidan olarak da işlev gördüğü bildirilmiştir (Murakami ve ark. 2006).

3-Hidroksiantranilik Asit (3-HAA): 3-HAA, 3-OHkyn'in bir ürünüdür ve süperoksit anyonlarının oluşmasına neden olan oto oksidasyon reaksiyonuna eğilimlidir (Breton ve ark. 2000). Monosit/makrofaj hücre hattında apoptozu uyarmaktadır (Morita ve ark. 2001). Bu özellikleriyle pro-oksidan bir metabolit olarak gözükse de makrofajlarda uyarılabilir nitrik oksit sentazı (iNOS) baskılayarak (Oh ve ark. 2004), endotel hücrelerinde monosit kemoatraktan protein-1 (CCL2) salınımını ve vasküler hücre adezyon molekül (VCAM) anlatımını baskılayarak potansiyel bir antioksidan özellik göstermektedir (Pae ve ark. 2006).

Elektrokimyasal çalışmalar ise bu metabolitin öncelikle antioksidan ve daha sonra ise oksidan aktivite gösterdiği ve hangi etkiyi göstereceği konsantrasyona bağlı olduğu bildirilmiştir (Gilles, Collins, Stone ve Jacob 2003).

Kinolinik Asit: "N-Metil D-aspartik asit reseptör agonistidir (NMDAR), glutamatin geri alımını inhibe ederek eksitotoksositeye neden olmaktadır." Nörotoksik etkisinin ROS üretmesinden, kan beyin bariyerini ve otofajiyi bozmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca astrositlerde proinflamatuvar sitokin salınımını uyarır. Mikroglia aracılı apoptozu neden olduğu da düşünülmektedir (Jacobs ve Lovejoy 2018).

2.8. Bağıışıklık Sisteminin Düzenlenmesinde Bozukluklar

2.8.1. Bağıışıklık Sistemindeki Bozulmaların Periferik Sonuçları

Obsesif Kompulsif Bozuklukta patogeneze tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Fakat hastalığın nedenlerinden birinin bağıışıklık sistemindeki bozulmalar olduğu ileri sürülmektedir (Marazatti ve ark. 2018). Bu mekanizmanın nasıl olduğu henüz aydınlatılamasa da hipotezler üç sınıfta incelenmektedir. İlk hipoteze göre, periferik sitokinlerin kan beyin bariyerinden sızdığı humoral yollar bulunmaktadır ve bunlar circumventriküler organlardaki bölgelere doğru göç etmekte ve sitokine spesifik taşıyıcıları aktive etmektedir (Quan ve Banks 2007). İkinci hipoteze göre bir sinir yolu, afferent sinir liflerindeki sitokin reseptörlerini uyarmaktadır (Luheshi ve ark. 2000). Üçüncü ve son teoriye göre ise, kemokinler mikrogliya tarafından aktive edilmektedir ve adhezyon molekülleri MSS boyunca anlatım yaparak periferik aktive edilmiş hücreleri bu bölgeye çekmektedir (Lewitus, Cohen ve Schwartz 2008).

OKB’ de immün bozukluk ile ilgili ilk kanıtlar Swedo ve arkadaşlarının 1998’de streptokok enfeksiyonuyla ilişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık (PANDAS) üzerine yaptığı çalışmayla oluşmuştur (Swedo ve ark. 1998). Bu incelemeye göre streptokok enfeksiyonu kortikostriatal döngüsünde hasara ve obsesyon ile ilişkili davranışlara neden olmaktadır (Perlmutter ve ark. 1999). Fakat OKB’deki immün değişimlerin sadece çocukluktan olmadığını, OKB hastalarında kronik immün sistem hastalıklarının insidansında da artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Dinn ve ark. 2001).

Nöropsikiyatrik hastalıklarda hangi sitokinlerin nasıl değiştiğinin anlaşılabilmesi için temel sitokinler ve özellikleri şöyledir:

Proinflatuar Sitokinler

IL1 β : Proinflatuar özellikli olup makrofaj, mikrogliya ve B lenfositler gibi kaynaklardan sentezlenebilmektedir (Dinarello 1984). IL6 salınımını uyarabilme özelliği bulunmaktadır (Wang 2006). Bir meta-analiz çalışmasında, OKB hastalarına ait plazma IL1 β seviyesinde ciddi azalmalar olduğu belirtilmiştir (Mc Coy ve Tansey 2008). Bulunan sonuçlar çelişkilidir.

IL6: Bu sitokin, MSS’de bile çok az miktarlarda bulunur ve anlatım yapar (Murphy,Sajid ve Goodman 2006). Nöroinflamasyonda ve mikrogliya grubundan astrosit

uyarımında çok önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Mc Coy ve Tansey 2008). Yapılan bir çalışmada, ilaç kullanan OKB hastalarında IL6 seviyesinin çok azaldığı, başka bir çalışmada ise ilaç kullanmayan OKB hastalarında IL6 seviyelerinde artış bildirilmiştir (Konuk ve ark. 2007).

TNF α : Makrofajlar ve monositler tarafından üretilir ve birçok inflamatuvar, otoimmün durumda rol oynamaktadır (Balkwill ve Burke 1989). İnflamasyonun yanı sıra MSS'de kilit rol oynar (Konuk ve ark. 2007). OKB hastalarında hafıza ve öğrenme sorunlarında TNF alfa ve IL6 etkisinin bulunduğu düşünülmektedir (Fiore ve ark. 1998).

IFN γ : IFN gamma makrofajları uyarak doğuştan bağışıklıkta, Th1 (yardımcı T hücreleri 1) sentezini uyarak edinsel bağışıklıkta da rol oynamaktadır. IFN gamma çok miktarda üretildiğinde, Th1 hücreleri makrofaj salınımını uyarır. IFN gamma aracılığıyla artan IL12 ise, Th1 hücre uyarımını indükler. Böylece edinsel ve doğuştan bağışıklık sürekli olarak etkileşim halinde olurlar (Delves 2011).

IFN gamma makrofajları uyarak tümöral aktivasyona, özellikle bakteri ve mantarlara karşı savaşmada etkilidir. Ayrıca MHC antijen anlatımını arttırarak, T hücrelerine antijen salınımını kolaylaştırmaktadır (Griffin 2008).

Antiinflamatuvar Sitokinler

IL4: IL4 ağırlıklı olarak mast hücrelerinden, eozinofillerden, bazofillerden sentezlenmektedir (Gadani ve ark. 2012). Th2 hücre farklılaşmasını ve çoğalmasını uymaktadır (Koch ve ark. 1992). Ayrıca yakınındaki B lenfositleri de uyarak parakrin etkiye sahiptir (Kasakura 1998).

IL10: Th1 hücre farklılaşması üzerine negatif etki göstererek, B hücre farklılaşmasını ve antikor üretimini sağlamaktadır. NFkB'yi inhibe ederek JAK/STAT yolağını düzenlemekle görevlidir (Iyer ve Cheng 2012).

Gray ve Bloch'un 2012 yılında yayımladığı meta analiz çalışmasına göre, OKB'de IL1 β seviyesinde ciddi azalmalar tespit edilirken, IL6 ve TNF alfa seviyelerinde ise, anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Gray ve Bloch 2012).

Rao ve arkadaşlarının 2015 yılında ilaç kullanmayan OKB hastalarında yaptığı çalışmaya göre IL2, IL4, IL10, IL6, TNF α seviyelerinde ciddi bir artış tespit edilmiştir. IL1 β seviyesinde ise herhangi bir değişim tespit edilmemiştir (Rao ve ark. 2015).

Cosco ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımladığı meta analiz çalışmasına göre ise TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-4, IL-10 ve interferon- γ seviyelerinde anlamlı değişim gözlemlenmemiştir. Bu meta analiz çalışmasına göre bulunan çelişkili sonuçların nedenlerinden bazıları arasında çalışılan populasyonun büyüklüğü, OKB'nin başka hastalıklarla birlikte görülüyor olması gösterilmektedir (Cosco ve ark.. 2019).

2.8.2. Bağışıklık Sistemindeki Bozulmaların Mikroglia Temelli Sonuçları

“Mikroglia, beyine özgü immün hücreler olup makrofaj kökenlidirler.” Bu hücreler çok çeşitli reseptörlerle etkileşime girerek fagositoz yapabilir, fonksiyonunu düzenleyebilir, inflamasyon sürecini başlatabilmektedirler (Lucin ve Wyss-Coray 2009). Mikroglia aynı zamanda gelişim ve homeostaz sağlanmasında da rol oynamaktadır. Mikroglialının gelişimdeki rolünden RunX1, PU.1, CSF1R, I RF-8, Mir 124 gibi çeşitli faktörler sorumludur (Nayak, Roth ve McGavern 2014).

Obsesif Kompulsif Bozuklukta mikroglia çalışmaları fareler üzerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmalar, çoğunlukla çok sık kendi kendini temizleme davranışı gösteren Hoxb8 mutant fareler üzerinde gerçekleştirilmektedir (Kalueff ve ark. 2016). Çünkü bu fareler aşırı temizlenme, kafes arkadaşlarından kaçınma gibi OKB ve anksiyeteye ilişkili davranışlar sergilemektedir (Greer ve Capecchi 2002). Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kemik iliği kaynaklı mikroglia Hoxb8 eksikliği, patolojik olarak kendini temizleme davranışı için yeterli ve gerekli olduğu sonucu elde edilmiştir (Chen ve ark. 2010). Bunun yanı sıra Sapap3 ve Slitrk5 mutasyonları da çalışılmaktadır (Yang ve Lu 2011).

Mikroglialının kökeni aydınlatıldıktan sonra da OKB etiolojisine katkısı anlaşılma çalışılmış ve olası nedenlerin nöronların korunması ile nörodejenerasyon arasındaki dengenin bozulması ve sinaptik pruning olduğu düşünülmüştür (Frick ve Pittenger 2016)

Tränkner ve arkadaşları 2019 yılında Hoxb8 mutantı erkek ve dişi farelerle çalışmış ve stres altında dişilerin daha çok kendini temizleme davranışı gösterdiğini, bunun sebebinin dişilik hormonları olabileceğini düşünmüşlerdir. İki ayrı yöntemle progesteron ve 17 β -estradiol seviyelerini azalttıklarında, dişilik hormonları azaltılmış dişi farelerde daha az kendini temizleme davranışı olduğunu gözlemlemişlerdir. Yani OKB deki mikroglial aktivitenin bir diğer nedeninin dişilik hormonları olabileceğini düşünmüşlerdir (Tränkner ve ark.. 2019)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmamız İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun "Obsesif Kompulsif Bozuklukta Triptofan/Kinürenin Yolağı Üzerine Oksidatif Stres ve İnflamasyon Etkilerinin Araştırılması" başlığıyla 13/11/2020 ve 2020/1525 dosya numarası ve 28 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden onay almıştır.

Hasta seçimi

Çalışmamızda retrospektif olarak DSM4 kriterlerine göre tanı konulmuş 100 OKB hasta grubuna ait örneklerden hazırlanmış DNA Bankası ve serum örnekleri kullanılmıştır. OKB hastalarının çalışmaya alınma kriteri olarak; nöropsikolojik durumu etkileyebilecek nörolojik hastalıklara sahip olan kişiler hasta popülasyonuna dahil edilmemiştir. Alkol ve psikoaktif ilaç kullanımı olan kişiler hasta grubuna alınmamıştır

Sağlıklı grubumuz ise, hiçbir tıbbi veya psikiyatrik geçmişi, alkol ve uyuşturucu madde kullanımı, kafa yaralanması ve hiçbir psikiyatrik hastalık için ailesel yatkınlığı bulunmaması kriterlerine göre oluşturulmuştur.

Tez çalışmamızda, Marmara Bölgesinden 100 Hasta 50 Kontrol olmak üzere 150 bireyi kapsamaktadır.

Tez çalışmamız kapsamında çalışılan parametreler; biyokimyasal ve genetik analizler olmak üzere iki ana başlıkta toplanmaktadır. OKB hasta ve kontrol gruplarımıza ait serum örneklerinde IFN γ , Triptofan/Kinürenin, Tiyobarbitürik Asit Reaktif Parçacıkları (TBARS) konsantrasyon ve Glutatyon Peroksidaz enzim aktivitesi çalışıldı. İzole edilen DNA larındanda AhR rs10249788,CYP1A1 rs 4646903 polimorfizmleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu -Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi(PCR-RFLP) ile çalışıldı

3.1. Biyokimyasal Parametreler

3.1.1. IFN γ

İnsan IFN γ enzim-bağılı immunosorbent tayinle kantitatif olarak belirlenmesini esas almaktadır.

Kimyasallar:

100 μ L biotin konjugat(60 μ L Biotin Konjugat 594 μ L Assay Tamponu konularak Biotin Konjugat Hazırlandı)

150 μ L Streptavidin HRP(30 μ L Streptavidin HRP 1197 μ L Assay Tamponu kullanılarak hazırlandı)

12 ml Örnek Dilüenti

5 mL Assay Tamponu (20x)(1x hale getirmek için 5ml Assay Tamponu 95 ml distile su konularak 1x hale getirildi)

Standart (200 ng/mL)

7 mL Çoğalma Dilüenti (2x)

75 μ L Çoğalma Reaktifi1

30 μ L Çoğalma Reaktifi 2

Yıkama Tamponu (20x)(Yıkama tamponu 50 ml Yıkama Tamponu 950ml distile su konularak 1x hale getirildi)

15ml Substrat Solüsyonu

15 ml Stop Solüsyonu

Thermoscientific High Sensitive ELISA kit kullanıldı (BMS228HS)(Fluhr ve ark. 2011). Bu çalışmada, antikor kaplanmış ELISA kuyucuklarına belirli standart (10, 5, 2.50, 1.25, 0.63, 0.31 ve 0.16 pg/ml) konsantrasyonları ve serum örnekleri antikor adsorbe edilmiş kuyucuklara konuldu. Biotinle-konjuge olmuş anti-human IFN gama antikoruna eklenerek ilk antikorun yakaladığı IFN gamaya bağlanması için inkübe edildi. Bağlanmayan biotinle-konjuge anti-human IFN gama yıkılarak kuyucuklardan uzaklaştırıldı. Streptavidin-HRP eklenerek biotinle-konjuge anti-human IFN gama antikoruna bağlanması için inkübe edildi. İnkübasyonu takiben bağlanmayan streptavidin-HRP yıkama işlemleriyle uzaklaştırıldı. Takiben kuyucuklara Biotinil-Tiraminden oluşan amplifikasyon reaktifi eklendi. Bağlanmayan biyotinil-tiramin yıkamayla uzaklaştırılması sağlandı ve streptavidin-HRP'den oluşan II. Amplifikasyon reaktifiyle inkübasyona bırakıldı, tekrar yıkama aşamasını takiben HRP ile reaktif substrat solüsyonu eklendi. Hasta ve standartların konulduğu tüm kuyucuklarda meydana gelen renk takibi yapıldı. Reaksiyon asit eklenmesiyle durduruldu ve absorbanslar 450nm'de ELISA okuyucuda okundu ve 10 pg/ml'den 0.16 pg/ml'ye dilüe edilmiş standartlardan elde edilen grafikte örnek konsantrasyonları pg/ml olarak hesaplandı.

3.1.2. Tiyobarbitürik asit Reaktif Parçacıkları (TBARS)

TBARS ve TBA yüksek sıcaklık ve yüksek asitlikte bir araya gelince reaksiyona girerler ve pembe renkli bir sıvı oluştururlar. Pembe rengin daha yoğun olması , daha yüksek TBARS konsantrasyonu demektir. Daha sonra bileşenlerin 530-540 nm de OD değerleri incelenir ve konsantrasyon hesaplanır. (Zhou ve ark. 2020)

Kimyasallar

Kimyasal 1 (Klarifikant) 12ml

Kimyasal 2 (Asit) 12 ml

Kimyasal 3 TBA (Pudra Şeklinde) (Bunun için pudra halindeki TBA 60 ml distile su (90-100°C) ile karıştırılır. Daha sonra 40-50°C ye soğutulur ve üzerine 60 mL Glasiyal Asetik asit eklenir ve oda sıcaklığında bekletilir)

Kromojen (Kimyasal 2: Kimyasal 3= 3:1 olacak şekilde

Standart 200 µmol/L

İşlem: 200 µmol/L stok standart solüsyonundan 100, 80, 60, 40, 20, 10, 5, 0 µmol/L olacak şekilde seri dilüsyonları hazırlandı. Standartlardan ve örneklerden 100 ul alınarak 10 ml cam tüplere konuldu, bütün tüplere 100 ul 1. Reaktif ve içinde 2-TBA ile asetik asit bulunan kromojenik 2. Reaktif eklenerek, 100 °C de 1 saat kaynamaya bırakıldı. Süre tamamlandığında tüpler buz üzerinde soğumaya bırakıldı. 1600 g'de 10 dk santrifüj edilerek üstte ayrılan süpernatant kısmından 250 µL ELISA kuyucuklarına yüklendi, ELISA okuyucuda 532 nm de absorbanslar ölçüldü. Örneklerimize ait TBARS konsantrasyonları, standartlardan elde edilen eğriye konularak umol/L olarak hesaplandı.

3.1.3 Glutatyon Peroksidaz (GSH-PX)

Bu reaksiyon 2 adımda gerçekleşir. İlk adımda GSH oksitlenmiş GSSG ye dönüşür. İkinci adımda ise , glutatyon redüktaz etki göstererek GSSG yi GSH a çevirir ve NADPH ta NADP⁺ya dönüşür. Bu dönüşümde absorbansın azalması 340 nm de izlenir (Lawrance ve Burke 1976)

İşlem: Bu amaçla potasyum fosfat tamponu (125 mM, pH 7.0), sodyum azid (130 mg/dl), Na₂-EDTA (744 mg/dL), NADPH (8.3 mg/5 mL), GSH (15.3 mg/5 mL) içeren bir havuz hazırlandı. Bu havuzdan her örnek için 140 µL alındı üzerine 20 µl örnek ve 20

μL redüktaz eklendi ve son olarakta 20 μl kümen konularak reaksiyon başlatıldı, 340 nm de absorbans azalışı izlendi. Sonuçlar NADPH'ın ekstinsiyon katsayısı ile ($6,22 \times 10^3 \text{M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$) çarpılarak birimi nmol/L şeklinde verildi

3.1.4 Triptofan/Kinürenin Belirlenmesi

Temeli antikor kaplı plate ile derivatize triptofan veya asile olmuş kinüreninin plate teki antikorla birleşmesi prensibine dayanır. Sistem dengeye eriştiğinde serbest antijenler yıkamayla ortamdan uzaklaştırılır. Serbest halde olmayıp bağlanmış olan antijen antikor kompleksi 450 nm de izlenir (Immusmol ELISA kit)

Triptofan İçin Kullanılan Kimyasallar

Yıkama Tamponu (50x) (1x yapmak için 20 ml Yıkama Tamponu 980 ml distile su konuldu)

Enzim Konjugat

Substrat

Stop Solüsyonu

Triptofan Antiserum

Assay Tamponu

Eşitleyici Reaktif (Bu reaktif 12.5 ml Assay Tamponu ile birleştirilerek hazırlandı)

D Reaktifi

Q buffer

PBS

Çöktürme Reaktifi

İşlem: 20 μl hasta ve kontrol gruplarına ait serum örnekleri, kit içeriğinde verilen standartlar üzerine 200 μl PBS eklenerek, karıştırıldı ve 15 dk 3000 g'de 15 dk santrifüj edilerek üstte ayrılan berrak süpernatant kısmından 25 μl önceden yerleri belirlenen ELISA mikropate kuyucuklarına konuldu. ELISA mikropate örnek, standart ve kör olarak belirlenen bütün kuyucuklara sırasıyla 50 μl Dengeleyici Reaktif ve 10 μl D-Reaktif eklenerek oda sıcaklığında 600 rpm'de 2 saat süreyle muamele edildi.

İnkübasyon süresi tamamlandığında, 100 µl Q-tamponu eklendi ve oda sıcaklığında 600 rpm'de 10 dk süreyle çalkalandı, ELISA mikropate kucuklarından 25 ul Triptofan antikoruyla kaplanmış olan ELISA mikropate kuyucuklarına konuldu.Üzerine Triptofan Antiserum eklendi ve gece boyu 4 derecede muamele edildi.İnkübasyon süreci tamamlanan plate yıkandıktan sonra enzim konjugatla muamele edilip 30 dk oda sıcaklığında bekletildi.Aynı işlemler substrat içinde yapıldı ve son olarak Durdurma Sıvısı eklenerek reaksiyon durduruldu.

Kinürenin İçin Kullanılan Kimyasallar

Yıkama Tamponu (50x) (1x yapmak için 20 ml yıkama tamponu 980 ml distile su kullanıldı)

Enzim Konjugat

Substrat

Stop Solüsyonu

Kinürenin Antiserum

Asilasyon Tamponu

Asilasyon Reaktifi

İşlem:Öncelikle asilasyon işlemi tamamlandı.Daha sonra asile olmuş örnekler 37⁰C de 90 dk muamele edildi ve burdan 20µl alınarak ELISA işlemine başlandı.Üzerine Kinürenin Antiserum eklendi ve gece boyu oda sıcaklığında muamele edildi.Alınan örneklere yıkama işlemi uygulandı ve enzim konjugat konularak 30 dk oda sıcaklığında imkübe edildi.İnkübasyondan alınan örnekler tekrar yıkandı ve bu seferde substrat solüsyonu konularak 30 dk inkübasyonda bırakıldı.Son olarakta Durdurma Sıvısı eklenerek reaksiyon tamamlandı.Absorbans 450 nm de ölçüldü

Triptofan/Kinürenin HPLC Yöntemi İle Ölçülmesi

Örneklerden bazıları ise kitle aynı değer aralığında olan HPLC yöntemi ile ölçüldü. HPLC yani Yüksek performanslı sıvı kromatografisi temelde svının molekül ağırlığı ve moleküler etkileşimi nedeniyle kolonu terk etme hızı prensibine göre çalışır.Bu yöntemde incelenen analiti taşıyan sıvılarada mobil faz denir. Mobil faz yüksek hızlı aktığından daha net bir ayrışmayı sağlar ve mobil faz için daha çok alkollü bileşenler

kullanılır (Ataş ve ark. 2020) Çalışmamızda katı faz için C18(250×4,6mm id;5µm) kolon kullanılmış ve Xiang'ın yöntemi değiştirilerek uygulanmıştır(Xiang et al 2010)

Kimyasallar

Standart

Perklorik asit (0.0624 mol/L)

Mobil Faz (2.2 gr çinkoasetat+234µl asetik asit 300 ml distile suda çözündürüldü üzerine 12.5 ml Asetonitril eklendi)

İşlem

Örneklerden 65µL alındı üzerine 65µL perklorik asit eklendi. Daha sonra bunlar 4000 rpmde 10 dk santrifüj edildi.Santrifüj sonrası çökelti kısmına dokunmadan üstte kalan sıvı kısım alındı.Öncelikle cihaz basıncı ve sıcaklığı dengelendi.Cihazın akış hızı dakikada 1.5 ml olarak ayarlandı ve daha sonra cihaz enjektörü ile standart mixten 20µl alınarak cihaza yüklendi ve florasan belirleyiciyle kinürenin 365 -480 nm de ve triptofan 254-404 nm de okundu

3.2. Genetik Parametreler

3.2.1. Aril Hidrokarbon Reseptörü rs10249788 Polimorfizminin PCR-RFLP İle İncelenmesi

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılmış hedef bölge Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) yönteminde, Restriksiyon Endonukleaz enzimleriyle çoğaltılan bölgede baz değişiminin olduğu noktadan tanıyarak kesim yapmasıyla elde edilen varyantlar Agaroze jel elektroforezinde yürütülerek UV transilluminatörde değerlendirilmektedir (Berg ve Henrik 2012).

Kimyasallar

100µmol stok primer Forward ve Revers

(F:5'-TTA GCT GAC CCA CCG TCT CT-3' ve

R: 5'GCC CAT CTG GAT TCC ATT C-3')

Su

Buffer

Mg

dNTP

dH₂O

Taq Polimeraz

Agaroz

Tris Asetat Tamponu (TAE)

Etidyum Bromür

BbsI enzimi

PCR Protokolü

94 °C.....1 dk

94 °C.....45 sn

55 °C.....45 sn

72 °C.....45 sn

72 °C.....10dk

35 siklus

PCR ile çoğaltılmış ürün içinde Bromfenol blue ve gliserol bulunan yükleme tamponuyla birlikte %2'lik Agaroz jele kuyucuklara yüklendi. Agaroz jel elektroforezinde ürünler belirli uzunlukta DNA parçaları ile (Size Marker) birlikte içinde TAE tamponu bulunan elektroforez ortamında 120 V'da 20-25 dk yürütüldü.

PCR ürünü (205 bp) UV transilluminatörde görüntülendikten sonra Restriksiyon Endonukleaz enzimi BbsI ile 37 °C'de 16 saat inkübasyona bırakıldı

İnkübasyon sonrasında kesilmiş DNA örnekleri yükleme tamponuyla birlikte %2,5'luk Agaroz jel elektroforezinde DNA size markerla 130 V'da 25 dk elektroforez yapıldı, UV transilluminatörde görüntülendi ve baz çifti (bp) olarak kesilmiş C alleli(187bp ve 18bp) ve kesilmemiş T alleli (205 bp), homozigot ve heterozigot olarak meydana gelen genotipler iki ayrı kişi tarafından değerlendirildi.

3.2.2. CYP1A1 rs4646903 polimorfizminin PCR-RFLP Yöntemiyle İncelenmesi

PCR-RFLP yönteminin prensibi, PCR ile hedeflenen DNA bölgesinin bu bölge için sentezlenen primerler yardımıyla Taq polimeraz, dNTP ve in vivo ortamı oluşturmak için uygun tampon içinde belirli sıcaklık ve sürelerle arka arkaya döngülerle çoğaltılmasıdır.

Forward Primer: 5'-CAG TGA AGA GGT GTA GCC GCT-3'

Reverse Primer: 5'-TAG GAG TCT TGT CTC ATG CCT-3'

PCR Protokolü:

94 °C.....1 dk

94 °C.....45 sn

61 °C.....45 sn

72 °C.....45 sn

72 °C.....10dk

35 siklus

PCR ile çoğaltılmış ürün içinde Bromfenol blue ve gliserol bulunan yükleme tamponuyla birlikte %2'lik Agaroz jelle kuyucuklara yüklendi. Agaroz jel elektroforezinde ürünler belirli uzunlukta DNA parçaları ile (Size Marker) birlikte içinde TAE tamponu bulunan elektroforez ortamında 120 V'da 20-25 dk yürütüldü.

PCR ürünü UV transilluminatörde görüntülendikten sonra Restriksiyon Endonukleaz enzimi MspI ile 37 °C'de 2,5 saat inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon sonrasında kesilmiş DNA örnekleri yükleme tamponuyla birlikte %2,5'lük Agaroz jel elektroforezinde DNA size markerla 130 V'da 25 dk elektroforez yapıldı, UV transilluminatörde görüntülendi ve baz çifti (bp) olarak kesilmiş C alleli (270bp,130bp)ve kesilmemiş T alleli (340bp) , homozigot ve heterozigot olarak meydana gelen genotipler iki ayrı kişi tarafından değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmamızda istatistiksel değerlendirmenin yapılabilmesi için SPSS V.21 kullanılmıştır.Öncelikle verilerin düzenli dağılım gösterip göstermediğine bakılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi, parametrik verilerin değerlendirilmesinde student-t, nonparametrik verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U , korelasyonu değerlendirmek için Pearson Korelasyon testleri uygulanmıştır.Anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir

4. BULGULAR

4.1. Örneklerin Tanımlayıcı Verileri

Tablo 4-1 de 100 Hasta 50 Kontrol örneğine ait yaş,cinsiyet,sigara alkol kullanımı özellikleri verilmiştir. OKB Hastaların %59 u kontrol grubunun ise %70 i kadındı. Hastaların yaş ortalaması $39 \pm 11,43$ kontrollerin yaş ortalaması $36,52 \pm 10,74$ olarak hesaplandı.Bu verilerdede anlamlı bir fark yoktu. Sigara ve alkol kullanımı,yaş,cinsiyet açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktur.($p > 0,05$) (Tablo 4-1)

Tablo 4-1 Hasta ve Kontrole Ait Tanımlayıcı Veriler

		Hasta (n=100)	Kontrol(n=50)	P değeri
Cinsiyet				$p > 0,05$
	Kadın	59(0,59)	35(0,70)	
	Erkek	41(0,41)	15(0,30)	
Yaş Ortalaması		$39 \pm 11,43$	$36,52 \pm 10,74$	$P > 0,05$
Sigara				$p > 0,05$
	Evet	36(0,36)	17(0,34)	
	Hayır	64(0,64)	33(0,66)	
Alkol				$p > 0,05$
	Evet	97(0,97)	49(0,98)	
	Hayır	3(0,03)	1(0,2)	
Hastalık Başlama Yaşı		$26,18 \pm 10,59$		
Hastalık Süresi		$13,29 \pm 10,71$		
YBOSC Puanı		$23,17 \pm 8,83$		
Obsesyon Türleri	Saldırganlık	35(0,35)		
	Kirlenme	34(0,34)		
	Cinsel	34(0,34)		
	Biriktirme	79(0,79)		
	Dini	50(0,50)		
	Simetri	38(0,38)		
	Somatik	74(0,74)		
	Diğer	61(0,61)		
Kompulsiyon Türleri	Temizleme	32(0,32)		
	Kontrol	23(0,23)		
	Tekrarlayıcı törensel	67(0,67)		
	Sayma	62(0,62)		
	Sıralama	86(0,86)		
	Diğer	85(0,85)		
İntihar Girişimi	Evet	81(0,81)		
	Hayır	19(0,19)		

4.2. Biyokimyasal Sonuçlar

100 Hasta ve 50 kontrolle yapılan biyokimyasal deneylerde; İnterferon gamma , triptofan, kinürenin, glutatyon peroksidaz, TBARS parametreleri çalışıldı.

Bu sonuçlara göre IFN gamma ve triptofan seviyeleri hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunurken ($p=0,00$), TBARS seviyelerinin hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuş ($p=0,00$) ; kinürenin ve glutatyon peroksidaz seviyelerinde ise anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,108$, $p=0,83$) (Tablo 4-2)

Tablo4-2: Biyokimyasal Sonuçlar

	OKB	Kontrol	p
İnterferon Gamma*(pg/ml)	4,81(0,161-42,65)	21,11(17,33-67,79)	0,00
TBARS*(μ mol/L)	19,26(5,86-54,22)	8,01(2,19-29,98)	0,00
Triptofan*(μ mol/L)	49,05(27,07-102,25)	104,66(1,63-221,57)	0,00
Kinürenin*(nmol/L)	4447(2,76-8040)	5175(1789,9-9412,8)	0,108
Triptofan/Kinürenin*(mmol/L)	350,71(4,48-13600)	21,98(0,34-44,84)	0,00
Glutatyon Peroksidaz*(nmol/L)	44,52(30,17-71,58)	44,75(20,22-166,60)	0,83

*: Ortalama (minimum-maksimum)

OKB hasta grubu içinde Pearson korelasyon analizi yapıldığında; IFN γ ve TBARS arasında ($r=0,220$ $p=0,028$) ve GSH-Px ($r=0,232$ $p=0,020$) doğru yönlü anlamlı ilişki bulunmaktadır. Serum triptofan ve kinürenin düzeyleri arasındaki ilişkinin doğru yönlü ve anlamlı olduğu saptanmıştır ($r=0,388$ $p=0,013$).

4.3. Genetik Sonuçlar

100 hasta ve 50 kontrolün DNA bankalarından AhR ve CYP1A1 polimorfizmlerine bakılmıştır. OKB ve kontrol grubu arasında CYP1A1 rs 4646903 gen bölgesinde (Tablo 4-3) ve AhR rs 10249788 gen bölgesinde Genotip ve allel dağılımı açısından anlamlı fark gözlemlenmemiştir (Tablo 4-4)

Tablo 4-3: CYP1A1 rs4646903 Gen Bölgesinin Genotip Ve Allel Dağılımı

	OKB Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	p değeri
Genotip			
TT	35(0,65)	18(0,72)	
TC	17(0,32)	6 (0,24)	
CC	2(0,03)	1 (0,04)	0,79
Alleller			
T	87 (0,80)	42 (0,84)	
C	21 (0,20)	8 (0,16)	0,60

Tablo 4-4: AhR 10249788 Gen Bölgesinin Genotip Ve Allel Dağılımı

	OKB Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	p değeri
Genotip			
TT	21(0,51)	18(0,46)	
CT	13(0,32)	16(0,41)	
CC	7(0,17)	5(0,13)	0,66
Alleller			
T	55 (0,67)	52 (0,66)	
C	27 (0,34)	26 (0,34)	0,95

5. TARTIŞMA

Obsesif Kompulsif Bozukluk etiyolojisi aydınlatılamamış olsada; kökeninin immün sistemde bozulmalar olduğu düşünülmektedir. Bu temelde yapılan sitokin çalışmaları ve çalışmamızda değerlendirdiğimiz IFN γ incelendiğinde, çelişkili sonuçlar gözlemlenmiştir. Cosco ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımladığı meta analiz çalışmasında OKB hastalarında IFN gamma seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığı (Cosco et al 2019) ; ilaç kullanmayan OKB hastalarında ise IFN γ seviyelerinin hastalarda kontrole göre anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir (Rao 2015). Yaptığımız çalışmada ise IFN γ seviyeleri hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çelişkili sonuçların temelinde hastaların kullandığı ilaçlar, OKB nin başka hastalıklarla birlikte görülebilmesi, çevresel maruziyetler, çalışılan gruptaki örnek sayısının büyüklüğü gibi etmenler rol oynamaktadır.

OKB de immün sistem bozulmalarının oksidatif stres belirteçleri üzerine etki göstereceği düşünülmüş ve sonuç olarak bizim çalışmamızla birlikte birçok grup TBARS veya lipid peroksidasyonun son ürünü olan MDA düzeylerine bakmıştır. Bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda ortak olarak TBARS seviyelerinin kontrole kıyasla hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (Chackraborty et al 2009).

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer parametrede Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX) dır. Glutasyon Peroksidaz lipid peroksidleri ve H₂O₂ yi ortamdan uzaklaştıran ve oksidatif stresten koruyan bir mekanizma olduğundan dolayı, OKB hastalarında bu metabolitin seviyesinin azalması beklenmektedir (Abdalla, Monteiro, Oliviera, Bechara 1986). Kuloğlu ve arkadaşlarının 2002 yılındaki çalışmasında bu seviyenin arttığı tespit edilmiş ve nedeni hastalığın heterojenitesine bağlanmıştır (Kuloğlu et al 2002). Bizim çalışmamızda ise Glutasyon Peroksidaz seviyelerinde kontrol ve hasta arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Nedeninin örnek sayısı veya hastalığın heterojenitesi olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda seretonin ile olan ilişkisinden dolayı Triptofan, Kinürenin ve Triptofan/Kinürenine bakılmıştır. Bizim çalışmamızda triptofan seviyesinin hastada anlamlı olarak daha düşük olduğu ve Triptofan /Kinürenin seviyesinin hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu, Kinüreninde ise anlamlı bir değişim olmadığı gözlemlenmiştir. Bellodi ve arkadaşlarının 1997 yılında yayımladığı çalışmada OKB

hastalarındaki plazma triptofan seviyesinin depresyonlu OKB hastalarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir(Bellodi et al 1997).Cowen,Billings ve Newsholme'un 1989 da yayımladığı çalışmada ise major depresyonu olan hastalarda plazma triptofan düzeyinin azaldığı bildirilmiştir(Cowen,Billings and Newsholme 1989). Bizdeki triptofan seviyeside yayınlarla tutarlıdır

Triptofan/Kinürenin seviyesine bakıldığında, Chipelli ve arkadaşlarının 2016 da şizofreni hastalarında yayımladığı çalışma gibi (Chipelli et al 2016) veya Evengallisti ve arkadaşlarının 2017(Evengallisti et al 2017) de yayımladığı dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu çalışması gibi bizim çalışmamızdada IDO aktivitesini gösteren Triptofan/Kinürenin hastalarda yüksek bulunmuştur.

CYP1A1 polisiklik aromatik hidrokarbonların metabolizmasında ilk adımında aromatik hidrokarbon hidroksilaz olarak görev yapmaktadır (Nebert ve ark., 1991). Bunun yanında, steroidler, yağ asitleri, prostaglandinler,biyojenik aminlerin oksidatif metabolizmasında da fonksiyon yapar (Kristensen ve ark., 2000).Bu gendeki polimorfizmler daha çok akciğer kanseri, mide kanseri, infertilite, skuamoz hücre akciğer kanseri gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Fakat psikiyatrik hastalıklarda CYP1A1 gen polimorfik bölgeleriyle ilgili çalışmaya rastlanmamıştır; OKB grubunda incelediğimiz CYP1A1 m1 polimorfik noktasıyla ilgili çalışmamız ve elde edilen sonuçlarımız yapılan ilk çalışma özelliği taşımaktadır

Çalışmamızda incelediğimiz MspI-m1 mutasyonu, 3'-flanking bölgesinde m3 mutasyonuyla aynı bölgeyi paylaşmaktadır. CYP1A1 m1 mutasyonunun fonksiyonel sonucunun yabanıl allele göre genin indüklenbilmesini arttırmasını neden olduğu bildirilmiştir (Crofts ve ark. 1993).

CYP1A1 m1 ve komşuluk halinde olduğu m2 mutasyonlarının farklı etnik gruplarda farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Uzakdoğu Asya ülkelerinde mutant allelin frekansının yüksek olduğu, buna karşılık beyaz ırkta düşük oranda olduğu saptanmıştır (Kawajiri et al. 1990)Bizim çalışmamızda da mutant olan C alleli genotip dağılımında daha düşük oranda saptanmıştır

AhR,CYP1A1 ile etkileşim halindedir ve AhR nin CYP1A1 üzerindeki fonksiyonunu araştıran çalışmalar bulunmaktadır(Schimizu ve ark 2000)

AhR gen polimorfik bölgeleriyle ilgili çalışmalar endometriosis, infertilite gibi gruplarda yapılmış ve AhRArg554Lys ve Val189Val in potansiyel polimorfik bölgeler

olabileceği düşünölmüştür(Kennedy 1999 ; Zheng ve ark 2015).Otizmle ilgili yapılan çalışmalarda bu iki polimorfik bölgenin hastalığın fenotipine katkısı olabileceği bildirilmiştir (Fujisawa ve ark., 2016).

2016 yılında Rajendran ve Janakrajan bipolar hastalığında ARNT ile ilgili çalışmalar yapmış ve 5 tane tek nükleotit polimorfizmi(snp)ni(rs2279287, rs1982350, rs7126303, rs969485 ve rs2290035)incelemiş,inceleme sonucunda rs2279287 bölgesinin hastalar ve kontroller arasında anlamlı farklılık gösterdiğini bildirmiştir(Rajendran ve Janakrajan 2016)

Depresyonla ilgili yapılan bir çalışmada ise, AhR rs17137566 polimorfizminin AhR anlatımını birçok dokuda azalttığı tespit edilmiştir (Liu ve ark. 2018).

Literatürde, psikiyatrik hasta gruplarında AhR rs 10249788 bölgesiyle ilgili çalışma bulunmamaktadır. OKB grubunda, AhR rs 10249788 Polimorfizminden elde edilen sonuçlar bu konuyla ilgili ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır

KAYNAKLAR

- 1) Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri Benjamin J. Sadock, M.D. Virginia A. Sadock, M.D Çeviri; 2.baskı Güneş kitabevi 2005; 227
- 2) Marazziti, Donatella, Federico Mucci, and Leonardo F. Fontenelle. 2018. "Immune System and Obsessive-Compulsive Disorder." *Psychoneuroendocrinology* 93(April):39–44.
- 3) Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, Ogden RT, Mao X, Milak MS, et al. In vivo effects of ketamine on glutamate-glutamine and gamma-aminobutyric acid in obsessive-compulsive disorder: proof of concept. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2015;233(2):141-7.
- 4) Wang, Qiongxin, Danxia Liu, Ping Song, and Ming-Hui Zou. 2015. "Deregulated Tryptophan-Kynurenine Pathway Is Linked to Inflammation, Oxidative Stress, and Immune Activation Pathway in Cardiovascular Diseases." *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)* 20:1116.
- 5) Anderson G, Beischlag TV, Vinciguerra M, Mazzocchi G. The circadian clock circuitry and the AHR signaling pathway in physiology and pathology. *Biochem Pharmacol* 2013; 85(10): 1405-16
- 6) Kar, Sujita Kumar, and Ipsita Choudhury. 2016. "An Empirical Review on Oxidative Stress Markers and Their Relevance in Obsessive-Compulsive Disorder." *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases* 6(4):139–45.
- 7) Avasthi, A. ve Kumar, D. (2004) Phenomenology of Obsessive Compulsive Disorder, JK Science. Vol. 6 No: 1.
- 8) Öztürk MO, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 10. ed. 2004, Ankara
- 9) Berrios, G. E. 1989. "Obsessive-Compulsive Disorder: Its Conceptual History in France during the 19th Century." *Comprehensive Psychiatry* 30(4):283–95.
- 10) Okasha, A., et al., Phenomenology of obsessive-compulsive disorder: A transcultural study. *Comprehensive psychiatry*, 1994. 35(3): p. 191- 197
- 11) Crino, R. D. Andrews, C. Obsessive-compulsive disorder and Axis I comorbidity. *Journal of Anxiety Disorders*. 2005; 51:63
- 12) Karakas S. BÖLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Arastırma ve Gelistirme Çalışmaları Ankara: Dizayn Ofset.2004

- 13) Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):53-63.
- 14) Karno, M., et al., The Epidemiology of Obsessive-Compulsive. *Arch Gen Psychiatry*, 1988. 45: p. 1094-1099.
- 15) Amerikan Psikiyatri Birliđi, Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı (DSM-IV-TR). 2000, Hekimler Yayın Birliđi: Ankara.
- 16) Amerikan Psikiyatri Birliđi, Ruhsal bozuklukların tanısai ve sayımsai elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5). Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan çeviren Körođlu E, Hekimler Yayın Birliđi, Ankara, 2013
- 17) Eğrilmez A, Gülseren L, Gülseren S, Kültür S. Phenomenology of obsessions in a Turkish series of OCD patients. *Psychopathology*. 1997; 30: 106-110
- 18) Deniz F. Manisa Merkezinde Obsesif Kompulsif Bozukluk Yaygınlığının ve İlişkili Etmenlerin Belirlenmesi Uzmanlık Tezi, Celal Bayar Üniversitesi 2005; 27: 7
- 19) Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder familial developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *Brain Journal Psychiatry*. 1996; 169: 101 -10
- 20) Foa EB, et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):151-161.
- 21) Matsunaga H, Kiriike N, Matsui T, Oya K, Iwasaki Y, Koshimune K, Miyata A, Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder with poor insight. *Comprehensive Psychiatry*. 2002; 43(2): 150-157.
- 22) Ghassemzadeh H, Mojtabai R, Khamseh A, Ebrahimkhani N, Issazadegan A, Saif-Nobakht Z. Symptoms of obsessive-compulsive disorder in a sample of Iranian patients. *International Journal Social Psychiatry*. 2002; 48: 20-28.
- 23) Fenske, Jill N., Ketti Petersen, Michigan Medical, and Ann Arbor. 2015. "Obsessive-Compulsive Disorder: Diagnosis and Management."
- 24) Storch EA, et al. Development and psychometric evaluation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. *Psychol Assess*. 2010;22(2):223-232

- 25) Rosa-Alcázar AI, et al. Psychological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev.* 2008;28(8):1310-1325
- 26) Meyer E, Souza F, Heldt E, et al. A randomized clinical trial to examine enhancing cognitive-behavioral group therapy for obsessive-compulsive disorder with motivational interviewing and thought mapping. *Behav Cogn Psychother.* 2010;38(3):319-336
- 27) Koran LM, et al. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2007;164(7 suppl):5-53
- 28) U.S. Food and Drug Administration. Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm297391.htm>. Accessed December 10, 2014.
- 29) Fineberg NA, et al. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(8):1173-1191
- 30) Burhan, Amer M., Nicole M. Marlatt, Lena Palaniyappan, Udunna C. Anazodo, and Frank S. Prato. 2015. "Role of Hybrid Brain Imaging in Neuropsychiatric Disorders." *Diagnostics* 5(4):577–614.
- 31) Cath DC, Van Grootheest DS, Willemsen G, Van Oppen P, Boomsma DI. Environmental factors in obsessive-compulsive behavior: evidence from discordant and concordant monozygotic twins. *Behavior Genetics.* 2008;38(2):108-20
- 32) Bayraktar E. Obsesif-kompulsif bozukluk. *Psikiyatri Dünyası.* 1997;1:25-32
- 33) Thiel N, Tuschen-Caffier B, Herbst N, Külz AK, Nissen C, Hertenstein E, et al. The prediction of treatment outcomes by early maladaptive schemas and schema modes in obsessive-compulsive disorder. *BMC psychiatry.* 2014;14(1):362
- 34) Salkovskis PM, Kirk J. Obsessive-compulsive disorder. 1997
- 35) Modell JG, Mountz JM, Curtis GC, Greden JF. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry.* 1989; 1: 27-
- 36) Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessivecompulsive disorder. *Br. J. Psychiatry* 1998; 173: 26–37.

- 37) Karaman, Dursun, İbrahim Durukan, and Murat Erdem. 2014. "Çocukluk Çağı Başlangıçlı Obsesif Kompulsif Bozukluk." *Psikiyatride Guncel Yaklasimler - Current Approaches in Psychiatry* 3(2):278–95.
- 38) Sanematsu H, Nakao T, Yoshiura T, Nabeyama M, Togao O, Tomita M et al. Predictors of treatment response to fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *J Psychiatr Res* 2010; 44:193-200.
- 39) Chourasia, D., & Sethi, S. (2017). Chemical Biology of Oxidative Stress and Its Role in the Pathophysiology of Neuropsychiatric Disorders. *Oxidative Stress: Diagnostic Methods and Applications in Medical Science*, 1–22. doi:10.1007/978-981-10-4711-4_1
- 40) Calabrese, Vittorio, Debra Boyd-Kimball, Giovanni Scapagnini, and D. Allan Butterfield. 2004. "Nitric Oxide and Cellular Stress Response in Brain Aging and Neurodegenerative Disorders: The Role of Vitagenes." *In Vivo*
- 41) Selek, Salih, Hasan Herken, Mahmut Bulut, Mehmet F. Ceylan, Hakim Celik, Haluk A. Savas, and Ozcan Erel. 2008. "Oxidative Imbalance in Obsessive Compulsive Disorder Patients: A Total Evaluation of Oxidant-Antioxidant Status." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32(2):487–91.
- 42) Yuste, Jose Enrique, Ernesto Tarragon, Carmen María Campuzano, and Francisco Ros-Bernal. 2015. "Implications of Glial Nitric Oxide in Neurodegenerative Diseases." *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9(AUGUST):1–13.
- 43) Umathe SN, Bhutada PS, Jain NS, Mundhada YR, Borkar SS, Dhumal B. Role of nitric oxide in obsessive compulsive behavior and its involvement in the anti compulsive effect of paroxetine in mice. *Nitric Oxide* 2009;21:140 7.
- 44) Kouti, Leila, Mehdi Sayyah, Parisa Mosallanezhad, Sara Kooti, Maryam Aghakoochakzadeh, and Kaveh Eslami. 2016. "Changes of Nitric Oxide and Peroxynitrite Serum Levels during Drug Therapy in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder." *Advances in Medicine* 2016:1–4.
- 45) Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stressinduced cancer. *Chem. Biol. Interact.* 2006; 160: 1–40

- 46) Long JD, Matson WR, Juhl AR, Leavitt BR, Paulsen JS, PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. 8OHdG as a marker for Huntington disease progression. *Neurobiol. Dis.* 2012; 46: 625–634
- 47) Alici, Demet, Feridun Bulbul, Osman Virit, Ahmet Unal, Abdurrahman Altindag, Gokay Alpak, Hayri Alici, Berna Ermis, Mustafa Orkmez, Seyithan Taysi, and Haluk Savas. 2016. “Evaluation of Oxidative Metabolism and Oxidative DNA Damage in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder.” *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 70(2):109–15.
- 48) Shohag MH, Ullah MA, Azad MA, Islam MS, Qusar S, et al. (2012) Serum Antioxidant Vitamins and Malondialdehyde Levels in Patients with ObsessiveCompulsive Disorder. *German Journal of Psychiatry* 15: 10-14.
- 49) Maia, A., J. Oliveira, M. Lajnef, L. Mallet, R. Tamouza, M. Leboyer, and A. J. Oliveira-Maia. 2019. “Oxidative and Nitrosative Stress Markers in Obsessive–Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 139(5):420–33.
- 50) Aguilar Diaz De Leon, Jesús, and Chad R. Borges. 2020. “Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay.” *Journal of Visualized Experiments* 2020(159):1–10.
- 51) Zouaoui Boudjeltia, K., N. Moguilevsky, I. Legssyer, S. Babar, M. Guillaume, P. Delree, M. Vanhaeverbeek, D. Brohee, J. Ducobu, and C. Remacle. 2004. “Oxidation of Low Density Lipoproteins by Myeloperoxidase at the Surface of Endothelial Cells: An Additional Mechanism to Subendothelium Oxidation.” *Biochemical and Biophysical Research Communications* 325(2):434–38.
- 52) Tarpey, Margaret M., David A. Wink, and Matthew B. Grisham. 2004. “Methods for Detection of Reactive Metabolites of Oxygen and Nitrogen: In Vitro and in Vivo Considerations.” *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 286(3 55-3).
- 53) Erel, Ozcan. 2005. “A New Automated Colorimetric Method for Measuring Total Oxidant Status.” *Clinical Biochemistry*.

- 54) Ersan, Serpil, Sevtap Bakir, E. Erdal Ersan, and Orhan Dogan. 2006. "Examination of Free Radical Metabolism and Antioxidant Defence System Elements in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30(6):1039–42.
- 55) Eşsizoglu A, Yıldırım EA. 2009. Nitric oxide in the psychobiology of mental disorders. *Dicle Medical Journal* ; 36: 67-74 (in Turkish with abstract in English).
- 56) Yilmaz, Enver Demirel, Mehmet Fatih Üstündağ, Ali Görkem Gençer, Yüksel Kivrak, Özge Ünal, and Mustafa Bılıcı. 2016. "Levels of Nitric Oxide, Asymmetric Dimethyl Arginine, Symmetric Dimethyl Arginine, and L-Arginine in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder." *Turkish Journal of Medical Sciences* 46(3):775–82.
- 57) Chelikani, P., I. Fita, and P. C. Loewen. 2004. "Diversity of Structures and Properties among Catalases." *Cellular and Molecular Life Sciences* 61(2):192–208
- 58) Frank L, Sosenko IR. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: Possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr* 1987;110(1):9–14h
- 59) Ursini F, Maiorino M, Brigelius-Flohé R, Aumann KD, Rovieri A, Schomburg D, Flohé L: The diversity of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol* 1995;252:38–53
- 60) Sarıkaya, E. and S. Doğan. "Glutathione Peroxidase in Health and Diseases." (2020).
- 61) Weisiger RA, Fridovich I. Mitochondrial superoxide simutase. Site of synthesis and intramitochondrial localization. *J Biol Chem* 1973;248(13):4793–6.
- 62) Crapo JD, Oury T, Rabouille C, Slot JW, Chang LY. Copper,zinc superoxide dismutase is primarily a cytosolic protein in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(21):10405–9.
- 63) Rahman, I., & Biswas, S. K. (2006). OXIDANTS AND ANTIOXIDANTS | Antioxidants, Enzymatic. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 258–266. doi:10.1016/b0-12-370879-6/00283-0

- 64) Raza H. Dual localization of glutathione s-transferase in the cytosol and mitochondria: Implications in oxidative stress, toxicity and disease. *FEBS J* 2011;278(22):4243–51
- 65) Brennan BP, Jensen JE, Perriello C, Pope HG Jr, Jenike MA, Hudson JI, Rauch SL, Kaufman MJ. LOWER POSTERIOR CINGULATE CORTEX GLUTATHIONE LEVELS IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2016 Feb 1;1(2):116-124. doi: 10.1016/j.bpsc.2015.12.003. PMID: 26949749; PMCID: PMC4774044.
- 66) Saraiva, S., G. Jesus, F. Gonçalves, and T. Mota. 2015. “Complete Remission of Obsessive Compulsive Disorder After N-Acetylcystein Treatment.” *European Psychiatry*.
- 67) Ernster L. In active oxygens, lipid peroxides and antioxidants. CRC Press; 1993. Lipid peroxidation in biological membranes: mechanisms and implications; pp. 1–38.
- 68) Figueroa-Méndez, Rodrigo, and Selva Rivas-Arancibia. 2015. “Vitamin C in Health and Disease: Its Role in the Metabolism of Cells and Redox State in the Brain.” *Frontiers in Physiology* 6(DEC):1–11.
- 69) Rizvi, Saliha, Syed T. Raza, Faizal Ahmed, Absar Ahmad, Shania Abbas, and Farzana Mahdi. 2014. “The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases.” *Sultan Qaboos University Medical Journal* 14(2):157–65.
- 70) Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolysing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem*. 1946;164:271–289
- 71) Aldridge WN. Serum esterases 2- An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenylphosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem. J*. 1953;53:117–124
- 72) Précourt LP, Amre D, Denis MC, et al. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis*. 2011;214(1):20–36.
- 73) Blaha-Nelson D, Krüger DM, Szeler K, et al. Active site hydrophobicity and the convergent evolution of paraoxonase activity in structurally divergent enzymes: the case of serum paraoxonase 1. *J Am Chem Soc*. 2017;139(3):1155–1167

- 74) Primo-Parma SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics*. 1996;33:498–509.
- 75) Humbert R, Adler DA, Disteché CM, et al. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet*. 1993;3(1):73–76
- 76) Moreira, Estefania Gastaldello, Karine Maria Boll, Dalmo Guilherme Correia, Janaina Favaro Soares, Camila Rigobello, and Michael Maes. 2018. “Why Should Psychiatrists and Neuroscientists Worry about Paraoxonase 1?” *Current Neuropharmacology* 17(11):1004–20.
- 77) Güzel Özdemir, Pınar, Ekrem Yılmaz, and Emine Yılmaz. 2019. “Comparison of Paraoxonase, Prolidase Activities and HS-CRP, BDNF Levels in Patients with Autogenous and Reactive Subtypes of Obsessive Compulsive Disorder.” *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 20(4):360–67.
- 78) Rozenberg, Orit, Mira Rosenblat, Raymond Coleman, Diana M. Shih, and Michael Aviram. 2003. “Paraoxonase (PON1) Deficiency Is Associated with Increased Macrophage Oxidative Stress: Studies in PON1-Knockout Mice.” *Free Radical Biology and Medicine* 34(6):774–84.
- 79) Kandemir H, Abuhandan M, Aksoy N, Savik E, Kaya C. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2013 Nov;47(11):1831-4. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.08.010. Epub 2013 Aug 22. PMID: 24011862.
- 80) Pauls DL. The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(2):149-163. doi:10.31887/DCNS.2010.12.2/dpauls
- 81) van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI. Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Res Hum Genet*. 2005:450-458.
- 82) Slater E. Genetical factors in neurosis. *Br J Psychol* 1964;55:265 9
- 83) Pauls DL, Alsobrook JP 2nd, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:76 84

- 84) Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, Gillespie BW. A family study of obsessive compulsive disorder with pediatric probands. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134B: 13-9.
- 85) do Rosario Campos MC, Leckman JF, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Miguel EC, et al. A family study of early onset obsessive compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;136B: 92-7
- 86) Vardar E. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Genetiği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2000;10: 153-159.
- 87) Cavallini MC, Pasquale L, Bellodi L ve E Smeraldi. Complex segregation analysis for obsessive compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet*. 1999;88: 38-43.
- 88) Grados MA, Walkup J, Walford S: Genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. *Brain & development*. 2003; 25 Suppl 1:S55-61
- 89) Heils A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996;66:2621–2624.
- 90) Taylor S. 2016. Disorder-Specific Genetic Factors in Obsessive-Compulsive Disorder: A Comprehensive Meta-Analysis. *Am J Med Genet Part B* 171B:325–332
- 91) Gomes CK, Vieira Fonseca T, Melo Felipe FB, de Salles Andrade JB, Fontenelle LF, Kohlrusch FB, et al. Association analysis of SLC6A4 and HTR2A genes with obsessive compulsive disorder: Influence of the 5-HTT polymorphism. *Compr Psychiatry* 2018;82:1-6
- 92) Lesch KP, Wolozin BL, Estler HC, Murphy DL, Riederer P. Isolation of a cDNA encoding the human brain serotonin transporter. *J Neural Transm Gen Sect*. 1993;91(1):67-72. doi:10.1007/BF01244919
- 93) Brunner HG, Nelen MR, van Zandvoort P, Abeling NG, van Gennip AH, et al. (1993) X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism. *Am J Hum Genet* 52: 1032–1039.

- 94) Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC (May 2006). "The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons". *Molecular Psychiatry*. 11 (5): 446–58.
doi:10.1038/sj.mp.4001808
- 95) Romanelli RJ, Williams JT, Neve KA. Dopamine Receptor Signaling: Intracellular Pathways to Behavior. In: Neve KA, editor. *The Dopamine Receptors*. Humana Press; New York, NY: 2010. pp. 137–174
- 96) Millet B, Chabane N, Delorme R, et al. Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;116B(1):55-59.
doi:10.1002/ajmg.b.10034
- 97) Taj M J RJ, Viswanath B, Purushottam M, Kandavel T, Janardhan Reddy YC, Jain S. DRD4 gene and obsessive compulsive disorder: do symptom dimensions have specific genetic correlates?. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;41:18-23. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.10
- 98) Haddley, K., Vasiliou, A. S., Ali, F. R., Paredes, U. M., Bubb, V. J., & Quinn, J. P. (2008). Molecular genetics of monoamine transporters: Relevance to brain disorders. *Neurochemical Research*, 33, 652–667
- 99) Taylor, S. (2013). Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: A comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Molecular Psychiatry*, 18(7), 799–805. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.76>
- 100) Kanai Y, Hediger MA. The glutamate/neutral amino acid transporter family SLC1: molecular, physiological and pharmacological aspects. *Pflugers Arch*. 2004; 447:469-479.
- 101) Loftis JM, Janowsky A (2003) The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications. *Pharmacol Ther* 97:55–85
- 102) Arnold, P., Rosenberg, D., Mundo, E., Tharmalingam, S., Kennedy, J., & Richter, M. (2004). Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology*, 174(4). doi:10.1007/s00213-004-1847-1

- 103) Jiang C, Ma X, Qi S, et al. Association between TNF- α -238G/A gene polymorphism and OCD susceptibility: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(5):e9769. doi:10.1097/MD.00000000000009769
- 104) Pálková L, Vondráček J, Trilecová L, et al. The aryl hydrocarbon receptor-mediated and genotoxic effects of fractionated extract of standard reference diesel exhaust particle material in pulmonary, liver and prostate cells. *Toxicol In Vitro*. 2015;29:438–448.
- 105) Salim SY, Kaplan GG, Madsen KL. Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease. *Gut Microbes*. 2014;5:215–219.
- 106) Rees JC. Obsessive-compulsive disorder and gut microbiota dysregulation. *Med Hypotheses*. 2014;82(2):163-166. doi:10.1016/j.mehy.2013.11.026
- 107) Rajendran, B., & Janakarajan, V. N. (2016). Circadian clock gene aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like polymorphisms are associated with seasonal affective disorder: An Indian family study. *Indian journal of psychiatry*, 58(1), 57–60. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.174374>
- 108) Liu, D., Ray, B., Neavin, D.R. et al. Beta-defensin 1, aryl hydrocarbon receptor and plasma kynurenine in major depressive disorder: metabolomics-informed genomics. *Transl Psychiatry* 8, 10 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0056-8>
- 109) Gurusamy, U., & Shewade, D. G. (2014). Pharmacogenomics in India. *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine*, 1037–1059. doi:10.1016/b978-0-12-386882-4.00046-3
- 110) Ben-Pazi A, Szechtman H ve Eilam D. The morphogenesis of motor rituals in rats treated chronically with the dopamine agonist quinpirole. *Behav Neurosci* 2001;115: 1301- 1317.
- 111) Işıklı S ve Gönül AS. Special Topics. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry*. 2012;5(3): 24-32
- 112) Rosenberg DR ve Keshavan MS. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1998;43: 623-640

- 113) Rosenberg DR, MacMillan SN ve Moore GJ. Brain anatomy and chemistry may predict treatment response in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001;4: 179-190
- 114) Eşel E. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Biyolojisi. *J Clin Psy.* 2000;3: 46-55
- 115) Zohar J, Keneddy JL, Hollander E ve Koran LM. Serotonin-1D hypothesis of obsessive-compulsive disorder: an update. *J Clin Psychiatry.* 2004;65: 18-21
- 116) Thoren P, Asberg M, Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F ve Träskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder, II: biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry.* 1980;37:1289-1294.
- 117) Insel TR, Donnelly EF, Lalakea ML, Alterman IS ve Murphy DL. Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1983;18: 741-751.
- 118) Marazziti D, Pfanner C, Palego L, Gemignani A, Milanfranchi A, Ravagli S ve ark. Changes in platelet markers of obsessive-compulsive patients during a double-blind trial of fluvoxamine versus clomipramine. *Pharmacopsychiatry.* 1997;30: 245-249
- 119) Curti A, Trabanelli S, Salvestrini V, Baccarani M, Lemoli RM. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology. *Blood* 2009;113(11):2394–401.
- 120) King NJ, Thomas SR. Molecules in focus: indoleamine 2,3-dioxygenase. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(12):2167–72. DOI: 10.1016/j.biocel.2007.01.004
- 121) Dai X, Zhu BT. Indoleamine 2,3-dioxygenase tissue distribution and cellular localization in mice: implications for its biological functions. *J Histochem Cytochem.* 2010; 58(1):17–28. DOI: 10.1369/jhc.2009.953604
- 122) Wang, Qiongxin, Danxia Liu, Ping Song, and Ming-Hui Zou. 2015. “Deregulated Tryptophan-Kynurenine Pathway Is Linked to Inflammation, Oxidative Stress, and Immune Activation Pathway in Cardiovascular Diseases.” *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)* 20:1116.

- 123) Russo S, Kema IP, Fokkema MR, Boon JC, Willemse PH, de Vries EG, den Boer JA, Korf J. Tryptophan as a link between psychopathology and somatic states. *Psychosom Med.* 2003; 65(4): 665–71

- 124) Rao, Naren P., Ganesan Venkatasubramanian, Vasanthapuram Ravi, Sunil Kalmady, Anish Cherian, and Janardhan Reddy Yc. 2015. “Plasma Cytokine Abnormalities in Drug-Naïve, Comorbidity-Free Obsessive-Compulsive Disorder.” *Psychiatry Research* 229(3):949–52

- 125) Pilotte L, Larrieu P, Stroobant V, Colau D, Dolusic E, Frederick R, De Plaen E, Uyttenhove C, Wouters J, Masereel B, Van den Eynde BJ. Reversal of tumoral immune resistance by inhibition of tryptophan 2,3-dioxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(7):2497–502. DOI: 10.1073/pnas.1113873109

- 126) Guillemín, Gilles J. 2012. “Quinolinic Acid, the Inescapable Neurotoxin.” *FEBS Journal*.

- 127) Kanai M, Funakoshi H, Takahashi H, Hayakawa T, Mizuno S, Matsumoto K, Nakamura T. Tryptophan 2,3-dioxygenase is a key modulator of physiological neurogenesis and anxiety-related behavior in mice. *Mol Brain.* 2009; 2:8.doi: 10.1186/1756-6606-2-8

- 128) Badawy, Abdulla A. B. 2017. “Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects.” *International Journal of Tryptophan Research* 10(1).

- 129) Heyes, Melvyn P., Cristian L. Achim, Clayton A. Wiley, Eugene O. Major, Kuniaki Saito, and Sanford P. Markey. 1996. “Human Microglia Convert L-Tryptophan into the Neurotoxin Quinolinic Acid.” *Biochemical Journal* 320(2):595–97.

- 130) Zunszain, Patricia A., Christoph Anacker, Annamaria Cattaneo, Shanas Choudhury, Ksenia Musaelyan, Aye Mu Myint, Sandrine Thuret, Jack Price, and Carmine M. Pariante. 2012. “Interleukin-1 β : A New Regulator of the Kynurenine Pathway Affecting Human Hippocampal Neurogenesis.” *Neuropsychopharmacology*.

- 131) Guidetti P, Okuno E, Schwarcz R. Characterization of rat brain kynurenine aminotransferases I and II. *J Neurosci Res.* 1997; 50(3):457-65
- 132) Yu P, Li Z, Zhang L, Tagle DA, Cai T. Characterization of kynurenine aminotransferase III, a novel member of a phylogenetically conserved KAT family. *Gene.* 2006; 365:111–8. DOI: 10.1016/j.gene.2005.09.034
- 133) Walsh HA, Botting NP. Purification and biochemical characterization of some of the properties of recombinant human kynureninase. *Eur J Biochem.* 2002; 269(8):2069–74
- 134) Melillo G, Musso T, Sica A, Taylor LS, Cox GW, Varesio L. A hypoxia-responsive element mediates a novel pathway of activation of the inducible nitric oxide synthase promoter. *J Exp Med.* 1995; 182(6):1683–93. [PubMed: 7500013]
- 135) Reyes Ocampo J, Lugo Huitrón R, González-Esquivel D, Ugalde-Muñiz P, Jiménez-Anguiano A, Pineda B, Pedraza-Chaverri J, Ríos C, Pérez de la Cruz V. Kynurenines with Neuroactive and Redox Properties: Relevance to Aging and Brain Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2014; 2014:1–22. DOI: 10.1155/2014/646909
- 136) Frolova LY, Grigorieva AY, Sudomoina MA, Kisselev LL. The human gene encoding tryptophanyl-tRNA synthetase: interferon-response elements and exon-intron organization. *Gene.* 1993; 128(2): 237–45.
- 137) Tsopmo A, Diehl-Jones BW, Aluko RE, Kitts DD, Elisia I, Friel JK. Tryptophan released from mother's milk has antioxidant properties. *Pediatr Res.* 2009; 66(6):614–8. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181be9e7e
- 138) Goda K, Hisaoka M, Ueda T. Photoinduced electron transfer reaction from N-formyl-L-kynurenine and L-kynurenine to cytochrome C. *Biochem Int.* 1987; 15(3):635-43
- 139) Song H, Park H, Kim YS, Kim KD, Lee HK, Cho DH, Yang JW, Hur DY. L-kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species. *Int Immunopharmacol.* 2011; 11(8):932–8. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.02.005
- 140) Dong-Ruyl L, Sawada M, Nakano K. Tryptophan and its metabolite, kynurenine, stimulate expression of nerve growth factor in cultured mouse astroglial cells. *Neurosci Lett.* 1998; 244(1): 17–20.

- 141) Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13(7):465–77. DOI: 10.1038/nrn3257
- 142) Ishii T, Iwahashi H, Sugata R, Kido R. Formation of hydroxanthommatin-derived radical in the oxidation of 3-hydroxykynurenine. *Arch Biochem Biophys* 1992; 294(2):616–22.
- 143) Wei H, Leeds P, Chen RW, Wei W, Leng Y, Bredesen DE, Chuang DM. Neuronal apoptosis induced by pharmacological concentrations of 3-hydroxykynurenine: characterization and protection by dantrolene and Bcl-2 overexpression. *J Neurochem.* 2000; 75(1):81–90.
- 144) Christen S, Peterhans E, Stocker R. Antioxidant activities of some tryptophan metabolites: possible implication for inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87(7):2506–10.
- 145) Goshima N, Wadano A, Miura K. 3-Hydroxykynurenine as O₂· scavenger in the blowfly, *Aldrichina grahami*. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986; 139(2):666–72
- 146) Birch PJ, Grossman CJ, Hayes AG. Kynurenic acid antagonises responses to NMDA via an action at the strychnine-insensitive glycine receptor. *Eur J Pharmacol.* 1988; 154(1):85–7.
- 147) Hilmas C, Pereira EF, Alkondon M, Rassoulpour A, Schwarcz R, Albuquerque EX. The brain metabolite kynurenic acid inhibits $\alpha 7$ nicotinic receptor activity and increases non- $\alpha 7$ nicotinic receptor expression: physiopathological implications. *J Neurosci.* 2001; 21(19):7463–73.
- 148) Turski WA, Nakamura M, Todd WP, Carpenter BK, Whetsell WO Jr, Schwarcz R. Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue. *Brain Res.* 1988; 454(1–2):164–9
- 149) Parada-Turska J, Rzeski W, Zgrajka W, Majdan M, Kandefer-Szerszen M, Turski W. Kynurenic acid, an endogenous constituent of rheumatoid arthritis synovial fluid, inhibits proliferation of synoviocytes in vitro. *Rheumatol Int.* 2006; 26(5):422–6. DOI: 10.1007/s00296-005-0057-4

- 150) Wang J, Simonavicius N, Wu X, Swaminath G, Reagan J, Tian H, Ling L. Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *J Biol Chem*. 2006; 281(31):22021–8. DOI: 10.1074/jbc.M603503200
- 151) Moroni F, Cozzi A, Sili M, Mannaioni G. Kynurenic acid: a metabolite with multiple actions and multiple targets in brain and periphery. *J Neural Transm*. 2012; 119(2):133–9. DOI: 10.1007/s00702-011-0763-x
- 152) Gobaille S, Kemmel V, Brumar D, Dugave C, Aunis D, Maitre M. Xanthurenic acid distribution, transport, accumulation and release in the rat brain. *J Neurochem*. 2008; 105(3):982–93. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05219.x
- 153) Lima VL, Dias F, Nunes RD, Pereira LO, Santos TS, Chiarini LB, Ramos TD, Silva-Mendes BJ, Perales J, Valente RH, Oliveira PL. The antioxidant role of xanthurenic acid in the *Aedes aegypti* midgut during digestion of a blood meal. *PLoS One*. 2012; 7(6):e38349.doi: 10.1371/journal.pone.0038349
- 154) Murakami K, Haneda M, Yoshino M. Prooxidant action of xanthurenic acid and quinoline compounds: role of transition metals in the generation of reactive oxygen species and enhanced formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA. *Biometals*. 2006; 19(4):429–35. DOI: 10.1007/s10534-005-4528-6
- 155) Breton J, Avanzi N, Magagnin S, Covini N, Magistrelli G, Cozzi L, Isacchi A. Functional characterization and mechanism of action of recombinant human kynurenine 3-hydroxylase. *Eur J Biochem*. 2000; 267(4):1092–9.
- 156) Morita T, Saito K, Takemura M, Maekawa N, Fujigaki S, Fujii H, Wada H, Takeuchi S, Noma A, Seishima M. 3-Hydroxyanthranilic acid, an L-tryptophan metabolite, induces apoptosis in monocyte-derived cells stimulated by interferon-gamma. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38(Pt 3):242–51.
- 157) Oh GS, Pae HO, Choi BM, Chae SC, Lee HS, Ryu DG, Chung HT. 3-Hydroxyanthranilic acid, one of metabolites of tryptophan via indoleamine 2,3-dioxygenase pathway, suppresses inducible nitric oxide synthase expression by enhancing heme oxygenase-1 expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 320(4):1156–62. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.06.061

- 158) Pae HO, Oh GS, Lee BS, Rim JS, Kim YM, Chung HT. 3-Hydroxyanthranilic acid, one of L-tryptophan metabolites, inhibits monocyte chemoattractant protein-1 secretion and vascular cell adhesion molecule-1 expression via heme oxygenase-1 induction in human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2006; 187(2):274–84. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis. 2005.09.010
- 159) Giles GI, Collins CA, Stone TW, Jacob C. Electrochemical and in vitro evaluation of the redox-properties of kynurenine species. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 300
- 160) Jacobs KR, Lovejoy DB. Inhibiting the kynurenine pathway in spinal cord injury: multiple therapeutic potentials? *Neural Regen Res* 2018;13:2073-2076.
- 161) Quan, Ning, and William A. Banks. 2007. “Brain-Immune Communication Pathways.” *Brain, Behavior, and Immunity*.
- 162) Luheshi, Giamal N., Rose Marie Bluthé, David Rushforth, Nicholas Mulcahy, Jan Pieter Konsman, Michael Goldbach, and Robert Dantzer. 2000. “Vagotomy Attenuates the Behavioural but Not the Pyrogenic Effects of Interleukin-1 in Rats.” in *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*.
- 163) Lewitus, Gil M., Hagit Cohen, and Michal Schwartz. 2008. "Reducing Post-Traumatic Anxiety By Immunization". *Brain, Behavior, And Immunity* 22 (7): 1108-1114.
- 164) Swedo, S.E., Leonard, H.L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A.J., Perlmutter, S., Lougee, L., Dow, S., Zamkoff, J., Dubbert, B.K., 1998. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am. J. Psychiatry* 155, 264–271
- 165) Perlmutter, S.J., Leitman, S.F., Garvey, M.A., Hamburger, S., Feldman, E., Leonard, H.L., Swedo, S.E., 1999. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 354, 1153–1158.
- 166) Dinn, Wayne M., Catherine L. Harris, Kelly M. McGonigal, and Richard C. Raynard. 2001. “Obsessive-Compulsive Disorder and

- Immunocompetence.” *International Journal of Psychiatry in Medicine* 31(3):311–20
- 167) Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med.* 1984 Nov 29;311(22):1413-8.
 - 168) Wang CC, Fu CL, Yang YH, et al. Adenovirus expressing interleukin-1 receptor antagonist alleviates allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *Gene Ther.* 2006;13(19):1414–1421.
 - 169) McCoy M, Tansey M. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *J Neuroinflamm.* 2008;5(45):1–13
 - 170) Murphy TK, Sajid MW, Goodman WK. Immunology of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2006;29(2):445–469.
 - 171) Konuk N, Tekin IO, Ozturk U, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:65704
 - 172) Balkwill FR, Burke F. The cytokine network. *Immunol Today.* 1989;10(9):299–304
 - 173) Fiore M, Alleva E, Probert L, Kollias G, Angelucci F, Aloe L. Exploratory and displacement behavior in transgenic mice expressing high levels of brain TNF- α . *Physiol Behav.* 1998;63(4):571–576.
 - 174) Delves, P.J., Martin, S.J., Burton, D.R., Roitt, I.M., 2011. Roitt’s Essential Immunology. Wiley-Blackwell.
 - 175) Griffin, D. E. (2008). Cytokines and Chemokines. *Encyclopedia of Virology*, 620–624. doi:10.1016/b978-012374410-4.00374-5
 - 176) Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, Kipnis J. IL-4 in the brain: a cytokine to remember. *J Immunol.* 2012 Nov 1;189(9):4213-9. doi: 10.4049/jimmunol.1202246. PMID: 23087426; PMCID: PMC3481177.
 - 177) Koch K-C, Ye K, Clark BD, Dinarello CA. Interleukin 4 (IL) 4 up-regulates gene and surface IL 1 receptor type I in murine T helper type 2 cells. *Eur J Immunol.* (1992) 22:153–7. doi: 10.1002/eji.1830220123
 - 178) Kasakura S. A role for T-helper type 1 and type 2 cytokines in the pathogenesis of various human diseases. *Rinsho Byori* (1998) 46:915–21.

- 179) Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(1):23-63. doi:10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30
- 180) Gray, Simon M., and Michael H. Bloch. 2012. "Systematic Review of Proinflammatory Cytokines in Obsessive-Compulsive Disorder." *Current Psychiatry Reports* 14(3):220–28.
- 181) Rao, Naren P., Ganesan Venkatasubramanian, Vasanthapuram Ravi, Sunil Kalmady, Anish Cherian, and Janardhan Reddy Yc. 2015. "Plasma Cytokine Abnormalities in Drug-Naïve, Comorbidity-Free Obsessive-Compulsive Disorder." *Psychiatry Research* 229(3):949–52.
- 182) Cosco, Theodore D., Toby Pillinger, Hadeer Emam, Marco Solmi, Sanjay Budhdeo, A. Matthew Prina, Michael Maes, Dan J. Stein, Brendon Stubbs, and Andre F. Carvalho. 2019. "Immune Aberrations in Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Molecular Neurobiology* 56(7):4751–59.
- 183) Lucin, Kurt M., and Tony Wyss-Coray. 2009. "Immune Activation in Brain Aging and Neurodegeneration: Too Much or Too Little?" *Neuron* 64(1):110–22.
- 184) Nayak, Debasis, Theodore L. Roth, and Dorian B. McGavern. 2014. "Microglia Development and Function." *Annual Review of Immunology* 32:367–402.
- 185) A. V. Kalueff, A. M. Stewart, C. Song, K. C. Berridge, A. M. Graybiel, and J. C. Fentress, "Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 17, no. 1, pp. 45–59, 2016.
- 186) Greer JM, Capecchi MR. Hoxb8 is required for normal grooming behavior in mice. *Neuron* 2002; 33:23–34.
- 187) Chen SK, Tvrdik P, Peden E, Cho S, et al. Hematopoietic origin of pathological grooming in Hoxb8 mutant mice. *Cell* 2010; 141:775–785
- 188) Yang, X. William, and Xiao Hong Lu. 2011. "Molecular and Cellular Basis of Obsessive-Compulsive Disorder-like Behaviors: Emerging View from Mouse Models." *Current Opinion in Neurology* 24(2):114–18

- 189) Frick, Luciana, and Christopher Pittenger. 2016. "Microglial Dysregulation in OCD, Tourette Syndrome, and PANDAS." *Journal of Immunology Research* 2016.
- 190) Tränkner, Dimitri, Anne Boulet, Erik Peden, Richard Focht, Donn Van Deren, and Mario Capecchi. 2019. "A Microglia Sublineage Protects from Sex-Linked Anxiety Symptoms and Obsessive Compulsion." *Cell Reports* 29(4):791-799.e3
- 191) Fluhr H, Spratte J, Heidrich S, Ehrhardt J, Steinmüller F, Zygmunt M. Heparin inhibits interferon- γ signaling in human endometrial stromal cells by interference with the cellular binding of interferon- γ . *Fertil Steril*. 2011;95(4):1272-1277. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.04.061
- 192) Zhou D, Yang Q, Tian T, et al. Gastroprotective effect of gallic acid against ethanol-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the Nrf2/HO-1 signaling and anti-apoptosis role. *Biomed Pharmacother*. 2020;126:110075. doi:10.1016/j.biopha.2020.110075
- 193) Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 71: 952-958.
- 194) Ataş, Merve Nur, Metin Yusuf Gelmez, Günnur DenİZ, Mehmet Tolgahan Hakan, İlhan Yaylim, Elif Sinem İplİK, Bedia Çakmakoglu, Özlem Kurnaz GömleksİZ, A. Begüm CevİZ, Hülya Yılmaz Aydoğan, Elif Ulu, Canan Cacina, Şeyda Ercan, Barış Ertuğrul, Özlem Küçük hüseyİN, Dilara Sönmez, and M. Berkan Duran. 2020. ÜCD Güncelleme Serileri.
- 195) Xiang, Zhong Yuan, Ai Guo Tang, Ya Ping Ren, Qian Xuan Zhou, and Xi Bo Luo. 2010. "Simultaneous Determination of Serum Tryptophan Metabolites in Patients with Systemic Lupus Erythematosus by High Performance Liquid Chromatography with Fluorescence Detection." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 48(4):513–17.
- 196) Berg, Henrik. 2012. "Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of PCR-Amplified Fragments (PCR-RFLP) and Gel Electrophoresis - Valuable Tool for Genotyping and Genetic Fingerprinting." *Gel Electrophoresis - Principles and Basics*.

- 197) Chakraborty, Sutirtha, Om Prakash Singh, Anindya Dasgupta, Nikhiles Mandal, and Harendra Nath Das. 2009. "Correlation between Lipid Peroxidation-Induced TBARS Level and Disease Severity in Obsessive-Compulsive Disorder." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 33(2):363–66.
- 198) Abdalla DSP, Monteiro HP, Oliviera JAC, Bechara CH: Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic-depressive patients. *Clin Chem* 1986;32:805–807.
- 199) Kuloglu, Murat, Murad Atmaca, Ertan Tezcan, Bilal Ustundag, and Serpil Bulut. 2002. "Antioxidant Enzyme and Malondialdehyde Levels in Patients with Panic Disorder." *Neuropsychobiology* 46(4):186–89.
- 200) Bellodi, L., Erzegovesi, S., Bianchi, L., Lucini, V., Conca, R., & Lucca, A. (1997). Plasma tryptophan levels and tryptophan/neutral amino acid ratios in obsessive-compulsive patients with and without depression. *Psychiatry Research*, 69(1), 9–15. doi:10.1016/s0165-1781(96)02961-7
- 201) Cowen, P. J., Parry-Billings, M., & Newsholme, E. A. (1989). Decreased plasma tryptophan levels in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 16(1), 27–31. doi:10.1016/0165-0327(89)90051-7
- 202) Chiappelli, Joshua, Teodor T. Postolache, Peter Kochunov, Laura M. Rowland, S. Andrea Wijtenburg, Dinesh K. Shukla, Malle Tagamets, Xiaoming Du, Anya Savransky, Christopher A. Lowry, Adem Can, Dietmar Fuchs, and L. Elliot Hong. 2016. "Tryptophan Metabolism and White Matter Integrity in Schizophrenia." *Neuropsychopharmacology* 41(10):2587–95.
- 203) Evangelisti, M., De Rossi, P., Rabasco, J., Donfrancesco, R., Lionetto, L., Capi, M., ... Villa, M. P. (2017). Changes in serum levels of kynurenine metabolites in paediatric patients affected by ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26(12), 1433–1441. doi:10.1007/s00787-017-1002-2
- 204) Nebert DW, Nelson DR, Coon MJ, Estabrook RW, Feyereisen R, Fujii-Kuriyama Y, et al. The P450 superfamily update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. *DNA Cell Biol.* 1991;10:1–14

- 205) Kristensen, V.N.; Kure, E.H.; Erikstein, B.; Harada, N.; BorresenDale, A., Genetic susceptibility and environmental estrogen-like compounds. *Mutat. Res.* 2001, 482, 77–82. 11. Martin, A.M.; Weber, B.L.; Genetic and hormonal risk factors in breast cancer, *J. Natl. Cancer. Inst.* 2000, 92, 1126–1135
- 206) Crofts F, Taioli E, Trachman J, Cosma GN, Currie D, Toniolo P, et al. Functional significance of different human CYP1A1 genotypes. *Carcinogenesis*. 1994;15:2961–3. 20. Kiyohara C, Hirohata T, Inusuka S. The relationship between aryl hydrocarbon hydroxylase and polymorphisms of the CYP1A1 gene. *Jpn J Cancer Res.* 1996;87:18–24.
- 207) Kawajiri, K.; Nakachi, K.; Imai, K.; Yoshii, A.; Shinoda, N.; Watanabe, J.; Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P450IA1 gene. *FEBS Lett.* 1990, 263, 131–133. 14.
- 208) Shimizu Y, Nakatsuru Y, Ichinose M, Takahashi Y, Kume H, Mimura J, Fuji-Kuriyama Y, ve Ishikawa T. Benzo[a]pyrene carcinogenicity is lost in mice lacking the aryl hydrocarbon receptor. *Proc. Natl. Acad Sci. USA* 97, 2000, 779-782.
- 209) Kennedy S. The genetics of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (1999) 82(2):129–33. doi:10.1016/S0301-2115(98)00213-9
- 210) Zheng NN, Bi YP, Zheng Y, Zheng RH. Meta-analysis of the association of AhR Arg554Lys, AhRR Pro185Ala, and ARNT Val189Val polymorphisms and endometriosis risk in Asians. *J Assist Reprod Genet* (2015) 32(7):1135–44.
- 211) Fujisawa TX, Nishitani S, Iwanaga R, Matsuzaki J, Kawasaki C, Tochigi M, Sasaki T, Kato N, Shinohara K. Assocaiton of Aryl hydrocarbon receptor-related gene variants with the severity of Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Psychiatry* 16, 2016,:1-8

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUKTA TRİPTOFAN/KİNÜRENİN YOLAĞI ÜZERİNE OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYON ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% **7**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **6**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Istanbul University

Öğrenci Ödevi

% **1**

2

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

% **1**

3

Submitted to Fatih University

Öğrenci Ödevi

% **1**

4

sbk2017.org

İnternet Kaynağı

<% **1**

5

openaccess.inonu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**

6

repositorio.unesp.br

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

dspace.gazi.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

8

www.karger.com

İnternet Kaynağı

<% **1**

acikerisim.istanbul.edu.tr