T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ

BİTİRME TEZİ

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANISINDA OLASI BİYOBELİRTEÇLER

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

ŞEYMA ACET
0701190084

DANIŞMAN
[DR. ÖĞR. ÜYESİ GÖZDE HASBAL ÇELİKOK]

[HAZİRAN, 2025]

İSTANBUL

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ndeki lisans eğitimimin son adımını oluşturan bu tez aracılığıyla tez yazma sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen, yol gösteren danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi GÖZDE HASBAL ÇELİKOK'a,

Bana her koşulda güvenen, tez sürecinde manevi desteğini esirgemeyen, varlıklarıyla bana güç veren aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ 1
İÇİNDEKİLER 2
ŞEKİL LİSTESİ 3
TABLO LİSTESİ 5
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ 6
ÖZET 8
ABSTRACT 9
1. GİRİŞ 10
2. GENEL KISIMLAR 12
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk 12
2.1.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk Etiyolojisi 13
2.1.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk Semptomları 18
2.2. Biyobelirteçler 21
2.3. Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanısında Olası Biyobelirteçler 22
2.3.1. Nörotransmitter İlişkili Biyobelirteçler 23
2.3.2. Genetik Biyobelirteçler 33
2.3.3. Oksidatif Stres ve Nöronal Bütünlük Biyobelirteçleri 42
2.3.4. İnflamatuar Biyobelirteçler 54
2.3.5. Kortizol 63
2.3.6. Bağırsak Mikrobiyotası 70
3. TARTIŞMA VE SONUÇ 77
KAYNAKLAR 86
ÖZGEÇMİŞ 113

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Kortiko-striato-talamo-kortikal (CSTC) devre (Boutet ve diğ., 2020). 16
Şekil 2.2 Serotonin biyosentezi (Bhowal ve diğ., 2021) 23
Şekil 2.3 Glutamat reseptörleri (Levite, 2017) 27
Şekil 2.4 GABA şant reaksiyonları (Olsen ve DeLorey, 1999) 30
Şekil 2.5 GABA'nın salınımı, geri alımı ve metabolizma döngüsü (Miresaa, 2020) 31
Şekil 2.6 *SLC6A4* geninin bulunduğu kromozom 17'nin şematik gösterimi (Asadi ve Golozar, 2022) 33
Şekil 2.7 İnsan SERT Gen Organizasyonu ve Çoklu Fonksiyonel Varyantları (Murphy ve diğ., 2008) 34
Şekil 2.8 MDA oluşumu ve metabolizması (Ayala ve diğ., 2014). 43
Şekil 2.9 Oksidatif stres kaynaklı nöronal hasarın teorik mekanizmaları (Baratzadeh ve diğ., 2021). 44
Şekil 2.10 N-Asetil aspartat metabolizması (Zand, 2013). 48
Şekil 2.11 Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) hastalarında sitalopram tedavisinden önce ve 12 haftalık tedavi sonrasında prefrontal korteks ve frontal beyaz maddede N-asetilaspartat/kreatin oranları (Jang ve diğ., 2006). 49
Şekil 2.12 BDNF sinyalizasyonu (Numakawa ve Odaka, 2021) 51
Şekil 2.13 tmTNF-α ve sTNF-α'nın yapısı (Horiuchi ve diğ., 2010) 55
Şekil 2.14 TNF-α sinyal yolu (Jang ve diğ., 2021) 56
Şekil 2.15 Periferal sitokinlerin nörotranmitter sistemleri ve beyin plastisitesi üzerine etkileri (Rhie ve diğ., 2020). 58
Şekil 2.16 TNF- tarafından aktive olan ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artıran sinyal yolları (Takata ve diğ., 2021). 59
Şekil 2.17 CRP sentezi ve işlevi (Ullah ve diğ., 2022) 61
Şekil 2.18 Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksının kortizol aracılı negatif geri bildirimi yoluyla regülasyonu (Bowden, S.A. ve diğ., 2019) 63
Şekil 2.19 Sıçanlarda hipokampal–prefrontal kortikal (PFC) ağda akut ve kronik strese bağlı davranışsal ve elektrofizyolojik etkilerin şematik gösterimi (Sousa and Almeida, 2012). 66
Şekil 2.20 Postpartum kadınlarda soğuk presör testi (CPT) öncesi, sırası ve sonrasında ölçülen kortizol seviyelerinin zamana bağlı değişimi (Lord ve diğ., 2010). 69

Şekil 2.21 Beyin-Bağısak Aksı. Vagus siniri (A) ve bağışıklık sistemi aracılıklığıyla bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişimin gösterimi (Halverson ve Alagiakrishnan, 2020). 72
Şekil 2.22 PANS/PANDAS beyin-bağırsak mikrobiyota aksının şematik gösterimi (Quagliariello ve diğ., 2018)..... 75
Şekil 3.1 Obsesif kompulsif bozukluk (OKB)'de kortiko-striato-talamo-kortikal (CSTC) devresi (Savaheli ve Ahmadiani, 2019)..... 77
Şekil 3.2 Oksidatif stres, nöroinflamasyon, nörotransmisyon bozuklukları, sinaptik plastisite ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ilişkisi (Bhatt ve diğ., 2023) 81
Şekil 3.3 Bağırsak–beyin aksı etkileşimi: Mikrobiyota, nörotransmiterler, bağışıklık sistemi ve HPA aksı üzerinden çift yönlü iletişim (Dicks ve diğ., 2021). 83

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Obsesyon ve Kompulsiyonlar (Goodman ve diğ., 1989) 18
Tablo 2.2 Obsesif kompulsif bozukluk (OKB)'de semptom kümeleri (Bolat, 2020) 20
Tablo 2.3 Bazı biyobelirteç uygulamaları ve örnekleri (Haskell, 2019) 21
Tablo 2.4 5-HT Reseptör Alt Tipleri: Konum ve İşlevleri (Mohammed-zadeh ve diğ., 2008) 24

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACC: Anterior singulat korteks

APA: Amerikan Psikiyarti Birliği (American Psychiatric Association)

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain derived neurotrophic factor)

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör geni

CAT: Katalaz

CN: Kaudat çekirdek (caudate nucleus)

COMT: Katekol-O-metiltransferaz geni

CSTC: Kortiko-striatal-talamik-kortikal (cortico-striato-thalamo-cortical)

DAT: Dopamin taşıyıcısı

DSM-5: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5.Baskı (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)

ELISA: Enzim bağlantılı immünosorbent testi (enzyme-linked immunosorbent assay)

GABA: Gama aminobütirik asit

Glx: Glutamat+glutamin

GPe: Dış globus pallidus (globus pallidus externa)

GPi: İç globus pallidus (globus pallidus internus)

GSH-Px: Glutatyon peroksidaz

GWAS: Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (genome-wide association studies)

LPS: Lipopolisakkarit

m-CPP: 1-(3-klorofenil) piperazin

MAOA: Monoamin oksidaz-A geni

MDA: Malondialdehit

MRS: Manyetik rezonans spektroskopi

NAA: N-asetil aspartat

NF-κB: Nükleer faktör-kappa B

OKB: Obsesif kompulsif bozukluk

P: Putamen

PET: Pozitron emisyon tomografisi

pgACC: Pregenual anterior singulat korteks

PUFA: Çoklu doymamış yağ asidi (polyunsaturated fatty acid)

SCFA: Kısa zincirli yağ asidi (short chained fatty acid)

SERT: Serotonin taşıyıcısı

SLC1A1: Glutamat taşıyıcı geni

SLC6A4: Serotonin taşıyıcı geni

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism)

SNr: Substantia nigra pars reticulata

SOD: Sodyum oksit dismutaz

SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (single photon emission computed tomography)

SRI: Serotonin geri alım inhibitörü (serotonin re-uptake inhibitor)

SSRI: Seçici serotonin geri alım inhibitörü (selective serotonin re-uptake inhibitor)

STN: Subtalamik çekirdek (subthalamic nucleus)

TBARS: Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (thiobarbituric acid reactive substances)

Th: Talamus

Y-BOCS: Yale-Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale)

ÖZET

ACET, Ş. (2025). Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanısında Olası Biyobelirteçler. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı. Bitirme Tezi. İstanbul.

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), bireyin bilişsel, duygusal ve davranışsal işlevlerini bozan, kronik ve sıklıkla tedaviye direnç gösteren psikiyatrik bir bozukluktur. Mevcut tanı yöntemlerinin subjektif niteliği tanıda nesnel biyobelirteçlerin kullanımını gerekli kılmaktadır. Bu tezde OKB ile ilişkili olabileceği düşünülen çeşitli biyobelirteçler incelenmiştir. Bu bağlamda, serotonin, glutamat ve GABA gibi nörotransmitter sistemleri; *SLC6A4* 5-HTTLPR ve *COMT* Val158Met gibi genetik polimorfizmler; bir oksidatif stres belirteci olan MDA, nöron sağlığı hakkında bilgi veren NAA ve BDNF, inflamatuar biyobelirteçler (CRP, TNF-α), kortizol düzeyleri ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ele alınmıştır. Bu belirteçler, OKB'nin biyolojik temelini anlamada ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine rehberlik etme konusunda önemli bir potansiyele sahiptir. Bununla birlikte, tanı aracı olarak kullanımları, bozukluğa özgüllük konusunda yeterli çalışma olmaması nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Mevcut bulgular, bu belirteçlerin henüz klinik kullanımı olmasa da, tedavi yanıtını izleme ve kişiselleştirilmiş tedavi yöntemleri belirleme açısından potansiyel taşıdığını göstermektedir. Gelecekteki çalışmaların semptom alt tipleri ve komorbid bozuklukların dikkate alınarak tasarlanması, tanısal özgüllüğü yüksek biyobelirteçlerin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Obsesif kompulsif bozukluk, biyobelirteç, nörotransmitter, genetik polimorfizm, nöroinflamasyon, oksidatif stres

ABSTRACT

ACET, S. (2025). Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanısında Olası Biyobelirteçler. Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry. Final Thesis. Istanbul.

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a chronic and often treatment-resistant psychiatric disorder which impair the cognitive, emotional and behavioral functions of the individual. The subjective nature of current diagnostic methods requires the use of objective biomarkers in diagnosis. In this thesis, various biomarkers considered to be associated with OCD were examined. Neurotransmitter systems such as serotonin, glutamate and GABA; genetic polymorphisms such as *SLC6A4* 5-HTTLPR and *COMT* Val158Met; MDA, which is an oxidative stress marker; NAA and BDNF, which provide insights about neuronal health; inflammatory biomarkers (CRP, TNF-α), cortisol levels and gut microbiota changes were discussed. These markers have significant potential in understanding the biological basis of OCD and guiding the development of personalized treatment strategies. However, their use as diagnostic tools remains limited because of the lack of sufficient evidence of specificity for the disorder. The current findings suggest that these markers, although not yet in clinical use, have potential for monitoring treatment response and identifying personalized treatment strategies. Designing future studies taking into account symptom subtypes and comorbid disorders will contribute to the identification of biomarkers with high diagnostic specificity.

Key Words: Obsessive compulsive disorder, biomarker, neurotransmitter, genetic polymorphism, neuroinflammation, oxidative stress

1. GİRİŞ

OKB oldukça yaygın görülen, bireyin duygusal dengesini, düşünce ve davranış biçimlerini derinden etkileyerek normal yaşamına devam etmesini engelleyen, dönemsel olarak şiddetlenebilen kronik bir psikiyatrik bozukluktur (Stein ve diğ., 2019; Fullana ve diğ., 2020). Tekrar eden istemsiz düşünceler ve buna karşın gerçekleştirilen rutin davranışlarla karakterize olan OKB'nin tanısı günümüzde Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. Baskı (DSM-5; The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) rehberliğinde psikiyatri hekimleri tarafından konulmaktadır (APA, 2013).

Dünya Sağlık Örgütü OKB'nin, bireylerde yol açtığı maddi gelir kaybı ve bireylerin genel yaşam kalitesinde sebep olduğu azalma açısından, dünyada en fazla engelliliğe yol açan 10 mental hastalık arasında olduğunu belirtmiştir. OKB'nin etiyolojisi, halen çok iyi bilinememektedir. Ancak, genetik faktörler, nörobiyolojik faktörler (nörotransmitter sistemlerinde düzensizlik ve belirli beyin bölgelerinde işlev bozuklukları), çevresel faktörler (travmatik yaşam olayları, çocukluk travmaları, stres faktörleri, öğrenme kuramları), bilişsel ve davranışsal faktörler (abartılmış tehdit algısı, bilişsel esneklik kaybı vb.), nöroimmünolojik faktörler (PANDAS, sitokin artışı ve nöroinflamasyon), endokrin faktörler ve metabolik faktörler (oksidatif stres, mitokondriyal bozukluk) gibi çeşitli faktörlerin bir araya gelerek hastalığın karmaşık temelini oluşturduğu düşünülmektedir (Krebs ev diğ., 2018; Purty ve diğ., 2019; Shephard ve diğ., 2021; Kalanthroff ve Wheaton, 2022; Jalal, 2023). OKB temelindeki çok faktörlü durum hastalığın farklı semptomlarla izlenmesine ve çeşitli alt türler halinde kümeleşmesine yol açmıştır.

Halk arasında "takıntı hastalığı" olarak bilinen, kontrol OKB'si gibi dışarıdan görünür belirtilerle seyreden alt türlere kıyasla saldırganlık, cinsel ve dini obsesyonlar gibi utanç verici olduğu düşünülen obsesyonlara sahip olan hastalar bu durumu saklama eğilimi gösterirler (Clarizio, 1991). Yapılan çalışmalar OKB hastalarının yalnızca %35-40'ının tedavi olmak üzere yardıma başvurduğunu (Pellegrini ve diğ., 2025), bunların da yarısının yanlış tanı aldığını (Glazier ve diğ., 2015) göstermektedir.

Duarte-Mangas ve diğ. (2020), ergenlik döneminde "sesler duyma" ve "kuşkucu davranışlar gösterme" şikayetleri ile psikiyatriye başvurmuş ve paranoid şizofreni tanısı almış 32 yaşında bir vakayı incelemişlerdir. Bu kişi yıllarca antipsikotik ilaç kullanmıştır. Ancak, buna rağmen iyileşme görülememiştir. Değerlendirme sonucu bu vakanın içgörüsü zayıf bir

OKB vakası olduğu sonucuna varılmış, selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor) ve bilişsel davranış terapisi (CBT; Cognitive Behavioral Theraphy) uygulanmaya başlanmıştır. 2 yıllık tedavi boyunca hastada işlevsellikte büyük ölçüde artış, sosyal hayata uyum ve kendi düşünceleriyle başa çıkma becerisi geliştiği görülmüştür. Yanlış tanı yalnızca klinik sürecin uzamasına değil, aynı zamanda etkisiz veya uygunsuz tedavi uygulanmasına da neden olmaktadır. Bu durum, hastaların semptomlarında kalıcılaşma, işlevsellik kaybı ve tedaviden umudun kesilmesi gibi sonuçlar doğurmaktadır. Bu nedenle, OKB tanısının daha nesnel biyolojik ölçümlerle desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Bandelow ve diğ., 2016).

Biyobelirteç, en genel anlamda "normal biyolojik süreçlerin izlenmesini sağlayan, patolojik durumların tanı, prognoz ve tedavi yanıtını nesnel biçimde gösteren herhangi bir molekül, yapı veya süreç" olarak tanımlanmaktadır (Strimbu ve Tavel, 2010). Günümüzde, klinikte OKB tanısı için rutin olarak kullanılan herhangi bir biyobelirteç bulunmamaktadır.

Bu tez çalışması, OKB tanısında kullanılabilecek olası biyobelirteçleri değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Literatürde öne çıkan nörokimyasal, genetik, metabolik ve immünolojik belirteçler ile ilgili çalışmalar incelenerek, bu biyobelirteçlerin OKB için tanı koyma, tedavi yanıtını önceden tahmin etme ve kişiselleştirilmiş tedavi planlaması açısından taşıdığı potansiyel tartışılacaktır.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

OKB, obsesyonların (huzursuzluk yaratan ve ısrarlı düşünceler, imgeler ve dürtüler) ve bu obsesyonların yarattığı kaygıyı bastırmak adına kişinin kendi belirlediği kurallara göre gerçekleştirdiği tekrar eden davranışlar veya mental aktiviteler olan kompulsiyonların varlığı ile karakterize bir ruh sağlığı bozukluğudur (Pişgin ve Özen, 2010; Şafak ve diğ., 2013). OKB, semptom türleri, başlangıç yaşı, komorbidite ve tedavi yanıtı açısından oldukça heterojen, çeşitli alt tiplere sahip bir hastalıktır (Lochner ve Stein, 2003).

Semptomların kronik veya epizodik izlediği, bireyin sosyal, mesleki ve akademik yaşantısını olumsuz yönde etkileyen ve işlevselliğinde bozulmaya sebep olan OKB dünya nüfusunun %1-3'ünü etkilemektedir (Murphy ve diğ., 2008; Leckman ve diğ., 2010). Türkiye'de ise bu oranın %2,5-6,2 olduğu bildirilmiştir (Doğan ve diğ., 1995, Beşiroğlu ve Ağargün, 2006).

Obsesyon kelimesi, psikiyatri terminolojisinde "yanlış olduğunu bildiğimiz halde kafamızdan atamadığımız, mantık ve muhakeme ile uzaklaştırılamayan, arzu edilmeyen saplantı halindeki fikirler" şeklinde ifade edilen, Latince "obsidere" sözcüğünden türemiştir (Yılmaz, 2018). Türk Dil Kurumu (2025) "obsesyon" kelimesini "takıntı" olarak tanımlamaktadır.

Kompulsiyonlar ise bireyin obsesyonlardan kaynaklanan kaygısını bastırmak üzere kendini yapmak zorunda hissettiği rutinleşmiş davranışlar veya zihinsel faaliyetlerdir (Stein, 2002). Kompulsiyonları alışveriş bağımlılığı veya kumar gibi dürtüsel alışkanlıklardan ayıran özellik, bunların aksine davranışları gerçekleştiren kişiye keyif vermemesidir (Vaale ve Roberts, 2014).

Amerikan Psikiyarti Birliği (APA; American Psychiatric Association) tarafından yayınlanan ve mental bozuklukların tanısında hekimlere rehberlik eden DSM-5, OKB için 4 kriter belirlemiştir (American Psychiatric Association, 2013).

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) için tanı kriterleri

1. Obsesyon, kompulsiyon veya her ikisinin bir arada bulunması
2. Obsesyon veya kompulsiyonlara günde 1 saatten fazla zaman ayrılması veya bunların sosyal, mesleki ve/veya gündelik yaşamda önemli işlevsel bozukluklara yol açması
3. Semptomların başka bir tıbbi durumdan kaynaklanmaması
4. Rahatsızlığın başka bir mental bozuklukla açıklanamaması

2.1.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk Etiyolojisi

OKB, toplumda yaygın olarak görülmesine rağmen henüz etiyolojisi tam olarak açıklanamamış heterojen bir bozukluktur. Yapılan çalışmalar OKB'nin kökeninde genetik, nörobiyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerin oldukça karmaşık bir etkileşiminin olduğunu desteklemekte ve bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göz önüne sunmaktadır (Mathews ve diğ., 2007; Nakao ve diğ., 2014; Esencan, 2021; Jalal ve diğ., 2023).

2.1.1.1. Genetik Faktörler

OKB'nin genetik temeli; aile, ikiz ve nüfus tabanlı çalışmalar gibi klasik metodlar ile aday gen çalışmaları, epigenetik profilleme ve genom boyu ilişkilendirme çalışması (GWAS; genome-wide association study) benzeri modern yöntemler kullanılarak açıklanmaya çalışılmaktadır (Mahjani ve diğ., 2021).

Aile ve ikiz çalışmaları:

1930 yılından beri yapılan aile ve ikiz çalışmaları OKB'nin ailesel bir bozukluk olduğunu göstermiştir (Pauls, 2010). Blanco-Vieira ve diğ. 2023'te 19 aile çalışması ve 29 ikiz çalışmasını inceleyen bir meta analiz yayımlamıştır. Çalışma sonucunda ilk derece akrabalarda OKB görülme olasılığı 7.18 kat, çocuk ve ergenlerde ise 16.4 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, ailesel riskin özellikle erken başlangıçlı vakalarda daha belirgin olduğu; çocukluk çağında OKB tanısı almış bireylerin akrabalarında, yetişkin başlangıçlı OKB olgularının akrabalarına kıyasla OKB gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

İncelenen ikiz çalışmaları ise OKB'nin yalnızca ailesel değil aynı zamanda kalıtsal olduğunu kanıtlamıştır. İkiz çalışmaları gen dizilimi benzerliği bakımından farklı olan monozigotik ve dizigotik ikizlerin karşılaştırılması yoluyla genetik katkıyı değerlendimeyi amaçlar. Özellikle monozigotik ikizlerin incelenmesi genetik faktörler ve ortak çevrenin

kontrol edilmesini sağlayarak epigenetik mekanizmaların ve paylaşılmayan çevrenin etkisini daha güvenilir bir biçimde sorgulanmasına olanak tanır (Johnson ve diğ., 2009). İkiz korelasyonları monozigotik ikizlerde 0.52 (çocuk) ve 0.43 (yetişkin) iken dizigotik ikizlerde sırasıyla 0.27 ve 0.20 bulunmuştur. Korelasyon sonuçları OKB'nin yaklaşık olarak %40-50 oranında genetik olarak aktarıldığını göstermektedir. ACE modeline göre OKB semptomları, %46 oranında genetik faktörlerden (A) kaynaklanırken geri kalan %54'lük kısmı ise kişiye özgü çevresel etkenlerle (E) açıklanmaktadır. Ortak (paylaşılan) çevresel etkilerin (C) katkısı anlamlı düzeyde bulunmamıştır (Blanco-Vieira ve diğ., 2023).

Aday gen çalışmaları ve Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS):

Gelişen teknolojiyle OKB ile ilgili gerçekleştirilen genetik çalışmalar kalıtsallığı gözlemlemekten genetik risk faktörlerini belirlemeye yönelmiştir. Aday gen çalışmalarında genellikle OKB'nin nörobiyolojisinde rol oynadığı düşünülen nörokimyasal yollar ile ilişkili genler incelenmiştir. Bu bağlamda serotonerjik, glutamaterjik ve dopaminerjik sistemlerle ilgili genler özellikle çalışılmıştır (Viswanath ve diğ., 2019). Serotonin taşıyıcı geni (*SLC6A4*), glutamat taşıyıcı geni (*SLC1A1*), katekol-O-metiltransferaz geni (*COMT*), monoamin oksidaz-A geni (*MAOA*) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör geni (*BDNF*) yaygın olarak araştırılan genler arasındadır (Karayiorgou ve diğ., 1999; Pooley ve diğ., 2007; Hemmings ve diğ., 2008; Stewart ve diğ., 2013; Sampaio ve diğ., 2015). Yapılan bir meta analizde, 113 çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda 230 polimorfizm değerlendirilmiştir. Bulgular, ikiz çalışmalarıyla tutarlı olarak, OKB gelişmesinde birçok genden oluşan poligenik bir yapı olduğunu göstermektedir (Taylor, 2012).

GWAS'lar belirli bir özellik veya hastalıkla istatistiksel olarak ilişkili olan genetik bölgeleri (lokuslar) tanımlamak amacıyla tüm genomda yüz binlerce tek nükleotid polimorfizmi (SNP)'nin analiz edildiği çalışmalardır (Uffelmann ve diğ., 2021). Mevcut literatür kapsamında en güncel GWAS meta analizinde Avrupa kökenli 53,660 OKB vakası ile 2,044,417 kontrolün verileri birleştirilmiş ve OKB ile ilişkili 30 bağımsız genom boyunca anlamlı SNP'ler tespit edilmiştir. Ayrıca, tanımlanan genetik bölgelerin OKB'nin nörobiyolojik temelinde yer alan kortiko-striatal-talamik-kortikal (CSTC) devreyle örtüşerek frontal korteks, anterior singulat korteks (ACC), hipokampüs ve striatum gibi bölgelerde ifade edilen genlerde kümelendiği görülmüştür (Strom ve diğ., 2024).

Epigenetik çalışmalar:

Epigenetik, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın kromozomdaki değişikliklerin gen ifadesinde meydana getirdiği kalıtsal farklılıkları inceleyen bilim dalıdır. Epigenetik mekanizmalar, doğrudan DNA dizisi üzerine bir etkisi olmamasına rağmen DNA bazlarında kimyasal modifikasyonlar ve kromozom yapısında değişiklikler yoluyla gen ifadesini regüle edebilir (Aboud ve diğ., 2023). Epigenetik bulgular OKB'nin gelişmesinde gen ifadesini düzenleyen metilasyon farklılıkların potansiyel rolünü ortaya koymaktadır. Campos-Martin ve diğ. (2023), OKB tanılı bireylerle sağlıklı kontroller arasında 310 CpG bölgesinde (5'ten 3' yönüne doğru ilerlerken ardışık olarak bir sitozin nükleotidini takip eden guanin nükleotidinden oluşan diziler) metilasyon düzeylerinin farklı olduğunu göstermiş; bu bölgelerin büyük çoğunluğunun sinaptik iletim ve nörogelişimde rol oynayan genlerin yakınında konumlandığını bildirmiştir. Bu bulgular, OKB'de epigenetik mekanizmaların patogenez sürecinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

2.1.1.2. Nörobiyolojik Faktörler

OKB'nin kökeninde yer alan nörobiyolojik faktörler hem belirli nöral yollar ile beyin bölgelerindeki yapısal ve işlevsel anormallikleri (nöroanatomi) hem bu devrelerdeki sinaptik iletiyi düzenlemede görevli nörotransmitter sistemlerdeki bozulmaları (nörokimya) içermektedir (Gargano ve diğ., 2023).

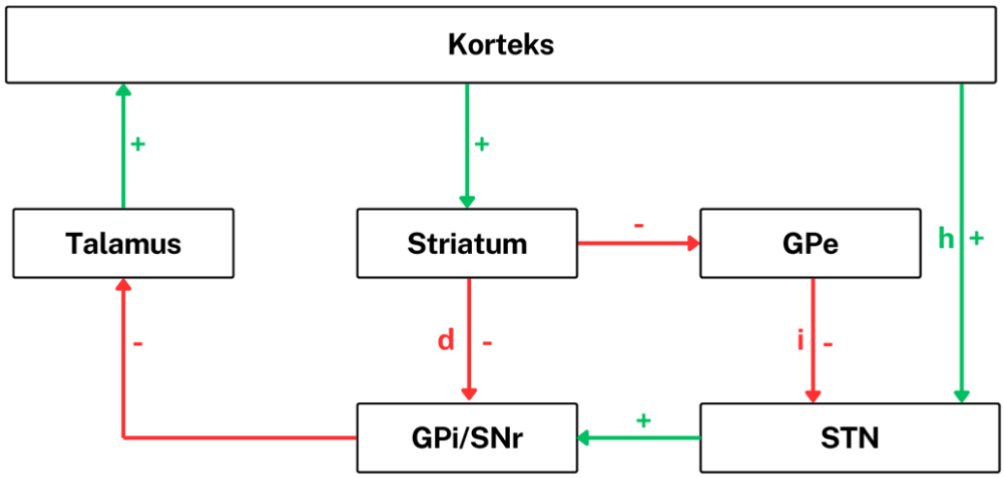
Nöroanatomi:

Geleneksel nörobiyolojik modele göre OKB; beyin bölgelerinden orbitofrontal korteks (OFC), ACC, bazal gangliyonlar ve talamusu içeren CSTC devre etkinliğinde bozulma ile karakterizedir (Alexander ve diğ., 1986; Saxena ve Rauch, 2000). CSTC; ödül-temelli öğrenme, karar verme ve belirli uyaranlara yanıt olarak hedefe yönelik davranış gibi birçok bilişsel ve duygusal süreçte önemli bir yere sahiptir. Daha önemlisi, işlemsel ve alışkanlık temelli öğrenme, uygun eylemlerin seçilip yürütülmesi, eylem inhibisyonu ve dürtü kontrolü gibi motor fonksiyonlar da CSTC'nin rol oynadığı alanlardandır (Calzà ve diğ., 2019).

OKB patofizyolojisinde CSTC devre modeli bilişsel ve motor fonksiyonların regüle edilmesinden sorumlu direkt ve indirekt olmak üzere iki nöral yol (Şekil 2.1) üzerine kuruludur. Direkt yol sırasıyla korteks, striatum, bazal gangliyonların ana çıkış bölgesi olan iç globus pallidus/substantia nigra pars reticulata kompleksi (GPi/SNr) yoluyla talamusa ve ordan tekrar kortekse uzanır. Bu yol, iki uyarıcı (eksitatör) ve iki baskılayıcı (inhibitör)

bağlantı içerir ve bir pozitif geri bildirim döngüsüdür. Bu döngü sonucunda korteksin aktivasyonu sağlanır (Saxena ve diğ., 1998).

İndirekt yol, benzer şekilde korteksten striatuma başlayan; ancak ardından dış globus pallidus (GPe) üzerinden subtalamik çekirdeğe (STN) ilerleyen, oradan yeniden GPi/SNr yoluna katılarak talamusa ve sonrasında tekrar kortekse yönelen bir "negatif geri bildirim" döngüsüdür. Yapısında üç inhibitör bağlantı içerdiği için korteks üzerinde inhibitör etki gösterir (Şekil 2.1) (Saxena ve diğ., 1998).



Şekil 2.1 Kortiko-striato-talamo-kortikal (CSTC) devre (Boutet ve diğ., 2020).

Direkt yol kortikal bölgeleri uyararak davranışların gerçekleşmesini sağlarken indirekt yol buna zıt olarak bireylerde dürtüsel davranışların durdurulması ve mevcut durumla ilgili olmayan eylemlerin engellenmesinde rol alarak kişinin davranış kontrolünü destekler. Bu sebeple iki döngü arasındaki dengenin korunması adaptif davranış sergilenmesi bakımından son derece önemlidir (Calzà ve diğ., 2019).

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, OKB'de CSTC yolunun hiperaktivasyonunun görüldüğünü ve bunun direkt ve indirekt döngülerin dengesiz aktivasyonundan kaynaklandığını göstermektedir. OKB vakalarında direkt (eksitatör) döngünün aşırı aktivasyonu kortikal hiperaktivasyona yol açarak dürtüsellik ve eylem inhibisyonunda bozulmaya sebep olmaktadır (Saxena ve Rauch, 2000; Calzà ve diğ., 2019). Başka bir hipotezde ise indirekt (inhibitör) yolda nöronal kayıp sonucu CSTC devresinde fonksiyonel hiperaktivite görüldüğü öne sürülmüştür (Ebert ve diğ., 1997).

Nörokimya:

Serotonin geri alım inhibitörleri (SRI)'nın obsesyonları tedavi edici etkisi, OKB etiyolojisinde serotonin sisteminin rolünü öne süren "serotonin hipotezi"nin ortaya atılmasındaki temeli oluşturmaktadır (Baumgarten ve Grozdanovic, 1998). SRI'ların sinaptik aralıktan serotonin geri alımını inhibe ederek serotonin düzeyini artırması, OKB patofizyolojisinde serotonerjik işlev bozukluğunun yer aldığını düşündürmektedir (Goddard ve diğ., 2008). Seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI; selective serotonin re-uptake inhibitor) ve klomipramin gibi ilaçlarla tedavi edilen OKB hastalarının yaklaşık %40-60'ından yanıt alınırken (Dougherty ve diğ., 2004; Menzies ve diğ., 2007) birçok hastada semptomların devam etmesi, serotonerjik müdahallelerin etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Özellikle serotonin 1B ve 1D reseptör agonistlerinin OKB semptomlarını kötüleştirdiği ve serotonin transporter genindeki polimorfizmlerin hastalıkla ilişkilendirildiği bildirilmektedir (Gargano ve diğ., 2023). 5-HT2C, 5-HT1D ve 5-HT2A reseptörlerine karşı non-selektif bir agonist olan 1-(3-klorofenil)piperazin'in (m-CPP) oral olarak uygulanması sonucu kompulsif davranışların artması, bu alt reseptör tiplerinin OKB'de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Baumgarten ve Grozdanovic, 1998). BOS çalışmaları ise bir serotonin metaboliti olan 5-HIAA düzeylerinde tedavi öncesi artış ve tedavi sonrası azalma göstererek, serotonin seviyelerinin sekonder bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Thorän, 1980; Esencan, 2021). Tüm bu bulgular, serotonerjik sistemin OKB'nin yalnızca küçük bir yönünü yansıttığını, dolayısıyla nörokimyasal düzensizliğin daha geniş ve çok sistemli bir arka plana sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

OKB etiyolojisinde rol aldığı düşünülen bir diğer nörotransmitter dopamindir. Serotonin geri alım inhibitörleri ile antipsikotik ilaçların kombine kullanımıyla OKB tedavisinde başarılı sonuçlar alınması dopaminerjik sistemin OKB patofizyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir (Jalal ve diğ., 2023). Çalışmalar, OKB'li bireylerde D1 reseptör aktivasyonu ve D1 reseptörleri devre dışı bırakılan hayvan modellerinde tekrarlayıcı tımar davranışlarında azalma kaydetmiştir (Xue ve diğ., 2022; Gargano ve diğ., 2023). Denys ve diğ. (2004), çalışmalarında OKB'de bazal ganliyonlarda dopamin konsantrasyonlarında artış gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde nörogörüntüleme çalışmalarında OKB'li bireylerde kaudat ve putamende dopamin taşıyıcı yoğunluğunda artış ve buna bağlı olarak dopaminerjik sistemde işlevsel bozukluk görülmüştür (Kim ve diğ., 2003).

Beynin birincil uyarıcı nörotransmitteri olan glutamat, OKB'de rol oynayan etmenlerden bir başkasıdır. OKB'de CSTC yolağında anormallikler görüldüğü yaygın bilinen

bir olgudur ve bu yolda temel nörotansmitter olarak glutamat ve GABA kullanılır (Marinova ve diğ., 2017). OKB'li bireylerde CSTC yolunda glutamat ve ilişkili molekül seviyelerini araştıran görüntüleme çalışmaları bu alanlarda glutamat dengesizliği olduğuna dair bulgular sunmuştur (Pittenger ve diğ., 2011). Nörogörüntüleme çalışmaları, hastaların kaudat bölgesinde glutamat artışı kaydetmiş ve bu artış SSRI ile tedavi sonucu normale dönmüştür (Rosenberg ve diğ., 2000). Ayrıca, OKB hastalarının beyin omurilik sıvılarında glutamat düzeylerinin ölçüldüğü başka bir çalışmada da glutamat seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir (Chakrabarty ve diğ., 2005).

2.1.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk Semptomları

Yale-Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (Y-BOCS), OKB hastalarında semptom şiddetini ölçmek amacıyla rutinde kullanılan bir testtir. Bu ölçekte obsesyonlar; saldırganlık, kontaminasyon, cinsel, istifleme/saklama, dini, simetri, somatik ve diğer obsesyonlar olarak sınıflandırılırken, kompulsiyonlar ise; temizleme/yıkama kompulsiyonları, kontrol etme, tekrarlama, sayma, sıralama/düzenleme ve diğer kompulsiyonlar olarak sınıflandırılmıştır (Goodman ve diğ., 1989). Obsesyon ve kompulsiyonlar Tablo 2.1'de açıklanmıştır.

Tablo 2.1 Obsesyon ve Kompulsiyonlar (Goodman ve diğ., 1989)

Obsesyonlar	**Kompulsiyonlar**
Saldırganlık	Temizleme
Kişinin kendine ya da başkalarına zarar verme korkusu, yanlış ya da ahlaka aykırı bir şey yapma endişesi, istenmeyen şiddet içerikli ya da dehşet verici imgelerin zihne gelmesi, başkalarının başına korkunç ya da zararlı bir şey gelmesinden sorumlu olma düşüncesi, yeterince dikkatli davranmamış olma kaygısı ve arzu edilmeyen dürtüleri gerçekleştirmekten ya da düşünmekten korkma gibi temalarla karakterize edilen obsesyonlardır.	Aşırı ya da ritüelleşmiş el yıkama, duş alma, banyo yapma, kişisel bakım; ev eşyalarının veya nesnelerin aşırı ya da ritüelleşmiş şekilde temizlenmesi; kirleticilerle teması ortadan kaldırmaya yönelik davranışlar.
Kontaminasyon	Kontrol Etme
Mikroplar, kirleticiler, kimyasal maddeler ya da vücut sıvıları gibi unsurlara yönelik aşırı zihinsel meşguliyet ile karakterize edilen obsesyonlardır. Bu tür düşünceler genellikle kişinin hasta olacağı ya da başkalarını hasta edeceği yönünde yoğun bir korkuya dayanır. Kişi, fiziksel temas, ortamlar veya nesneler aracılığıyla kirlenebileceği ya da başkalarına zarar verebileceği endişesi taşır. Bu obsesyonlar, günlük işlevselliği önemli ölçüde bozan kaçınma davranışlarına ve aşırı temizlik ritüellerine yol açabilir.	Kapı kilitleri, ocaklar, elektrikli eşyalar gibi nesneleri tekrar tekrar kontrol etme; başkalarına ya da kendine zarar verilmediğinden, kötü bir şey olmadığından ya da olmayacağından emin olmak için yapılan kontroller; hata yapılmadığını doğrulama; bedensel obsesyonlara yanıt olarak tekrarlayıcı kontrol davranışları.
Cinsel	Tekrarlama
Kişinin kendi değer yargılarıyla çelişen, yasak,	Bir şeyi tam olarak anladığından emin olmak ya da

uygunsuz, saldırgan ya da sapkın nitelikte cinsel içerikli düşünceler, imgeler ya da dürtülerle zihinsel olarak yoğun şekilde meşgul olmasıyla karakterize edilen obsesyonlardır. Bu düşünceler genellikle istem dışı bir şekilde ortaya çıkar ve bireyde yoğun suçluluk, utanç ve kaygı duyguları yaratır. Cinsel obsesyonlar, çocuğa yönelik cinsellik, ensest, dini figürlerle cinsel içerikli düşünceler veya cinsel saldırganlık gibi konularla ilgili olabilir ve çoğu zaman kişinin gerçek arzuları ile ilgisizdir. Kişi bu düşünceleri bastırmaya, nötralize etmeye ya da kontrol altında tutmaya yönelik zihinsel veya davranışsal ritüellere başvurabilir.	mükemmel hale getirmek amacıyla yazılan veya okunan ifadeleri tekrar etme; belirli harflerin biçimi üzerine obsesif düşünceler; elektrikli aletleri açıp kapama, bir kapıdan girip çıkma, saçı fırçalama gibi rutinleri tekrar etme; eylemleri "doğru" sayıda gerçekleştirme gereksinimi.
İstifleme	Sayma
Görünürde önemsiz ya da işlevsiz olan nesneleri gelecekte gerekli olabileceği düşüncesiyle elden çıkaramama, atma eylemine karşı yoğun bir kaygı duyma ve değersiz eşyaları toplama yönünde bastırılamayan bir istekle karakterize edilen obsesyonlardır. Bu obsesyonlar, bireyde eşyaları saklama davranışına yönelik güçlü bir dürtü yaratır ve bu durum çoğu zaman yaşam alanlarının işlevselliğini bozacak düzeyde istifleme davranışlarına yol açabilir. Kişi, eşyaların atılması durumunda önemli bir şeyi kaybetme, pişmanlık duyma ya da kontrolü kaybetme korkusu yaşayabilir. Bu düşünce biçimi, yalnızca nesnelere değil, bazen bilgi, belgeler veya dijital veriler gibi soyut içeriklere de yönelebilir.	Nesneleri ya da yapılan eylemleri tekrar tekrar sayma gereksinimi ile karakterize edilen davranışlardır.
Dini	Düzenleme
Aşırı düzeyde doğru-yanlış ayrımı ve ahlaki konular üzerine zihinsel meşguliyet, dini titizlik (scrupulosity) olarak tanımlanan düşünce kalıpları ve kutsal değerlere saygısızlıkta bulunma ya da günaha girme korkusu ile karakterizedir.	Eşyaları belirli bir şekilde sıralama ve düzenleme gereksinimi, bu düzenin bozulması durumunda belirgin bir sıkıntı veya huzursuzluk yaşanması ile karakterize edilen davranışlardır.
Simetri	İstifleme
Eşyaların simetrik, tam ya da doğru konumda olmasıyla ilgili zihinsel uğraş; bu durum, kimi zaman büyüsel düşünceyle (örneğin, aksi takdirde annesine kötü bir şey olacağı korkusu) birlikte ya da ondan bağımsız şekilde görülebilir.	Görünürde işe yaramayan eski gazeteler, boş şişeler, ambalajlar gibi nesneleri, ileride gerekebileceği korkusuyla biriktirme; sokaktan ya da çöpten işlevsiz nesneler toplama gibi davranışlarla karakterize edilen kompulsiyonlardır.
Diğer	Diğer
Bir şeyi hatırlama ya da bilme ihtiyacı, bir şeyi unutma ya da kaybetme korkusu, belirli ifadeleri söylemekten kaçınma, batıl inançlar, bir şeyi "doğru" şekilde söylememe korkusu, rahatsız edici imajlar, sesler ya da kelimelerle zihinsel uğraş, uğurlu ya da uğursuz olarak algılanan sayı ve renklerle ilgili zihinsel meşguliyet.	Olumsuz bir düşünceyi etkisiz kılmak amacıyla "iyi" bir düşünceyi zihinden geçirme gibi zihinsel ritüeller; bazı nesnelere dokunma ya da onları tıklama davranışının aile üyelerinde hastalığı önleyeceğine inanma; bireyin yapmamış olsa bile bir şeyi itiraf etme ya da güvence alma ihtiyacı hissetmesi; belirli sayılardan kaçınma gibi batıl inanç temelli davranışlar.
Somatik	
Hastalık ya da kanser gibi sağlık sorunlarına ilişkin zihinsel meşguliyet, dış görünüşe veya belirli bir vücut bölgesine yönelik aşırı kaygı.	

Yale-Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (Y-BOCS) Semptom Kontrol Listesi Faktör Yapısı:

OKB'nin klinik açıdan heterojen bir hastalık olması genetik, nörogörüntüleme ve klinik çalışmaları zorlaştıran bir faktördür. Araştırmacılar, OKB'de obsesyon ve kompulsiyonların birbirine benzer şekilde kümeleştiğini tespit etmiş ve bu belirtilerin sınıflandırılarak DSM-V'te bir tanı aracı olarak kullanılması amacıyla birçok çalışma gerçekleştirmişlerdir (Bloch ve diğ., 2008).

Bloch ve diğ. tarafından gerçekleştirilen, toplam 5.124 katılımcıyı içeren 21 çalışmanın meta-analizi ile OKB'de obsesyonlar ve kompulsiyonların içerik ve işlev bakımından eşleştirildiği semptom kümeleri belirlenmiştir (Tablo 2.2). Bunlar; kontaminasyon, zarar, yasaklı düşünce, simetri ve istifleme kümeleridir.

Tablo 2.2 Obsesif kompulsif bozukluk (OKB)'de semptom kümeleri (Bolat, 2020)

Obsesyonlar	Kompulsiyonlar	Kümeler
Kir, mikrop ve benzeri şeylerle ilgili kaygılar	Temizlik ve yıkama	Kontaminasyon kümesi
Zarar verme ile ilgili kaygılar	Kontrol	Zarar kümesi
Saldırgan, cinsel, dini veya somatik kaygılar	Mental ritüeller veya dua	Yasaklı düşünce kümesi
Simetri kaygıları	Sıralama, düzeltme, tekrarlama veya sayma	Simetri kümesi
İstfileme kaygıları	İstifleme davranışı	İstifleme kümesi

İstifleme davranışı DSM-IV'te OKB'de bir semptom türüyken (APA, 1994), ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda kompulsif istifçiliğin, OKB ve Obsesif kompulsif kişilik bozukluğu (OKKB) ile karşılaştırıldığında farklı beyin aktivitelerine sebep olduğu belirtilmiş (Tolin ve diğ., 2012), bu bozukluklardan bağımsız ayrı bir bozukluk olarak sınıflandırılması gerektiği savunulmuştur (Mataix-Cols ve diğ., 2010). Bunun üzerine DSM-V, istifçiliği OKB ve ilgili hastalıklar başlığı altında istifleme bozukluğu (hoarding disorder) olarak ayrı bir başlıkta incelemiştir (APA, 2013).

2.2. Biyobelirteçler

Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH; National Institutes of Health) biyobelirteçleri "kanda, diğer vücut sıvılarında veya dokularda bulunan; normal ya da anormal bir süreç, durum veya hastalığı gösteren biyolojik bir molekül" olarak tanımlar (NIH, 2019). Ancak biyobelirteç tanımı zamanla değişmiştir ve artık sadece biyolojik molekülleri değil radyografik görüntülemeler de dahil herhangi bir biyolojik ölçümü ifade eder (Ray ve diğ., 2010).

Biyobelirteçlerin hastalığın önceden tahmin edilmesi, tanısı ve takibi, tedaviye yanıtını izleme, advers ilaç etkilerinin öngörülmesi, bireyselleştirilmiş tedavi geliştirme ve yeni ilaç tasarlama gibi çeşitli kullanım alanları vardır (Mayeux, 2004; Aronson ve Ferner, 2017)

Biyobelirteçler kaynaklarına (genomik, proteomik ve metabolomik) veya klinik faydalarına (tanısal, prognostik ve öngörücü) göre gruplandırılabilirler (Zoccali ve diğ., 2024). Gruplandırma örnekleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3 Bazı biyobelirteç uygulamaları ve örnekleri (Haskell, 2019)

Biyobelirteç Uygulamaları	**Örnekler**	**Hastalık**
Görüntüleme	Prostat Spesifik Antijen (PSA)	Prostat kanseri
	Gaitada gizli kan testi	Kolon kanseri
Duyarlılık/Risk	Meme kanseri genleri 1 ve 2 mutasyonları (BRCA 1/2)	Meme kanserine yatkınlık
	Factor V Leiden	Tromboemboli geliştirmeye yatkınlık
	Apolipoprotein C	Alzheimer hastalığına yatkınlık
	Human papillomavirus (HPV)	Serviks kanserine yatkınlık
Tanı	Troponin I	Koroner iskemi
	Terde klorür konsantrasyonu	Kistik fibrozis
	Ejeksiyon fraksiyonu (EF)	Kardiyomiyopati/Konjestif kalp yetmezliği
	Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)	Kronik böbrek yetmezliği
Prognoz	BRCA 1/2	Meme kanseri olan kadınlarda ikinci kanser olasılığı
	Kromozom 17p delesyonları ve TP53 mutasyonları	Kronik lenfositik lösemili hastalarda ölüm olasılığı

İzleme	Serum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)	Antilipidemik ilaçlara yanıt
	Protrombin zamanı (INR)	Antikoagülant tedavisinin etkililiği
	Kanser antijen 125 (CA-125)	Yumurtalık kanseri hastalık durumu veya yükü
	Hemoglobin A1C	Antihiperglisemik ajanlara veya yaşam tarzı değişikliklerine yanıt
	Viral yük	İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) için antiretroviral tedaviye yanıt
Güvenlik	Hepatik aminotransferazlar ve Bilirubin	Hepatotoksisite
	Serum kreatinin	Nefrotoksisite
	Serum potasyum	Diüretik, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) alırken Hipo veya Hiperkalemi
	QTc Aralığı	İlaçların ventriküler taşikardiye neden olma potansiyeli
	Serum Bisfenol A (BPA)	Hamile kadınlarda erken doğum gibi olumsuz doğum sonuçlarının öngörüsünde

Biyobelirteçlerin; güvenilir sonuçlar sunması, objektif değerlendirmeye olanak tanıması ve düşük maliyetli olması gibi özellikleri dolayısıyla klinik uygulamalarda ve bilimsel araştırmalarda büyük bir gelecek vadettiği düşünülmektedir (Mayeux, 2004; Aranson ve Ferner, 2017).

2.3. Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanısında Olası Biyobelirteçler

Bu bölümde obsesif kompulsif bozukluk ile ilişkili olduğunu düşünülen nörotransmitter sistemleri (serotonin, glutamat, GABA), genetik polimorfizmler (*SLC6A4* 5-HTTLPR polimorfizmi ve *COMT* Val158Met polimorfizmi), oksidatif stres ve nöronal bütünlük biyobelirteçleri (MDA, NAA, BDNF), inflamatuar biyobelirteçler (CRP ve TNF-α), kortizol ve bağırsak mikrobiyotası değişiklikleri incelenmiş, OKB bağlamında yapılmış çalışmalara yer verilmiştir.

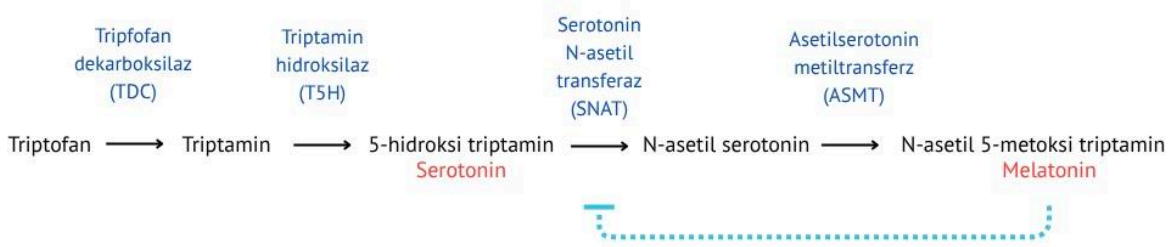
2.3.1. Nörotransmitter İlişkili Biyobelirteçler

OKB nörobiyolojisinin, CSTC devresindeki işlev bozukluğuna dayandığı yaygın olarak kabul gören bir hipotezdir. Bu bölümde, CSTC devrelerindeki işlevleri dolayısıyla serotonin, glutamat ve GABA sistemlerinin OKB tanısındaki olası biyobelirteç rollerini değerlendirmek üzere, ilgili çalışmalara yer verilmiştir.

2.3.1.1. Serotonerjik sistem

Monoamin yapılı bir nörotransmitter olan serotonin (5-hidroksitriptamin), merkezi sinir sistemindeki serotonerjik nöronlarda ve bağırsakta bulunan enterokromafin hücrelerinde üretilir. 1948'de Raport ve diğ. tarafından hipertansiyona sebep olan vazokonstriktörleri araştırırken keşfedilmiştir. Serotonin sözcüğü, serumda bulunması nedeniyle "sero-" ve damar tonusunu düzenleme etkisinden dolayı "-tonin" kelimelerinin birleşiminden türetilmiştir (Jonnakuty ve Gragnoli, 2008).

Bir amino asit olan triptofanın, triptofan hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyonu sonucunda 5-hidroksitriptofan (5-HTP) oluşur. Devamında 5-HTP'nin aromatik amino asit dekarboksilaz ile dekarboksilasyonu gerçekleşir ve serotonin molekülü elde edilir. Serotoninden yola çıkarak çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonucunda melatonin de elde edilebilir (Şekil 2.2) (Frazer ve Hensler, 1999).



Şekil 2.2 Serotonin biyosentezi (Bhowal ve diğ., 2021)

Hem merkezi sinir sistemi hem de perifer üzerinde etkili olan serotonin; hormon, nörotransmitter ve mitojen olarak görevlidir. Santral sinir sisteminde presnaptik nöronlarda, periferde ise trombositlerde ve enterokromarfin hücrelerinde (%90-95 oranında) depolanır (Maurer-Spurej, 2005; Mohammad-Zadeh ve diğ., 2008).

Serotonin etkilerini 5-HT reseptörleri aracılığıyla gösterir. 5-HT reseptörleri yedi alt tip halinde sınıflandırılır. Tablo 2.4, 5-HT alt tipleri ve fonksiyonlarını göstermektedir (Mohammad-Zadeh ve diğ., 2008).

Tablo 2.4 5-HT Reseptör Alt Tipleri: Konum ve İşlevleri (Mohammed-zadeh ve diğ., 2008)

Reseptör alt tipi	Konumu/İşlevi
5-HT$_{1A}$	Santral sinir sistemi: nöronal inhibisyon, davranışsal etkiler (uyku, beslenme, termoregülasyon ve anksiyete)
5-HT$_{1B}$	Santral sinir sistemi: presinaptik inhibisyon, davranışsal etkiler; Vasküler: pulmoner vazokonstrüksiyon
5-HTm	Santral sinir sistemi: lokomosyon; Vasküler: serebral vazokonstrüksiyon
5-HT$_{2A}$	Santral sinir sistemi: nöronal eksitasyon, davranışsal etkiler ve öğrenme; Düz kas: kasılma, vazokonstrüksiyon/dilatasyon Trombositler: agregasyon
5-HT$_{2B}$	Mide (Fundus)
5-HT$_{2C}$	Santral sinir sistemi: koroid pleksus, BOS salgısı
5-HT$_{3}$	Duyusal ve enterik sinirler: emezis
5-HT$_{4}$	Santral sinir sistemi ve myenterik pleksus: Gİ motilitesi
5-HT$_{5A}$	Santral sinir sistemi: bilinmeyen etki
5-HT$_{6}$	Santral sinir sistemi: bilinmeyen etki
5-HT$_{7}$	Santral sinir sistemi, kan damarları, Gastrointestinal sistem: bilinmeyen etki

OKB'de Serotonerjik Sistem Rolünü İnceleyen Araştırmalar:

Hesse ve diğ. (2005) tarafından yürütülen tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT; single photon emission computed tomography) çalışmasında, OKB tanısı almış ilaç tedavisi görmeyen 15 kişi ile 10 sağlıklı kontrolün beyinlerindeki serotonin taşıyıcısı (SERT) ve dopamin taşıyıcısı (DAT) bağlanma potansiyelleri karşılaştırılmıştır. Yapılan görüntüleme sonucunda OKB grubunda striatal DAT ile talamus/hipotalamus, orta beyin ve beyin sapı bölgelerinde SERT bağlanma oranlarında anlamlı düzeyde düşüş saptanmıştır. Özellikle talamus/hipotalamus bölgesindeki SERT düzeyleri ile semptom şiddeti arasında yaş ve hastalık süresi kontrol edildiğinde anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca, taşıyıcı düzeylerindeki azalmaların hastalık süresine bağlı olarak değiştiği ve serotonerjik sistemdeki bozulmanın zamanla artabileceği öne sürülmektedir.

Reimold ve diğ. (2007) tarafından gerçekleştirilen pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme çalışmasında, ilaç tedavisi görmeyen OKB'li bireylerde SERT'lerin merkezi bölgelerdeki bağlanma potansiyeli incelenmiştir. 9 OKB hastası ve 19 sağlıklı

kontrolün karşılaştırıldığı çalışmada, özellikle talamus ve orta beyin bölgelerindeki SERT düzeyinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bulgular, serotonerjik sistemdeki fonksiyon bozukluğunun OKB'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını ve özellikle talamus bölgesinde azalan SERT düzeyinin, fronto-striato-talamik devrelerdeki işlevsel bozulmalarla ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

Matsumoto ve diğ. (2010)'nin, PET yöntemiyle gerçekleştirdiği çalışmada, OKB tanısı almış 10 hasta (4'ü hiç ilaç tedavisi almamış, 6'sı en az 5 haftadır ilaç kullanmamış) ile 18 sağlıklı kontrolde SERT bağlanma potansiyeli incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre, OKB hastalarında sağ posterior ve sol anterior insular kortekste anlamlı düzeyde azalmış SERT bağlanması saptanmıştır. İlgilenilen bölge (ROI; region of interest) analizleri de bu azalmayı doğrulamış ve insular kortekste %30, orbitofrontal kortekste ise %42 oranında bağlanma potansiyeli düşüşü raporlanmıştır. Diğer yandan, serotonin açısından zengin bölgeler olan talamus, striatum ve orta beyinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Y-BOCS skorları ile bağlanma potansiyeli arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir. Bu çalışma, insular korteksteki serotonerjik iletimin bozulmasının OKB'nin nörobiyolojisinde rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (Matsumoto ve diğ., 2010).

Lee ve diğ. (2017), uzun süredir essitalopram tedavisi alan erken başlangıçlı OKB (EOCD; early onset OCD) ile geç başlangıçlı OKB (LOCD; late onset OCD) alt tipleri arasında serotonerjik farklılıkları PET görüntüleme ile incelemişlerdir. Çalışmada, ilaçtan bağımsız SERT bağlanma potansiyeli farmakokinetik–farmakodinamik modelleme yoluyla hesaplanmıştır. EOCD grubunda putamen bölgesindeki ilaçtan bağımsız SERT bağlanma potansiyeli, LOCD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Diğer bölgelerde ise (kaudat çekirdek, talamus, dorsal rafe çekirdeği) anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, putamendeki SERT bağlanma potansiyeli ile hastalığın başlangıç yaşı arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir, bu da başlangıç yaşı küçüldükçe serotonerjik disfonksiyonun azaldığına işaret etmektedir. Bulgular, EOCD hastalarının serotonerjik sistemde daha az bozulma gösterdiğini ve uzun süreli SSRI tedavisinin bu farklılığı ortadan kaldırmadığını göstermektedir. Bu durum, EOCD hastalarında SSRI'ların sınırlı etkisini açıklayabilir ve non-serotonerjik tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Pastre ve diğ. (2025) tarafından yürütülen sistematik derleme ve meta-analiz çalışması, OKB hastalarında serotonerjik sistem farklılıklarını değerlendirmek amacıyla, tedavi almamış bireylerde yapılan PET ve SPECT temelli 18 nörogörüntüleme çalışmasını incelemiş ve bunlardan 13'ünü meta analize dahil etmiştir. Meta analiz bulgularına göre,

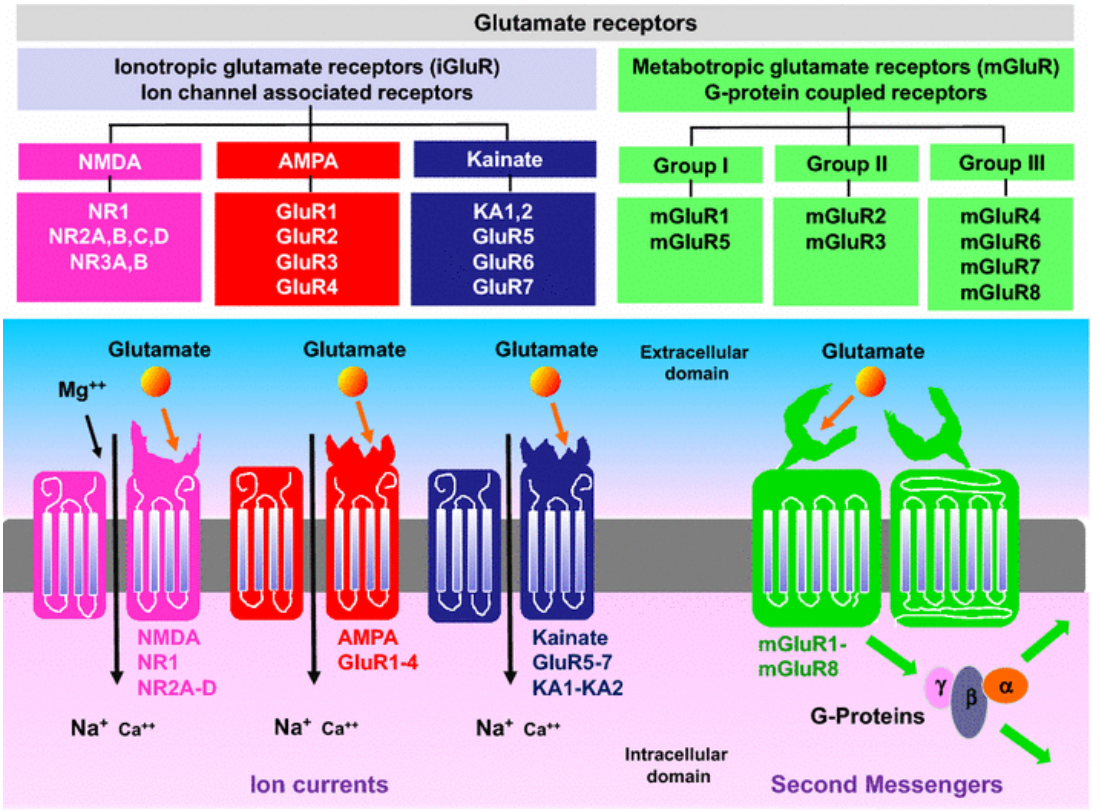
OKB hastalarında SERT bağlanma potansiyeli beyin sapı, orta beyin ve talamus, hipotalamus bölgelerinde anlamlı düzeyde düşük bulunmuş, bu bulgular serotonin sistemine özgü bölgesel disfonksiyonu ortaya koymuştur. Bununla birlikte OFC, kaudat ve ACC gibi kortikal CSTC devresi bölgelerinde de bağlanma potansiyelinde düşüş eğilimi saptanmış, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlılık eşiğini geçmemiştir. Çalışma ayrıca, bazı bireylerde serotonerjik kompanzasyon mekanizmalarının (örneğin, SERT azalmasının sinaptik 5-HT düzeyini artırma amacı taşıması) patofizyolojide rol oynayabileceğini, ancak bu bulguların doğrudan nedensel değil büyük olasılıkla dopaminerjik ve glutamaterjik sistem düzensizliğinden kaynaklanan ikincil süreçlere bağlı olduğunu vurgulamaktadır.

2.3.1.2. Glutamaterjik sistem

Glutamat, merkezi sinir sisteminde bulunan ve eksitatör (uyarıcı) etkisi olan bir nörotransmitterdir (Stallard ve diğ., 2022). Amino asit yapısında olan glutamat, bir C-terminal ve bir N-terminal içerir. C-terminali ve karbon iskeleti glukozdan üretilir (Niciu ve diğ., 2011).

Glutamat, nöronların akson uçlarında bulunan veziküllerde depolanır ve kalsiyum katyonlarının akışına bağlı olarak eksositozla sinaptik boşluğa salınır. Etkisini post-sinaptik nörondaki reseptörlere bağlanarak gösterir (Stallard ve diğ., 2022).

Glutamat reseptörleri, öncelikle iyonotropik glutamat reseptörleri ve metabotropik glutamat reseptörleri olarak iki ana başlık altında toplanmıştır (Şekil 2.3). İyonotropik reseptörler ligand kapılı iyon kanalları olarak işlev görür ve bunlar da; N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) reseptörleri ve kainat reseptörleri olarak sınıflandırılır. NMDA reseptörleri sinaptik plastisite ve bellek oluşumunda önemli rol oynarken AMPA reseptörleri hızlı sinaptik iletimden sorumludur. Kainat reseptörleri hem eksitatör etkilidir hem de modülasyonda görevlidir (Peng ve diğ., 2010). Metabotropik reseptörler ise G proteini kenetli reseptörlerdir. Glutamat reseptörlere bağlandığında, iyonotropik reseptörler hücre içine iyon girişi sağlar ve hücre depolarize konuma gelir. Glutamatın metabotropik reseptörlere bağlanmasıyla oluşan etki ise ikinci habercilerin aktive edilmesi yoluyla sinyal iletim basamaklarının başlamasıdır (Stallard ve diğ., 2022).



Şekil 2.3 Glutamat reseptörleri (Levite, 2017)

Sinaptik boşlukta yüksek seviyelerde glutamat birikmesi, "eksitotoksisite" olarak adlandırılır. Glutamat eksitotoksisitesinin hücresel hasara yol açtığı ve bu hasarın çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (Niciu ve diğ., 2011).

OKB ve glutamaterjik sistem ile ilgili genler arasında ilişki olduğunu belirten çalışmalar; kortiko-striatal devrelerinde çeşitli müdahalleler ile glutamaterjik iletimi bozulan deney farelerinde kompulsif temizlik, aşırı tekrarlayan davranışlar ve kaygı düzeylerinde artış görülmesi; glutamat modüle edici ilaçların OKB semptomlarında iyileşmeye sebep olması gibi preklinik ve klinik kanıtlar glutamaterjik sistemin OKB patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir (Pittenger ve diğ., 2011; Insel 2012).

Bunun üzerine OKB hastalarında glutamat seviyelerinin ölçümü, tedavi öncesi glutamat seviyelerinin tedaviye yanıttaki etkisi ve tedavi sonrası glutamat seviyelerindeki değişimi belirlemek adına çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

OKB'de Glutamaterjik Sistem Rolünü İnceleyen Araştırmalar:

Glutamat seviyelerindeki dengesizliğin OKB'de gözlemlenen CSTC yolundaki hiperaktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Calzà ve diğ., 2019).

Bartha ve diğ. (1998), en 6 hafta boyunca herhangi bir ilaç kullanmamış 13 OKB hastası ve 13 sağlıklı kontrolün striatumunu görüntülemiştir. Glutamat düzeyleri iki grup arasında anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.

Rosenberg ve diğ. (2000) tarafından yürütülen çalışmada, hiç ilaç tedavisi almamış 11 OKB'li çocukta, tedavi öncesi ve paroksetin (10-60 mg/gün) tedavisinin 12. haftası sonrası olmak üzere, sol kaudat çekirdek bölgesindeki glutamaterjik metabolit düzeyleri (Glx; glutamin+glutamat) ölçülmüştür. Yaşları 8-17 arasında değişen OKB grubunun Glx düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla tedavi öncesinde anlamlı derecede yüksek bulunmuş; ancak SSRI tedavisi sonrasında anlamlı şekilde azalarak kontrol grubuna yakın düzeylere gerilemiştir. Ayrıca, Glx düşüşü, OKB semptomlarındaki azalmayla pozitif yönde ilişkilidir. Buna karşılık, kontrol amacıyla ölçülen oksipital korteksteki Glx düzeylerinde grup farkı saptanmamıştır. Bu sonuçlar, çocukluk çağı OKB'sinde kaudat çekirdekte glutamat düzeylerinin artmış olabileceğini ve SSRI tedavisinin bu düzeyleri serotonerjik yollar üzerinden düzenleyebileceğini göstermektedir.

2004 yılında Rosenberg ve diğ. tarafından yapılan araştırmada ise yaşları 7 ile 19 arasında değişen 20 pediyatrik OKB'li hastanın ACC'deki glutamaterjik konsantrasyonları 14 sağlıklı kontrole kıyasla %15,1 azalmış olarak ölçülmüştür.

Chakrabarty ve diğ. (2005), 20'li yaşlarda psikotrop ilaç tedavisi almamış, DSM-IV tanı kriterlerine göre tanı koyulmuş 21 OKB hastasının ve 18 sağlıklı kontrolün beyin omurilik sıvısı (BOS)'taki glutamat düzeylerini ölçmüştür. OKB hastalarının BOS glutamat seviyelerinin (47,12 ± 4,25 μmol/L) sağlıklı kontrol grubuna (41,36 ± 3,63 μmol/L) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Başka bir çalışmada 15 OKB hastası ve 15 sağlıklı kontrolün orbitofrontal korteks (OFC) ile kaudat bölgeleri görüntülenmiş ve OKB'li grubun sağ orbitofrontal korteksinde glutamat seviyelerinde artış görülmüştür (Whiteside ve diğ., 2006).

Park ve diğ. (2016), OKB hastalarında dorsolateral prefrontal korteksteki (DLPFC) metabolik farklılıkları karşılaştırmak amacıyla 14 OKB hastası ve 14 sağlıklı kontrolü görüntülemiştir. Bu çalışmada, OKB hastalarında Glx düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre %11 oranında azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, CSTC devresinde tonik-fazik glutamat sistemi ile açıklanabilir. Beyin korteksindeki tonik Glx aktivasyonu, striatumda fazik glutamat salınımını baskılamak gibi bir işleve sahiptir. Bu temele dayanarak, beyin

korteksinin ACC bölgesinde tonik Glx düzeyinin azalması, striatumda fazik Glx salınımının aşırı aktivasyonunu açıklayabilir.

Yapılan bir diğer araştırmada ise 49 pediyatrik OKB hastası (7-17 yaş) ve 29 sağlıklı kontrolün pregenual anterior singulat korteks (pACC) ve ventral posterior singulat korteks (vPCC) bölgelerindeki glutamat seviyeleri ölçülmüştür. Ancak, OKB ve kontrol grupları arasında glutamat düzeyleri bakımından anlamlı bir fark kaydedilmemiştir. Daha sonra iki gruba ayrılan OKB hastalarının bir kısmına 12 hafta boyunca CBT uygulanmıştır. CBT uygulanan hastalarda glutamat seviyelerinde %19,5 oranında bir azalma görülürken kontrol grubunda ise %3,8 artış görülmüştür. Ayrıca, tedavi öncesi düşük glutamat seviyelerine sahip hastalarda CBT ile daha iyi bir tedavi yanıtı alınmıştır (O'Neill ve diğ., 2017).

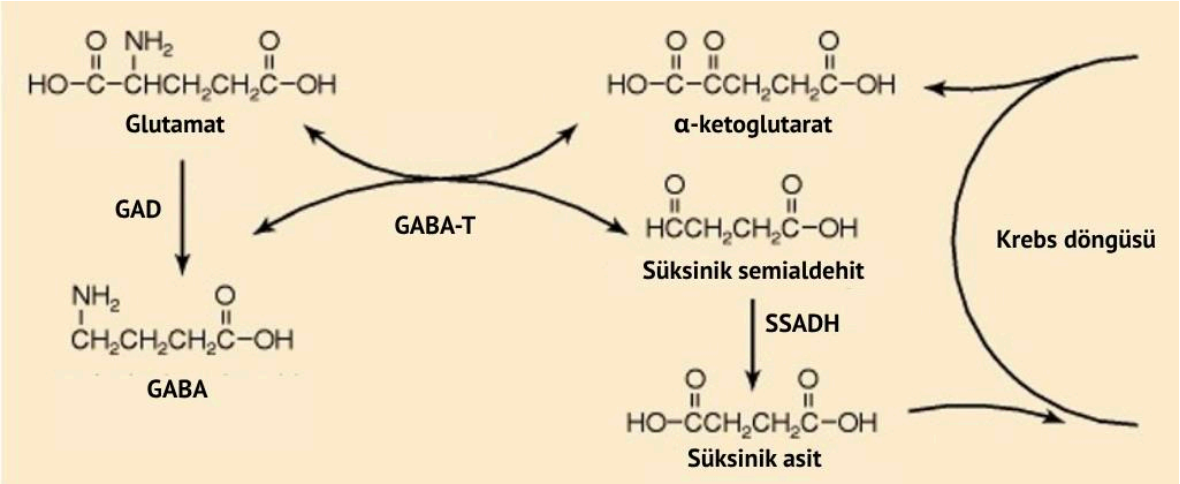
Batistuzzo ve diğ. (2021), OKB hastalarında ventromedial prefrontal kortekste (vmPFC) Glu/Cr oranının sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmada, GABA/Cr ve Glu/GABA oranlarında fark saptanmamış, metabolit düzeyleri klinik semptomlarla ilişkilendirilmemiştir. Bulgular, OKB'de vmPFC'deki glutamaterjik dengesizliğin patofizyolojide rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Hou ve diğ. (2024) çalışmasında, tedavi OKB hastalarında, subkortikal yapılarda glutamat düzeylerindeki değişiklikler ve bu değişikliklerin dinlenme hâli işlevsel bağlantı (rsFC; resting state functional connectivity) ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 24 OKB hastası ve 17 sağlıklı kontrol katılmıştır. Sol talamusta glutamat düzeyinin, sağ talamusta ise glutamat/GABA oranının anlamlı düzeyde arttığı ve sağ talamusta GABA düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Buna karşın, bilateral kaudat çekirdeğinde glutamat ya da GABA düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Sol kaudat glutamat düzeyi ile sağ orbitofrontal korteksle olan işlevsel bağlantı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgular, OKB'de CSTC devresi içerisinde özellikle talamustaki glutamaterjik dengesizliğin belirgin olduğunu, kaudattaki glutamat düzeylerinin ise işlevsel bağlantıyı etkileyebilecek şekilde rol oynayabileceğini göstermektedir.

2.3.1.3. GABA-erjik Sistem

Gama aminobütirik asit (GABA), beyinde sentezlenen inhibitör etkili bir nörotransmitterdir. Eksitatör etkili olan glutamat ile zıt yönde çalışır (De Leon ve Tadi, 2019). GABA, dört karbondan oluşan butanoik asit yapısındadır ve dördüncü karbonunda amino grubu ile sübstitüedir (National Center for Biotechnology Information 2025).

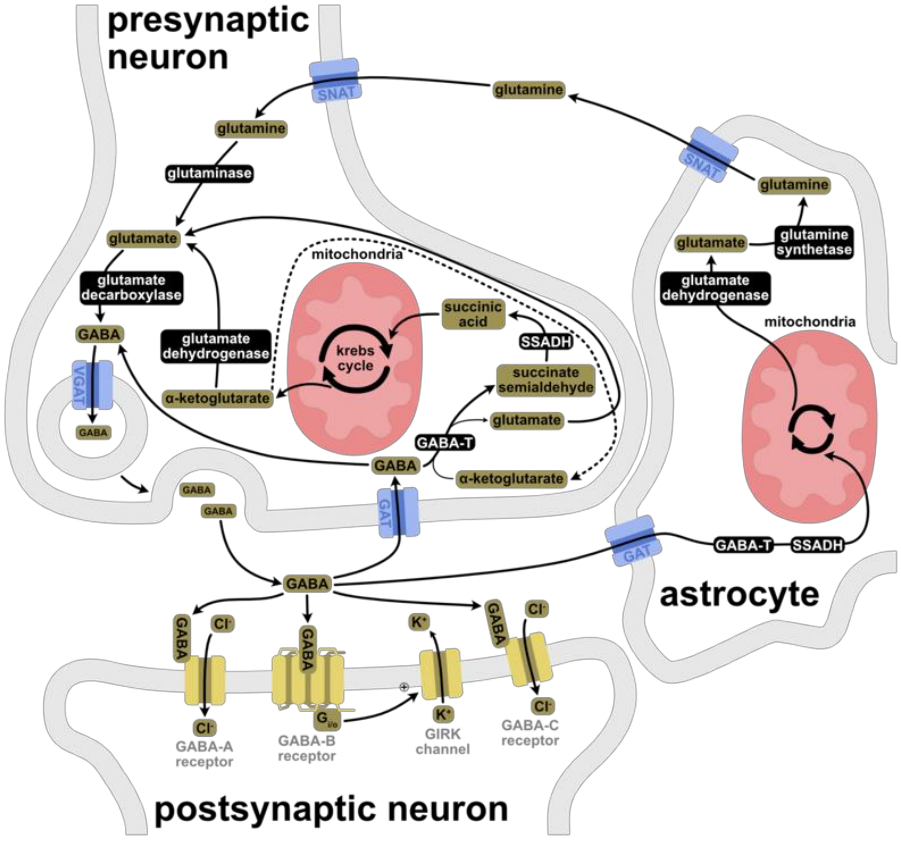
GABA, GABA şantı adı verilen hem GABA üretimi hem de üretilen GABA miktarının korunmasını sağlayan kapalı döngü reaksiyonlarıyla sentezlenir. Krebs döngüsündeki glukozun metabolizmasıyla oluşan α-ketoglutaratın, GABA transaminaz (GABA-T) enzimi ile transaminasyonuyla glutamat oluşur. Daha sonra glutamat, glutamik asid dekarboksilaz (GAD) enzimi tarafından dekarboksilasyona uğratılarak GABA üretimi tamamlanır. GABA ayrıca, GABA-T enzimi tarafından süksinik semialdehite çevrilir. Oluşan süksinik semialdehitten de süksinik semialdehit dehidrojenaz (SSADH) enzimi ile süksinik asid oluşturularak tekrar krebs döngüsüne dahil edilir (Şekil 2.4). Ancak, bu reaksiyon ortamda yeterli α-ketoglutarat bulunması şartıyla gerçekleşebilir. Böylece üretim ve metabolizasyon dengesi sağlanmış olur (Olsen ve DeLorey, 1999).



Şekil 2.4 GABA şant reaksiyonları (Olsen ve DeLorey, 1999)

Yapılan çalışmalar, GABA'nın yalnızca nöronlarda değil özellikle astrositler olmak üzere glial hücrelerde de sentezlendiğini göstermektedir. Olgun astrositlerde GAD üretimi ve aktivitesi düşük olduğundan alternatif bir sentez yolağı kullanıldığı düşünülmektedir (Yoon ve Lee, 2014).

Presnaptik nöronlarda sentezlenen GABA, bir taşıyıcı molekül olan veziküler GABA transporter (VGAT) yardımıyla veziküllerde depolanır. GABA, veziküllerden sinaptik aralığa salındıktan sonra postsinaptik nöronda bulunan reseptörlere bağlanarak etki gösterir (Şekil 2.5) (Chaudhry ve diğ., 1998).



Şekil 2.5 GABA'nın salınımı, geri alımı ve metabolizma döngüsü (Miresaa, 2020)

İyonotropik $GABA_A$ reseptörleri ve metabotropik $GABA_B$ reseptörleri olmak üzere iki çeşit GABA reseptörü bulunmaktadır. Hızlı etkili $GABA_A$ reseptörleri pentamerik ligand-kapılı klorür-iyon kanalları iken, yavaş etkili $GABA_B$ reseptörleri heterodimerik G protein-bağlı yapılardır (Enna, 2007). α1 ve γ2 alt birimlerini içeren $GABA_A$ reseptörleri fazik inhibisyonda rol alır ve sinaptik aralıkta yer alırken α4, α5, α6 ve δ alt birimlerini içeren $GABA_A$ reseptörleri ise tonik inhibisyonda rol oynar ve ekstrasinaptik/perisinaptik olarak lokalize olur. Bunlar klorür (Cl-) akışıyla sinir hücrelerini hiperpolarize konuma getirerek uyarılabilirliğini azaltır. $GABA_B$ reseptörleri eksitabiliteyi azaltıcı etkisini potasyum kanallarını aktive ederek hiperpolarizasyona sebep olma ve kalsiyum kanallarını inhibe ederek nörotransmitter salınımını azaltma yoluyla gösterir (Wu ve Sun, 2014).

Fazik GABA hızlı ve kısa süreli bir inhibisyon etkisi yaratırken tonik inhibisyon sürekli ve yavaş bir etki yaratır. Tonik GABA nöronların duyarlılığı üzerinde uzun vadeli bir etki yarattığından dolayı öğrenme ve hafıza, duyusal işleme, motor koordinasyonu, sirkadiyen ritim ve uyanıklık durumu gibi birçok süreçte etkilidir. Aşırı tonik GABA aktivitesi, Alzheimer hastalığında gözlemlendiği gibi hipokampüste sinaptik güçlenmenin zayıflamasına

sinaptik plastisitenin bozulmasına sebep olarak öğrenme bozukluklarına yol açar. Bu nedenle dengeli bir tonik GABA seviyesi hafıza için elzemdir. Hafızanın yanısıra bir duyusal filtre görevi görerek önemli duyusal girdilere odaklanmayı sağlar. Bu mekanizmanın bozulmasının anksiyete ve depresyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Düşük GABA seviyeleri yüksek anksiyeteye sebep olurken tonik inhibisyonun artırılması stres yanıtının azalmasına sebep olur. Anksiyete bozukluklarının farmakolojik tedavisinde benzodiyazepin ve benzeri $GABA_A$ reseptörü agonistleri kullanılması bu etkinin hedeflenilmesinden kaynaklanır. Ayrıca, tonik GABA inhibisyonunun artması sedasyona yol açabilir (Koh ve diğ., 2023).

OKB'de GABA-erjik Sistem Rolünü İnceleyen Araştırmalar:

Simpson ve diğ. (2012) tarafından gerçekleştirilen MRS çalışmasında, tedavi almayan yetişkin OKB hastalarında medial prefrontal korteksteki (MPFC) GABA düzeyleri, sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. Bulgular, GABA düzeylerinin OKB hastalarında belirgin biçimde düşük olduğunu göstermiştir. Düşük GABA seviyeleri ile erken OKB başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFC) ise Glx ve GABA düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu bulgular, erişkin OKB hastalarında Glx metabolizmasında değişiklik olmaksızın MPFC GABA düzeylerinde azalma olabileceğini ve bunun hastalığın nörobiyolojik temellerinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çalışma, GABA sistemine yönelik nörokimyasal bozulmaların OKB'deki kortikostriatal devre disfonksiyonuna katkı sağlayabileceğini ortaya koymaktadır.

Zhang ve diğ. (2016) tarafından yürütülen bu çalışmada, ilaç kullanmayan OKB'li bireylerde prefrontal korteksteki GABA düzeyleri incelenmiştir. Çalışmaya 78 OKB hastası ve 76 sağlıklı kontrol dahil edilmiş; OFC ve ACC bölgelerinde GABA, N-asetil aspartat (NAA) ve glutamin/glutamat kompleksi (Glx) düzeyleri ölçülmüştür. OFC bölgesinde, OKB grubunda GABA ve NAA düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur, ACC bölgesinde ise GABA düzeyinde azalma eğilimi gözlenmiştir. Ayrıca, OFC'deki GABA düzeyleri ile Y-BOCS obsesyon, kompulsiyon ve toplam puanları arasında negatif yönde anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bu bulgular, CSTC devresinin bir parçası olan OFC bölgesinde GABAerjik disfonksiyonun OKB patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğini göstermekte ve GABA düzeylerinin potansiyel bir nörobiyolojik belirteç olabileceğine işaret etmektedir.

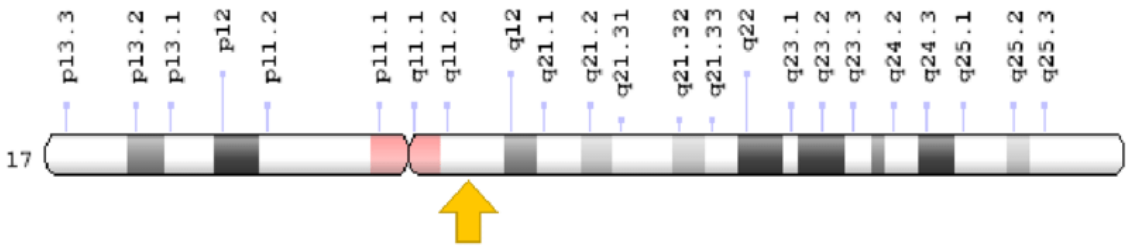
Biria ve diğ. (2023), OKB hastalarında kompulsif davranışların nörokimyasal temellerini açıklamak amacıyla ACC ve tamamlayıcı motor korteksinde glutamat ve GABA

düzeylerini incelemiştir. Çalışmada, OKB grubunda ACC'de glutamat düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek ve GABA düzeylerinin ise anlamlı şekilde düşük, (kovaryans analizi ile NAA değişkenliği dışlanarak kontrolü sonrası) olduğu, buna bağlı olarak glutamat/GABA oranının da arttığı gösterilmiştir. Ek motor alanı (SMA; supplementary motor area) bölgesinde grup düzeyinde anlamlı fark gözlenmemekle birlikte, bu bölgedeki glutamat düzeyleri hem OKB grubunda hem sağlıklı bireylerde kompulsif semptomlarla pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca, alışkanlık temelli davranışı değerlendiren görevlerden (davranış-ödül ilişkisi öğretilip sonra bu ilişki kasıtlı olarak bozulur) elde edilen değer ile SMA'daki glutamat/GABA oranı arasında tüm örneklemde anlamlı pozitif ilişki, OKB grubunda ise bu ilişkinin ACC bölgesinde de geçerli olduğu bulunmuştur. Elde edilen bulgular, frontal kortekste (özellikle ACC) artmış uyarıcı (glutamat) ve azalmış inhibitör (GABA) nörotransmisyonun OKB'ye özgü bir eksitasyon/inhibisyon dengesizliği oluşturduğunu ve bu nörokimyasal değişimlerin kompulsif davranışlarla hem sağlıklı hem klinik popülasyonda ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

2.3.2. Genetik Biyobelirteçler

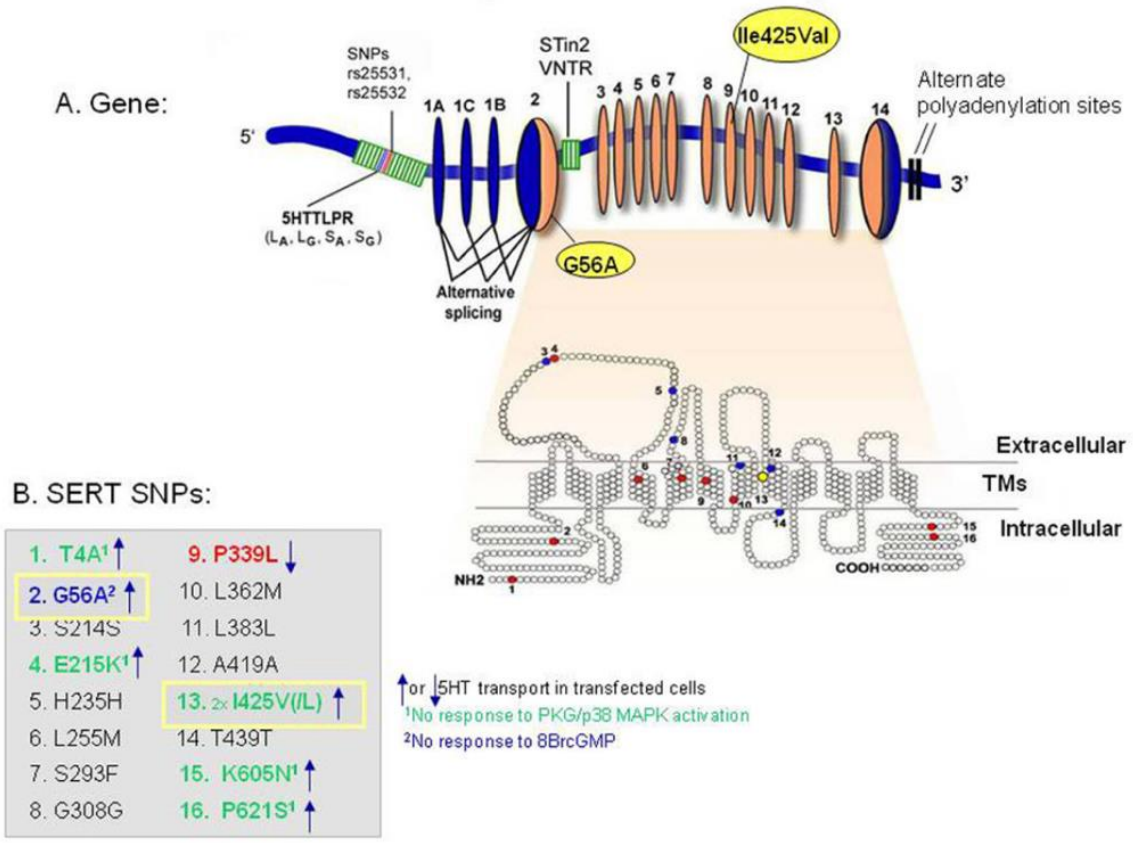
2.3.2.1. Serotonin Taşıyıcı Geni (*SLC6A4*) 5-HTTLPR Polimorfizmi

Serotonin taşıyıcı geni (*SLC6A4*, Solute Carrier Family 6 Member 4), insanda 17. kromozomda 17q11.2 konumunda bulunan bir gendir. Yaklaşık 40 kilobaz uzunluğundadır ve 14 eksondan oluşur (Şekil 2.6). Bu gen, SERT ve 5-HTT olarak da bilinen, 630 aminoasitten oluşan ve hücre zarını 12 defa geçen serotonin taşıyıcı proteinini kodlar (Murphy ve Moya, 2011).



Şekil 2.6 *SLC6A4* geninin bulunduğu kromozom 17'nin şematik gösterimi (Asadi ve Golozar, 2022)

SERT, serotoninin sinaptik aralıktan presinaptik nörona taşınmasında görevlidir. Böylece sinaptik aralıkta serotonin etkisi sonlanır ve presinaptik nörona geri taşınan serotoninin bir kısmı tekrar kullanılmak üzere veziküllerde saklanırken diğer kısmı MAO aracılığıyla metabolize edilir. SSRI ve benzeri antidepresanlar ve kokain gibi psikostimülanların ana hedefi olan SERT psikofarmakolojide önemli bir yere sahiptir (NCBI, 2019). *SCL6A4* geninde meydana gelen varyasyonların serotonin taşıyıcı proteinin işlevinde değişikliklere yol açarak çeşitli bozukluklara yatkınlıkta önemli bir etmen olduğu belirtilmiştir. Bu tür varyantlardan en çok çalışılanı genin serotonin-taşıyıcı-bağlantılı polimorfik bölge (5-HTTLPR) olarak da bilinen promoter bölgesinde yer alan varyasyonlardır (Şekil 2.7) (Lesch ve diğ., 1996).



Şekil 2.7 İnsan SERT Gen Organizasyonu ve Çoklu Fonksiyonel Varyantları (Murphy ve diğ., 2008)

Başlıca varyantlar, GC bakımında zengin 14 tekrar içeren S (short, kısa) varyantı ve 16 tekrar içeren L (long, uzun) varyantlarıdır. L varyantının daha fazla ve s varyantının daha az SERT ekspresyonuyla ilişkili olduğu hem *in vivo* hem *de in vitro* çalışmalar ile kanıtlanmıştır. L varyantının SERT ekspresyonu üzerindeki etkisi, L varyantının fazladan

içerdiği 2 tekrar dizisinin ilkinde yer alan rs25531, A/G tek nükleotid polimorfizmine (SNP) bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu SNP, L ve S varyantı ile beraber toplam üç varyantın olduğunu göstermektedir. Bunlar A alleli içeren L varyantı (LA), G alleli içeren L varyantı (LG) ve S varyantıdır. LG varyantı, S varyantı ile benzer düzeyde SERT ekspresyonuna sebep olması sebebiyle 5-HTTLPR triallelik olmasına rağmen biallelik fonksiyon göstermektedir. Genotip bakımından incelendiğinde LA/LA genotipi S/S genotipinden daha fazla SERT ekspresyonu sunarken, LA/LG ve LA/S orta düzeyde bir ekpresyon sağlar (Sinopoli, 2019).

Bu ekspresyon farklılıkları, 5-HTTLPR genotipinin bireylerin stres altında verdiği duygusal ve davranışsal tepkileri etkilediği hipotezinin kökeninde yer alan faktördür (Caspi ve diğ., 2003). Psikiyatrik etkilerinin yanısıra, serotonin sinyal yollarının etkili olduğu çeşitli fizyolojik durumlar üzerindeki 5-HTTLPR polimorfizminin rolü araştırılmıştır. Bu durumlardan biri gastrointestinal sistemin işleyişidir. Serotonin, hem SSS'nde hem de gastrointestinal sistemde bulunan bir nörotransmitterdir ve gastrointestinal yol motilitesini, visseral ağrı hissini (iç organlardan kaynaklanan ağrı) ve mukozal sekresyonu regüle etmekte görevlidir (Zhang ve diğ., 2014; Johnson ve Meerveld, 2016).

Irritabl bağırsak sendromu (IBS); diyare eğilimli IBS (IBS-D), konstipasyon eğilimli IBS (IBS-C), diyare ve konstipasyon karma IBS (IBS-M) ve gruplandırılmamış IBS olarak sınıflandırılmıştır. Geçmiş çalışmalar yüksek plazma serotonini IBS-D ve düşük plazma serotonini IBS-C ile ilişkilendirmiştir. 5-HTTLPR polimorfizminin SERT ekspresyonunu değiştirerek plazma serotonin seviyelerinde farklılıklar yaratması, bu polimorfizmin IBS ile alakalı olduğunu düşündürtmüştür. Bunun üzerine yapılan vaka-kontrol çalışmalarının bazıları polimorfizm ile IBS arasında ilişki olduğunu doğrularken bazıları bunu doğrulamakta başarısız olmuştur (Zhang ve diğ., 2014).

Zhang ve diğ. 2014'te yaptığı bir meta analizde IBS ile 5-HTTLPR polimorfizmi arasındaki ilişki yalnızca Beyaz ırkta LL ve LS karşılaştırılmasında pozitif bir ilişki gösterirken Doğu Asyalı, İranlı, Türk, Hintli ve Meksikalı popülasyonda anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Doğu Asyalı popülasyonun alt grup analizinde ise 5-HTTLPR mutasyonunun L alleli ve LL genotipi ile IBS-C arasında anlamlı bir ilişki bulunmuşken Beyaz ırk için pozitif korelasyon görülmemiştir (Zhang ve diğ., 2014).

5-HTTLPR polimorfizmi ile ilişkili olduğu düşünülen diğer rahatsızlıklar arasında ani bebek ölüm sendromu (SIDS; sudden infant death syndrome), migren, miyokard enfarktüsü

gibi durumlar yer almaktadır. Kardiyovasküler etkilerin ardındaki mekanizmanın, L alleli dolayısıyla SERT ekspresyonun artması ve bu nedenle trombositlerde aşırı serotonin birikmesi sonucu serotoninin kan damarlarında vazokonstüktif ve vasküler proliferasyon yapıcı etkisini yer aldığı öne sürülmüştür (Murphy ve Moya, 2011).

5-HTTLPR polimorfizminin etkilediği bir diğer durumun ise bireylerdeki ağrı algısı olduğu vurgulanmaktadır. Hayvan modellerinde SERT yokluğu veya az miktarda bulunması, hiperaljeziye karşı koruma sağladığı ve analjeziklere verilen yanıtta artışla ilişkili olmakla beraber insanlarda özellikle *SLC6A4*'ün triallelik formu kronik ağrı durumları ve ağrı deneyimi ve prosesiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, düşük SERT ekspresyonu görülen gruplarda ağrı modülasyonu daha azdır ve kronik ağrı hallerinde analjeziklere duyarlılık farklı genotip gruplarında değişkenlik göstemiştir (Huang ve diğ., 2024).

Serotonin sistemi aynı zamanda OKB, bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete, Tourette Sendromu, nevrotiklik, otizm ve ADHD gibi birçok psikiyatrik özellik, durum ve bozukluğun da patogenezinde rol oynamaktadır (Sinopoli, 2019). Bu nedenle serotonin taşıyıcı genindeki varyasyonlar hastalık riskinde bir aday olarak görülmüştür. İlk olarak Lesch ve diğ. (1996) tarafından S allel taşıyıcılarının L/L genotipli bireylere göre daha yüksek kaygılı kişilik özelliklerine sahip olduklarını bildirmiştir. Buna dayanarak çalışmacılar klinik bozuklukları incelemeye başlamışlardır. Hariri ve diğ. (2002), çalışmalarında S allel taşıcıyılarının korkulu yüz ifadeleri gibi uyaranlara karşı daha yüksek amigdala aktivitesine sahip olduğunu göstermiş, dolayısıyla düşük SERT ifadesinin, bireylerde anksiyete bozukluklarına yatkınlığı artırdığını kanıtlamıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise HTTLPR polimorfizmi ve stres arasındaki ilişkinin dinamik, zamana bağlı bir etkileşim olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Yapılan çalışmada bu etkileşimin yalnızca kronik stres altında ve stres yaratan olaydan bir yıl sonraki zaman dilimine kadar anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular S allelinin çevresel değişimlere daha duyarlı olduğunu göstermiştir (Delli Colli ve diğ., 2022).

Caspi ve diğ. (2003) yaptıkları araştırma sonucunda S alleli taşıyıcılarının L allel homozigot taşıyıcılarına göre stresli yaşam şartlarında daha fazla depresif semptomlar, klinik depresyon ve intihar eğilimi gösterdiklerini ortaya koymuşlardır. Ancak bazı meta-analizler 5-HTTLPR'nin depresyon üzerinde önemli bir etkisi olmadığını öne sürmüştür (Fang ve diğ., 2013).

Öte yandan, 5-HTTLPR polimorfizmine ilişkin bulgular, bu genetik varyantın serotonin sistemi üzerinden etki gösterdiği düşünülen diğer psikiyatrik bozukluklarla, özellikle OKB ile olan ilişkisi de araştırmalara konu olmuştur (Taylor, 2015).

Nörogörüntüleme çalışmaları ve genetik çalışmalar, HTTLPR polimorfizminin amigdala ile frontal korteks arasındaki devrenin hem yapısal büyüklüğünü hem de işlevsel bağlantı düzeyini etkilediğini ortaya koymuştur. Bu sinirsel devre, OKB başta olmak üzere pek çok psikiyatrik bozukluğun temelinde önemli bir rol oynamaktadır. Görüntüleme genetiği alanındaki araştırmalar, özellikle düşük ekspresyonla ilişkili S alleline odaklanmıştır. Bu allelin, limbik bölgelerde (örneğin amigdala) gri madde hacminde azalmaya ve duygusal uyarılar sonrasında amigdala ile singulat korteks arasındaki bağlantının zayıflamasına neden olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, yüksek ekspresyon sağlayan L alleli, bu etkilerin tersine, daha güçlü bağlantı ve artmış frontal aktivite ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında OKB'ye özgü olarak tanımlanan frontal korteks hiperaktivitesini destekler niteliktedir (Ursu ve diğ., 2003; Heinz ve diğ., 2004; Pezawas ve diğ., 2005; Hu ve diğ., 2006).

OKB'de 5-HTTLPR Polimorfizmi Rolünü İnceleyen Araştırmalar:

5-HTTLPR polimorfizminin OKB ile ilişkisini değerlendiren Hu ve diğ. (2006)'nin gerçekleştirdiği çalışma, HTTLPR'nin işlevsel olarak triallelik olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmada, LG allelinin AP2 transkripsiyon faktörüne özgül bir bağlanma bölgesi oluşturarak transkripsiyonu baskıladığı ve böylece, düşük SERT ekspresyonuna sebep olduğu açıklanmıştır. Ayrıca, LA allelinin OKB ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. 169 OKB hastası ve 253 sağlıklı bireyden oluşan örneklemde, yüksek ekspresyonla ilişkili LA/LA genotipi OKB grubunda %34 oranında görülürken, kontrol grubunda bu oran %19 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, 175 anne-baba-çocuk üçlüsünden oluşan bir aktarım dengesizliği testi (TDT; Transmission Disequilibrium Test) çalışması ile desteklenmiş, OKB tanılı çocuklara LA alleli aktarımının yaklaşık iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Bloch ve diğ. (2008) tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında, 2.283 OKB hastasını içeren 16 vaka-kontrol ve 6 aile temelli çalışmanın bulgularına dayanılarak bir genel analiz yapılmış, 5-HTTLPR genotipi ile OKB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, alt grup analizleri, bazı klinik ve demografik faktörlere göre farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Özellikle aile temelli çalışmalar ile, çocuk

örneklemleri ve Kafkas kökenli bireyler arasında L allelinin OKB ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, 5-HTTLPR polimorfizminin OKB'ye yatkınlık açısından genetik katkısının, yaş, etnik köken ve çalışma tasarımı gibi değişkenlere bağlı olarak farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Araştırmacılar, bireysel hasta verilerine dayalı, yaş, cinsiyet ve eş tanı gibi faktörleri dikkate alan ileri düzey analizlerin gerekliliğini vurgulamaktadır. Ayrıca, bu çalışma triallelik model göz önüne alınmadan yapılmıştır. Bu durum çalışma geçerliliğini kısıtlayan bir faktördür.

da Rocha ve diğ. (2009) tarafından Brezilya'da yapılan bir çalışmada, 115 sağlıklı birey ve kendilerini Kafkas kökenli olarak tanımlayan 92 OKB hastası karşılaştırılmıştır. 5-HTTLPR polimorfizmine ait S ve LG allelleri, benzer işlevsel özellikler taşıdığı için birlikte değerlendirilmiş ve LA allelinin OKB ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna karşın, genotip dağılımlarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Elde edilen sonuçlar, LA allelinin OKB ile ilişkili olduğunu gösteren önceki çalışmaları desteklemektedir ve bu ilişkinin özellikle Kafkas kökenli bireylerde daha belirgin olabileceği düşünülmektedir. Ancak çalışmada etnik kökenin yalnızca kişilerin kendi beyanlarına göre belirlenmiş olması, genetik kökeni tam olarak yansıtmayabileceğinden, sonuçların tüm topluma genellenmesini sınırlayabilir.

Walitza ve diğ. (2014) tarafından yürütülen çalışmada, erken başlangıçlı OKB tanısı almış 103 çocuktan ve her iki biyolojik ebeveynden oluşan üçlü aile grupları kullanılarak, *SLC6A4*'nın 5-HTTLPR polimorfizmi incelenmiştir. Bu çalışmada, yüksek ekspresyon özelliğine sahip LA allelinin, OKB tanılı çocuklara anlamlı düzeyde fazla aktarıldığı gösterilmiştir. Bu bulgu, LA allelinin erken yaşta başlayan OKB için bir genetik risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, çalışmadaki veriler daha önce yapılmış benzer araştırmalarla birleştirilerek gerçekleştirilen meta-analize dahil edilmiş ve LA allelinin OKB ile olan ilişkisi bir kez daha doğrulanmıştır.

Taylor (2016) tarafından yürütülen ve 290 çalışmadan elde edilen toplam 47.358 OKB vakası ile 68.942 sağlıklı kontrolü kapsayan kapsamlı bir meta-analizde, 5-HTTLPR, HTR2A (rs6311/rs6313) ve *COMT* (rs4680) polimorfizmlerinin OKB ile olan ilişkisi sistematik olarak incelenmiştir. Bulgular, 5-HTTLPR'nin La alleli için OKB ile anlamlı bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. *COMT* Met alleli, yalnızca erkek OKB hastalarında anlamlı bulunmuş, kadınlarda ise bu ilişki gözlenmemiştir. Diğer yandan, bu genetik varyantlar, depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk, panik bozukluk veya madde kullanım bozuklukları gibi diğer psikiyatrik hastalıklarda benzer bir ilişki göstermemiştir. Sonuçlar, çalışmaya dahil edilen

farklı etnik köken (Asyalı/Kafkasyalı), çalışma tasarımı (vaka-kontrol veya aile temelli) ve tanı sistemleri arasında anlamlı bir fark olmadığını da göstermiştir. Bu yönüyle çalışma, söz konusu genetik varyantların OKB'ye özgül olabileceğini ve bu bozukluğun genetik altyapısının diğer psikiyatrik rahatsızlıklardan ayırt edilebileceğini ileri sürmektedir.

Grünblatt ve diğ. (2018), *SLC6A4* ile OKB arasındaki ilişkiyi hem genetik hem epigenetik düzeyde değerlendiren bir çalışma gerçekleştirmiştir. Araştırmada 186 çocukluk başlangıçlı OKB hastası, 152 sağlıklı kontrol ve 164 çocuk-ebeveyn üçlüsünden oluşan örneklem kullanılmıştır. Genetik analizde, 5-HTTLPR + rs25531 polimorfizminin yüksek ekspresyonlu LA alleli üzerine odaklanılmış ve bu allelin OKB ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Meta-analiz sonucunda LA alleline sahip bireylerde OKB riskinin yaklaşık %21 arttığı saptanmıştır. Bu ilişki, yalnızca erken başlangıçlı OKB alt grubunda incelendiğinde de anlamlılığını korumuştur. Çalışmanın hem vaka-kontrol hem TDT analizlerinde, LA allelinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla aktarıldığı belirlenmiştir. Örneğin, TDT analizinde LA allelinin iletimi ile ilgili olarak 55 aktarılma ve 73 aktarılmama vakası kaydedilmiş, bu da eğilimsel olarak LA allelinin çocuklara daha sık aktarıldığını göstermiştir. Bu sayısal veriler, LA allelinin taşıdığı yüksek transkripsiyonel aktivitenin genetik düzeyde OKB gelişiminde rol oynayabileceğine dair güçlü ve nesnel bir kanıt sunmaktadır. Ancak diğer varyantların etkisiz bulunması, *SLC6A4* geninin yalnızca belirli bölgelerinin hastalıkla ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

2.3.2.2. Katekol-O-metiltransferaz Geni (*COMT*) rs4680 (Val158Met) Polimorfizmi

Katekol-O-metiltransferaz (COMT) enzimi, katekolaminlerin (dopamin, epinefrin ve norepinefrin) yıkımında görev alan bir enzimdir. Bu enzim, S-adenozilmetiyoninden bir metil grubunu katekolaminlerin yapısına katıp katekolaminlerin O-metilasyonunu katalizleyerek bu nörotransmitterlerin metabolik yıkımına öncülük eder (Brahe ve diğ., 1986; Rujescu ve diğ., 2003).

COMT enzimi, iki allel bulunduran ve otozomal lokus tarafından kontrol edilen *COMT* geni tarafından kodlanır. Bu gen, kromozom 22'nin q11 bandında yer alır (Montag ve diğ., 2012). Enzim aktivitesi, *COMT* genindeki polimorfizmlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. *COMT* geninin 158. kodonunda bir tek nükleotid polimorfizmi (SNP; single nucleotid polymorphism) ile guanin (G) yerine adenin (A) gelmesi, valin (Val) ile metiyonin (Met) aminoasitlerinin yer değiştirmesiyle sonuçlanır (Rujescu ve diğ., 2003).

COMT Val158Met polimorfizmi, enzim aktivitesini etkiler ve dolayısıyla beynin prefrontal korteks ve hipokampüs gibi bölgelerindeki dopamin seviyeleri değişir. Val158 alleline sahip bireylerde artmış COMT enzimi aktivitesi ve düşük prefrontal dopamin seviyeleri görülürken, Met158 alleline sahip olanlarda ise, azalmış enzim aktivitesi ve yüksek dopamin seviyeleri gözlenir (Stein ve diğ., 2006).

İnsan davranışı kompleks bir arka plana dayanır. Genetik yapı ve çevresel faktörlerin etkisiyle şekillenir. Frontolimbik devrelerin insan bilinç, duygu ve davranışlarını regüle etmede rol oynadığı bilinen bir gerçektir. Frontolimbik devreler ise çeşitli genler ve dopamin, serotonin gibi nörotransmitterler tarafından kontrol edilir. Dolayısıyla, gen varyantlarının nöronal devrelerdeki etkinliği değiştirebileceğine ve bunun sonucunda belirli bilişsel-duygusal olguları etkileyebileceğine dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (Stein ve diğ., 2006).

Benzer şekilde *COMT* Val158Met polimorfizminin, prefrontal bölgede stres gibi sinaptik dopamin miktarlarını etkileyerek dopamin salınımının arttığı şartlarda birey performansını belirlediği düşünülmektedir. Dan J. Stein ve diğ., *COMT* gen varyasyonlarının etkilerini araştırdığı çalışmada Val158 taşıyıcılarını warrior (savaşcı), Met158 taşıyıcılarını ise worrier (endişeci) olarak tanımlamıştır. Val158 taşıyıcılarının tehditlere karşı daha dayanıklı ancak bilişsel görevlerde daha zayıf olduğunu, Met158 taşıyıcılarının ise kaygılı ve hassas bir karaktere sahip olduğunu ancak dikkat ve hafıza gerektiren durumlarda daha başarılı olduğunu belirtmiştir (Stein ve diğ., 2006).

Ayrıca, *COMT* genindeki polimorfizmin agresif ve şiddete eğilimli davranışlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Metiyonin alleli taşıyıcılarında COMT enzim aktivitesinin azalmasına bağlı olarak sinaptik aralıkta katekolaminlerin seviyesinin yükselmesine yol açarak şiddet ve saldırganlığa yatkınlığın arttığı belirtilmektedir (Asadi ve Golozar, 2022).

OKB'de Val158Met Polimorfizmi Rolünü İnceleyen Araştırmalar:

Erdal ve diğ. (2003), Türkiye'de gerçekleştirdikleri, 59 OKB hastası ve 114 sağlıklı kontrolü içeren vaka-kontrol çalışmasında, *COMT* genindeki rs4680 (Val158Met) polimorfizmi ile OKB arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışmada, *COMT* genotiplerinin OKB hastaları ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark göstermediği bildirilmiştir. Ayrıca, cinsiyete göre alt gruplar arasında ve aile öyküsü olan hastalar ile olmayanlar arasında *COMT* genotiplerinin dağılımında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, Met158 allelini taşıyan bireylerin (Val/Met veya Met/Met genotipine sahip olanların) Y-BOCS içgörü

puanlarının Val/Val genotipine sahip bireylere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek (semptom şiddeti daha yüksek) olduğu görülmüştür. Bu durum, Met158 allelinin dopamin yıkım hızını azaltarak dopaminerjik aktiviteyi artırabileceği ve bunun da içgörü düzeyini olumsuz etkileyebileceği yönünde bir biyolojik açıklama ile yorumlanmıştır. Buna rağmen araştırmacılar, *COMT* polimorfizminin OKB'ye doğrudan genetik yatkınlık oluşturduğunu destekleyecek yeterli kanıt bulunmadığını, ancak bu varyantın içgörü gibi bazı klinik belirleyicilerle ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmanın vaka-kontrol tasarımı ve örneklem büyüklüğü göz önüne alındığında, bu sonuçların daha geniş örneklemlerde ve aile temelli tasarımlarla doğrulanması gerektiği vurgulanmıştır.

Pooley ve diğ. (2007), OKB ile *COMT* geninin Met158 varyantı arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, hem yeni bir vaka-kontrol araştırması hem de önceki çalışmaların dahil edildiği bir meta-analiz gerçekleştirmiştir. Vaka-kontrol aşamasında 87 OKB hastası (30 erkek, 57 kadın) ile 327 sağlıklı bireyin genotip dağılımları karşılaştırılmıştır. Genel örneklemde *COMT* Met158 alleli ile OKB arasında sadece sınırda anlamlılık düzeyinde bir ilişki gözlenmiş olsa da, erkek hastalar özelinde yapılan analizde bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kadınlarda ise benzer bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulguya dayanarak araştırmacılar, toplamda 606 OKB hastası ve 1.302 sağlıklı kontrolü içeren 8 çalışmayı birleştirdikleri bir meta-analiz gerçekleştirmiştir. Meta analizde *COMT* Met158 alleli ile OKB arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Cinsiyet bazlı alt analizlerde, erkeklerde *COMT* Met158 allelinin OKB riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır, ancak kadınlarda anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Çalışma, *COMT*'un Met158 varyantının, özellikle erkeklerde OKB'ye genetik yatkınlık oluşturabileceğini göstermektedir. Araştırmacılar, artmış dopamin düzeyinin özellikle kortikal bölgelerde bilişsel esnekliği azaltarak, obsesif düşünce kalıplarının sürdürülmesine sebep olabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca, *COMT* gen ekspresyonunun östrojen gibi hormonlardan etkilenmesi, cinsiyete bağlı bu farkların biyolojik temelini oluşturabilir.

Tükel ve diğ. (2013), *COMT* Val158Met polimorfizmi ile OKB'de yürütücü işlevler arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmaya 101 OKB hastası ve 100 sağlıklı kontrol katılmıştır. Genotip dağılımı açısından OKB ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak yürütücü işlevlere ilişkin nöropsikolojik testlerde, Met alleli taşıyıcısı OKB hastaları, özellikle set değiştirme (TMT B–A; The Trail-Making Test, Part A and Part B) ve sözel akıcılık testlerinde her iki kontrol grubuna kıyasla daha düşük performans göstermiştir. Bu bulgular, *COMT* Met alelinin prefrontal kortekste dopamin düzeyini

artırarak, OKB hastalarında işlevsel bozulmaya yol açabileceğini göstermektedir. Buna göre, *COMT* Val158Met polimorfizmi OKB gelişiminde doğrudan risk faktörü olmasa da, bilişsel işlevler üzerinde etkili olabilir.

Kumar ve Rai'nin (2019) gerçekleştirdiği 14 çalışmayı kapsayan meta-analizde (1.435 OKB hastası ve 2.753 kontrol) Val158Met polimorfizmi ile OKB riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler rapor edilmiştir. Özellikle Met/Met genotipi taşıyan bireylerde OKB riskinin arttığı görülmüştür. Alt grup analizlerinde bu ilişki erkek katılımcılarda daha güçlü ve etki büyüklüğü anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak kadın katılımcılarda böyle bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, etnik gruplar bazında yapılan analizlerde de bu varyantın OKB ile olan ilişkisi Kafkas kökenli bireylerde anlamlı bulunurken, Asya kökenli bireylerde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

2.3.3. Oksidatif Stres ve Nöronal Bütünlük Biyobelirteçleri

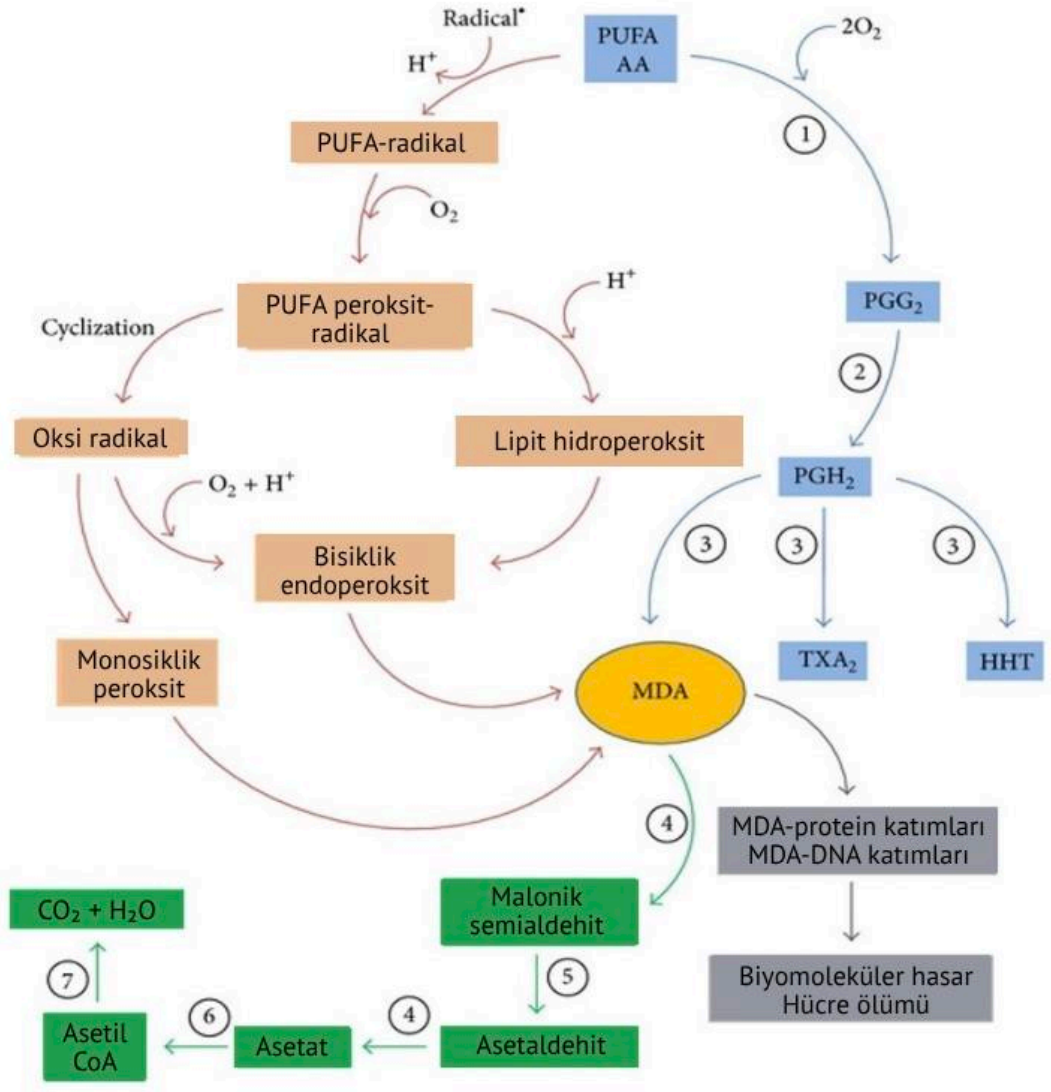
2.3.3.1. Malondialdehit (MDA)

Malondialdehit, çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) peroksidasyonu sırasında oluşan oldukça reaktif toksik bir yan ürün olup doku ve hücrelerdeki oksidatif hasarın bir göstergesidir (Singh ve diğ., 2014; Mas-Bargues ve diğ., 2021). Bu molekülün DNA ve proteinlerle etkileşimi çoğunlukla olası mutajenik ve karsinojenik olarak nitelendirildiğinden yalnızca lipid peroksidasyonunun bir göstergesinden daha fazlası olarak düşünülmelidir (Marnett, 1999; Del Rio ve diğ., 2005).

Vücudun normal işleyişi sırasında süperoksit, hidroksil, hidrojen peroksit ve peroksinitrit gibi serbest radikaller meydana gelir. Normal koşullarda serbest radikal seviyeleri, vücutta bulunan askorbik asit (C vitamini), α-tokoferol (E vitamini) ve glutatyon gibi antioksidanlar tarafından dengede tutulur. Ancak serbest radikallerin aşırı artması veya antioksidan mekanizmalarının yetersiz kalması sebebiyle bu dengenin bozulması sonucu görülen oksidatif hasarın hücre ölümüne sebebiyet verdiği ve çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Serbest radikaller lipid, protein ve DNA ile reaksiyona girerek bu yapılarda bozulma yaratarak hücre ölümüne yol açar (Dib ve diğ., 2002).

PUFA'lar iki veya daha fazla çift bağ içerip molekülün metil içeren ucunu baz alarak son çift bağın konumuna göre omega-3 veya omega-6 yağ asitleri olmak üzere sınıflandırılır. MDA, çoğunlukla omega-6 yağ asiti olan araşidonik asit (AA) ve daha uzun karbon zincirine

sahip olan doksazahekzanoik asit gibi PUFA'lardan enzimatik veya non-enzimatik yollarla oksidatif bozunma sonucu elde edilir (Esterbauer ve diğ., 1991; Ayala ve diğ., 2014). MDA, tromboksan A_2 ve 12-l-hidroksi-5,8,10-heptadekatrienoik asit (HHT) sentezi esnasında enzimatik süreçlerin yan ürünü olarak veya lipid peroksidasyonu sırasında üretilen bisiklik endoperoksit ve monosiklik peroksitler tarafından non-enzimatik yöntemler sonucu açığa çıkar (Ayala ve diğ., 2014). MDA sentezi ve metabolizması Şekil 2.8'de gösterilmiştir.



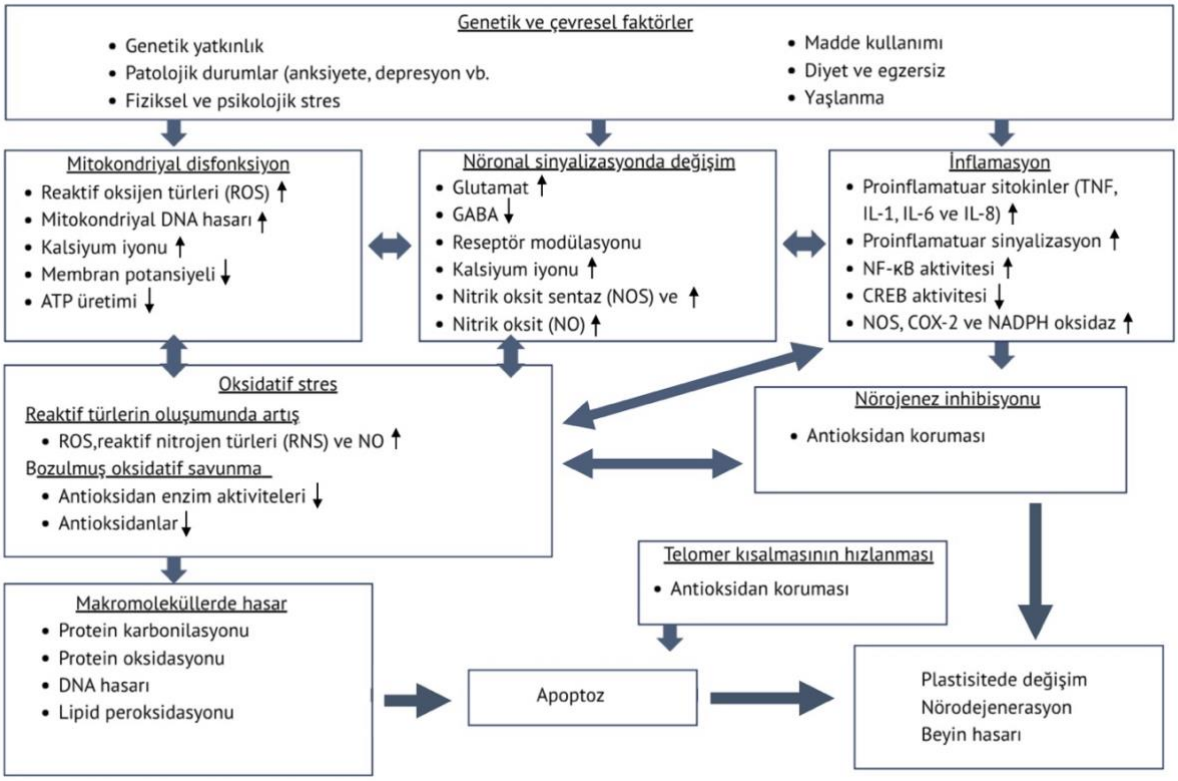
Şekil 2.8 MDA oluşumu ve metabolizması (Ayala ve diğ., 2014).

MDA, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan yan ürünlerden olup serum plazması, saliva veya dokulardaki MDA seviyeleri lipid peroksidasyonunun ve dolayısıyla oksidatif stresin

önemli biyobelirteçlerindendir. Bunun yanısıra MDA, DNA'daki deoksiguanozinle kovalent bağ yaparak M1G (pirimido[1,2- a]purin-10(3H)-on) adlı DNA adüktünü oluşturur. M1G, mutajenik olup baz çifti değişimlerine, özellikle G-T, C-T, ve A-G mutasyonlarına sebep olur. Bu da, MDA'nın yalnızca oksidatif stresin biyobelirteci değil aynı zamanda genetik hasar oluşumunda bir aracı olduğunu gösterir (Marnett, 1999).

MDA, diğerlerine kıyasla kolay ölçülebilir olmasından ötürü analitik olarak en yaygın kullanılan oksidatif stres biyobelirtecidir. Hücre organelleri, *in vitro* hücre kültürleri, hücre sıvıları ve dokularından alınan örneklerde ölçülebilir (Mas-Bargues ve diğ., 2021).

Oksidatif stresin beyinde birtakım hasarlara yol açtığı bilinmektedir (Şekil 2.9). Bunlardan bazıları lipid, protein ve nükleik asitlerin peroksidasyonunun yarattığı hasarlar, membran bütünlüğünün bozulması, doğal nöronal apoptozdaki değişiklikler, hücresel yaşlanma ve nöroprogresyonun hızlanmasıdır (Hassan ve diğ., 2014). Yapılan çalışmalar oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı özellikle savunmasız olan beyinde kan-beyin bariyerinde bozulmalar, bozulmuş nöral büyüme paternleri ve morfolojik değişikliklerin görüldüğünü ve bu durumun stresle bağlantılı mental hastalıklara sebep olabileceğini göstermektedir (Mohammadi ve diğ., 2021).



Şekil 2.9 Oksidatif stres kaynaklı nöronal hasarın teorik mekanizmaları (Baratzadeh ve diğ., 2021).

Klinik ortamlarda oksidatif stres düzeyini belirlemek amacıyla en sık kullanılan yöntemlerden biri, MDA ölçümüdür. Bu ölçüm genellikle tiyobarbitürik asit reaktifiyle gerçekleştirilen TBARS testiyle yapılmaktadır (Ayala ve diğ., 2014). OKB hastalarını inceleyen bazı çalışmalarda, bu bireylerin serum MDA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiş; bu da oksidatif stres düzeyinin arttığını ve buna bağlı hücresel hasarın meydana geldiğini göstermektedir.

OKB'de MDA Rolünü İnceleyen Araştırmalar:

Ersan ve diğ. (2006) tarafından yapılan çalışmada, OKB hastalarında oksidatif stres seviyesi, eritrosit MDA, plazma C vitamini ve E vitamini düzeyi ölçümü aracılığıyla değerlendirilmiştir. En az bir aydır ilaç kullanmayan 30 OKB hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrolden elde edilen veriler, OKB grubunda MDA düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğunu, E vitamini düzeyinin ise belirgin bir şekilde düşük olduğunu göstermiştir. C vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Ayrıca, MDA ve E vitamini arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum serbest radikal üretiminin artışı ile birlikte antioksidan savunma sisteminin zayıfladığını göstermektedir. Bulgular, OKB'nin patofizyolojisinde lipid peroksidasyonu ve serbest radikal dengesizliğinin rol oynayabileceğini göstermektedir.

Chakraborty ve diğ. (2009)'nin gerçekleştirdiği çalışmada, OKB hastalarında lipid peroksidasyonunun biyobelirteçlerinden biri olan serum tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS; thiobarbituric acid reactive substances) düzeyleri ve OKB semptom şiddeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. DSM-IV kriterlerine göre tanı almış, ilaç kullanmayan 39 OKB hastası ile 33 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Serum TBARS düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, OKB semptom şiddetini ölçen Y-BOCS ile TBARS düzeyleri arasında güçlü ve anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Ozdemir ve diğ. (2009), OKB hastalarında oksidatif stresin biyobelirteçleri olan MDA, serum selenyum düzeyleri ve çeşitli antioksidan enzim aktiviteleri [glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) seviyeleri] incelemiştir. DSM-IV tanı kriterlerine göre belirlenen ve en az bir aydır ilaç kullanmayan 28 OKB hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 28 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı çalışmada, hasta grubunda plazma MDA düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek, GSH-Px, CAT ve selenyum düzeylerinin ise anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir.

Kar ve Choudhury'nin (2016) yaptığı derleme çalışması, OKB'de oksidatif stresin rolünü ve ilgili biyobelirteçleri incelemektedir. Literatür taramasına dayalı olarak sunulan 11 orijinal çalışmada, OKB hastalarında MDA, TBARS, SOD, GSH-Px ve CAT gibi oksidatif stres göstergelerinin düzeylerinin anlamlı biçimde değiştiği (genellikle MDA ve SOD artışı, GSH-Px ve CAT azalışı) ve bu değişimlerin hastalık şiddetiyle korele olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, serotonin metabolizmasını etkileyen indolamin 2,3-dioksijenaz enzimi, glutamat ile ilişkili mitokondriyal kalsiyum yüklenmesi, nitrik oksit düzeyleri ve total antioksidan kapasite gibi parametrelerin de OKB patofizyolojisinde etkili olabileceği belirtilmiştir. Çalışma, SSRI tedavisinin yalnızca serotonerjik yolları değil, aynı zamanda oksidatif dengeyi de olumlu yönde etkilediğine dair bulgulara yer vererek, antioksidan tedavi stratejilerinin OKB yönetiminde tamamlayıcı bir rol üstlenebileceğini ileri sürmektedir. Bu bağlamda hem farmakolojik hem de egzersiz, yoga gibi nonfarmakolojik müdahalelerin oksidatif stresin azaltılmasına katkısı vurgulanmıştır.

Mohammadi ve diğ. (2021)'nin, gerçekleştirdiği sistematik derleme ve meta-analiz çalışması, OKB tanısı almış bireylerde serum ve plazma MDA düzeylerini sağlıklı bireylerle karşılaştırmış ve oksidatif stresin OKB patofizyolojisindeki rolünü ortaya koymayı amaçlamıştır. Meta analize toplamda 9 çalışma (367 OKB hastası, 337 kontrol) dahil edilmiş ve MDA düzeylerinin OKB hastalarında anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgunun, alt grup analizlerinde de tutarlı şekilde devam ettiği gözlemlenmiştir. Yüksek MDA düzeyleri, lipid peroksidasyonunun arttığını ve böylece serbest radikal kaynaklı hücresel hasarın arttığını göstermektedir. Çalışmada ayrıca, daha önce yapılan meta-analizlerin (ör. Maia ve diğ., 2019) metodolojik sınırlılıkları (örneğin, farklı birimlerdeki verilerin tek analizde toplanması ve bazı çalışmaların dışlanması) eleştirilmiş ve bu eksiklikler verilerin güncellenmesi ile giderilmiştir. MDA'nın oksidatif stresin güvenilir bir biyobelirteci olduğu ve OKB'de nöronal hasara, nöroinflamasyona ve nörotransmitter sistemlerinde dengesizliğe sebep olabileceği vurgulanmıştır. Bu bağlamda, MDA gibi belirteçlerin hem tanısal hem de prognostik açıdan potansiyel taşıdığı, ayrıca oksidatif stresin hedeflendiği tedavi stratejileri (örneğin N-asetilsistein) açısından önemli bir araştırma alanı oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

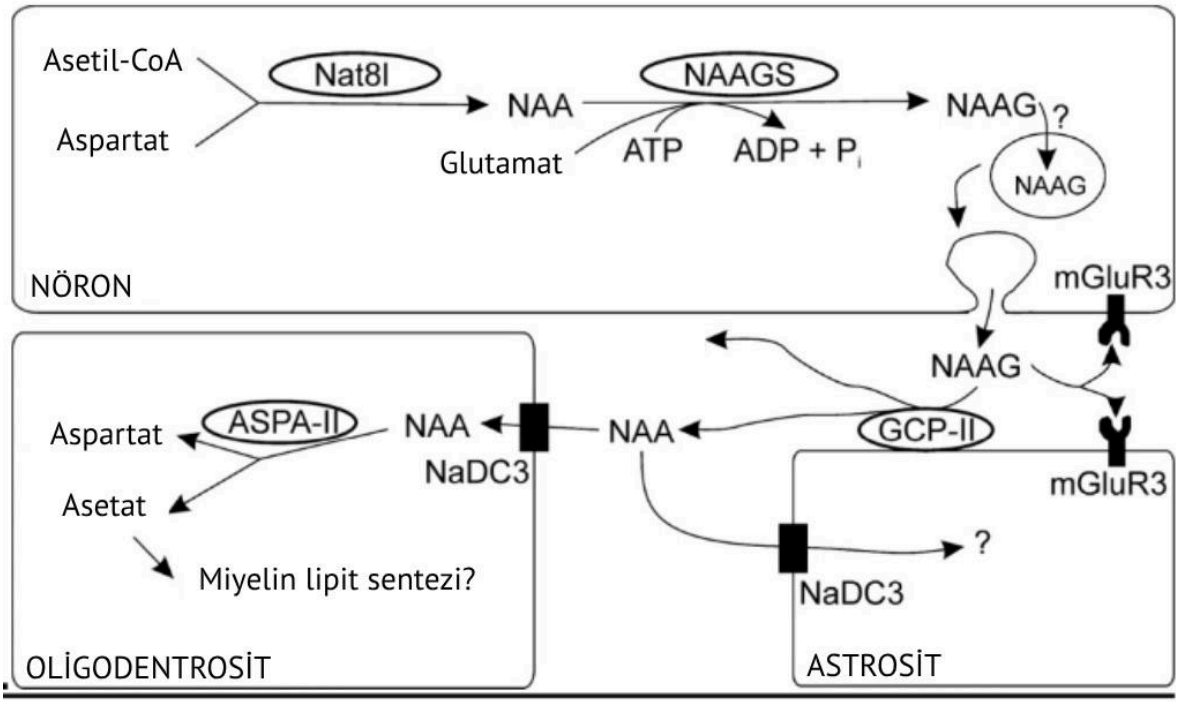
2.3.3.2. N-Asetil Aspartat (NAA)

N-Asetil aspartat (NAA) SSS'nde glutamattan sonra en yoğun bulunan, seviyesi 10 mM ve üstüne ulaşabilen bir aminoasittir (Simmons ve diğ., 1991; Moffett ve diğ., 2007). Bu

molekülün nörobilim topluluğunun dikkatini çekmesi nadir görülen ve ölümcül izleyen bir kalıtsal hastalık olan Canavan hastalığı ile olan ilişkisinin keşfedilmesi ile olmuştur. Ayrıca, MRS'de, NAA proton sinyallerinin güçlü bir şekilde gözlemlenebilir, bu durum NAA'yı beyin MRS çalışmalarında en güvenilir biyobelirteçlerden biri haline getirir (Moffett ve diğ., 2007).

Canavan hastalığında, *ASPA* geninde meydana gelen mutasyon sonucu aspartoasilaz (ASPA) enzimininin sentezlenememesinden dolayı beyinde NAA birikimi gözlenir. Beyinde NAA birikimi miyelinizasyon bozukluğuna yol açar ve ak maddenin kaybıyla sonuçlanır. Bu durum hatalı sinyal iletimine neden olur. Genellikle üç aylıkken letarji, düşük görme koordinasyonu, nöbetler, zayıf baş kontrolü gibi semptomlarla ilk belirtilerini verip altıncı aya kadar nörolojik gerileme belirgin hale gelir. Semptomatik bebeklerde idrarda artmış NAA seviyeleri ve deri fibroblastlarında yetersiz aspartosilaz aktivitesi ile tanı konur (Bokhari ve diğ., 2025). Canavan hastalığında görülen NAA birikimine zıt olarak Huntingon hastalığı, ALS, Alzheimer hastalığı, travmatik beyin yaralanmaları, iskemik yaralanmalar, MS, HIV ve şizofreni gibi hastalıklarda NAA seviyelerinde düşüş gözlenmiştir (Rael ve diğ., 2004).

NAA çoğunlukla nöron mitokondrisinde asetil-CoA ve aspartattan N-Asetiltransferaz 8 (NAT8) enzimi aracılığıyla sentezlenir. Glutamat ile NAAGS enzimi vasıtasıyla ATP bağımlı bir tepkime gerçekleştirip NAAG oluşturur. Nöronlarda NAA seviyesi beynin ekstranöronal bölgelerine göre yaklaşık 100 kat daha fazladır ve bu nöronlardan ekstranöronal bölgeye büyük çapta bir NAA akışıyla sonuçlanır. Nöron dışına taşınan NAAG burada tekrar NAA ve glutamata parçalanır. Sodyum-bağımlı dikarboksilat taşıyıcı (NaDC3) aracılığıyla oligodentrositlere alınan NAA burada ASPA tarafından aspartat ve miyelin lipid sentezinde bir asetil donörü olarak kullanılan asetata ayrıştırılır (Şekil 2.10) (Rael ve diğ., 2004; Arun ve diğ., 2009; Zand, 2013).



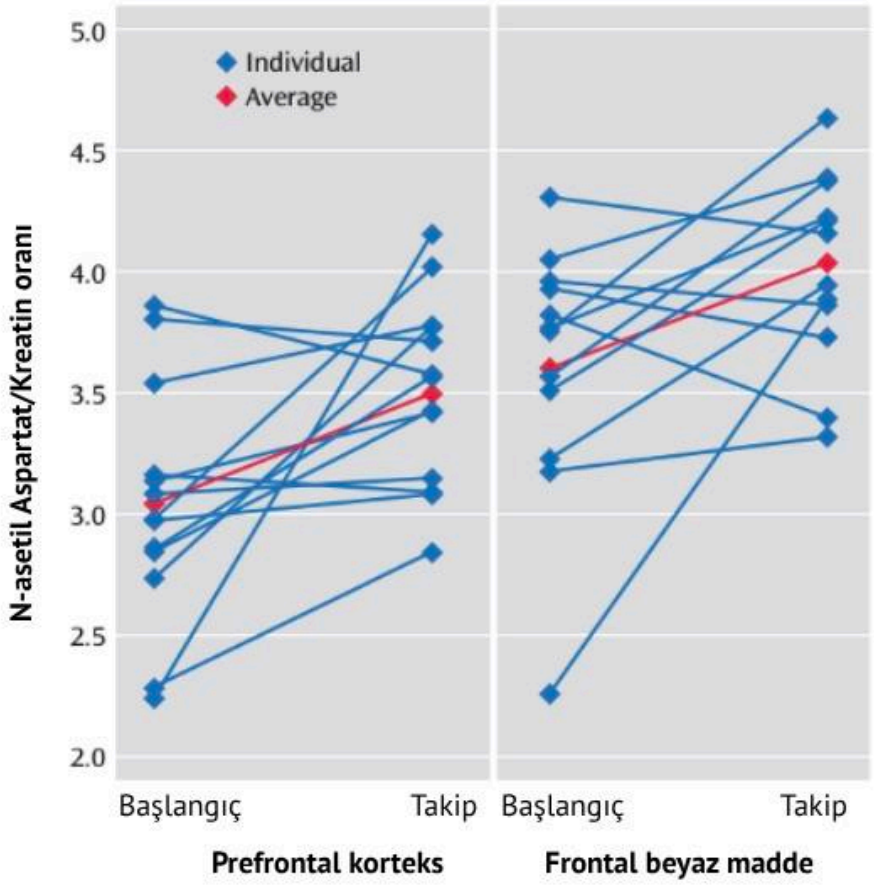
Şekil 2.10 N-Asetil aspartat metabolizması (Zand, 2013).

Yapılan çalışmalarda SSS'de NAA'nın rolüne dair dört ana hipotez ileri sürülmüştür. Bunlardan ilkine göre NAA nöronlarda sıvı dengesinin korunmasına yardımcı olan bir ozmolit görevi görür. Bir diğeri, NAA'nın NAAG için bir öncü olup glutamat döngüsü ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Ayrıca, NAA'ın oligodentrisitlerde miyelinler için lipid sentezi bakımından önemli bir asetat kaynağı olduğu bildirilmiştir. Son olarak mitokondriyal metabolizma ile alakalı olduğu belirtilmiştir (Moffett ve diğ., 2007).

OKB'de NAA'nın Rolünü İnceleyen Araştırmalar:

Ebert ve diğ. (1997), 12 OKB hastası ve 6 sağlıklı kontrolün beyin NAA seviyelerini görüntülemiş, OKB hastalarının ACC ve sağ striatum bölgelerinde NAA seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, NAA seviyelerinin hastalık şiddetiyle negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Bu çalışmada azalmış NAA düzeylerinin OKB'de nöron kaybı ve beyin dokusunda hasar ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Jang ve diğ. (2006) çalışmalarında, ilaç tedavisi görmeyen 13 OKB hastası ile 13 sağlıklı kontrolün beyin NAA düzeylerini karşılaştırmış ve OKB hastalarında NAA düzeylerinin ACC, prefrontal korteks ve frontal beyaz maddede düşük olduğunu gözlemlemiştir. Daha sonra hasta grubuna 12 haftalık SSRI (sitalopram) tedavisi uygulanmış ve bu bölgelerdeki NAA seviyelerinde yükselme görülmüştür (Şekil 2.11).



Şekil 2.11 Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) hastalarında sitalopram tedavisinden önce ve 12 haftalık tedavi sonrasında prefrontal korteks ve frontal beyaz maddede N-asetilaspartat/kreatin oranları (Jang ve diğ., 2006).

Whiteside ve diğ. (2012)'nin, çalışmasında, çocuk ve ergen OKB hastalarının kaudat çekirdeki ve ACC bölgelerinde NAA düzeyleri incelenmiştir. Çalışmada, ilaç kullanmayan OKB hastalarının kaudat çekirdeklerinde NAA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.

Aoki ve diğ. (2012), OKB hastalarında NAA düzeylerinin incelendiği çalışmaları kapsayan bir meta analiz gerçekleştirmiştir. Bu meta analizde, 17 çalışmadan toplam 225 OKB hastası ve 233 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş, OKB hastalarında frontal kortekste NAA düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı ve bu durumun semptom şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Buna karşın bazal gangliyon ve talamusta anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

O'Neill ve diğ. (2013), çalışmalarında OKB hastalarında ACC'de CBT öncesi ve sonrası NAA ve glutamat+glutamin (Glx) seviyeleri incelenmiştir. Çalışmada, OKB hastalarının tedavi öncesi sağ ACC'de NAA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı

derecede düşük olduğu, ancak dört haftalık CBT sonrasında bu bölgede NAA düzeylerinde anlamlı bir artış gözlendiği raporlanmıştır. Ayrıca, tedavi öncesi sağ ACC NAA düzeylerinin, CBT sonrası OKB semptomlarındaki azalma ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgular, sağ ACC'deki NAA düzeylerinin tedaviye yanıtı öngörebilecek potansiyel bir biyobelirteç olabileceği vurgulamaktadır. Çalışma, CBT'nin yalnızca OKB semptomlarında iyileşme sağlamadığını, aynı zamanda singulat kortekste nöral metabolit miktarlarını da etkileyebileceğini ortaya koymaktadır.

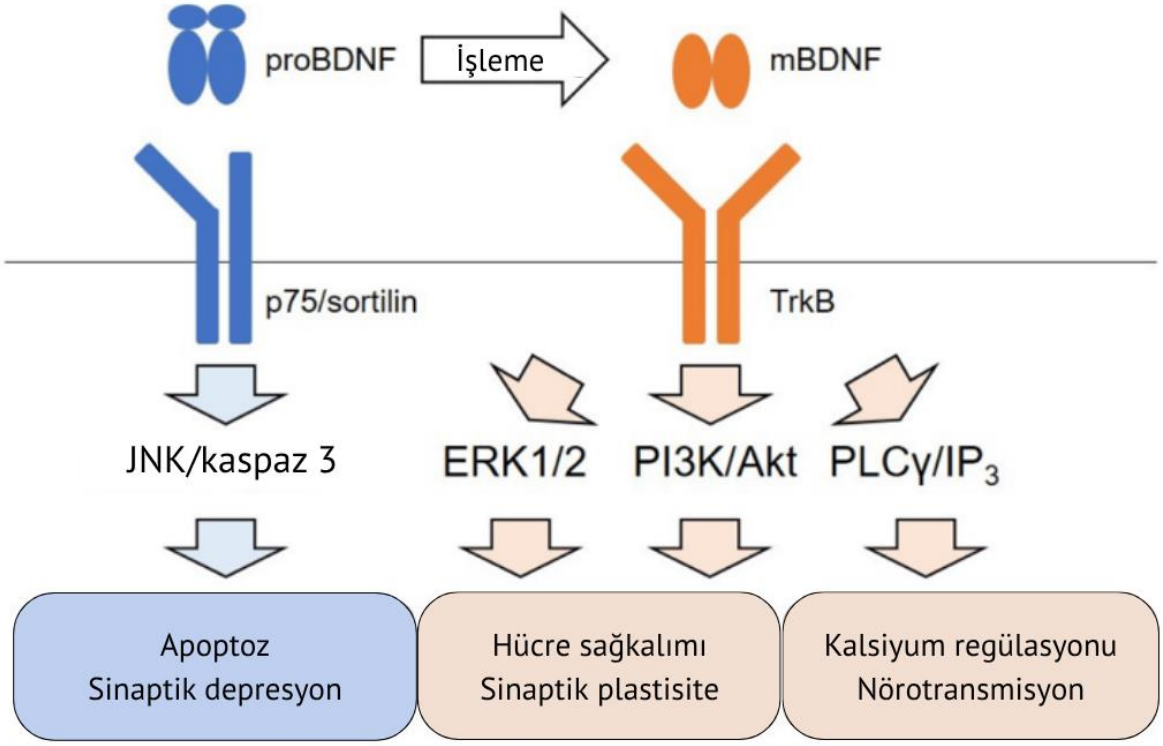
Gnanavel ve diğ. (2014)'nin yaptığı çalışmada, OKB hastalarında, birinci derece sağlıklı akrabalarında ve sağlıklı kontrollerde, kaudat çekirdek, ACC ve medial talamus bölgelerindeki nörokimyasal düzeyler karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, kaudat çekirdek ve ACC'de toplam NAA düzeylerinin OKB hastalarında anlamlı derecede düşük, buna karşın kolin, miyoinositol ve Glx düzeylerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bu farklılıklar, akraba grubunda da sağlıklı kontrollere göre benzer şekilde, ancak daha hafif düzeyde saptanmıştır. Medial talamusta ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, kaudat çekirdekteki NAA düzeyleri ile hastalık şiddeti (Y-BOCS skoru) arasında negatif korelasyon, kolin, miyoinositol ve Glx düzeyleri ile ise pozitif korelasyon saptanmıştır.

Kosová ve diğ. (2023) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, OKB hastalarında pgACC'de NAA düzeyleri incelenmiştir. Çalışmada, 28 OKB hastası ve 28 yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, OKB grubunda NAA düzeylerinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir (OKB: 11.69 ± 1.22 mM; Kontrol: 12.37 ± 1.30 mM). Ayrıca, NAA düzeyleri ile hastalık şiddeti, yaş, hastalık süresi veya ilaç kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

2.3.3.3. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), merkezi sinir sisteminde bulunan nörotrofin ailesinden bir büyüme faktörüdür (Noble ve diğ., 2011). Son zamanlarda BDNF eksikliğinin nörodejeneretif hastalıklar ve psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadığına dair artan kanıtların araştırmacıların dikkatini çekmesiyle hakkında en fazla çalışma yapılan nörotrofindir (Adachi, 2014).

Endoplazmik retikulumda, bir prekürsör protein olan proBDNF matriks metalloproteinaz-7 (MMP-7) ve plazmin gibi proteazlar tarafından proteolitik parçalanmaya uğrayarak ya kesilmiş bir form oluşturur ya da olgun BDNF (mBDNF) formunu oluşturur. Kısa zaman önceye kadar sadece olgun BDNF'nin aktif olup proBDNF'nin inaktif olduğu düşünülse de yapılan son çalışmalar iki proteinin farklı reseptörlere bağlanarak zıt etkiler yarattığını göstermektedir. mBDNF; TrkB reseptörüne bağlanarak hücre yaşamını desteklerken, proBDNF ile p75 reseptörü arasındaki etkileşim apoptozu tetikleyerek hücre ölümüne sebep olur (Şekil 2.12). Ayrıca, hipokampüste mBDNF dendritik diken oluşumunu artırırken proBDNF var olan dendritik dikenleri azaltır (Carlino ve diğ., 2012).



Şekil 2.12 BDNF sinyalizasyonu (Numakawa ve Odaka, 2021)

BDNF'nin sinir sistemi üzerine çeşitli etkileri vardır. Nörojenezi destekleyerek yeni nöron oluşumu, gelişmesi ve canlı kalmasını sağlar. Beyin hasarı durumlarında apoptozu önler. Nöronlar arasındaki sinaptik bağlantıların güçlenmesine yardımcı olur ve sinaptik plastisiteyi destekler. Glukoz metabolizmasını düzenler. Kardiyovasküler sağlık üzerine olumlu etkileri vardır. Nörodejeneratif hastalıkların oluşmasını ve ilerlemesini önler.

Bağışıklık sistemini düzenler ve astım gibi inflamatuar durumlarda rol oynar. Ayrıca, BDNF bilişsel süreçler ve duygudurum düzenlemesi için son derece önemlidir. BDNF seviyelerinde gözlenen egzersize bağlı artış, depresyon semptomlarında belirgin azalma ile ilişkilendirilmiştir (Bathina and Das, 2015).

BDNF, hipokampüste sinaptik bağlantıların esnekliğini ve uzun süreli potansiyasyonunu (LTP; long time potentiation) düzenlemede rol oynayan bir faktördür. BDNF seviyelerindeki azalmanın, öğrenme ve hafıza süreçlerinde dengesizliklere sebep olduğu belirtilmiştir. Özellikle geçmiş deneyimlere bağlı kaygı yaratan uyaranların zararsız olduğunu kontrollü bir şekilde öğretilmesini hedefleyen deneysel çalışmalarda, BDNF seviyeleri düşük olanlar bireylerde, korku söndürülmesinde başarılı olunamamıştır. Bu bulgular BDNF seviyelerinin ve seviyeleri düzenleyen *BDNF* geninde görülen polimorfizmlerin, OKB temelinde yer alabileceğini, ayrıca, tedavi yanıtını etkileyebileceğini göstermiştir (Chen ve diğ., 2025).

OKB'de BDNF Rolünü İnceleyen Araştırmalar:

Maina ve diğ. (2010)'nin gerçekleştirdiği vaka-kontrol çalışmasında, OKB tanısı almış ve hiç psikiyatrik ilaç kullanmamış 24 hastanın serum BDNF düzeyleri, sağlıklı grupla (n=24) karşılaştırılmıştır. ELISA yöntemiyle yapılan ölçümlerde, OKB grubunun serum BDNF düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, majör depresyon öyküsü olan hastalarda BDNF düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Wang ve diğ. (2011)'nin yürüttüğü çalışmada, OKB hastalarında BDNF düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 22 ilaç-naif, 52 ilaç tedavisi gören OKB hastası ve 63 sağlıklı kontrol birey dahil edilmiş, tüm gruplarda mevcut veya geçmiş depresyon tanısına sahip olma dışlama kriteri olarak kullanılmıştır. ELISA yöntemiyle ölçülen plazma BDNF düzeyleri, hem ilaç-naif (1.97 ± 1.80 ng/ml) hem de ilaç kullanan OKB hastalarında (1.98 ± 1.54 ng/ml), sağlıklı bireylerin düzeylerinden (4.09 ± 2.00 ng/ml) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak, iki hasta grubu arasında BDNF düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, ilaç kullanan OKB grubunda tedavi süresi ile BDNF düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Yaş, hastalık süresi, başlangıç yaşı, Y-BOCS puanı ve ilaç dozu gibi değişkenlerle BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bulgular, BDNF düzeylerinin OKB'de nörotrofik işlev bozukluğuna işaret eden bir

biyobelirteç olabileceğini göstermekte ve BDNF'nin OKB patofizyolojisinde rol oynayabileceğine dair görüşleri desteklemektedir.

Dos Santos ve diğ (2011)'nin gerçekleştirdiği çalışmada, ilaç kullanmayan OKB hastalarının BDNF düzeyleri, semptom alt türlerine göre incelenmiştir. DSM-IV kriterlerine göre tanı almış 25 OKB hastası ile 25 sağlıklı kontrol karşılaştırıldığında, OKB grubunda serum BDNF düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur (0.47±0.038 ve 0.75±0.060 pg/μg). Ayrıca, cinsellik/din ve saldırganlık semptom alt türüne sahip hastalarda BDNF düzeyleri diğer alt türlere göre daha yüksek saptanmış, bu alt tiplerin şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir. Kronik seyir, yaşam boyu majör depresyon ve sosyal anksiyete varlığı da daha yüksek BDNF düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, önceden SSRI tedavisi görmüş hastalarda, hiç ilaç kullanmamış olanlara göre yüksek BDNF düzeyleri gözlemlenmiştir. Bu bulgular, OKB'de genel olarak azalmış BDNF düzeylerine işaret ederken, bazı semptom boyutlarının farklı nörobiyolojik alt tiplerle ilişkili olabileceğini ve BDNF düzeylerinin hem semptom profili hem de klinik özelliklerle değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Fontenelle ve diğ. (2012)'nin gerçekleştirdiği çalışmada, OKB hastalarının nörotrofik faktör düzeyleri değerlendirilmiş ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan 40 OKB hastası ile 40 sağlıklı kontrolden elde edilen plazma örneklerinde BDNF, NGF ve GDNF düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Sonuçlar, OKB hastalarının plazmasında BDNF düzeylerinin anlamlı biçimde düşük ve NGF düzeylerinin ise anlamlı biçimde yüksek olduğunu ortaya koymuştur; GDNF düzeylerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. Klinik değerlendirmelerde BDNF düzeylerinin OKB hastalarının haftalık iş günü kaybı ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur, bu da BDNF'nin işlev kaybıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Chen ve diğ. (2025)'nin, OKB'de tedavi yanıtını tahmin etmede ve tedavi boyunca değerlendirmede kullanılabilecek belirteçleri değerlendirdikleri meta analiz çalışmasında, *BDNF* geninde Val66Met polimorfizminin etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre Met alleli taşıyıcılarının tedavi yanıtı daha zayıftır.

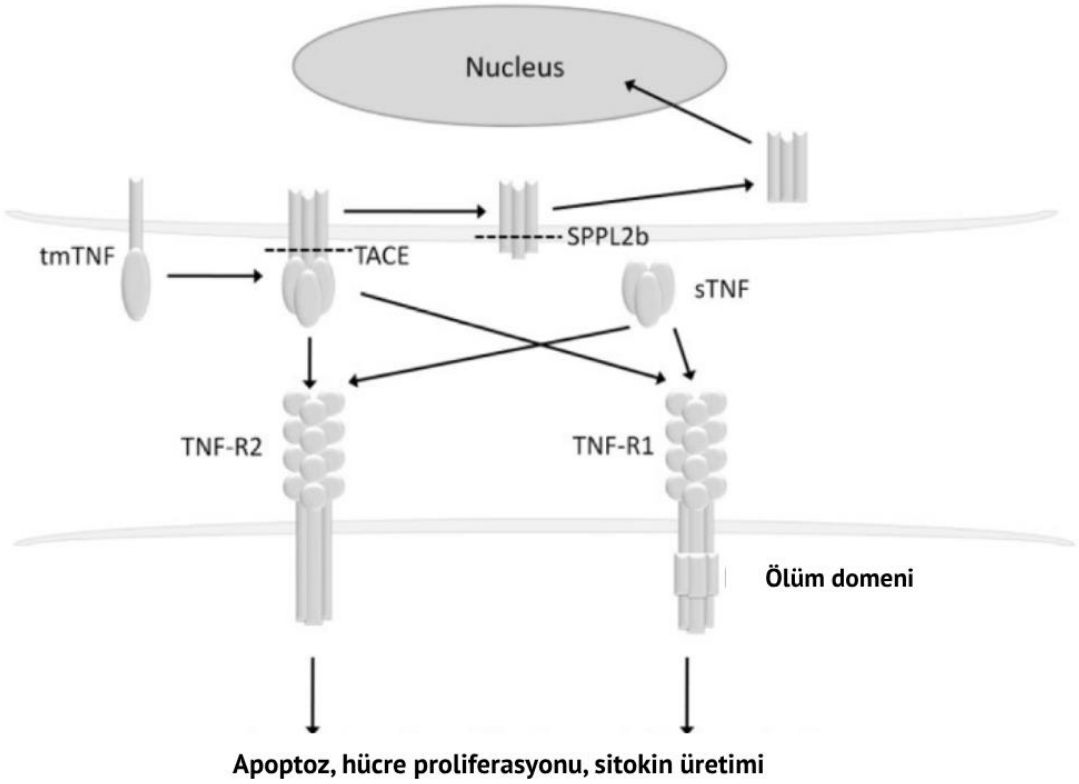
2.3.4. İnflamatuar Biyobelirteçler

2.3.4.1. Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF-α)

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) immünmodülasyon, inflamatuar yanıt gibi süreçlerde rol oynayan, TNF ailesine ait proinflamatuar sitokinlerden biridir (You ve diğ., 2021). TNF-α makrofajlar tarafından sentezlenir ve hem merkezi hem de periferik sistem bağışıklığında önemli bir konumda bulunur. Beyinde TNF-α seviyelerinde dengesizlik olması durumunda nöronal büyüme, farklılaşma gibi süreçler ve sinaps fonksiyonlarında anormallik görülebileceği ifade edilmiştir (Zhu ve diğ., 2020).

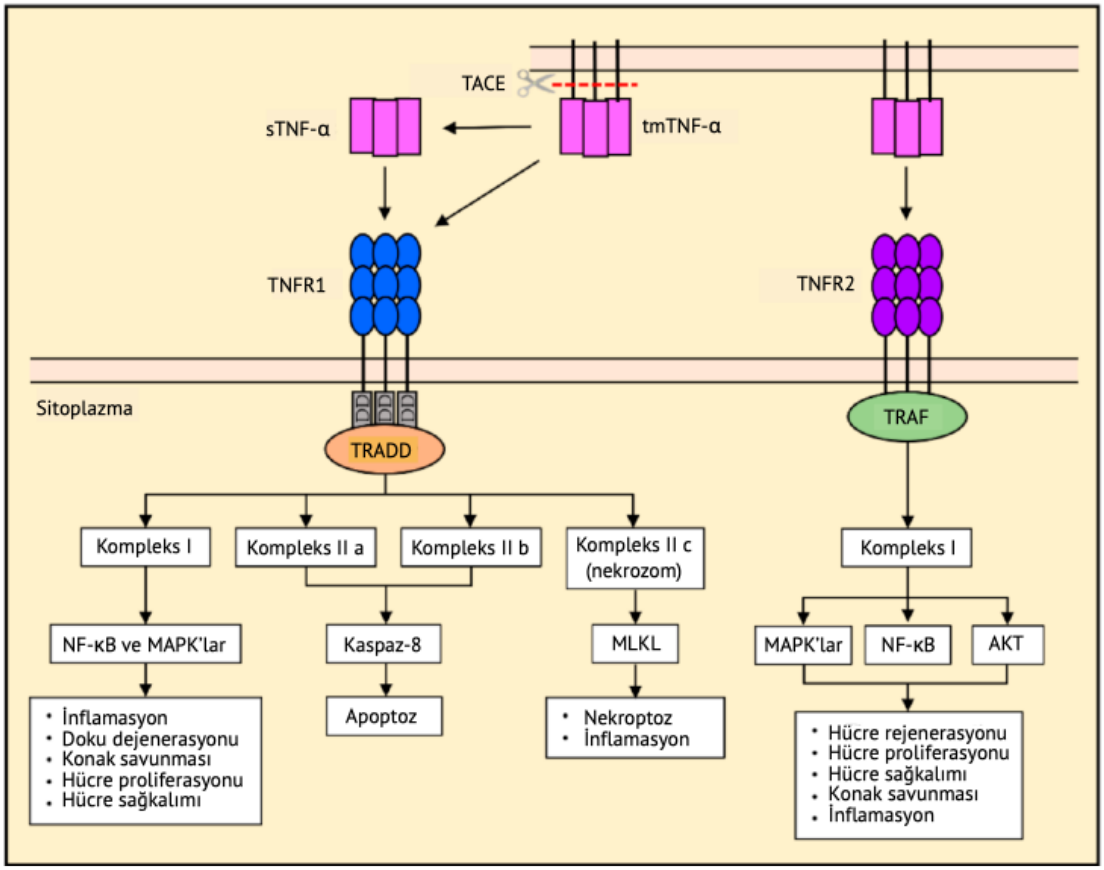
Yaklaşık 100 yıl önce tümör sahibi hastaları saf bakteri ekstreleri ile tedavi etmeye çalışan Dr. William B. Coley, tedavinin tümör hücrelerinde nekrozu hızlandırdığını ancak hastalarda sistematik enfeksiyonların görüldüğünü kaydetmiştir. 1975 yılında ise, hayvanlardaki tümörlerin endotoksinlerle tedavi edilmesini hedef alan bir çalışmada tümör hücrelerinde ölüm tespit edilmiş ve bu duruma sebep olduğu düşünülen protein "tümör nekroz faktörü" olarak isimlendirilmiştir. Sonraki yıllarda T lenfositlerden bir protein izole edilmiştir ve bu proteine T lenfotoksin alfa (TLα) adı verilmiştir. Bu iki proteini kodlayan genlerin izole edilmesiyle iki proteinin aynı aileye ait olduğu ortaya çıkmıştır ve bu nedenle TNF, TNF-α ve TLα ise, TNF-β şeklinde isimlendirilmiştir (Chu, 2013). TNF-α ve TNF-β, aminoasit dizilimi bakımından %30 oranında benzerlik taşımaktadır (Rothe ve diğ., 1992).

TNF-α, başta makrofajlar olmak üzere lenfoid hücreler, endotelyal hücreler, mast hücreleri, nöronal doku ve fibroblastlar tarafından transmembran TNF-α (tmTNF-α) olarak isimlendirilen bir prekürsör formunda sentezlenmektedir (Wajant ve diğ., 2003; Horiuchi ve diğ., 2010). 233 amino asit kalıntısı taşıyan ve 26 kDa ağırlığında olan tmTNF-α, N-terminali (amino) hücre içinde ve C-terminali (karboksil) hücre dışında yer alan, hücre zarını bir kez geçen tip 2 transmembran polipeptit yapısındadır (Goder ve Spiess, 2001; Horiuchi ve diğ., 2010). Bu yapı TNF-α dönüştürücü enzim (TACE) tarafından alalin-76 ile valin-77 aminoasitleri arasından kesilerek çözünebilen TNF-α'yı (sTNF-α) oluşturur. sTNF-α ise 17 kDa ağırlığındadır ve 157 aminoasit içermektedir. Hem sTNF-α hem de tmTNF-α tip 1 ve tip 2 TNF reseptörleri (TNF-R1 ve TNF-R2) üzerinden etki göstermekte olup, tmTNF-α'nın biyolojik aktivitelerinin daha çok TNF-R2 üzerinden olduğu belirtilmiştir (Şekil 2.13) (Horiuchi ve diğ., 2010).



Şekil 2.13 tmTNF-α ve sTNF-α'nın yapısı (Horiuchi ve diğ., 2010)

TNF-R1 tüm insan dokularında bulunmakla birlikte sTNF-α ve tmTNF-α tarafından aktive edildiğinde reseptördeki ölüm domeninin (DD), TNF-R1 ilişkili ölüm alanı (TRADD) proteini ile etkileşmesiyle çeşitli sinyal kompleksleri aktifleşir. Hücre zarında oluşan kompleks I inflamasyon, hücre sağkalımı, konak savunması, doku dejenerasyonu ve hücre proliferasyonuna yol açar. Kompleks II a ve III b, kaspaz-8'in aktivasyonunu sağlayarak apoptozu başlatır. Nekrozom olarak da bilinen kompleks II c, karışık soy kinaz alanı benzeri psödokinazı (MLKL; mixed lineage kinase domain like pseudokinase) tetikleyerek nekroz ve inflamasyona sebep olur. TNF-R2'nin aktivasyonu ise TNFR-ilişkili faktör (TRAF) aracılığıyla hücre rejenerasyonu, hücre proliferasyonu, konak savunması, inflamasyon ve hücre sağkalımını sağlar (Şekil 2.14) (Jang ve diğ., 2021).



Şekil 2.14 TNF-α sinyal yolu (Jang ve diğ., 2021)

TNF-α'nın hücresel metabolik olayların yanısıra sistemik etkileri de bulunmaktadır. Akut durumda düşük dozlarda ateş, titreme ve halsizlik gibi grip benzeri semptomlara sebep olurken yüksek dozları organ yetmezliğiyle izleyen septik şokla sonuçlanır. Kronik ve ölümcül olmayan dozlarda sürekli veya yineleyen enfeksiyonlarla glukagon, kortizol ve katekolaminlerin seviyelerinin yükselmesine yol açarak hipermetabolik bir durum oluşturur ve bu kaşeksiye neden olur (Tracey ve diğ., 1988; Rogers ve diğ., 2023). Bu konudaki kanıtlar 1985'te Dr. Bruce Beutler ve diğ.nın farelerde kaşeksi ve septik şoka neden olan proteini izole etmesine dayanır. Nobel ödüllü bilim adamı ve ekibi tarafından "kaşektin" olarak isimlendirilen bu proteinin sonraki yıllarda TNF-α ile aynı protein olduğu kanıtlanmıştır (Chu, 2013).

Kronik yüksek TNF-α seviyeleri, zaman içinde normal homeostazın bozulmasına yola açarak birçok hastalığın patogenezinde ve tümör gelişiminde kilit rol oynayabilmektedir. TNF-α sentezinin regüle edilememesi durumunda meydana gelen kronik inflamasyon ve doku hasarı romatoid artrit, psöriatrik artrit, psöriasis (sedef hastalığı), inflamatuar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit vb.) ve enfeksiyöz olmayan üveit (NIU) gibi

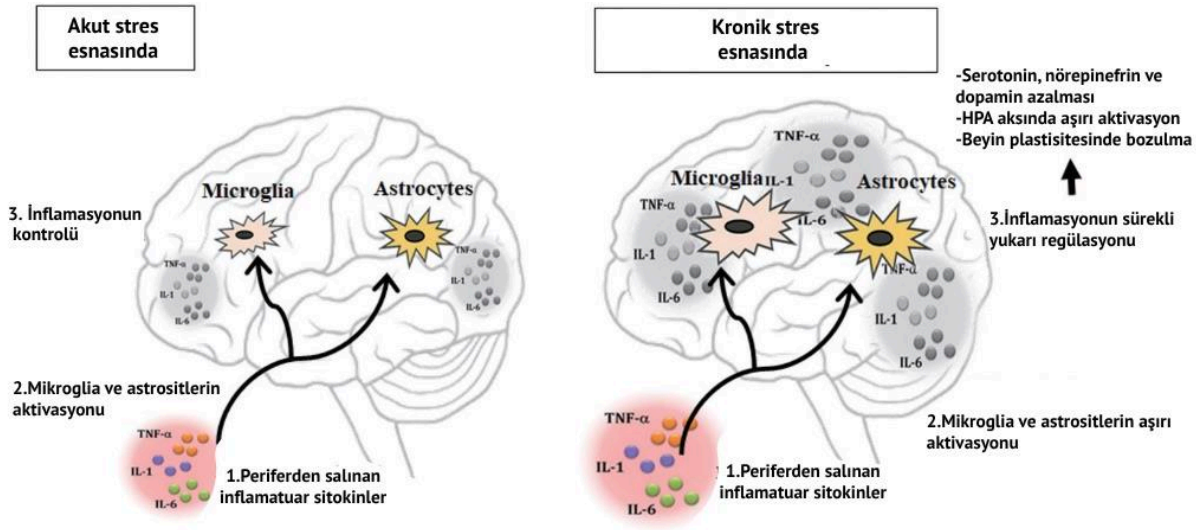
otoimmün hastalıklara zemin hazırlayabilmektedir (Jang ve diğ., 2021). Klinikte infliximab ve etanercept benzeri TNF-α inhibitörlerinin uygulanması bu hastalıkların tedavisinde aktif olarak kullanılmaktadır (Türkiye Romatoloji Derneği, 2012).

TNF-α ayrıca, obezlerde insülin direnci ile de ilişkilendirilmiştir. Obez bireylerin yağ dokularında fazla miktarda sentezlenen TNF-α, insülin sinyal yollarını etkileyerek insülin kas ve yağ hücrelerinde reseptör sinyallerinde bozulmaya yol açar. Ek olarak adipoz dokuda hücre lipolizini uyararak serbest yağ asidi salınımını artırır ve bu durum da insülin direncini kötüleştirir (Nieto-Vazquez ve diğ., 2008).

TNF-α, "tümör nekroz faktörü" ismini tümörlerde nekroza sebep olduğundan dolayı almıştır. 1970'lerde deney farelerinde kanser indükleyici ajanlardan olan metilkolantren kaynaklı tümörlere yüksek dozda enjekte edilmesiyle tümörlerde nekroz görülmüştür. Bunun üzerine tümör tedavisinde kullanılmak üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak sistemik uygulamanın meydana getirdiği toksik etkiler tedavinin klinikte uygulanmasını imkansız kılmıştır (Montfort ve diğ., 2019). İlerleyen yıllarda yapılan bir çalışmada melanom veya sarkomlu hastaların izole edilen uzuvlarının yüksek dozlarda TNF ile perfüzyonu ile hastaların %82'sinde majör yanıtlar alınmış ve uzuvlar kurtarılmıştır (Eggermont ve diğ., 1996). Bunun aksine kronik düşük seviyelerde immün baskılayıcı ve tümör büyümesini destekleyici özellikte olduğu ortaya çıkmıştır (Montfort ve diğ., 2019).

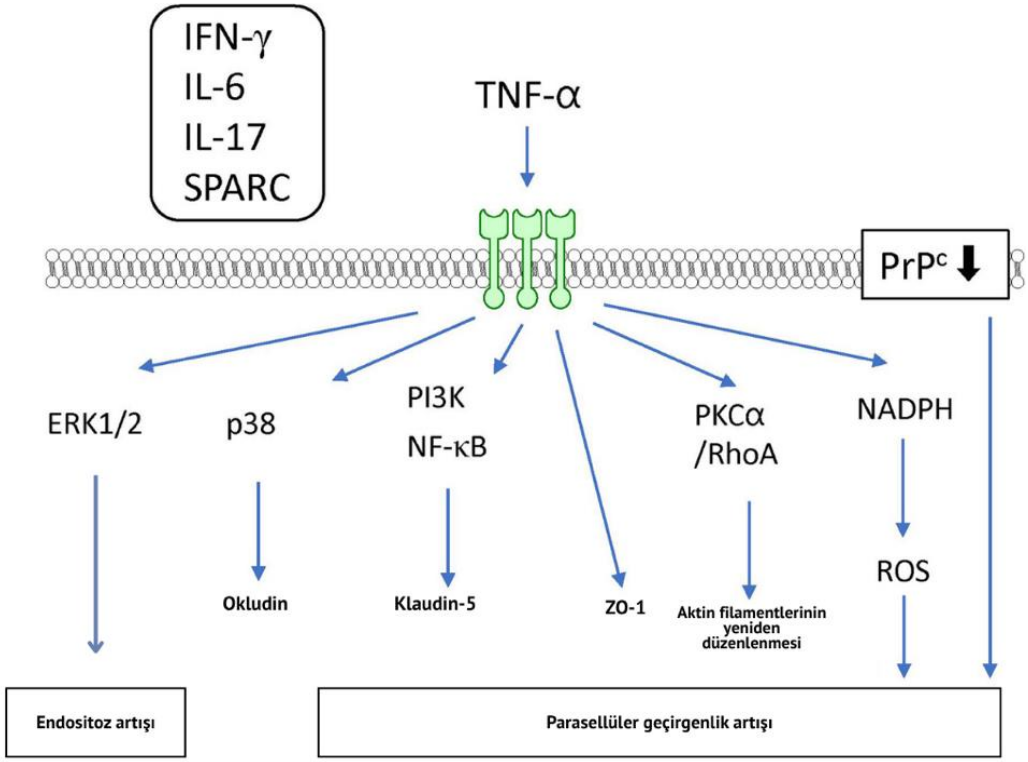
Son zamanlarda kronik düşük seviyeli inflamasyonun mental hastalıkların etiyolojisinde önemli bir rolü olduğuna dair çalışmalar artmaktadır. Nöroinflamasyonun psikolojik, sinir ve nöroendokrin sistemlerini etkileyerek bilişsel ve duygusal davranışı etkilediği ileri sürülmektedir. Bu değişikliklerin temelinde TNF-α'nın da arasında olduğu sitokinlerden kaynaklanan nörotransmitter metabolizmasındaki değişiklikler, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı regülasyonunda bozukluklar, patolojik mikroglial hücre aktivasyonu, nöroplastisitede bozulma, kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde bozukluk ve beyinde işlevsel ve yapısal değişikliklerin yattığı bildirilmiştir (Rhie ve diğ., 2020; Takata ve diğ., 2021).

TNF-α'nın nörotransmitter sisteminde değişikliklere triptofan-kinürenin yolu üzerinden sebebiyet verdiği düşünülmektedir. Mikroglia ve astrositlerde indolamin-2,3-dioksijenaz (IDO) enzimini indükleyen TNF-α, triptofanın serotonin yerine alternatif bir yol izleyip kinürenine dönüşmesine neden olur. Bu hem serotonin sentezinin azalması hem de glutamat toksisitesine yol açabilen kinolinik asit ve kinürenik asit (NMDA antagonistleri) benzeri kinürenin metabolitlerinin oluşmasıyla sonuçlanır. TNF-α ayrıca, serotonin ve dopamin taşıyıcılarının aktivitesini indükleyerek bu nörotranmitterlerin geri alımını da artırır (Şekil 2.15). Sonuç itibariyle TNF-α'nın bu etkilerinden dolayı çeşitli psikiyatrik rahatsızlıkların temelinde rolü olduğu vurgulanmıştır (Ma, Zhang and Baloch, 2016).



Şekil 2.15 Periferal sitokinlerin nörotranmitter sistemleri ve beyin plastisitesi üzerine etkileri (Rhie ve diğ., 2020).

TNF-α, kan beyin bariyerinin geçirgenliğini beyin endotel hücrelerinde yer alan reseptörlere bağlanarak artırır. Bu etkisini NF-κB, MAPKs gibi intrasellüler yolları aktive ederek okludin ve klaudin gibi kan beyin bariyerinin sıkı bağlantılarını oluşturan proteinlerinin aşağı regülasyonuna yol açarak gösterir (Şekil 2.16) (Takata ve diğ., 2021).



Şekil 2.16 TNF- tarafından aktive olan ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artıran sinyal yolları (Takata ve diğ., 2021).

OKB'de TNF-α Rolünü İnceleyen Araştırmalar:

Denys ve diğ. (2004), 50 ilaçsız OKB hastası ve 25 sağlıklı kontrolden kan örnekleri alarak lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış sitokin üretimi (TNF-α, IL-6, IL-10), Anti-CD2/28 ile uyarılmış T-hücre kaynaklı sitokin üretimi (IL-4, IL-10, IFN-γ), NK hücre aktivitesi (51Cr salınım testi ile), T, B, NK hücre oranları ve kortizol düzeylerini ölçmüştür. Çalışma sonucunda, OKB hastalarında, TNF-α ve NK hücre aktivitesi anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu bulgular, OKB'de bağışıklık sisteminin baskılanmış olabileceğine işaret etmektedir. TNF-α seviyelerinde görülen azalmanın, başka bir çalışmada quinpirole vb. D2 agonistleri uygulanarak oluşturulan OKB hayvan modellerinde gözlemlenen TNF-α düzeyleri ile örtüştüğü belirtilmiştir. Ayrıca, TNF-α'nın serotonin taşıyıcılarının aktivitesinde değişikliğe sebep olduğu ve serotonerjik sistemde bozulmalara yol açabileceği belirtilmiştir.

Krabbe ve diğ. (2017) çalışması, frontotemporal demans hastalarında görülen obsesif-kompulsif davranışların, antiinflamatuar bir glikoprotein olan progranulin (PGRN) eksikliğine bağlı mikrogliyal NF-κB–TNF-α sinyal yolunun aşırı aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hem *PGRN* mutasyonu taşıyan bireylerde hem de $Grn^{-/-}$ fare modellerinde kompulsif davranış sıklığı artmış; farelerde bu durum aşırı kendini temizleme (self-grooming)

davranışıyla temsil edilmiştir. Nucleus accumbens bölgesindeki orta dikenli nöronların hiperaktivitesiyle ilişkilendirilen bu davranış, TNF-α düzeylerinin azaltılmasıyla normale dönmüştür. Yalnızca mikrogliada PGRN eksikliği oluşturulması da benzer davranışsal bozulmaları tetiklemiş, ancak NF-κB sinyal yolunun mikrogliyal düzeyde inhibisyonu, bu davranışları ve eşlik eden sosyal etkileşim bozukluklarını ortadan kaldırmıştır. Çalışma, mikrogliyal disfonksiyonun ve artmış TNF-α sinyalinin OKB benzeri davranışların nöroimmün temelinde merkezi bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

Gönenir Erbay ve diğ. (2018) tarafından yürütülen bir çalışmada, ilaç kullanmayan ve komorbid psikiyatrik bozukluğu bulunmayan 40 OKB hastası ile yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunda (n=40), serum sitokin düzeyleri (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α ve IFN-γ) karşılaştırılmıştır. ELISA yöntemiyle yapılan ölçümler sonucunda, OKB grubunda IL-1 düzeylerinin anlamlı biçimde yüksek olduğu, buna karşılık IL-2, IL-6 ve TNF-α düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir. IL-4, IL-10 ve IFN-γ düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, IL-1 düzeyi ile kompulsiyon şiddeti arasında negatif bir ilişki gözlemlenmiş, ancak toplam semptom şiddeti (Y-BOCS) ve hastalık süresi ile sitokin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

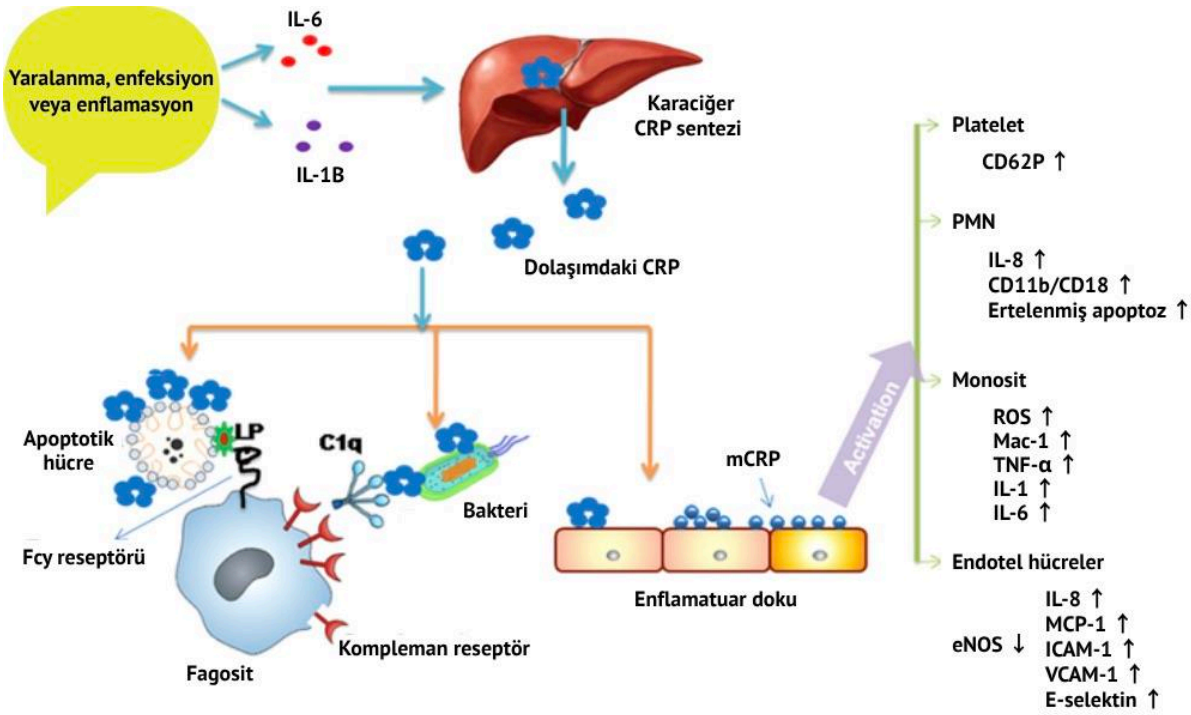
Westwell-Roper ve diğ. (2022) çalışmalarında, çocukluk başlangıçlı OKB tanısı almış 41 çocuk ve ergen ile 46 sağlıklı kontrolden alınan tükürük örneklerinde bağışıklık sistemiyle ilişkili biyobelirteçler incelenmiştir. Ölçümlerde IL-6, IL-1β ve TNF-α düzeylerinin OKB grubunda daha yüksek olduğu ve bu artışın özellikle semptom şiddeti ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmada, tükürükten elde edilen verilerle proinflamatuar sitokinlerin hem hastalık tanısı hem de semptom şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiş ve tükürüğün non-invaziv bir biyolojik örnek olarak potansiyel tanısal ve prognostik bir araç olabileceği vurgulanmıştır. Bulgular, OKB'de bağışıklık sisteminin rolünü desteklemekte ve biyobelirteç temelli alt grupların tanımlanmasıyla hedefe yönelik tedaviler geliştirilmesine katkı sunmaktadır.

2.3.4.2. C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP), inflamasyon varlığında kanda yüksek seviyelerde izlenen bir akut faz proteinidir (Clyne ve Olshaker, 1999). İlk olarak 1930'da *Streptococcus pneumoniae* bakterisi ile enfekte olmuş ve pnömoni gözlenen bir hastada, bakteri kapsülünün "C"

polisakkaridi ile reaksiyon halinde keşfedilmiştir. Tillett ve Francis bu sebeple proteini C-reaktif protein olarak adlandırmıştır (Nehring ve diğ., 2023).

CRP, karaciğerde hepatositler tarafından sentezlenir. Sentezi düzenleyen başlıca iki regülatör bulunur. Bunlar İnterlökin-1β (IL-1β) ve İnterlökin-6 (IL-6)'dır. Bu iki sitokin, enfeksiyon, doku hasarı veya otoimmün tetikleyiciler varlığında lenfosit, monosit ve makrofaj gibi hücreler tarafından üretilir (Şekil 2.17). IL-1β aktive olduktan sonra reseptörüne (IL-1R) bağlanır ve Nükleer Faktör kappa B (NF-κB) yolunu harekete geçirerek CRP gen ekspresyonuna yol açar. IL-6, glikoprotein 130 (gp130) ile etkileşime girerek sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü (STAT3) ve CCAAT/geliştirici bağlayıcı protein beta (C/EBPβ)'yı aktive eden IL-6R'ye bağlanır ve CRP transkripsiyonu artar (Zaczkiewicz ve diğ., 2024).



Şekil 2.17 CRP sentezi ve işlevi (Ullah ve diğ., 2022)

CRP, beş özdeş alt birimden oluşan pentamerik yapılı bir proteindir. Her protomer 206 amino asit içerir ve iki Ca^{2+} iyonu içerir. CRP, farklı işlevleri olan iki yüze sahiptir. Tanıma yüzü, her alt birimde bir tane olmak üzere toplam 5 fosfokolin bağlanma bölgesine sahiptir. Bağlanma bölgeleri, bakteri ve mikroorganizmaların kapsül yapısında yer alan karbonhidrat ve lipopolisakkaritlerde bulunan fosfokolini bağlayarak ligand-reseptör kompleksi oluşturur. Ayrıca, CRP hasarlı hücrelere de bağlanır. CRP pentamerinin diğer yüzü ise kompleman

sistemi için C1q ve makrofajlar için Fcγ reseptörleri bağlanma bölgeleri içerir. Bu bölgelerin aktivasyonuyla klasik kompleman sistemi ve fagositik hücreler devreye girerek patojenler veya hasarlı hücreler vücuttan uzaklaştırılır (Volanakis, 2001).

Kanda CRP seviyesi inflamasyon başlangıcında hızlı bir şekilde yükselip bu durum ortadan kalktığında da hızlıca düşer. Bu nedenle CRP seviyelerinin devamlı bir şekilde yüksek olması vücutta kronik enfeksiyonların varlığına işaret eder. CRP seviyeleri, travma sonucu da yükselebilir. Kanda CRP seviyesi şöyle yorumlanır: 0,3 mg/dL; normal, 0,3-1,0 mg/dL; hafif yüksek, 1.0-10.0; orta derecede yüksek, 10.0-50.0; belirgin yüksek ve 50 mg/dL üzeri ciddi yüksek. 10 mg/dL ve üzeri CRP seviyeleri akut enfeksiyonlara işaret ederken orta ve hafif yükseklikler obezite, depresyon, diyabet, soğuk algınlığı, periodontitis, hareketsiz yaşam tarzı, sigara kullanımı, otoimmün hastalıklar, maligniteler, miyokard enfarktüsü, bronşit gibi durumlarda görülebilir (Nehring ve diğ., 2023).

OKB'de CRP Rolünü İnceleyen Araştırmalar:

Caldirola ve diğ. (2021), 156 majör depresif bozukluk, 135 bipolar bozukluk ve 97 OKB hastası olmak üzere toplam 388 kişide CRP seviyelerini ölçmüş ve yükselmiş CRP seviyelerinin (eCRP (elevated CRP): 3<CRP<10 mg/L) hastalığa özgüllüğünü değerlendirmişlerdir. eCRP seviyeleri major depresyon hastalarında %36.5, bipolar bozukluk hastalarında %47.4 ve OKB hastalarında %29.9 olarak gözlenmiştir. Bu çalışma, eCRP seviyelerinin hastalığa özgül bir belirteç olmadığını, ancak daha önce yapılan çalışmaların artmış CRP seviyelerinin daha şiddetli semptomlarla ilişkili olduğunu ve yüksek CRP düzeylerine sahip bireylerde psikotrop ilaçlara yanıtın daha düşük olduğunu belirtmesi üzerine klinikte CRP seviyelerinin düzenli olarak ölçülmesi gerektiğini vurgulamış, psikotrop tedaviye yanıt vermeyen hastalarda antiinflamatuar ilaç kullanımının faydalı olabileceğini belirtmiştir.

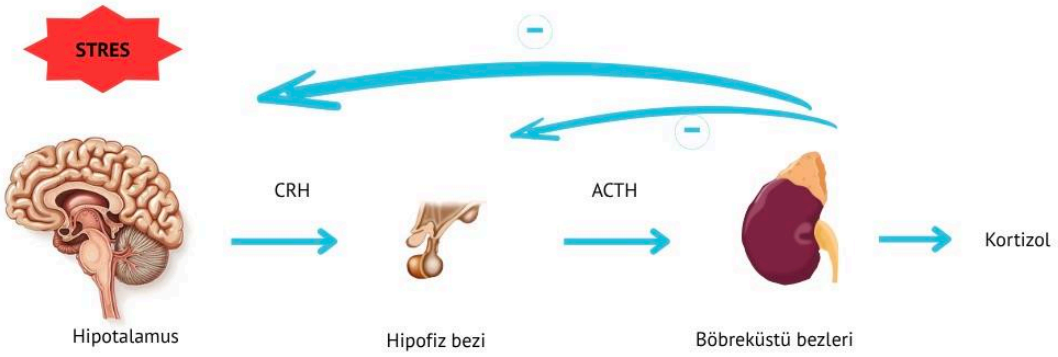
Ekinci ve Ekinci (2017), OKB hastalarının klinik özelliklerinde CRP düzeylerinin yol açabileceği değişimleri incelemek amacıyla bir araştırma gerçekleştirmiştir.. Bu çalışmada DSM-IV kriterlerine göre tanı koyulmuş 98 OKB hastasının CRP düzeyleri ölçülmüş ve hastalar kendi aralarında "yüksek CRP (>3 mg/L)" ve "normal CRP (<3 mg/L)" olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Yüksek CRP grubunda içgörü düzeyi daha zayıf, intihar eğilimi daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, CRP seviyeleri erken tanı alan hastalarda daha yüksek gözlenmiştir.

2.3.5. Kortizol

Kortizol, böbrek üstü bezlerinden salgılanan glukokortikoid yapılı bir hormondur ve halk arasında "stres hormonu" olarak bilinmektedir. Kortizolün stres hormonu olarak adlandırılmasının sebebi stres yanıtı mekanizmasında rol oynamasından ileri gelir. Stres yaratan bir uyaran varlığında amigdaladan gönderilen sinyalle uyarılan hipotalamus sempatik sinir sistemini ve HPA aksını aktive eder (Deor, A., 2025).

Öncelikle sempatik sinir sistemi aktive olur ve adrenal bezlerden kana adrenalin gönderilir. Adrenalin vücutta kalp atımının hızlanması, kalp ve diğer organlara giden kan hacminde artış, kan basıncının artması, kan şekerinin yükselmesi gibi çeşitli fizyolojik etkiler yaratır. Adrenalin etkisinin azalmasıyla hipotalamus, ikinci bir sistem olan HPA aksını aktive eder (LeWine, H.E., 2024).

HPA aksı aktivasyonuyla beyinde yer alan hipotalamustan salınan kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH); hipofiz bezinin ön lobuna (adenohipofiz) gelerek, adrenokortikotrofik hormon (ACTH) üretilmesi için sinyal gönderir. Bunun üzerine salıverilen ACTH da böbrek üstü bezlerindeki kabuk bölgesini stimüle ederek kortizol salgılanmasını sağlar (Şekil 2.18) (Team, 2023).



Şekil 2.18 Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksının kortizol aracılı negatif geri bildirimi yoluyla regülasyonu (Bowden, S.A. ve diğ., 2019)

Kortizol, etkisini dokularda bulunan glukokortikoid reseptörleri üzerinden gösterir ve vücutta yer alan hemen hemen her sistemde bu reseptörler bulunur. Stres yanıtını düzenlemenin yanında stres anında kullanılmak üzere karaciğerden glukoz salınımını sağlayarak kan şekerini yükseltir. Kısa süreli kortizol salınımı inflamasyonu kısıtlayarak bağışıklığı güçlendirebilir. Uyku saatlerinde kortizol seviyelerinin düşük olup sabah

saatlerinde yüksek olması kortizolün uyku döngüsünü düzenlemede rol aldığını düşündürmektedir (Thau ve diğ., 2025).

Normal koşullarda stres faktörü ortadan kalkınca kanda bulunan kortizol miktarı, negatif geri bildirim mekanizması sayesinde azalır; parasempatik sistem devreye girerek sempatik sistemin stres yanıtını azaltır. Ancak kronik stres durumunda bu biyokimyasalların kanda uzun dönem bulunması bazı istenmeyen etkilere yol açabilir (The Editors of Encyclopaedia Britannica, 2025).

Uzun süreli kortizol salgılanması immün sisteminin işleyişini baskılayarak hastalık riskini artırabilir. Kronik yüksek kortizol seviyeleri hiperglisemiye yol açarak tip 2 diyabete sebep olabilir. Ayrıca, abdominal yağ birikimine sebep olarak kilo alımına da yol açabilir (Rogers, 2025).

Fareler üzerinde gerçekleştirilen bir deneyde yüksek kortizol seviyelerine maruziyetin yaşamının ileri evrelerinde hipokampüste bulunan nöronların kaybında artışla beraber ağır bellek bozukluklarına eşlik ettiği bulunmuştur (Landfield ve diğ., 1981).

Hipofiz bezinde tümör bulunması gibi sebeplerden dolayı ACTH üretiminde artış olmasından ötürü adrenal bezlerin aşırı stimülasyonu veya dışarından fazla kortikosteroid alınması, Cushing sendromu olarak adlandırılan bir hastalığa sebep olmaktadır (Thau ve diğ., 2025). Cushing sendromu semptomları “ay dede yüzü” olarak bilinen yüzde kilo artışı ve yuvarlaklaşma, ensede yağ birikimi (bufalo kamburu) ve hirsutizm ile karakterizedir (Moray, 2024).

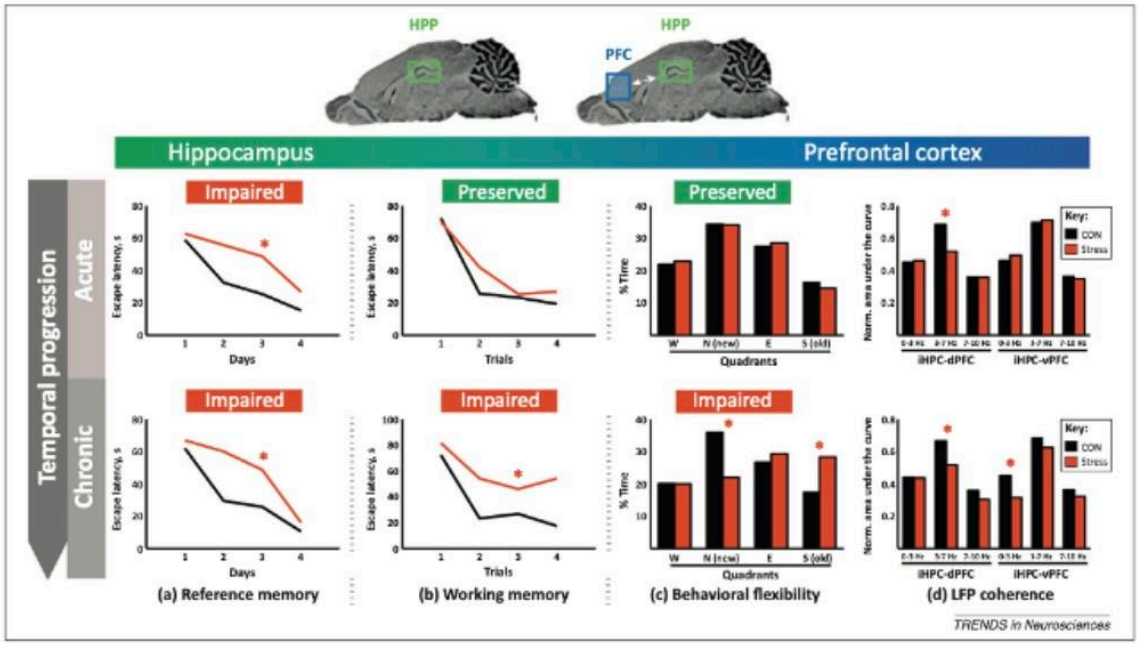
Otoimmün adrenalit ve hipofiz bezinden ACTH üretiminin yetersiz olması, Addison hastalığı olarak da bilinen adrenal yetmezliğe yol açar ve bu hastalık düşük kortizol seviyeleri ile seyreder. Semptomları arasında yorgunluk, hiperpigmentasyon, hipotansiyon ve kilo kaybı vardır (Thau ve diğ., 2025).

Stres, kısa vadede organizmaların çeşitli tehditlerle başa çıkmasına yardımcı olarak hayatta kalmayı destekleyen oldukça uyumlu bir yanıtken, uzun süreli strese maruz kalmanın homeostatik mekanizmaları bozduğu, uyumsuz davranışlara sebep olduğu, nörokimyasal ve morfolojik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Bu süreçte vücudun, stres hormonları ve diğer düzenleyici aracılar yoluyla bir denge sağlamaya çalıştığı bilinmektedir. Ancak bu sistemin gerektiği zaman devre dışı kalmadığı veya gerektiğinde yeterince çalışmadığı durumlarda, organizmada bir fizyolojik yük birikmekte ve bu yük "allostatik yük" olarak

tanımlanmaktadır. Allostatik yük, bedenin ve beynin çevresel taleplere sürekli yanıt üretmesi sonucunda oluşan yıpranmadır (McEwen, 2007).

Kronik stres, glukokortikoidlerin (ör. kortizol) uzun süreli ve aşırı salınımına yol açarak, aşırı duygusal tepkilere, duygudurum bozukluklarına ve bilişsel işlevlerde bozulma gibi çeşitli psikopatolojik süreçleri tetikler. Davranışsal düzeyde, insan ve hayvan çalışmalarında stresin genellikle hipokampüse bağlı çeşitli bellek görevlerini bozduğu bulunmuştur. Nöral düzeyde, hayvan çalışmalarında stresin sinaptik plastisitede ve hipokampal nöronların aksiyon potansiyeli oluşturma yeteneklerinde değişikliklere yol açtığı ortaya koyulmuştur. Yapısal düzeyde ise, hem insan hem hayvan araştırmaları stresin nöronal morfolojiyi değiştirdiğini, nöronal proliferasyonu baskıladığını ve hipokampal hacmi azalttığını göstermektedir (Kim ve diğ., 2015). Bu etkiler, özellikle hipokampus ve prefrontal korteks gibi stresle ilişkili beyin bölgelerinde gözlemlenen sinaptik kayıplar, dendritik atrofi ve nöronal dejenerasyonla açıklanmaktadır (Sousa ve Almeida, 2012). Hipokampal nöronlarda aşırı glukokortikoid aktivasyonu nöronal kalsiyum akışını artırarak, eksitotoksisite ve oksidatif stres aracılığıyla hücresel hasarı daha da artırır (Landfield ve diğ., 1992).

Hipokampüste stres, nörojenez üzerindeki baskılayıcı bir etki yaratır ve bu durum, yapısal plastisite kaybı ile birlikte öğrenme ve duygudurum düzenleme süreçlerini zayıflatır (Snyder ve diğ., 2011). Kronik stres, aynı zamanda, glutamat geri alım mekanizmasını bozarak sinaps dışındaki glutamat birikimini ve buna bağlı olarak görülen eksitotoksisite riskini artırır. Bu durum glial hücre proliferasyonunda ve dolayısıyla astrosit sayısılarında da azalmaya yol açar (Yu ve diğ., 2011). Hayvan modellerinde, kronik stres sonrasında dendritik dallanma ve diken yoğunluğunda azalma ile birlikte, hipokampüs ve prefrontal korteks arasındaki yerel alan potansiyel (LFP; local field potential) koherensinde anlamlı düşüşler raporlanmıştır (Şekil 2.19). Bu da stresin beyin bölgeleri arasındaki iletişimi zayıflattığını ve hipokampüs ile prefrontal korteksin senkronize çalışmasını engellediğini gösterir (Lee ve diğ., 2011). Ayrıca, kronik stresin, beyin kütlesinde azalmaya sebep olduğu bilinmektedir. Bu azalma şiddet ve süreye bağlı olarak değişmektedir (Sarahian ve diğ., 2014).



Şekil 2.19 Sıçanlarda hipokampal–prefrontal kortikal (PFC) ağda akut ve kronik strese bağlı davranışsal ve elektrofizyolojik etkilerin şematik gösterimi (Sousa and Almeida, 2012).

OKB oldukça heterojen bir kronik hastalıktır. Henüz mekanizmaları tam olarak bilinmese de strese maruz kalma ve travmatik yaşam olayları gibi çevresel faktörlerin hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Obsesyon-kompulsiyon döngüsünün kendisi oldukça stres vericidir ve bu durum stres yollarını daha da aktive eder. Bu, bir döngüyü düşündürmektedir: OKB semptomları stresi artırır ve stres de OKB'yi kötüleştirebilir. Son zamanda yapılan çalışmalar da bu döngüyü destekler biçimde OKB tanısı almış bireylerde HPA aksında işlev bozukluğu, bozulmuş stres yanıtı ve glukokortikoid hormonlarının seviyesinde artış tespit etmiştir (Sousa-Lima ve diğ., 2019; Raposo-Lima ve Morgado, 2020).

Bu çerçevede, araştırmacılar OKB'de kortizol düzeylerini kapsamlı şekilde incelemişlerdir. Ancak örneklem çeşitliliği ve metodolojik farklılıklar nedeniyle deneysel bulgular tutarsızdır. Bazı çalışmalar, OKB'de kortizol düzeylerinin yüksek olduğunu ve bu durumun HPA aksının aşırı aktivitesiyle tutarlı olduğunu gösterirken (Gehris ve diğ., 1990; Kluge ve diğ., 2006; Gustafsson ve diğ., 2008, Fluitman ve diğ., 2009; Lord ve diğ., 2010), bazı çalışmalarda ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (Bigos ve diğ., 2008; Kawano ve diğ., 2012). Fakat, 2020 yılında yapılan bir çalışmada uzun vadeli kortizol değerlerini belirlemek amacıyla saç kortizolü kullanılmış ve bunlara ters yönde bir bulgu elde edilmiştir (Malisiova

ve diğ., 2020). Araştırmacılar bu durumun, OKB'de görülen kronik stresin HPA aksında başlangıçta hiperaktivasyon (kortizol yüksekliği), ancak zamanla bu sistemin "yorulması" veya adaptif baskılanması (hipokortizolizm) sonucu görülebileceğini öne sürmektedir.

OKB'de Kortizol Rolünü İnceleyen Araştırmalar:

OKB hastalarında kortizol düzeylerini ölçmeye dair ilk çalışma Gehris ve diğ. (1990) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada DSM-III kriterlerine göre tanı koyulmuş ve depresyon tanısı dışlanmış 17 OKB hastası ve 25 sağlıklı kontrolün, 24 saatlik idrar örnekleri toplanmış ve idrardaki serbest kortizol (UFC; urinary free cortisol) seviyeleri ölçülmüştür. OKB hastalarının UFC seviyelerinin (24.6 ± 9.3 µg/g-cr), kontrol grubuna (17.0 ± 5.6 µg/g-cr) göre anlamlı biçimde daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

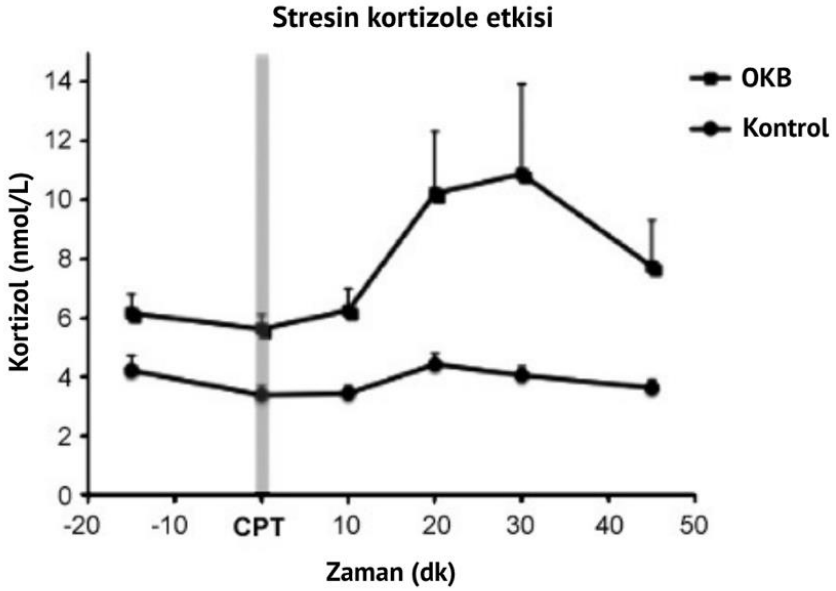
Kluge ve diğ. (2006), DSM-IV kriterlerine göre tanı konulmuş 9 OKB hastası (depresyonu olmayan) ve 9 sağlıklı kontrolün kan kortizol seviyelerini karşılaştırmak amacıyla bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada kan örnekleri 23:00 ve 7:00 saatleri arasında 20 dk aralıklarla kateter yardımıyla alınmış ve daha sonra ACTH ve kortizol analizleri yapılmıştır. Hem kortizol (OKB: 2148.4 ± 271.7, kontrol: 1191.2 ± 124) hem de ACTH seviyelerinin (OKB: 674.3 ± 57.4; kontrol: 460.2 ± 61.0) OKB hastalarında daha yüksek olduğu görülmüştür. Sonuçlar, OKB hastalarının HPA aksı aktivitesinde artış olduğunu doğrulamaktadır.

Gustafsson ve diğ. (2008) çalışmasında, OKB tanılı 23 çocuk ve ergenin bazal kortizol düzeyleri, sağlıklı çocukları içeren kontrol grubuyla (n=336) karşılaştırılmıştır. Tükürük örnekleriyle yapılan ölçümlerde OKB grubunda sabah 08:30'daki kortizol düzeyi anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (OKB: 8.38 ± 2.9 nmol/L; kontrol: 5.78 ± 4.2 nmol/L), ancak 10:30 ve 21:00 ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Daha sonra stres yanıtını ölçmek için OKB grubuna maruz bırakma terapisi uygulanırken kontrol grubunda yangın alarmı maruziyeti kullanılmıştır. Bunu takiben OKB grubunda kortizol düzeylerinde ortalama %10.08'lik bir azalma görülürken, kontrol grubunda %16.88'lik artış gözlenmiştir; bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu veriler, OKB'li çocuklarda sabah saatlerine özgü HPA aksı hiperaktivitesi olduğunu ve bu bireylerin psikolojik stres karşısında kortizol yanıtlarının baskılandığını düşündürmektedir.

Başka bir çalışma, kontaminasyon korkusu olan OKB hastalarının kaygı uyandıran nesnelerle teması esnasında nörobiyolojik parametrelerde meydana gelen değişiklikleri ölçmeyi amaçlamıştır. Kontaminasyon korkusu olan 10 OKB hastası ve 10 sağlıklı kontrol,

bir klinisyen eşliğinde; aralarında yapay kan, yapay dışkı, çöp, kirli yara bandı ve tükürük içeren bir şişe bulunan nesneleri içeren sızdırmaz poşetleri sırayla açarak doğrudan temas etmeye teşvik edilmiştir. Temas öncesi, temas anı ve temas sonrasında plazmadaki katekolaminler (noradrenalin ve adrenalin), kortizol düzeyleri, TNF-α ve IL-6 düzeyleri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre OKB hastalarının genel kortizol seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunurken, OKB hastalarında kortizol seviyelerinde provokasyon anında anlamlı bir artış gözlemlenmemiştir. Diğer parametreler incelendiğinde, OKB hastalarında provokasyonu takiben nöradrenalin seviyeleri artarken, TNF-α ve IL-6 düzeyleri azalma göstermiştir. Bu bulgular, OKB'de semptomların tetiklenmesiyle sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış ve bağışıklık yanıtında baskılanma yaşandığını göstermektedir (Fluitman ve diğ., 2009).

Bir başka çalışmada, doğum sonrası OKB tanısı almış kadınların fiziksel strese (Cold Pressor Test; CPT) karşı gösterdikleri fizyolojik ve öznel stres tepkileri incelenmiştir. Çalışmaya 8 OKB hastası ve 10 sağlıklı postpartum kadın katılmış ve katılımcılardan, CPT öncesi, CPT esnası ve sonrasında olmak üzere toplam 8 farklı zaman noktasında tükürük örnekleri alınmıştır. Bu örneklerde kortizol ile α-amilaz düzeyleri ölçülmüş olup, OKB grubunda hem bazal kortizol düzeyleri hem de genel olarak ölçüm boyunca ortalama kortizol düzeyi, sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (Şekil 2.20). Bireysel olarak bakıldığında, bazı OKB'li kadınlarda gecikmiş (30. dakikada pik) veya aşırı kortizol (6 kat) yanıtları tespit edilmiştir. α-amilaz düzeylerinde ise CPT sonrası zamanla birlikte bir artış gözlenmiş, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Öznel değerlendirmelerde, OKB'li kadınlar CPT'yi sağlıklı kadınlara göre daha stresli ve kaygı verici bulmuştur. Bu bulgular, doğum sonrası OKB'li kadınlarda bazal HPA aksı aktivitesinde artış olduğu ve fiziksel strese karşı öznel stres algısının daha yüksek olduğunu göstermektedir (Lord ve diğ., 2010).



Şekil 2.20 Postpartum kadınlarda soğuk presör testi (CPT) öncesi, sırası ve sonrasında ölçülen kortizol seviyelerinin zamana bağlı değişimi (Lord ve diğ., 2010).

Bigos ve diğ. (2008), OKB tanısı almış genç bir erkek birey ve 15 sağlıklı kontrolün serum kortizol düzeyleri 24 saat boyunca izlemiş ve kıyaslamıştır. Bu çalışmaya göre, OKB'li bireyin kortizol salınımında gün içinde belirgin dalgalanmalar görülmüş ve sirkadyen ritmi de kontrol grubundan farklıdır. Kortizol düzeylerinin OKB hastalarında (12.26 µg/dL) sağlıklı kontrol grubuna (10.05 µg/dL) göre daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca, çalışmadaki hasta grubunun tek kişiden oluşması, bulguların genellenebilirliğini sınırlayan bir faktördür. Bu sebeple daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kawano ve diğ. (2012), HPA ve sempatoadrenal medullar (SAM) sistemlerin elekriksel olarak aktive edilmesi yoluyla ortaya çıkan biyokimyasal değişiklikleri gözlemlemek amacıyla 45 OKB hastası ve 75 sağlıklı kontrol ile bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada katılımcılara, bileklerinin üzerine yerleştirilen elektrotlar yoluyla kademeli olarak elektriksel akım verilmiş ve oral swablarla tükürük örnekleri alınmıştır (müdahaleden hemen önce, hemen sonra ve 20 dakika sonra). Sonuçlar OKB hastaları ve kontrol grubunun kortizol seviyelerin arasında anlamlı bir değişiklik göstermezken tükürük α-amilaz (sAA; salivary α-amylase) seviyeleri OKB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durumun olası nedenleri elektriksel akımın yeterince güçlü bir stres yanıtı oluşturamaması, kortizol ölçümünün öğleden sonra yapılması (sirkadiyen ritim

etkisi) ve katılımcıların büyük çoğunluğunun (%91) SSRI ve benzeri ilaçlar kullanması ile açıklanmıştır.

Malisiova ve diğ. (2020), OKB hastalarında uzun dönemli stres düzeylerini değerlendirmek amacıyla saçtaki kortizol konsantrasyonlarını (HCC; Hair cortisol concentration) incelemişlerdir. Serum, tükürük ve idrar örnekleri genellikle yalnızca kısa vadeli (saatlik-günlük) kortizol düzeylerini yansıtır ve akut stres, sirkadiyen ritim, adet döngüsü gibi faktörlerden etkilenirken, saç örnekleri zaman içinde biriken kortizol sayesinde yaklaşık 3 aylık bir dönemin ortalama HPA aksı aktivitesini değerlendirilmesine olanak sağlar. Saç telleri uzarken, kandaki kortizol saçın keratin yapısına entegre olur. Bu sayede saçın dipten itibaren her 1 cm'lik kısmı, yaklaşık bir aylık ortalama kortizol düzeyini yansıtır. Yani, 3 cm uzunluğunda bir saç örneği, kişinin son üç aydaki sistemik kortizol salınımı hakkında genel bir fikir verir (Stalder ve Kirschbaum, 2012). Ayrıca, saç örnekleri kolay bir şekilde elde edilebilir, saklanması kolaydır ve analiz açısından biyolojik olarak stabildir. Bu bağlamda önceki çalışmalara zıt olarak, 32 OKB hastası ile 32 sağlıklı kontrol birey karşılaştırıldığında, OKB hastalarında anlamlı düzeyde düşük HCC değerleri saptanmıştır. Bu durumun, kronik stresin etkisiyle HPA aksının aşağı regülasyonu sonucunda gelişen hipokortizolizmden kaynaklandığı düşünülmüştür. Alt tip analizlerinde ise "yıkama/temizleme" alt tipine sahip hastalarda HCC düzeyleri diğer alt tiplere göre belirgin şekilde daha düşüktür.

2.3.6. Bağırsak Mikrobiyotası

İnsan çevresindeki mikroplarla yakın temas halindedir ve insan vücudunda çok sayıda bakteri, arke, virüs ve tek hücreli ökaryot yaşamaktadır. Vücut ile bir arada barışçıl bir şekilde yaşayan mikroorganizma topluluğuna mikrobiyota adı verilir. Bu mikroorganizmalar insan vücudunun hemen her yerinde bulunmakla birlikte, mikroplar için zengin bir besin kaynağı sağlayan moleküllerin bulunduğu gastrointestinal sistemde tüm mikroorganizmaların %70'i oranında yer alırlar (Sekirov ve diğ., 2010).

Geçmiş zamanlarda fetüsün anne karnında steril olduğu ve mikrobiyal kolonizasyonun doğumdan sonra başladığına inanılırdı. Yapılan çalışmalar sonrası, günümüzde ise mikrobiyal kolonizasyonun uterusta başladığı söylenmektedir (Hollister ve diğ., 2014). Ayrıca, doğum şeklinin de bebeklerin mikrobiyotası üzerinde etkilediği düşünülmektedir. Dominguez-Bello ve diğ., 2010 yılında yaptığı çalışmada vajinal yolla doğan bebeklerin mikrobiyotasında *Lactobacillus*, *Prevotella* veya *Sneathia* türlerinin baskın olup annelerinin vajinal

mikrobiyotasına benzer olduğunu, sezaryenle doğan bebeklerde ise Staphylococcus, Corynebacterium ve Propionibacterium türlerinin baskın olduğu ve cilt yüzeyi mikrobiyotasıyla benzer olduğunu kanıtlamıştır.

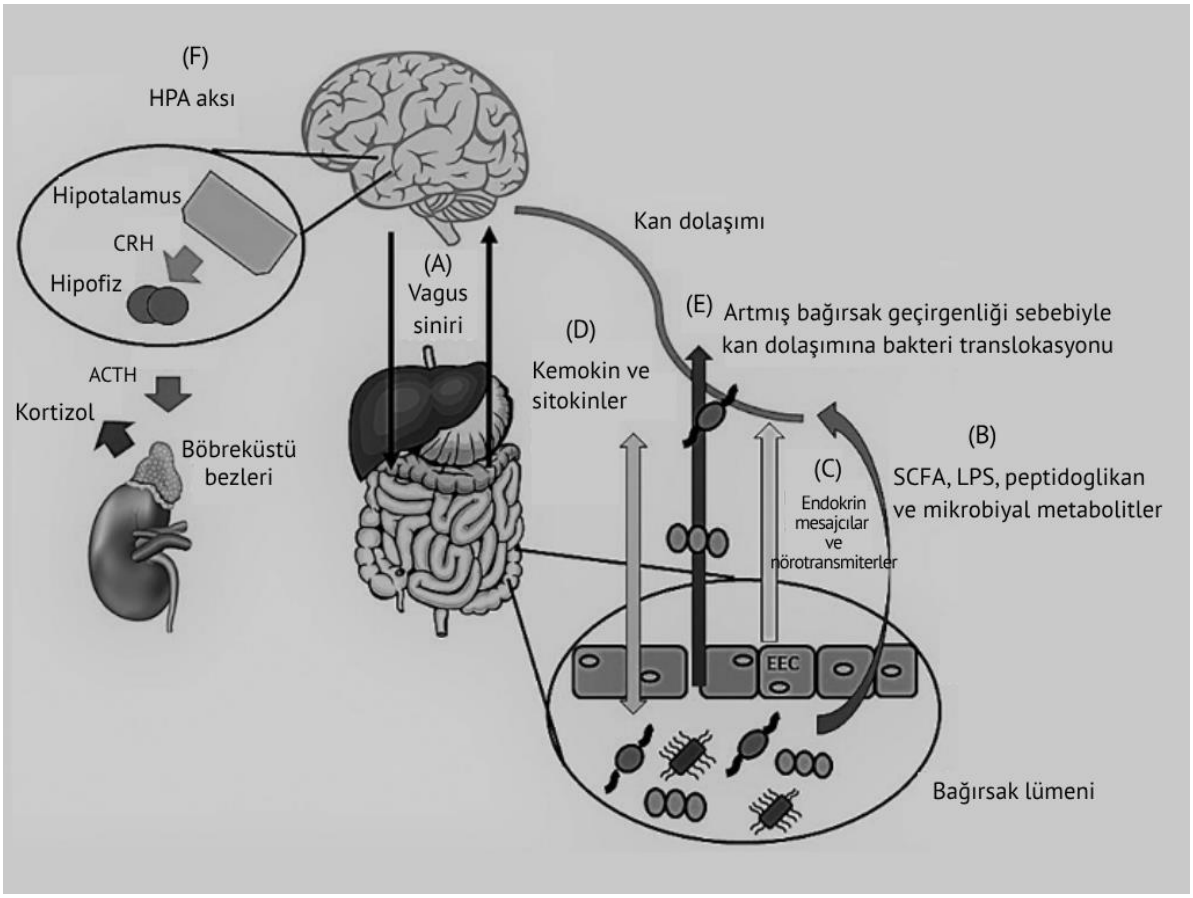
Doğumdan sonra emzirmeyle beraber sütte bulunan oligosakkaritlerden dolayı bifidobacteria türleri baskınlaşır ve zaman içinde çevresel faktörlerin etkisiyle yeni mikroorganizmalar ile tanışma gerçekleşir (Laursen ve diğ., 2021).

Bağırsak mikrobiyomu kişiler arasında ve gastrointestinal sistemin farklı bölümlerinde değişiklik gösterir (Ortigão ve diğ., 2020). Midededen kolona doğru ilerledikçe hem bakteri çeşitliliği hem de bakteri sayısında artış görülür. Bakteri hücrelerinin sayısı midede 10^1 bakteri/gram iken duodenumda 10^3, jejunumda 10^4, ileumda 10^7 ve kolonda 10^{12} bakteri/gram'dır. Midede *Lactobacillus*, *Veillonella* ve *Helicobacter* türleri bulunurken; duodenum, jejunum ve ileumda *Bacilli*, *Streptococcaceae*, *Actinobacter*, *Actinomycinaeae* ve *Corynebacteriaceae*; kolonda ise *Lachnospiraceae* ve *Bacteroidetes* türleri yer alır (Sekirov ve diğ., 2010).

Sağlıklı bir bağırsakta olması beklenen bazı bakteri türleri şunlardır: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus* ve *Roseburia.* Bağırsak mikrobiyomu sindirim, immün modülasyonu, nörotransmitter üretimi ve inflamasyon kontrolünü etkiler (Hollister ve diğ., 2014).

Bağırsakta bulunan bakteriler, kısa zincirli yağ asitleri üreterek karbonhidrat ve liflerin yıkımında rol oynar; B1, B9, B12 ve K vitamini sentezinde gerekli olan enzimleri üretirler. Ayrıca, yağların yıkımında kullanılan safra asitlerinin metabolizmasını sağlayarak enterohepatik dolaşımda yer alırlar (Long ve diğ., 2017).

Bağırsak mikrobiyotasının MSS üzerinden beyin fonksiyonu, davranışlar ve psikiyatrik hastalıklar üzerine de etkileri vardır. Bu etkiler bağırsak-beyin aksı denilen ve gastrointestinal sistem boyu yer alan sinir, nöron ve nörotransmitter ağı aracılığıyla gerçekleşir. Beyin-bağırsak aksı; immün ve inflamatuar yollar, nörotransmitterler, bakteri yan ürünleri, nöroendokrin ve enteroendokrin sinyalizasyon, stres yanıtı ve vagus siniri gibi mekanizmalarla beyin ve bağırsak arasında çift yönlü iletişim sağlar (Şekil 2.21) (Halverson ve Alagiakrishnan, 2020).



Şekil 2.21 Beyin-Bağısak Aksı. Vagus siniri (A) ve bağışıklık sistemi aracılıklığıyla bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişimin gösterimi (Halverson ve Alagiakrishnan, 2020).

Normal koşullar altında bağırsak mikrobiyotası sitokin ve kemokinlerin salınımını uyararak dengeli ve düşük düzeyli inflamatuar durum oluşturur. Bu durum bağırsaktaki bakteri popülasyonunun kontrol altında kalmasına yardımcı olur (Rea ve diğ., 2019). Bunu düzenleyen bir diğer unsur bir mukus katmanı salgılayarak bağırsak lümeni ile mukozal tabaka arasında bir bariyer oluşturan bağırsak epitel tabakasıdır. Mikrobiyota ile konak arasındaki etkileşimler genellikle burada gerçekleşir (Fasano ve Shea-Donohue, 2005). Stres durumlarında bağırsak bariyerinin zayıflaması bariyerden bakteri sızmasına sebep olabilir. Plazmaya sızan bakterilerin taşıdığı lipopolisakkaritlerin patojen olarak algılanması nöroinflamatuar yanıtları tetikleyebilir. Hatta sitokin ve kemokin üretimi yoluyla HPA aksı üzerinde etki gösterebilir. Bu moleküllerin beyne, kan dolaşımı, lenfatik sistem, vagus siniri ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde artış yoluyla ulaştığı gösterilmiştir. Özellikle kan-beyin bariyerinin zayıfladığı durumlarda sitokin ve kemokin gibi moleküllerin beyin üzerine daha fazla etki edebildiği söylenmektedir (Halverson ve Alagiakrishnan, 2020).

Bağırsakta: *Candida*, *Streptococcus*,*Escherichia* ve *Enterococcus* türleri tarafından serotonin; *Bacillus* ve *Serratia* tarafından dopamin; *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* tarafından gama-aminobütirik asit (GABA); *Escherichia*, *Bacillus* ve *Saccharomyces* tarafından nörepinefrin; *Lactobacillus* tarafından asetilkolin üretilir. Ayrıca, Clostridium, Burkholderia, Streptomyces, Pseudomonas ve Bacillus gibi bakteriler tarafından bir serotonin prekürsörü olan triptofan üretilmektedir (Collins ve diğ., 2012; Halverson ve Alagiakrishnan, 2020).

Bağırsakta bulunan bakteriler yalnızca nörotransmitter değil, bakteriyosinler, safra asitleri, kolin ve kısa zincirli yağ asitleri (SFCA) gibi biyolojik aktif maddeler de üretmektedir. Bakteriyosinler rakip bakteri türlerini baskılama işlevine sahipken safra asitleri hem yağların sindiriminde hem de ince bağırsaktaki mikrobiyal dengenin korunmasında rol oynamaktadır. Bütirat, propiyonat ve asetat gibi SCFA'lar polisakkaritlerin fermentasyonuyla üretilir ve nörotransmitterlerin ve benzeri nöroaktif maddelerin sentezini destekleyebilmektedir (Halverson ve Alagiakrishnan, 2020).

Bağırsak mikrobiyotası, enteroendokrin hücreler (EEC) aracılığıyla nöroendokrin sinyalizasyon yoluyla merkezi sinir sistemi ile iletişim kurabilmektedir. EEC'ler besin ve mikrobiyal metabolitleri tespit ederek hem gastrointestinal fonksiyonu hem de beyin aktivitesini etkileyen ghrelin, leptin ve nöropeptid Y gibi hormonların salınımını tetikler. Bu sinyalizasyon amigdala ve ACC gibi beyin bölgelerini düzenleyerek duygu, davranış ve bilişi etkiler (Halverson ve Alagiakrishnan, 2020).

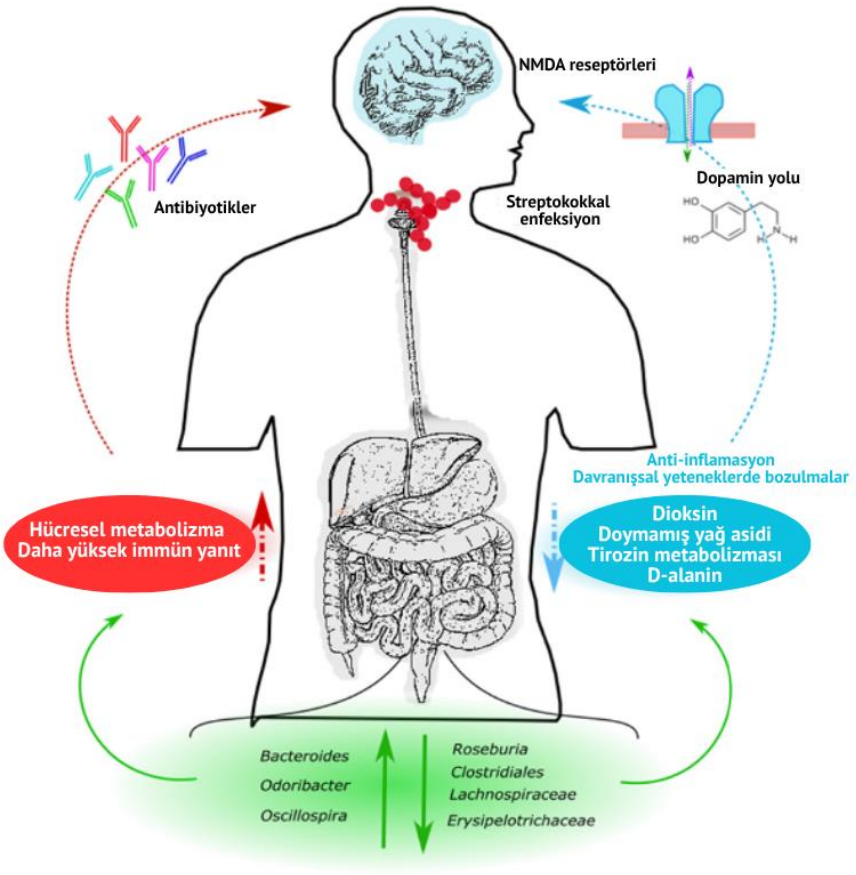
Bağırsak bakterileri olmadan yetiştirilen hayvanlarda nörotransmitter sistemler ve bunların reseptörlerinde doğal ortamda yetişen hayvanlara kıyasla önemli ölçüde değişiklik olduğu kaydedilmiştir. Bu hayvanlarda prefrontal kortekste nörojenezde, hipokampal ve amigdala hacminde, miyelinizasyonda ve miyelin plastisitesiyle ilgili genlerde artış görülmesine rağmen sinaptik bağlantılar daha azdır. Migrogliaları olgunlaşmamış, immün sistemle ilgili genleri eksiktir. Kan-beyin bariyerleri daha geçirgendir. Bu çalışmalar göstermiştir ki mikropsuz hayvanların bağışıklık sistemleri zayıf, hormon sinyalleri düzensiz, metobolizmaları ve nörotransmiterleri farklıdır (Rusch ve diğ., 2023).

Bağırsak mikrobiyomunun otizm ve DEHB gibi OKB benzeri semptomlar görülen nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma olsa da OKB ile ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Ancak bazı araştırmalar bağırsak mikrobiyomunun OKB'nin altında yatan mekanizmalar ile potansiyel ilişkisini vurgulamıştır (Bendriss, ve diğ., 2023).

OKB'de Bağırsak Mikrobiyotası Rolünü İnceleyen Araştırmalar:

Domenech ve diğ. (2022), OKB hastalarında bağırsak ve orofaringeal mikrobiyotasındaki değişiklikleri araştırdığı çalışmalarında 38 OKB hastası ve 33 sağlıklı kontrolden alınan dışkı ve boğaz örneklerini 16S rRNA dizilimi kullanarak analiz etmiştir. Analiz sonucunda, OKB hastalarında bağırsak α-çeşitliliğinde azalmanın yanısıra Rikenellaceae ailesi sayısında artış, Prevotellaceae, Coprococcus, Agathobacter Lachnospira, Clostridium ve diğer Firmicutes cinslerinde ise azalma gözlemlenmiştir. Çalışmada Lachnospira pectinoschiza seviyeleriyle obsesyonların şiddetiyle negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca, bir dopamin metaboliti olan DOPAC sentezinde rol alan Coprococcus miktarındaki değişimlerin dopaminerjik sinyalizasyon üzerinde etkili gösterebileceği ve bu mekanizmanın OKB ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.

Yine Quagliariello ve diğ. (2018), beynin normal nörolojik fonksiyonlarını zedeleyip ani başlangıçlı obsesif kompulsif semptomlar ve tikler görülmesine sebep olan Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom (PANS; Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome) ve Streptokok Enfeksiyonları ile İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar (PANDAS; Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections) teşhisi alan çocuk hastaların bağırsak mikrobiyotalarını inceleyen bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar 30 hasta, 70 sağlıklı kontrol grubundan alınan dışkı örneklerini 16S rRNA gen dizilimi kullanarak analiz ettikleri bu çalışma sonucunda hasta grubunda Bacteroides, Odoribacter, Oscillospira ve Rikenellaceae gibi proinflamatuar türlerin aşırı miktarda bulunduğunu ve Lachnospiraceae, Bifidobacteriaceae ve Clostridiales gibi faydalı Firmicutes üyelerinin önemli düzeyde azaldığını not etmişlerdir. Özellikle 4-8 yaş arası çocuklarda α-çeşitlilik son derece azalmıştır. Ayrıca, bu grupta SCFA, D-alanin ve tirozin metabolizması ve dopamin yolları gibi beyin fonksiyonlarında görev alan metabolitlerin üretiminin azaldığı görülmüştür (Şekil 2.22).



Şekil 2.22 PANS/PANDAS beyin-bağırsak mikrobiyota aksının şematik gösterimi (Quagliariello ve diğ., 2018).

Jung ve diğ. (2017), bağırsak mikrobiyotası ve OKB benzeri davranışlar arasındaki ilişkiyi quinpirole uygulanmış fare modeliyle incelemişlerdir. Bir dopamin D2/D3 reseptör agonisti olan quinpirole'ün farelere kronik uygulanması kompulsif kontrol ve lokomotor duyarlılığına yol açmıştır. Farelerden alınan dışkı örnekleri 16S rRNA gen dizilimi kullanarak analiz edildiğinde Lachnospiraceae ve Ruminococcaceae aileleri de dahil olmak üzere Firmicutes filumundaki bakteri türlerinin sayısında artış gözlemlenmiştir. Bu aile üyelerinin diğer bakteriler ve konak hücreler için enerji kaynağı sağlayan bütirat ürettiği, ayrıca, lipolizi kolaylaştırdığı bilinmektedir. Araştırmacılar mikrobiyotadaki bu değişikliklerin enerji harcamasında bir artış gerektiren kompulsif davranışları sürdürmeyi kolaylaştıran bir adaptasyon olabileceğini öne sürmüştür.

Turna ve diğ. (2020), 21 OKB hastası ve 22 sağlıklı kontrolün bağırsak mikrobiyotasını 16S rRNA dizilimi kullanarak analiz etmişlerdir. Bu çalışmada da OKB hastalarının bağırsak mikrobiyota α-çeşitliliğinde ve Oscillospira, Odoribacter ve

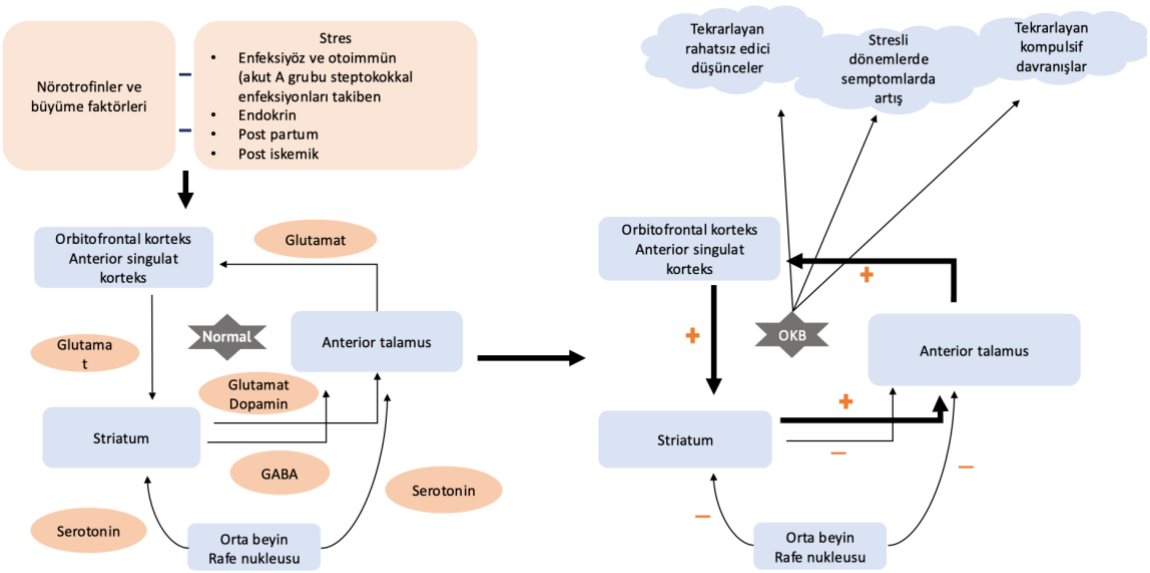
Anaerostipes gibi bütirat üreten bakteri sayısında azalma kaydedilmiştir. Buna bağlı olarak bağırsak geçirgenliğinde ve CRP seviyelerinde artış gözlemlenmiştir.

He ve diğ. (2025), bağırsak mikrobiyotası ve OKB arasındaki nedensellik ilişkisini araştırmak amacıyla büyük ölçekli iki örneklemli bir Mendelian randomizasyon (MR) çalışması gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada MiBioGen Konsorsiyumu (n=18.340) ve FinnGen biyobankasından (n=199.169) GWAS özet verileri kullanılmıştır. 196 tür bakteri maruz kalma faktörü olarak kaydedilmiş ve OKB ile bağlantıları analiz edilmiştir. Bu çalışma sonucunda bazı bakteri gruplarının OKB ile nedensel olarak ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. Proteobacteria ve Ruminococcaceae koruyucu özellik gösterirken Bacillales, Eubacterium ruminantium grubu ve Lachnospiraceae UCG001 türlerinin OKB riskini artırdığı gösterilmiştir.

Dai ve diğ. (2025), 8-17 yaşlarında 49 OKB hastası ve 42 sağlıklı bireyin bağırsak mikrobiyotasını 16S rRNA dizileme ve metagenomik kullanarak analiz etmiştir. OKB hastalarında Coprococcus ve Ruminococcus gibi SCFA üreten cinslerin miktarı azalırken Bacteroides ve Parabacteroides miktarında artış, genel bakteri çeşitliliğinde azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca, glukolipid metabolizması, amino asit biyosentezi, steroid hormon üretimi ve ikincil mesajcı sistemlerle ilgili mikrobiyal yollarda bozulma olduğu ortaya koyulmuştur. Çalışmada pediyatrik OKB'de bağırsak disbiyozunun nöroimmün ve nöroendokrin yollar aracılığı ile hastalığın ilerlemesine sebep olabileceği gösterilmiştir.

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

OKB'nin nörobiyolojik, immunolojik, genetik, çevresel ve psikolojik unsurların biribiriyle etkileşiminden kaynaklandığı öngörülmektedir. OKB etiyolojisini açıklayan modellerden en yaygın olarak kabul göreni CSTC devresinin aşırı aktivasyonudur. CSTC devresi beyinde motor davranışların ve istem dışı dürtülerin organize edilmesinde çok önemli görevleri olan bir nöroanatomik yoldur. Bu devre, korteks aktivasyonu sağlayan "direkt yol" ve gereksiz hareketleri baskılayan, inhibitör etkili "indirekt yol"u içermektedir. OKB'de direkt yolun aşırı aktif hale geldiği ve indirekt yolun baskılayıcı etkisinde zayıflama görüldüğü nörogörüntüleme çalışmalarıyla doğrulanmıştır. Bu dengesizlik, özellikle kortikal inhibisyonun yetersizliğine, obsesif düşüncelerin kontrol edilememesine ve kompulsif davranışların tekrarı gibi semptomların ortaya çıkmasına zemin hazırlar. CSTC devresinde gözlemlenen hiperaktivasyonun altında yatan faktörlerden biri, devre elemanları arasında sinyal iletimini düzenleyen nörotransmitter sistemlerindeki işlev bozukluklarıdır. Serotonin, glutamat, GABA ve dopamin gibi nörotransmitterler, bu devredeki nöronal iletimi modüle etmek için gerekli maddelerdir. Normal koşullarda, nörotransmitter sistemleri beyinde sinyal iletimini sağlayarak bilişsel ve duygusal işlevlerin sağlıklı bir biçimde sürdürülmesini sağlar. Ancak OKB'de bu kimyasal dengenin bozulmasıyla takıntılı düşünceler ve tekrarlayıcı davranışlar ortaya çıkar (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Obsesif kompulsif bozukluk (OKB)'de kortiko-striato-talamo-kortikal (CSTC) devresi (Savaheli ve Ahmadiani, 2019)

Serotonin, kortekste inhibisyonun sağlanmasında rol oynayan inhibitör etkili bir nörotransmitterdir. Araştırmalar, OKB'li bireylerin serum serotonin düzeylerininde azalma olduğunu göstermektedir (Cetin ve diğ., 2023). Ancak, serum serotonin miktarı ölçümü beyindeki serotonerjik sistem aktivitesini değerlendirmek için yeterli bir parametre değildir. Beyindeki serotonin, hidrofilik bir yapıda olduğundan dolayı kan beyin bariyerini geçemez. Bu durum periferde ve MSS'de işlev bakımından iki ayrı serotonin havuzu oluşmasına yol açar. Beyindeki serotonin aktivitesinin doğrudan ölçümü invaziv ve konforsuz yöntemler gerektirir (Cabrera ve diğ., 2023). Bu nedenle, araştırmacılar beyin serotonin aktivitesini çoğunlukla SERT yoğunluğu ve serotonin bağlanma potansiyeli aracılığıyla görüntülemişlerdir.

SERT, serotoninin sinaptik aralıktan presinaptik nörona geri alınmasında görevlidir. Özellikle talamus ve beyin sapı bölgelerinde SERT yoğunluğu ve bağlanma potansiyelindeki azalma, serotonerjik sistem dengesinin bozulmasına yol açarak, obsesif kompulsif semptomların ortaya çıkışına zemin hazırlamaktadır (Hesse ve diğ., 2005; Matsumoto ve diğ., 2010). *SCL6A4* genindeki varyasyonlar, SERT yoğunluğunda değişikliklere yol açabilir, böylece sinaptik aralıktaki serotonin seviyelerini etkiler. Bu durum, çeşitli bozukluklar için yatkınlığa neden olabilmektedir. *SLC6A4* geninde yer alan 5-HTTLPR polimorfizmi, özellikle LA alleli, artmış SERT ekspresyonu ile ilişkili olup, OKB'de görülen frontal kortikal hiperaktivite ile paralellik göstermektedir (Heinz ve diğ., 2004; Pezawas ve diğ., 2005). Bu allel özellikle erken başlangıçlı OKB hastalarında daha sık görülmüştür (Hu ve diğ., 2006; Walitza ve diğ., 2014).

Glutamat, beyindeki başlıca uyarıcı nörotransmitter olarak sinaptik plastisite ve nöronal aktivasyon süreçlerinde önemli bir rol oynar. OKB hastalarında CSTC devresi boyunca (özellikle kaudat çekirdek, OFC ve talamus bölgelerinde) glutamat seviyelerinin artışının, OKB temelinde yer alan nöronal aşırı uyarılma ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (Rosenberg ve diğ., 2000; Hou ve diğ., 2024). Buna karşılık, ACC ve DLPFC gibi bölgelerde glutamat seviyelerinde görülen azalma, daha şiddetli semptomlar ve bozulmuş bilişsel kontrol ilişkilendirilmiştir (Park ve diğ., 2016; Batistuzzo ve diğ., 2021). Ayrıca, tedaviden önce ve sonra gözlenen glutamat düzeylerindeki değişimler, glutamatın tedavi yanıtını izleme açısından klinik olarak anlamlı bir biyobelirteç olma potansiyeli taşıdığını göstermektedir (Rosenberg ve diğ., 2000; O'Neill ve diğ., 2017).

Beynin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA, merkezi sinir sistemi içinde dengeyi korumak için glutamat ile birlikte çalışır. GABA, frontal korteks ve limbik sistem

gibi bölgelerdeki aşırı nöral aktivitenin düzenlenmesine ve baskılanmasına yardımcı olur. OKB hastalarında MPFC, ACC ve OFC'de GABA düzeylerinin azalması, inhibitör etkinin zayıflamasına neden olur, böylece kompulsif davranış döngüsünü sürdürür ve yoğunlaştırır (Simpson ve diğ., 2012; Zhang ve diğ., 2016; Biria ve diğ., 2023).

Nörotransmitter dengesini etkileyen bir diğer gen, prefrontal kortekste dopamin ve norepinefrin gibi katekolaminlerin yıkımında görev alan COMT enzimini kodlayan *COMT* genidir. *COMT* geninde görülen Val158Met polimorfizmi, dopamin yıkımını sağlayan COMT enzimi aktivitesini değiştirerek dopamin miktarını etkilemektedir. Val158 alleli taşıyıcılarında artmış COMT enzimi aktivitesi ve düşük prefrontal dopamin seviyeleri görülürken, Met158 alleline sahip olanlarda ise, azalmış enzim aktivitesi ve artan dopamin seviyeleri gözlemlenir (Stein ve diğ., 2006). Met158 alleli, azalmış enzim aktivitesi nedeniyle dopamin düzeylerini artırmakta, bu durum da bilişsel esneklik kaybı ve obsesif düşünce döngüsünün sürdürülmesiyle bağlantılı görülmektedir. Birçok vaka-kontrol ve meta-analiz çalışması, Met158 allelinin OKB riskine doğrudan etkisinin sınırlı olduğunu, ancak özellikle erkek bireylerde düşük içgörü veya yürütücü işlev bozukluğu gibi özelliklerle ilişkili olabileceğini göstermiştir (Erdal ve diğ., 2003; Pooley ve diğ., 2007; Tükel ve diğ., 2013). Bu polimorfizmin cinsiyet ve etnik köken gibi değişkenlerle etkileşim içinde olduğu da vurgulanmaktadır (Pooley ve diğ., 2007; Kumar ve Rai, 2019).

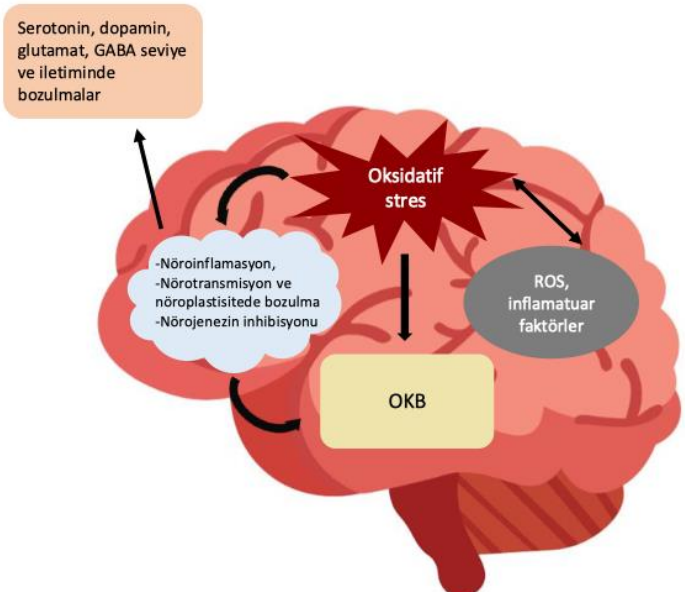
Serbest radikallerin aşırı üretimi ile tetiklenen oksidatif stres, sinir hücrelerinde hasara neden olabilir. Antioksidan savunma mekanizmaları yetersiz kaldığında, bu stresi yönetmek giderek zorlaşır. Hücresel membranların lipid peroksidasyonu yoluyla oluşan bir bileşik olan MDA, oksidatif stres için bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. OKB'li bireylerde artmış MDA düzeyleri görülmekte ve bu, nöronal membran bütünlüğünde bozulma, apoptoz artışı ve mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkilendirilmektedir (Chakraborty ve diğ., 2009; Mohammadi ve diğ., 2021). MDA seviyelerinin tedavi süresince azalma göstermesi, bu parametrenin hem semptom şiddetinin hem de tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılabilecek potansiyel bir biyolojik gösterge haline getirmektedir. Ayrıca, N-asetilsistein takviyesi gibi oksidatif stresi azaltmayı amaçlayan müdahaleler, OKB için alternatif tedavi seçenekleri olarak önerilmiştir (Mohammadi ve diğ., 2021).

Oksidatif stres, aynı zamanda proinflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-6, IL-1β) salınımını uyarır. Bu sitokinler, NF-κB ve ERK 1/2 gibi inflamatuar yolları aktive ederek sinaptik plastisiteyi bozulmasına, nörodejenerasyona ve apoptoza yol açabilmektedir (Baratzadeh ve diğ., 2021).

NAA, nöronal bütünlüğün ve mitokondriyal fonksiyonun önemli bir biyokimyasal göstergesidir ve genel nöron sağlığı hakkında bilgi verir. OKB'li bireylerde ACC, kaudat çekirdek ve frontal beyaz maddede azalmış NAA düzeyleri, nöronal disfonksiyon ve enerji metabolizmasındaki bozuklukları gösterebilmektedir (Ebert ve diğ., 1997; Jang ve diğ., 2006). Tedaviyi takiben NAA düzeylerinin yükselmesi, bu metabolitin prognoz takibi açısından kullanılabilirliğini desteklemektedir (O'Neill ve diğ., 2013).

BDNF, hipokampüste sinaptik bağlantıların esnekliğini düzenlemede rol oynar, nörojenez ve nöronal sağkalım gibi süreçleri modüle eder. BDNF seviyelerinde azalma CSTC döngüsünde bozulmalara yol açabilir. OKB hastalarında serum BDNF seviyelerinin düşük olması, nöroplastisite eksikliklerine ve duygu durum düzenlemesinde yetersizliğe işaret etmektedir (Maina ve diğ., 2010; Fontenelle ve diğ., 2012). BDNF Val66Met polimorfizmi, özellikle tedavi yanıtı farklılıklarını açıklamada önemli bir genetik belirleyici olarak değerlendirilmektedir (Chen ve diğ., 2025).

Oksidatif stres, nöroinflamasyon, nörotransmisyon ve sinaptik plastisite kavramları birbirleriyle yakından ilişkilidir (Şekil 3.2). TNF-α, nöroinflamatuar yanıtın düzenlenmesinde rol oynayan temel sitokinlerden biridir. Mikrogliyal aktivasyonu artırır ve NF-κB ile MAPK yolları üzerinden hem apoptozu hem nöroinflamasyonu tetikler (Rhie ve diğ., 2020; Takata ve diğ., 2021). Hayvan çalışmaları, NF-κB yolunun aşırı aktivasyonunun kompulsif davranış kalıplarıyla bağlantılı olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır (Krabbe ve diğ., 2017). TNF-α, ayrıca, triptofan metabolizmasını etkileyerek, triptofanı serotonin sentezinden kinürenin yoluna yönlendirir. Bu hem serotonin sentezinin azalması hem de glutamat toksisitesine yol açabilen kinolinik asit ve kinürenik asit (NMDA antagonistleri) benzeri kinürenin metabolitlerinin oluşmasıyla sonuçlanır. Buna ek olarak, serotonin ve dopamin taşıyıcılarının aktivitesini indükleyerek bu nörotransmitterlerin geri alımını da artırır (Ma ve diğ., 2016). TNF-α'nın serotonin metabolizması, dopamin taşıyıcıları ve kan-beyin bariyeri geçirgenliği üzerindeki etkileri, nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde çok yönlü bir rol oynadığını göstermektedir. OKB'li bireylerde TNF-α seviyeleri, bazı çalışmalarda düşük (Denys ve diğ., 2004), bazı çalışmalarda ise yüksek bulunmuştur (Westwell-Roper ve diğ., 2022). OKB hastalarında TNF-α seviyelerinin düşük bulunduğu bazı çalışmalar, bu hastalarda bağışıklığın baskılandığını savunmaktadır. CRP ise sistemik inflamasyonun göstergesi olarak, özellikle içgörü eksikliği ve intihar riski ile ilişkilendirilmiştir (Caldirola ve diğ., 2021; Ekinci ve Ekinci, 2017).



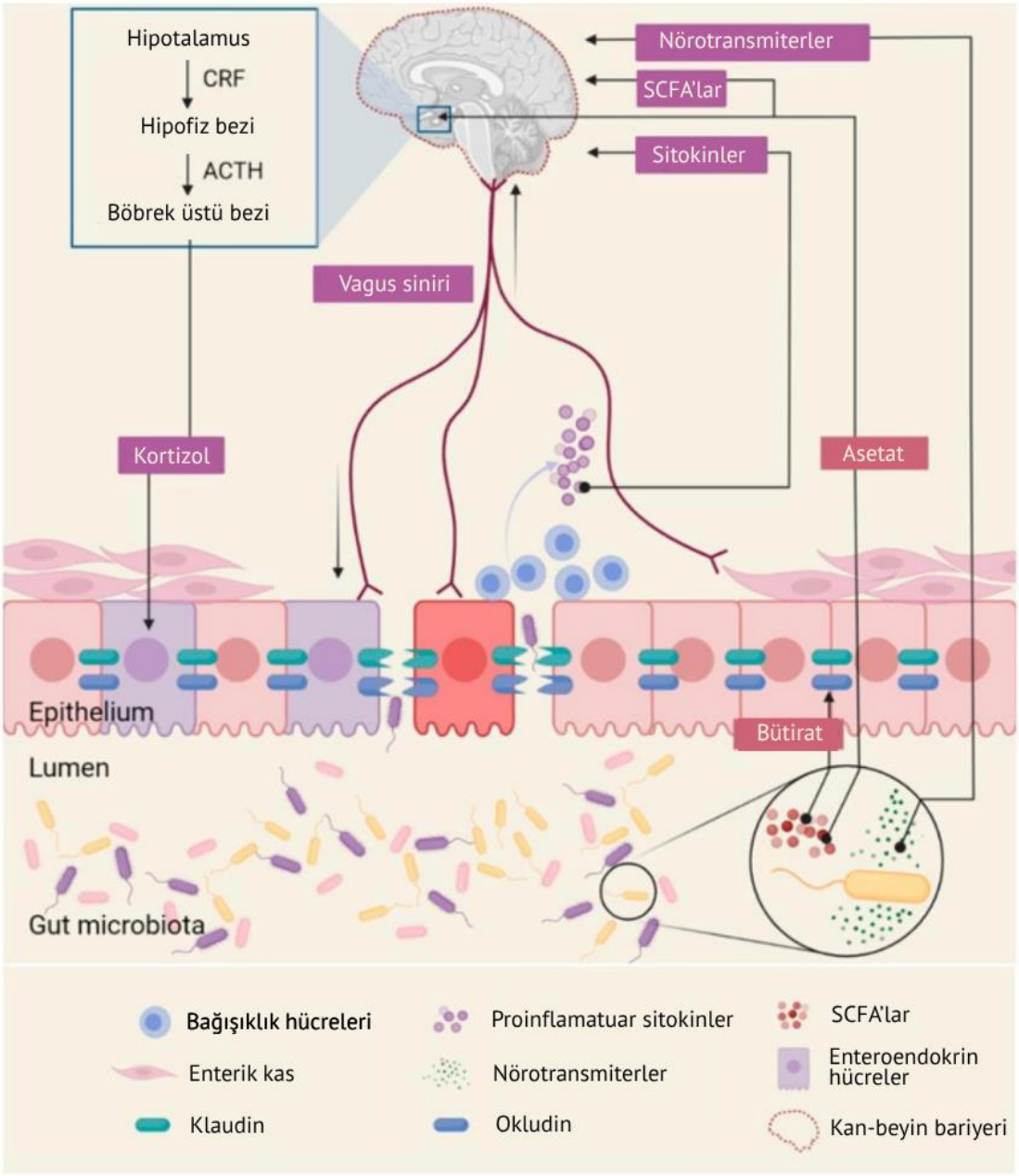
Şekil 3.2 Oksidatif stres, nöroinflamasyon, nörotransmisyon bozuklukları, sinaptik plastisite ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ilişkisi (Bhatt ve diğ., 2023)

Bağırsak mikrobiyotası; vagus siniri, sitokinler, nörotransmitterler ve kan-beyin bariyeri geçirgenliği üzerindeki etkileri aracılığıyla merkezi sinir sistemiyle çift yönlü bir etkileşim içindedir (Halverson ve Alagiakrishnan, 2020). Bu etkileşim, hem klasik HPA aksı hem bağırsaktaki bakteriler tarafından üretilen metabolitler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bağırsakta çeşitli bakteriler tarafından serotonin, dopamin, glutamat, GABA ve asetilkolin gibi nörotransmitterler sentezlenmektedir (Collins ve diğ., 2012; Halverson ve Alagiakrishnan, 2020). Ancak, nörotransmitterlerin çoğu kan-beyin bariyerini geçemez. Buna rağmen üretilen nörotransmitterler vagus siniri aracılığıyla beyne sinyal iletiminde bulunabilirler. Buna ek olarak, glutamat, GABA, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin sentezine katılan öncül amino asitler (örn. triptofan, tirozin), bağırsaktaki bakteriler tarafından sentezlenebilir ve bu öncül moleküller kan-beyin bariyerini aşarak beyne ulaşıp enzimlerin aktivitesi yoluyla nörotransmitterlere dönüştürülür. Ayrıca, bazı faydalı bakteriler (örn. *Eubacterium rectale, Bifidobacterium, Dialister*) bu öncüllerin üretimini katalizleyen enzimleri de sentezler (Dicks ve diğ., 2021).

Bağırsak mikrobiyotasında bulunan belirli bakteri türleri, özellikle kolonda, diyet liflerini ve dirençli nişastayı fermente ederek SCFA'ları (asetat, propiyonat ve bütirat) oluştururlar. SCFA'lar hem bağırsak sağlığı hem de genel vücut fonksiyonları için son derece önemlidir. Bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur, mukus salgılanmasını artırır ve inflamasyonu azaltırlar. Ayrıca, kan-beyin bariyerini geçebilir ve kan-beyin bariyerini bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunurlar. Beyinde mikroglia olgunlaşmasını

ve fonksiyonunu düzenler, nöroinflamasyonu azaltır, nörotrofik faktörlerin (BDNF, NGF, GDNF) ekspresyonunu artırır, nörogenezi ve sinaptik plastisiteyi desteklerler. Ayrıca, nörotransmitter sentezini ve ilgili enzimlerin ekspresyonunu modüle ederler (Silva ve diğ., 2020).

Buna ek olarak, bazı potansiyel olarak patojen bakteriler mikroorganizmaların (örn. Escherichia/Shigella, Bacteroides, Ruminococcus) LPS'leri ve bunlar tarafından üretilen mikrobiyal endotoksinler, kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak, periferik immün hücrelerin merkezi sinir sistemine geçişini kolaylaştırır ve nöroinflamasyonu tetikler. Faydalı bakterilerin azalması, SCFA üretiminin düşmesi, LPS'lerin sistemik dolaşıma geçmesi ve sitokinlerin merkezi sinir sistemine ulaşması; nöroinflamasyon, HPA aksı disregülasyonu ve nörotransmitter sentezinde bozulma ile sonuçlanabilir (Halverson ve Alagiakrishnan, 2020; Domenech ve diğ., 2022). Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotası, yalnızca bağırsak fonksiyonlarıyla sınırlı kalmayıp; nörotransmisyon, nöroinflamasyon, sinaptik plastisite ve bilişsel süreçler üzerinde de belirleyici bir rol oynar. Bu mekanizmalar aracılığıyla bağırsak mikrobiyotasının hem periferal hem santral nörotransmitter dengesi üzerinde etkili olduğu, bu dengenin bozulmasının ise OKB gibi psikiyatrik hastalıkların nörobiyolojik temelinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 Bağırsak–beyin aksı etkileşimi: Mikrobiyota, nörotransmiterler, bağışıklık sistemi ve HPA aksı üzerinden çift yönlü iletişim (Dicks ve diğ., 2021).

OKB hastalarında, bağırsak mikrobiyotasında α-çeşitliliğin azalması, SCFA üreten bakterilerin sayısının düşmesi ve proinflamatuar türlerin artışı tutarlı biçimde gözlemlenmiştir (Quagliariello ve diğ., 2018; Domenech ve diğ., 2022; Turna ve diğ., 2020; Dai ve diğ., 2025). Mendelian randomizasyon çalışmaları, bazı bakteri gruplarının OKB gelişiminde etkili olabileceğini ortaya koymuştur (He ve diğ., 2025). Mikrobiyotanın bu etkileri, dopamin metabolizması, vagus siniri aktivasyonunda değişkenlikler ve bağırsak–beyin aksı üzerinden gerçekleşebilir. Bu nedenle, prebiyotik ve probiyotik müdahaleler, mikrobiyal dengeyi

yeniden kurarak hem bilişsel işlevleri desteklemekte hem psikiyatrik bozukluklara yönelik tamamlayıcı tedavi seçenekleri sunmakta umut vaat etmektedir (Kazemi ve diğ., 2019; Halverson & Alagiakrishnan, 2020).

Fizyolojik stres tepkisinde rol oynayan önemli bir glukokortikoid hormon olan kortizol, negatif geri besleme mekanizmaları yoluyla bir stres faktörünün sonlanmasını takiben genellikle azalır. Bununla birlikte, kronik stres durumunda, sürekli yükselmiş kortizol seviyeleri bağışıklık sisteminin baskılanması, metabolik düzensizlik ve özellikle hipokampüste nörodejenerasyon gibi istenmeyen sonuçlara yol açabilir (Landfield ve diğ., 1981; Rogers, 2025). Takıntılı düşünceler ve tekrarlayan eylemlerle karakterize olan OKB yalnızca ciddi psikolojik stres yaratmakla kalmaz, aynı zamanda bu stresle şiddetlenir. Bu çift yönlü ilişki, stresin OKB semptomlarını yoğunlaştırdığı ve bu semptomların da stresi devam ettirdiği negatif bir geri bildirim döngüsünün varlığına işaret etmektedir. Deneysel bulgular, OKB tanısı alan bireylerde HPA aksı düzensizliğini ve dolaşımdaki yüksek kortizol seviyelerini göstererek bu fikri desteklemekte (Gehris ve diğ., 1990; Kluge ve diğ., 2006; Gustafsson ve diğ., 2008), böylece kortizolün OKB'nin altında yatan nörobiyolojik mekanizmalara potansiyel bir katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, nörokimyasal, genetik, metabolik, immünolojik ve mikrobiyal biyobelirteçlerin OKB'nin etiyopatogenezinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. Bu belirteçler, tanısal kullanımın yanısıra, tedavi yanıtını izleme ve hastaya özgü tedavi yaklaşımlarının şekillendirilmesinde de değerlidir.

Biyobelirteçlerin mental hastalıkların tanısında kullanılabilmesi için hastalığa özgüllük göstermesi, farklı hastalıklarla örtüşme göstermemesi beklenir. Analiz edilen biyobelirteçler OKB ile güçlü ilişkiler gösterse de, bağımsız olarak incelendiklerinde OKB'ye özgül olduğunu kanıtlayan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, şu anda hiçbir biyobelirteç OKB için yeterli tanısal kesinlik sunmamaktadır ve klinikte kullanılabilecek yeterlilikte değildir. Gelecekteki araştırmalar, OKB'nin komorbidite oranı yüksek bir hastalık olduğu göz önüne alıp, eş zamanlı mental hastalıkları dışlamayı ve semptom alt tiplerini kendi içinde daha kesin bir şekilde gruplandırmayı amaçlamalıdır. Ayrıca, mevcut çalışmalar çoğunlukla OKB grupları ve sağlıklı kontroller arasında yapılmıştır, bu da bilgilendirici olmakla birlikte biyobelirteç özgüllüğünün anlaşılmasını sınırlamaktadır. Bu sebeple, ileride farklı mental hasta grupları ile karşılaştırma çalışmaları yapılması spesifitesi yüksek biyobelirteçler tanımlanmasına katkıda bulunacaktır.

Ek olarak, glutamat, NAA ve MDA gibi bazı biyobelirteçler hastanın tedaviye verdiği yanıtı değerlendirme noktasında değerli olabilecek biyobelirteçlerdir. Birinci basamak tedaviye cevap vermeyen OKB vakalarında antioksidanlar, antiinflamatuar ajanlar ve probiyotikler gibi alternatif tedavi stratejileri göz önünde bulundurulmalıdır. Biyobelirteçlerin bahsedilen durumlar göz önüne alınarak değerlendirilmesi, bireyselleştirilmiş tedavi planlarının geliştirilmesine rehberlik edebilir.

KAYNAKLAR

ABOUD, N.M.A., TUPPER, C. ve JİALAL, I. (2023) Genetics, epigenetic mechanism. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532999/.

ACHARJEE, S. ve diğ. (2023) 'Mechanisms of DNA methylation and histone modifications,' Progress in Molecular Biology and Translational Science, pp. 51–92. https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2023.01.001.

ADACHI, N. (2014) 'New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases,' World Journal of Biological Chemistry, 5(4), p. 409. https://doi.org/10.4331/wjbc.v5.i4.409.

ALEXANDER, G.E., DELONG, M.R. ve STRİCK, P.L. (1986) 'Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex,' Annual Review of Neuroscience, 9(1), pp. 357–381. https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041.

AMERICAN PSYCHIATRİC ASSOCIATION (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Association.

AOKİ, Y., AOKİ, A. ve SUWA, H. (2012) 'Reduction of N-acetylaspartate in the medial prefrontal cortex correlated with symptom severity in obsessive-compulsive disorder: meta-analyses of 1H-MRS studies,' Translational Psychiatry, 2(8), p. e153. https://doi.org/10.1038/tp.2012.78.

ARONSON, J.K. ve FERNER, R.E. (2017) 'Biomarkers—A General Review,' Current Protocols in Pharmacology, 76(1). https://doi.org/10.1002/cpph.19.

ARUN, P., MOFFETT, J.R. ve NAMBOODİRİ, A.M.A. (2009) 'Evidence for mitochondrial and cytoplasmic N-acetylaspartate synthesis in SH-SY5Y neuroblastoma cells,' Neurochemistry International, 55(4), pp. 219–225. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.03.003.

ASADI S. ve GOLOZAR M. MANDOLAKANI (2022) 'The Role of Genetics Factors in Human Happiness and Violence.' J Psychology and Mental Health Care, 6(4)

AYALA, A., MUÑOZ, M.F. AND ARGUELLES, S. (2014) ‘Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal,’ Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014, pp. 1–31. https://doi.org/10.1155/2014/360438.

BANDELOW, B. ve diğ. (2016) ‘Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD – a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics,’ The World Journal of Biological Psychiatry, 17(5), pp. 321–365. https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1181783.

BARATZADEH, F. ve diğ. (2021) 'The role of antioxidants in the management of Obsessive-Compulsive Disorder,' Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021(1). https://doi.org/10.1155/2021/6661514.

BARTHA, R. ve diğ. (1998) ‘A short EChO1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive- compulsive disorder and comparison subjects,’ American Journal of Psychiatry, 155(11), pp. 1584–1591. https://doi.org/10.1176/ajp.155.11.1584.

BATHINA, S. ve DAS, U.N. (2015) ‘Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications,’ Archives of Medical Science, 6, pp. 1164–1178. https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342.

BATİSTUZZO, M.C. ve diğ. (2021) ‘Lower ventromedial prefrontal cortex glutamate levels in patients with Obsessive–Compulsive Disorder,’ Frontiers in Psychiatry, 12. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.668304.

BAUMGARTEN, H.G. ve GROZDANOVİC, Z. (1998) ‘Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder,’ The British Journal of Psychiatry, 173(S35), pp. 13–20. https://doi.org/10.1192/s0007125000297857.

BENDRİSS, G., MACDONALD, R. VE MCVEİGH, C. (2023) ‘Microbial Reprogramming in Obsessive–Compulsive Disorders: A review of Gut–Brain communication and Emerging evidence,’ International Journal of Molecular Sciences, 24(15), p. 11978. https://doi.org/10.3390/ijms241511978.

BEŞİROĞLU, L., & AĞARGÜN, M. Y. (2006). Obsesif kompulsif bozuklukta sağlık yardımı arama davranışı ile ilişkili etmenler: Hastalık ile ilişkili ve genel etmenlerin rolü. Türk Psikiyatri Dergisi, 17(3), 213-222.

BHATT, S. *ve diğl.* (2023) 'Targeting inflammatory signaling in obsessive compulsive disorder: a promising approach,' *Metabolic Brain Disease*, 39(2), pp. 335–346. https://doi.org/10.1007/s11011-023-01314-3.

BHOWAL, B. ve diğ. (2021) 'Serotonin and melatonin biosynthesis in plants: Genome-Wide identification of the genes and their expression reveal a conserved role in stress and development,' International Journal of Molecular Sciences, 22(20), p. 11034. https://doi.org/10.3390/ijms222011034.

BİGOS, K.L. ve diğ. (2008) 'Dysregulation of neurosteroids in obsessive compulsive disorder,' Journal of Psychiatric Research, 43(4), pp. 442–445. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.04.007.

BİRİA, M. ve diğ. (2023) 'Cortical glutamate and GABA are related to compulsive behaviour in individuals with obsessive compulsive disorder and healthy controls,' Nature Communications, 14(1). https://doi.org/10.1038/s41467-023-38695-z.

BLANCO-VİEİRA, T. ve diğ. (2023) 'The genetic epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis,' Translational Psychiatry, 13(1). https://doi.org/10.1038/s41398-023-02433-2.

BLOCH, M.H. ve diğ. (2008) 'Association of the serotonin transporter polymorphism and obsessive-compulsive disorder: Systematic review,' American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics, 147B(6), pp. 850–858. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30699.

BLOCH, M.H. ve diğ. (2008) 'Meta-Analysis of the symptom structure of Obsessive-Compulsive Disorder,' American Journal of Psychiatry, 165(12), pp. 1532–1542. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020320.

BLOCH, M.H. ve diğ. (2011) 'Poor fine-motor and visuospatial skills predict persistence of pediatric-onset obsessive-compulsive disorder into adulthood,' Journal of Child Psychology and Psychiatry, 52(9), pp. 974–983. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02366.x.

BOKHARİ MR, SAMANTA D, [Updated 2023 Jul 3]. Bokhari SRA. Canavan Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430816/

BOLAT, R., 2020, Obsesif kompulsif bozukluk tanılı hastalarda klinik özelliklerin, bağlanma örüntüleri, mizaç ve karakter özellikleri ile ilişkisinin araştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

BOUTET, A. ve diğ. (2020) 'Modulation of CNS functions by deep brain stimulation: Insights provided by molecular imaging,' in Springer eBooks, pp. 1177–1244. https://doi.org/10.1007/978-3-030-53168-3_46.

BOWDEN, S.A. ve diğ. (2019) 'Management of adrenal insufficiency risk after long-term systemic glucocorticoid therapy in Duchenne Muscular Dystrophy: Clinical Practice recommendations,' Journal of Neuromuscular Diseases, 6(1), pp. 31–41. https://doi.org/10.3233/jnd-180346.

BRAHE, C. ve diğ. (1986) 'Assignment of the catechol-O-methyltransferase gene to human chromosome 22 in somatic cell hybrids,' Human Genetics, 74(3). https://doi.org/10.1007/bf00282539.

BRANDER, G. ve diğ. (2016b) 'Systematic review of environmental risk factors for Obsessive-Compulsive Disorder: A proposed roadmap from association to causation,' Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 65, pp. 36–62. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.011.

BRENNAN, B.P. ve diğ. (2012) 'A Critical Review of Magnetic Resonance Spectroscopy Studies of Obsessive-Compulsive Disorder,' Biological Psychiatry, 73(1), pp. 24–31. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.023.

CABRERA, J.M.R. ve diğ. (2023) 'Techniques for measurement of serotonin: implications in neuropsychiatric disorders and advances in absolute value recording methods,' ACS Chemical Neuroscience, 14(24), pp. 4264–4273. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.3c00618.

CALZÀ, J. ve diğ. (2019) 'Altered Cortico–Striatal functional connectivity during resting state in Obsessive–Compulsive Disorder,' Frontiers in Psychiatry, 10. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00319.

CASPİ, A. ve diğ. (2003) 'Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene,' Science, 301(5631), pp. 386–389. https://doi.org/10.1126/science.1083968.

CETİN, I. ve diğ. (2023) 'Investigation of the Relationship of Serotonin, Dopamine and Their Metabolites with α -Synuclein in Obsessive Compulsive Disorder,' Psychiatry and Behavioral Sciences, 13(3), p. 125. https://doi.org/10.5455/pbs.20230228062622.

CHAKRABARTY, K. ve diğ. (2005) 'Glutamatergic dysfunction in OCD,' Neuropsychopharmacology, 30(9), pp. 1735–1740. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300733.

CHAKRABORTY, S. ve diğ. (2009) 'Correlation between lipid peroxidation-induced TBARS level and disease severity in obsessive–compulsive disorder,' Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 33(2), pp. 363–366. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.01.001.

CHEN, Y., WANG, P. ve Lİ, Z. (2025) 'Exploring Genetic and Epigenetic Markers for Predicting or Monitoring Response to Cognitive-Behavioral therapy in Obsessive-Compulsive Disorder: a Systematic review,' Neuroscience & Biobehavioral Reviews, p. 106192. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106192.

CHOU-GREEN, J.M. ve diğ. (2003) 'Compulsive behavior in the 5-HT2C receptor knockout mouse,' Physiology & Behavior, 78(4–5), pp. 641–649. https://doi.org/10.1016/s0031-9384(03)00047-7.

CHU, W.-M. (2013) 'Tumor necrosis factor,' Cancer Letters, 328(2), pp. 222–225. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.10.014.

CLARİZİO, H.F. (1991) 'Obsessive-Compulsive Disorder: The Secretive Syndrome' Psychol. Schs., 28: 106-115. https://doi.org/10.1002/1520-6807(199104)28:2<106::AID-PITS2310280205>3.0.CO;2-J

CLYNE, B. ve OLSHAKER, J.S. (1999) 'The C-reactive protein,' Journal of Emergency Medicine, 17(6), pp. 1019–1025. https://doi.org/10.1016/s0736-4679(99)00135-3.

COLLİNS, S.M., SURETTE, M. ve BERCİK, P. (2012) 'The interplay between the intestinal microbiota and the brain,' Nature Reviews Microbiology, 10(11), pp. 735–742. https://doi.org/10.1038/nrmicro2876.

COUGHTREY, A.E. ve diğ. (2012) 'Mental contamination in obsessive–compulsive disorder,' Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders, 1(4), pp. 244–250. https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2012.07.006.

D'ADDARİO, C. ve diğ. (2022) 'Regulation of oxytocin receptor gene expression in obsessive–compulsive disorder: a possible role for the microbiota-host epigenetic axis,' Clinical Epigenetics, 14(1). https://doi.org/10.1186/s13148-022-01264-0.

DA ROCHA, F.F. ve diğ. (2009) 'Obsessive-compulsive disorder and 5-HTTLPR,' Brazilian Journal of Psychiatry, 31(3), pp. 287–288. https://doi.org/10.1590/s1516-44462009000300021.

DAİ, J. ve diğ. (2025) 'Gut Microbiota Changes are associated with abnormal metabolism activity in Children and Adolescents with Obsessive-compulsive Disorder,' Journal of Psychiatric Research, 181, pp. 728–737. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.12.041.

DE LEON, A.S. ve TADİ, P. (2019) 'Biochemistry, Gamma aminobutyric acid,' StatPearls [Preprint]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551683/.

DELLİ COLLİ, C. ve diğ. (2022) 'Time moderates the interplay between 5-HTTLPR and stress on depression risk: gene x environment interaction as a dynamic process,' Translational Psychiatry, 12(1). https://doi.org/10.1038/s41398-022-02035-4.

DENYS, D. ve diğ. (2003) 'Decreased TNF-α and NK activity in obsessive-compulsive disorder,' Psychoneuroendocrinology, 29(7), pp. 945–952. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2003.08.008.

DENYS, D., ZOHAR, J., & WESTENBERG, H. G. (2004). The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: Preclinical and clinical evidence. The Journal of Clinical Psychiatry, 65, 11–17.

DEOR, A. (2025) Cortisol, stress and chronic disease: what's the connection? https://www.hormones-australia.org.au/cortisol-stress-and-chronic-disease-whats-the-connection/.

DİB, M. ve diğ. (2002) 'Can malondialdehyde be used as a biological marker of progression in neurodegenerative disease?,' Journal of Neurology, 249(4), pp. 367–374. https://doi.org/10.1007/s004150200025.

DİCKS, L.M.T., HURN, D. ve HERMANUS, D. (2021) 'Gut bacteria and neuropsychiatric disorders,' Microorganisms, 9(12), p. 2583. https://doi.org/10.3390/microorganisms9122583.

DOĞAN O, GÜLMEZ H, KETENOĞLU C ve diğ. (1995) Ruhsal bozuklukların epidemiyolojisi, 1. baskı, Sivas. Dilek Matbaası, s. 50-52.

DOMÈNECH, L. ve diğ. (2022) 'Changes in the stool and oropharyngeal microbiome in obsessive-compulsive disorder,' Scientific Reports, 12(1). https://doi.org/10.1038/s41598-022-05480-9.

DOMİNGUEZ-BELLO, M.G. ve diğ. (2010) 'Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns,' Proceedings of the National Academy of Sciences, 107(26), pp. 11971–11975. https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107.

DOUGHERTY, D.D., RAUCH, S.L. ve JENİKE, M.A. (2004) 'Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder,' Journal of Clinical Psychology, 60(11), pp. 1195–1202. https://doi.org/10.1002/jclp.20083.

DUARTE-MANGAS, M., BRAVO, L. ve MATOS-PİRES, A. (2020) 'When Obsessive-Compulsive Disorder mimics Schizophrenia,' The Journal of Nervous and Mental Disease, 208(12), pp. 997–999. https://doi.org/10.1097/nmd.0000000000001233.

EBERT, D. ve diğ. (1997) '1H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum,' Psychiatry Research Neuroimaging, 74(3), pp. 173–176. https://doi.org/10.1016/s0925-4927(97)00016-4.

EGGERMONT, A.M.M. ve diğ. (1996) 'Isolated Limb Perfusion with Tumor Necrosis Factor and Melphalan for Limb Salvage in 186 Patients with Locally Advanced Soft Tissue Extremity Sarcomas,' Annals of Surgery, 224(6), pp. 756–765. https://doi.org/10.1097/00000658-199612000-00011.

ENNA, S.J. (2007) 'The GABA receptors,' in Humana Press eBooks, pp. 1–21. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-465-0_1.

ERBAY, L. ve diğ. (2017) 'Serum IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- and #945;, and IFN- and #947; levels in drug-free, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder patients,' Anatolian Journal of Psychiatry, p. 1. https://doi.org/10.5455/apd.274680.

ERDAL, M.E. ve diğ. (2003) 'Lack of association of catechol-O-Methyltransferase gene polymorphism in Obsessive-Compulsive Disorder,' Depression and Anxiety, 18(1), pp. 41–45. https://doi.org/10.1002/da.10114.

ERSAN, S. ve diğ. (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), pp. 1039–1042. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.034.

ESENCAN, S.N. (2021) Obsesif Kompulsif Bozukluğu Olan Hastaların Kanlarında Olası Biyobelirteçlerin Protein Düzeyinde Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Bezmialem Vakıf Üniversitesi.

ESTERBAUER, H., SCHAUR, R.J. ve ZOLLNER, H. (1991) ‘Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes,’ Free Radical Biology and Medicine, 11(1), pp. 81–128. https://doi.org/10.1016/0891-5849(91)90192-6.

FAN, Q. ve diğ. (2010) ‘Increased N-Acetylaspartate/creatine ratio in the medial prefrontal cortex among unmedicated obsessive–compulsive disorder patients,’ Psychiatry and Clinical Neurosciences, 64(5), pp. 483–490. https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02128.x.

FANG, Z. ve diğ. (2013) ‘Serotonin transporter genotype modulates functional connectivity between amygdala and PCC/PCu during mood recovery,’ Frontiers in Human Neuroscience, 7. https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00704.

FASANO, A. ve SHEA-DONOHUE, T. (2005) ‘Mechanisms of Disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases,’ Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, 2(9), pp. 416–422. https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0259.

FLUİTMAN, S.B.A.H.A. ve diğ. (2009) ‘Disgust affects TNF-α, IL-6 and noradrenalin levels in patients with obsessive–compulsive disorder,’ Psychoneuroendocrinology, 35(6), pp. 906–911. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.12.005.

FLUİTMAN, S.B.A.H.A. ve diğ. (2009c) ‘Disgust affects TNF-α, IL-6 and noradrenalin levels in patients with obsessive–compulsive disorder,’ Psychoneuroendocrinology, 35(6), pp. 906–911. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.12.005.

FRAZER, A. ve HENSLER, J.G. (1999) Serotonin. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28150/.

Fullana, M.A. ve diğ. (2020) ‘Diagnostic biomarkers for obsessive-compulsive disorder: A reasonable quest or ignis fatuus?,’ Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 118, pp. 504–513. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.08.008.

GARGANO, S.P. ve diğ. (2023) ‘A closer look to neural pathways and psychopharmacology of obsessive compulsive disorder,’ Frontiers in Behavioral Neuroscience, 17. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1282246.

GEHRİS, T.L. ve diğ. (1990b) ‘Urinary free cortisol levels in obsessive-compulsive disorder,’ Psychiatry Research, 32(2), pp. 151–158. https://doi.org/10.1016/0165-1781(90)90081-f.

GLAZİER, K., SWİNG, M. ve MCGİNN, L.K. (2015) ‘Half of Obsessive-Compulsive Disorder cases misdiagnosed,’ The Journal of Clinical Psychiatry, 76(06), pp. e761–e767. https://doi.org/10.4088/jcp.14m09110.

GNANAVEL, S. ve diğ. (2013b) ‘Neurochemicals measured by 1H-MR spectroscopy: putative vulnerability biomarkers for obsessive compulsive disorder,’ Magnetic Resonance Materials in Physics Biology and Medicine, 27(5), pp. 407–417. https://doi.org/10.1007/s10334-013-0427-y.

GODDARD, A.W. ve diğ. (2008) ‘Serotoninergic mechanisms in the treatment of obsessive–compulsive disorder,’ Drug Discovery Today, 13(7–8), pp. 325–332. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.009.

GODER, V. ve SPİESS, M. (2001) ‘Topogenesis of membrane proteins: determinants and dynamics,’ FEBS Letters, 504(3), pp. 87–93. https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)02712-0.

GOODMAN, W.K. (1989) ‘The Yale-Brown obsessive compulsive scale,’ Archives of General Psychiatry, 46(11), p. 1006. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007.

GRÜNBLATT, E. ve diğ. (2018) ‘Combining genetic and epigenetic parameters of the serotonin transporter gene in obsessive-compulsive disorder,’ Journal of Psychiatric Research, 96, pp. 209–217. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.10.010.

GUSTAFSSON, P.E. ve diğ. (2008) ‘Diurnal Cortisol Levels and Cortisol Response in Youths with Obsessive-Compulsive Disorder,’ Neuropsychobiology, 57(1–2), pp. 14–21. https://doi.org/10.1159/000123117.

HANS, G. ve diğ. (2023) ‘Proton magnetic resonance spectroscopy-based evaluation of metabolic abnormalities in the right dorsolateral prefrontal cortex and caudate nucleus in treatment-naïve patients with obsessive-compulsive disorder,’ Indian Journal of Psychiatry, 65(11), pp. 1151–1157. https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_663_23.

HARİRİ, A.R. ve diğ. (2002) ‘Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala,’ Science, 297(5580), pp. 400–403. https://doi.org/10.1126/science.1071829.

Hassan, W. ve diğ. (2014) ‘Association of oxidative stress to the genesis of anxiety: implications for possible therapeutic interventions,’ Current Neuropharmacology, 12(2), pp. 120–139. https://doi.org/10.2174/1570159x11666131120232135.

HATCHONDO, L. ve diğ. (2017) ‘1 H magnetic resonance spectroscopy suggests neural membrane alteration in specific regions involved in obsessive-compulsive disorder,’ Psychiatry Research Neuroimaging, 269, pp. 48–53. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.08.010.

HE, M. ve diğ. (2025) ‘Causal link between gut microbiota and obsessive-compulsive disorder: A two-sample Mendelian randomization analysis,’ Journal of Affective Disorders [Preprint]. https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.02.099.

Healthdirect Australia (no date) The role of cortisol in the body. https://www.healthdirect.gov.au/the-role-of-cortisol-in-the-body#:~:text=Cortisol%20is%20a%20steroid%20hormone,cortisol%20can%20cause%20health%20problems.

HEİNZ, A. ve diğ. (2004) ‘Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter,’ Nature Neuroscience, 8(1), pp. 20–21. https://doi.org/10.1038/nn1366.

HEMMİNGS, S.M.J. ve diğ. (2008) ‘Investigating the role of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF)val66metvariant in obsessive-compulsive disorder (OCD),’ The World Journal of Biological Psychiatry, 9(2), pp. 126–134. https://doi.org/10.1080/15622970701245003.

HESSE, S. ve diğ. (2005) ‘Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive–compulsive disorder,’ Psychiatry Research Neuroimaging, 140(1), pp. 63–72. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2005.07.002.

HOLLİSTER, E.B., GAO, C. ve VERSALOVİC, J. (2014) ‘Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health,’ Gastroenterology, 146(6), pp. 1449–1458. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.052.

HORİUCHİ, T. ve diğ. (2010) ‘Transmembrane TNF- : structure, function and interaction with anti-TNF agents,’ Lara D. Veeken, 49(7), pp. 1215–1228. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq031.

HU, X.-Z. ve diğ. (2006) ‘Serotonin transporter promoter Gain-of-Function genotypes are linked to Obsessive-Compulsive Disorder,’ The American Journal of Human Genetics, 78(5), pp. 815–826. https://doi.org/10.1086/503850.

HUANG, C., VAN WİJNEN, A.J. ve IM, H.-J. (2023) ‘Serotonin transporter (5-Hydroxytryptamine transporter, SERT, SLC6A4) and sodium-dependent reuptake inhibitors as modulators of pain behaviors and analgesic responses,’ Journal of Pain, 25(3), pp. 618–631. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2023.10.008.

INSEL, T.R. (2012) ‘Next-Generation Treatments for Mental Disorders,’ Science Translational Medicine, 4(155). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004873.

JALAL, B., CHAMBERLAİN, S.R. ve SAHAKİAN, B.J. (2023) ‘Obsessive-compulsive disorder: Etiology, neuropathology, and cognitive dysfunction,’ Brain and Behavior, 13(6). https://doi.org/10.1002/brb3.3000.

JANG, J.H. ve diğ. (2006) ‘A proton MRSI study of brain N -Acetylaspartate level after 12 weeks of citalopram treatment in Drug-Naive patients with Obsessive-Compulsive Disorder,’ American Journal of Psychiatry, 163(7), pp. 1202–1207. https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.7.1202.

JOHNSON, A.C. ve MEERVELD, B.G.-V. (2016) ‘The pharmacology of visceral pain,’ Advances in Pharmacology, pp. 273–301. https://doi.org/10.1016/bs.apha.2015.11.002.

JOHNSON, W. ve diğ. (2009) ‘Beyond heritability,’ Current Directions in Psychological Science, 18(4), pp. 217–220. https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2009.01639.x.

JONNAKUTY, C. ve GRAGNOLİ, C. (2008) ‘What do we know about serotonin?,’ Journal of Cellular Physiology, 217(2), pp. 301–306. https://doi.org/10.1002/jcp.21533.

JUNG, T.D. ve diğ. (2017) ‘Changes in gut microbiota during development of compulsive checking and locomotor sensitization induced by chronic treatment with the dopamine agonist quinpirole,’ Behavioural Pharmacology, 29(2 and 3), pp. 211–224. https://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000363.

KALANTHROFF, E. ve WHEATON, M.G. (2022) ‘An Integrative Model for Understanding Obsessive-Compulsive Disorder: Merging Cognitive Behavioral Theory with Insights from Clinical Neuroscience,’ Journal of Clinical Medicine, 11(24), p. 7379. https://doi.org/10.3390/jcm11247379.

KAR, S. ve CHOUDHURY, I. (2016) ‘An empirical review on oxidative stress markers and their relevance in obsessive-compulsive disorder,’ International Journal of Nutrition Pharmacology Neurological Diseases, 6(4), p. 139. https://doi.org/10.4103/2231-0738.191641.

KARAYİORGOU, M. ve diğ. (1999) ‘Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder,’ Biological Psychiatry, 45(9), pp. 1178–1189. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00319-9.

KAWANO, A. ve diğ. (2012) ‘Salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following electrical stimulation stress in obsessive–compulsive disorder patients,’ Psychiatry Research, 209(1), pp. 85–90. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.11.010.

KHANNA, S., JOHN, J.P. ve REDDY, P.L. (2001) ‘Neuroendocrine and behavioral responses to mCPP in Obsessive-Compulsive Disorder,’ Psychoneuroendocrinology, 26(2), pp. 209–223. https://doi.org/10.1016/s0306-4530(00)00048-2.

KİM, C.-H. ve diğ. (2003) ‘Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [123 I]IPT SPET in obsessive-compulsive disorder,’ European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 30(12), pp. 1637–1643. https://doi.org/10.1007/s00259-003-1245-7.

KİM, E.J., PELLMAN, B. ve KİM, J.J. (2015) ‘Stress effects on the hippocampus: a critical review,’ Learning & Memory, 22(9), pp. 411–416. https://doi.org/10.1101/lm.037291.114.

KLUGE, M. ve diğ. (2006b) ‘Increased nocturnal secretion of ACTH and cortisol in obsessive compulsive disorder,’ Journal of Psychiatric Research, 41(11), pp. 928–933. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.08.005.

KOH, W. ve diğ. (2023) ‘GABA tone regulation and its cognitive functions in the brain,’ Nature Reviews. Neuroscience, 24(9), pp. 523–539. https://doi.org/10.1038/s41583-023-00724-7.

KOSOVÁ, E. ve diğ. (2023) ‘Spectroscopic abnormalities in the pregenual anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder using proton magnetic resonance spectroscopy: a controlled study,’ BMC Psychiatry, 23(1). https://doi.org/10.1186/s12888-023-05228-3.

KRABBE, G. ve diğ. (2017) ‘Microglial NFκB-TNFα hyperactivation induces obsessive–compulsive behavior in mouse models of progranulin-deficient frontotemporal dementia,’ Proceedings of the National Academy of Sciences, 114(19), pp. 5029–5034. https://doi.org/10.1073/pnas.1700477114.

Kumar, P. and Rai, V. (2019) ‘Catechol-O-methyltransferase gene Val158Met polymorphism and obsessive compulsive disorder susceptibility: a meta-analysis,’ Metabolic Brain Disease, 35(2), pp. 241–251. https://doi.org/10.1007/s11011-019-00495-0.

LANDFİELD, P.W. ve diğ. (1992) Mechanisms of neuronal death in brain aging and Alzheimer’s disease: role of endocrine-mediated calcium dyshomeostasis. J. Neurobiol. 23, 1247–1260

LANDFİELD, P.W., BASKİN, R.K. ve PİTLER, T.A. (1981) ‘Brain aging correlates: retardation by Hormonal-Pharmacological treatments,’ Science, 214(4520), pp. 581–584. https://doi.org/10.1126/science.6270791.

LAURSEN, M.F. ve diğ. (2021) ‘Maternal milk microbiota and oligosaccharides contribute to the infant gut microbiota assembly,’ ISME Communications, 1(1). https://doi.org/10.1038/s43705-021-00021-3.

LECKMAN, J.F. ve diğ. (2010) ‘Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V,’ Depression and Anxiety, 27(6), pp. 507–527. https://doi.org/10.1002/da.20669.

LEE, J. ve diğ. (2017) ‘Higher serotonin transporter availability in early-onset obsessive–compulsive disorder patients undergoing escitalopram treatment: A [11C]DASB

PET study,' Human Psychopharmacology Clinical and Experimental, 33(1). https://doi.org/10.1002/hup.2642.

LEE, Y.A. ve diğ. (2011) Dorsal–ventral distinction of chronic stress-induced electrophysiological alterations in the rat medial prefrontal cortex. Neuroscience 183, 108–120

LESCH, K.-P. ve diğ. (1996) 'Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region,' Science, 274(5292), pp. 1527–1531. https://doi.org/10.1126/science.274.5292.1527.

LEVİTE, M. (2017) 'Glutamate, T cells and multiple sclerosis,' Journal of Neural Transmission, 124(7), pp. 775–798. https://doi.org/10.1007/s00702-016-1661-z.

LEWİNE, H.E. (2024) 'Understanding the stress response' Harvard Health Publishing. https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/understanding-the-stress-response.

LONG, S.L., GAHAN, C.G.M. ve JOYCE, S.A. (2017) 'Interactions between gut bacteria and bile in health and disease,' Molecular Aspects of Medicine, 56, pp. 54–65. https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.06.002.

LORD, C. ve diğ. (2010) 'Physiological stress response in postpartum women with obsessive–compulsive disorder: A pilot study,' Psychoneuroendocrinology, 36(1), pp. 133–138. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.04.014.

MA, K., ZHANG, H. ve BALOCH, Z. (2016) 'Pathogenetic and therapeutic applications of tumor necrosis factor-A (TNF-A) in major depressive Disorder: a systematic review,' International Journal of Molecular Sciences, 17(5), p. 733. https://doi.org/10.3390/ijms17050733.

MA, N. ve diğ. (2007) 'Lower levels of whole blood serotonin in obsessive-compulsive disorder and in schizophrenia with obsessive-compulsive symptoms,' Psychiatry Research, 150(1), pp. 61–69. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.10.005.

MAHJANİ, B. ve diğ. (2021) 'Genetics of obsessive-compulsive disorder,' Psychological Medicine, 51(13), pp. 2247–2259. https://doi.org/10.1017/s0033291721001744.

MAİA, A. ve diğ. (2019) ‘Oxidative and nitrosative stress markers in obsessive–compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis,’ Acta Psychiatrica Scandinavica, 139(5), pp. 420–433. https://doi.org/10.1111/acps.13026.

MALİSİOVA, E.K. ve diğ. (2020) ‘Low hair cortisol concentrations in obsessive compulsive disorder: A cross-sectional study,’ Journal of Psychiatric Research, 131, pp. 187–193. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.09.014.

MARİNOVA, Z., CHUANG, D.-M. ve FİNEBERG, N. (2017) ‘Glutamate-Modulating drugs as a potential therapeutic strategy in Obsessive-Compulsive Disorder,’ Current Neuropharmacology, 15(7). https://doi.org/10.2174/1570159x15666170320104237.

MARNETT, L.J. (1999) ‘Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde,’ Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 424(1–2), pp. 83–95. https://doi.org/10.1016/s0027-5107(99)00010-x.

MAS-BARGUES, C. ve diğ. (2021) ‘Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease,’ Archives of Biochemistry and Biophysics, 709, p. 108941. https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108941.

MATHEWS, C.A. ve diğ. (2007) ‘Heritability and clinical features of multigenerational families with obsessive-compulsive disorder and hoarding,’ American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics, 144B(2), pp. 174–182. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30370.

MATSUMOTO, R. ve diğ. (2009) ‘Reduced serotonin transporter binding in the insular cortex in patients with obsessive–compulsive disorder: A [11C]DASB PET study,’ NeuroImage, 49(1), pp. 121–126. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.069.

MAURER-SPUREJ, E. (2005) ‘Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular diseases: a platelet connection,’ Cellular and Molecular Life Sciences, 62(2), pp. 159–170. https://doi.org/10.1007/s00018-004-4262-1.

MAYEUX, R. (2004) ‘Biomarkers: Potential uses and limitations,’ NeuroRx, 1(2), pp. 182–188. https://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.182.

MCEWEN, B.S. (2007) ‘Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain,’ Physiological Reviews, 87(3), pp. 873–904. https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006.

MENZİES, L. ve diğ. (2007) ‘Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited,’ Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 32(3), pp. 525–549. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.09.005.

MERİSAA (2020) ’Release, reuptake, and metabolism cycle of GABA,’ https://en.wikipedia.org/wiki/GABA#/media/File:Release,_Reuptake,_and_Metabolism_Cycle_of_GABA.png.

MOFFETT, J. ve diğ. (2007) ‘N-Acetylaspartate in the CNS: From neurodiagnostics to neurobiology,’ Progress in Neurobiology, 81(2), pp. 89–131. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.12.003.

MOHAMMAD-ZADEH, L.F., MOSES, L. ve GWALTNEY-BRANT, S.M. (2008) ‘Serotonin: a review,’ Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 31(3), pp. 187–199. https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x.

MOHAMMADİ, A.H., BALANDEH, E. ve MİLAJERDİ, A. (2021) ‘Malondialdehyde concentrations in obsessive–compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis,’ Annals of General Psychiatry, 20(1). https://doi.org/10.1186/s12991-021-00354-2.

MONTAG, C., JURKİEWİCZ, M. ve REUTER, M. (2012) ‘The role of the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gene in personality and related psychopathological disorders,’ CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 11(3), pp. 236–250. https://doi.org/10.2174/187152712800672382.

MONTFORT, A. ve diğ. (2019) ‘The TNF paradox in cancer progression and immunotherapy,’ Frontiers in Immunology, 10. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01818.

MORAY, G. (2024) Cushing sendromu nedir? belirtileri, tedavisi - Prof. Dr. Gökhan Moray. https://www.drgokhanmoray.com/tr/cushing-sendromu.

MURPHY, D.L. and Moya, P.R. (2011) ‘Human serotonin transporter gene (SLC6A4) variants: their contributions to understanding pharmacogenomic and other functional G×G and G×E differences in health and disease,’ Current Opinion in Pharmacology, 11(1), pp. 3–10. https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.02.008.

MURPHY, D.L. ve diğ. (2008) ‘How the serotonin story is being rewritten by new gene-based discoveries principally related to SLC6A4, the serotonin transporter gene, which

functions to influence all cellular serotonin systems,' Neuropharmacology, 55(6), pp. 932–960. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.08.034.

NAAİJEN, J. ve diğ. (2017) 'Striatal structure and its association with N-Acetylaspartate and glutamate in autism spectrum disorder and obsessive compulsive disorder,' European Neuropsychopharmacology, 28(1), pp. 118–129. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.11.010.

NAKAO, T., OKADA, K. ve KANBA, S. (2014) 'Neurobiological model of obsessive–compulsive disorder: Evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings,' Psychiatry and Clinical Neurosciences, 68(8), pp. 587–605. https://doi.org/10.1111/pcn.12195.

NATİONAL CANCER INSTİTUTE (2019). NCI Dictionary of Cancer Terms. [online] National Cancer Institute. Available at: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biomarker.

NATİONAL CENTER FOR BİOTECHNOLOGY INFORMATİON (2025). PubChem Compound Summary for CID 119, Gamma-Aminobutyric Acid. Retrieved March 4, 2025 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gamma-Aminobutyric-Acid.

NEHRİNG SM, GOYAL A, PATEL BC. [Updated 2023 Jul 10] 'C Reactive Protein' In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/

NİCİU, M.J., KELMENDİ, B. ve SANACORA, G. (2011) 'Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system,' Pharmacology Biochemistry and Behavior, 100(4), pp. 656–664. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.08.008. (Niciu, Kelmendi and Sanacora, 2011))

NİETO-VAZQUEZ, I. ve diğ. (2008) 'Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha,' Archives of Physiology and Biochemistry, 114(3), pp. 183–194. https://doi.org/10.1080/13813450802181047.

NOBLE, E.E. ve diğ. (2011) 'The lighter side of BDNF,' AJP Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 300(5), pp. R1053–R1069. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00776.2010.

NUMAKAWA, T. ve ODAKA, H. (2021) 'Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease: Beneficial effects of flavonoids for

neuroprotection,' International Journal of Molecular Sciences, 22(11), p. 5719. https://doi.org/10.3390/ijms22115719.

O'NEİLL, J. ve diğ. (2013) 'Effects of intensive cognitive-behavioral therapy on cingulate neurochemistry in obsessive–compulsive disorder,' Journal of Psychiatric Research, 47(4), pp. 494–504. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.11.010.

O'NEİLL, J. ve diğ. (2017) 'Glutamate in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder and Response to Cognitive-Behavioral therapy: randomized clinical trial,' Neuropsychopharmacology, 42(12), pp. 2414–2422. https://doi.org/10.1038/npp.2017.77.

OLSEN, R.W. ve DELOREY, T.M. (1999) 'GABA Synthesis, Uptake and Release,' Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th Edition. [Preprint]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27979/.

ORTİGÃO, R. ve diğ. (2020) 'Gastrointestinal microbiome – what we need to know in clinical practice,' GE Portuguese Journal of Gastroenterology, 27(5), pp. 336–351. https://doi.org/10.1159/000505036.

OZDEMİR, E. ve diğ. (2008) 'Serum selenium and plasma malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activities in patients with obsessive–compulsive disorder,' Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 33(1), pp. 62–65. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.10.004.

PARK, S.-E., CHOİ, N.-G. ve JEONG, G.-W. (2016) 'Metabolic abnormality in the right dorsolateral prefrontal cortex in patients with obsessive–compulsive disorder: proton magnetic resonance spectroscopy,' Acta Neuropsychiatrica, 29(3), pp. 164–169. https://doi.org/10.1017/neu.2016.48.

PASTRE, M. ve diğ. (2024) 'Serotonergic underpinnings of obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis of neuroimaging findings,' Psychiatry and Clinical Neurosciences [Preprint]. https://doi.org/10.1111/pcn.13760.

PAULS, D.L. (2010) 'The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review,' Dialogues in Clinical Neuroscience, 12(2), pp. 149–163. https://doi.org/10.31887/dcns.2010.12.2/dpauls.

PELLEGRİNİ, L. ve diğ. (2025) 'Meta-analysis of age at help-seeking and duration of untreated illness (DUI) in obsessive-compulsive disorder (OCD): The need for early

interventions,' Journal of Affective Disorders [Preprint]. https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.03.090.

PEZAWAS, L. ve diğ. (2005) '5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression,' Nature Neuroscience, 8(6), pp. 828–834. https://doi.org/10.1038/nn1463.

PİŞGİN, İ. ve ÖZEN, D.Ş. (2010) 'Çocukluktan Erişkinliğe Obsesif Kompulsif Bozuklukta Hatalı Değerlendirme ve İnanç Alanları,' Psikiyatride Guncel Yaklasimlar - Current Approaches in Psychiatry, 2(1), pp. 117–131. https://doi.org/10.18863/pgy.63293.

PİTTENGER, C. ve diğ. (2016) 'OCD is associated with an altered association between sensorimotor gating and cortical and subcortical 5-HT1b receptor binding,' Journal of Affective Disorders, 196, pp. 87–96. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.021.

PİTTENGER, C., BLOCH, M.H. ve WİLLİAMS, K. (2011) 'Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: Neurobiology, pathophysiology, and treatment,' Pharmacology & Therapeutics, 132(3), pp. 314–332. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.09.006.

POOLEY, E.C., FİNEBERG, N. AND HARRİSON, P.J. (2007) 'The met158 allele of catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with obsessive-compulsive disorder in men: case–control study and meta-analysis,' Molecular Psychiatry, 12(6), pp. 556–561. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001951.

PURTY, A., NESTADT, G., SAMUELS, J. F., & VİSWANATH, B. (2019). Genetics of obsessive-compulsive disorder. Indian journal of psychiatry, 61(Suppl 1), S37–S42. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_518_18

QUAGLİARİELLO, A. ve diğ. (2018) 'Gut microbiota profiling and Gut–Brain crosstalk in children affected by Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric syndrome and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections,' Frontiers in Microbiology, 9. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00675.

RAEL, L.T. ve diğ. (2004) 'An anti-inflammatory role for N-acetyl aspartate in stimulated human astroglial cells,' Biochemical and Biophysical Research Communications, 319(3), pp. 847–853. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.04.200.

RAPOSO-LİMA, C. ve MORGADO, P. (2020) ‘The Role of Stress in Obsessive-Compulsive Disorder: A Narrative Review,’ Harvard Review of Psychiatry, 28(6), pp. 356–370. https://doi.org/10.1097/hrp.0000000000000274.

RAY, P. ve diğ. (2010) ‘Statistical evaluation of a biomarker,’ Anesthesiology, 112(4), pp. 1023–1040. https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181d47604.

REA, K., DİNAN, T.G. ve CRYAN, J.F. (2019) ‘Gut Microbiota: a perspective for psychiatrists,’ Neuropsychobiology, 79(1), pp. 50–62. https://doi.org/10.1159/000504495.

REİMOLD, M. ve diğ. (2007) ‘Reduced availability of serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder correlates with symptom severity – a [11C]DASB PET study,’ Journal of Neural Transmission, 114(12), pp. 1603–1609. https://doi.org/10.1007/s00702-007-0785-6.

RHİE, S.J., JUNG, E.-Y. ve SHİM, I. (2020) ‘The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders,’ Journal of Exercise Rehabilitation, 16(1), pp. 2–9. https://doi.org/10.12965/jer.2040016.008.

ROGERS, J.B., SYED, K. ve MİNTEER, J.F. (2023) Cachexia. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470208/.

ROGERS, K. (2025) Stress | Description, Causes, & Effects. https://www.britannica.com/science/stress-psychology-and-biology.

ROSENBERG, D.R. ve diğ. (2000) ‘Decrease in caudate glutamatergic concentrations in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder patients taking paroxetine,’ Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 39(9), pp. 1096–1103. https://doi.org/10.1097/00004583-200009000-00008.

ROSENBERG, D.R. ve diğ. (2004) ‘Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls,’ Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 43(9), pp. 1146–1153. https://doi.org/10.1097/01.chi.0000132812.44664.2d.

ROTHE, J. ve diğ. (1992) ‘Tumor necrosis factor receptors-structure and function,’ Immunologic Research, 11(2), pp. 81–90. https://doi.org/10.1007/bf02918612.

RUJESCU, D. ve diğ. (2003) ‘A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits,’ Biological Psychiatry, 54(1), pp. 34–39. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01831-0.

RUSCH, J.A., LAYDEN, B.T. ve DUGAS, L.R. (2023) ‘Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis,’ Frontiers in Endocrinology, 14. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130689.

RUSSO AJ, PIETSCH SC. (2013) Decreased Hepatocyte Growth Factor (HGF) and Gamma Aminobutyric Acid (GABA) in Individuals with Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). Biomarker Insights.;8. doi:10.4137/BMI.S11931

SABOL, S.Z., HU, S. ve HAMER, D. (1998) ‘A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter,’ Human Genetics, 103(3), pp. 273–279. https://doi.org/10.1007/s004390050816.

SAFAK, Y. ve diğ. (2013) ‘Evaluation Of The Effectiveness Of Cognitive-Behavioral Group Psychotherapy (CBGT) For Obsessive-Compulsive Disorder (OCD),’ Turkish Journal of Psychiatry[Preprint]. https://doi.org/10.5080/u7510.

SAMPAİO, A.S. ve diğ. (2015) ‘COMT and MAO-A Polymorphisms and Obsessive-Compulsive Disorder: A Family-Based Association Study,’ PLoS ONE, 10(3), p. e0119592. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119592.

SARAHİAN N, SAHRAEİ H, ZARDOOZ H, ALİBEİK H, SADEGHİ B. (2014) Effect of memantine administration within the nucleus accumbens on changes in weight and volume of the brain and adrenal gland during chronic stress in female mice. Modares J Med Sci: Pathobiology 17:71–82.

SAVAHELI, S. ve AHMADIANI, A. (2019) 'Obsessive-compulsive disorder and growth factors: A comparative review,' *Behavioural Brain Research*, 372, p. 111967. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111967.

SAVAHELİ, S. ve AHMADİANİ, A. (2019) ‘Obsessive-compulsive disorder and growth factors: A comparative review,’ Behavioural Brain Research, 372, p. 111967. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111967.

SAXENA, S. ve diğ., (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. The British journal of psychiatry. Supplement, (35), 26–37.

SEKİROV, I. ve diğ. (2010) ‘Gut microbiota in health and disease,’ Physiological Reviews, 90(3), pp. 859–904. https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009.

SHERLOCK, M. ve diğ. (2020) ‘Adrenal incidentaloma,’ Endocrine Reviews, 41(6), pp. 775–820. https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa008.

SHRİVASTAVA, A. ve diğ. (2017) ‘A study of oxidative stress biomarkers in obsessive compulsive disorder,’ Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders, 15, pp. 52–56. https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2017.09.004.

SİLVA, Y.P., BERNARDİ, A. ve FROZZA, R.L. (2020) 'The role of Short-Chain fatty acids from gut microbiota in Gut-Brain communication,' Frontiers in Endocrinology, 11. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025.

SİMMONS, M.L., FRONDOZA, C.G. ve COYLE, J.T. (1991) ‘Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies,’ Neuroscience, 45(1), pp. 37–45. https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90101-s.

SIMPSON, H., SHUNGU, D., BENDER, J. ve diğ. (2012). Investigation of Cortical Glutamate–Glutamine and γ-Aminobutyric Acid in Obsessive–Compulsive Disorder by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. Neuropsychopharmacol 37, 2684–2692 https://doi.org/10.1038/npp.2012.132

SİMPSON, SEAN & EDWARDS, LLOYD & STYNER, MARTİN & MULLER, KEİTH. (2010). Kronecker product linear exponent AR(1) correlation structures and separability tests for multivariate repeated measures.

SINGH Z, P. KARTHIGESU I, SINGH P, KAUR R. (2015) ‘Use of Malondialdehyde as a Biomarker for Assessing Oxidative Stress in Different Disease Pathologies: a Review.’ Iran J Public Health.;43(Supple 3):7-16.

SİNOPOLİ, V.M. (2019) ’Long’ Story ‘Short’: Serotonin Genes and Their Association with OC Trait Dimensions and Hoarding in a Community, Pediatric Sample and with Brain Volume Differences in a Clinical, Pediatric OCD Sample. PhD Dissertation. University of Toronto. https://utoronto.scholaris.ca/server/api/core/bitstreams/d2ab59a7-521d-4cbb-adca-203eb5242a58/content.

SLC6A4 solute carrier family 6 member 4 [Homo sapiens (human)] (2019) RefSEQ: NCBI Reference Sequence Database

SNYDER, J.S. ve diğ. (2011) Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. Nature 476, 458–461

SOUSA-LİMA, J. ve diğ. (2019) 'Relationship between obsessive compulsive disorder and cortisol: Systematic review and meta-analysis,' European Neuropsychopharmacology, 29(11), pp. 1185–1198. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.09.001.

SOUSA, N. ve ALMEİDA, O.F.X. (2012) 'Disconnection and reconnection: the morphological basis of (mal)adaptation to stress,' Trends in Neurosciences, 35(12), pp. 742–751. https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.08.006.

STALDER, T. ve KİRSCHBAUM, C. (2012) 'Analysis of cortisol in hair – State of the art and future directions,' Brain Behavior and Immunity, 26(7), pp. 1019–1029. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.02.002.

STALLARD, C.N., ANORUO, M., SAADABADİ, A. (2022) 'Biochemistry, Glutamate,' StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30725952.)

STEİN, D.J. (2002) 'Obsessive-compulsive disorder,' The Lancet, 360(9330), pp. 397-405. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09620-4.

STEİN, D.J. ve diğ. (2006) 'Warriors versus Worriers: The role of COMT gene Variants,' CNS Spectrums, 11(10), pp. 745–748. https://doi.org/10.1017/s1092852900014863.

STEİN, D.J. ve diğ. (2019) 'Obsessive–compulsive disorder,' Nature Reviews Disease Primers, 5(1). https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3.

STRİMBU, K. ve TAVEL, J.A. (2010) 'What are biomarkers?,' Current Opinion in HIV and AIDS, 5(6), pp. 463–466. https://doi.org/10.1097/coh.0b013e32833ed177.

STROM, N.I. ve diğ. (2024) 'Genome-wide association study identifies 30 obsessive-compulsive disorder associated loci,' medRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory) [Preprint]. https://doi.org/10.1101/2024.03.13.24304161.

TAKATA, F. ve diğ. (2021) 'Blood-Brain barrier dysfunction amplifies the development of neuroinflammation: Understanding of cellular events in brain microvascular

endothelial cells for prevention and treatment of BBB dysfunction,' Frontiers in Cellular Neuroscience, 15. https://doi.org/10.3389/fncel.2021.661838.

TAYLOR, S. (2012) 'Molecular genetics of obsessive–compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies,' Molecular Psychiatry, 18(7), pp. 799–805. https://doi.org/10.1038/mp.2012.76.

TAYLOR, S. (2015) 'Disorder-specific genetic factors in obsessive-compulsive disorder: A comprehensive meta-analysis,' American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics, 171(3), pp. 325–332. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32407.

TEAM, C. (2023) Adrenal Gland - Hormones Australia. https://www.hormones-australia.org.au/the-endocrine-system/adrenal_gland/.

THAU, L. ve diğ. (2025) Physiology, cortisol, StatPearls. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK538239/?report= printable.

THORÄN, P. (1980) 'Clomipramine Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder,' Archives of General Psychiatry, 37(11), p. 1289. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1980.01780240087010.

TRACEY, K.J., LOWRY, S.F. ve CERAMİ, A. (1988) 'Cachectin: A Hormone that Triggers Acute Shock and Chronic Cachexia,' The Journal of Infectious Diseases, 157(3), pp. 413–420. https://doi.org/10.1093/infdis/157.3.413.

TUCCİ, M.C. ve diğ. (2013) 'Effects of the serotonergic agonist mCPP on male rats in the quinpirole sensitization model of obsessive–compulsive disorder (OCD),' Psychopharmacology, 227(2), pp. 277–285. https://doi.org/10.1007/s00213-013-2976-1.

TÜKEL, R. ve diğ. (2013) 'COMT Val158MeT Polymorphism and Executive Functions in Obsessive-Compulsive Disorder,' Journal of Neuropsychiatry, 25(3), pp. 214–221. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12040103.

TURGUT, F.S. ve diğ. (2024) 'The relationship between oxidative stress markers and 1H-Magnetic resonance spectroscopy findings in obsessive compulsive disorder,' Brain Research, 1833, p. 148852. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148852.

TÜRK DİL KURUMU | Sözlük (no date). https://sozluk.gov.tr/?q= obsesyon&aranan= .

TÜRKİYE ROMATOLOJİ DERNEĞİ (2012) TÜRKİYE ROMATOLOJİ DERNEĞİ aydınlatılmış onam formu, TÜRKİYE ROMATOLOJİ DERNEĞİ. report. https://www.romatoloji.org/Dokumanlar/OnamFormlari/infliksimab.pdf.

TURNA, J. ve diğ. (2015) '"What's Bugging The Gut In Ocd?" A Review Of The Gut Microbiome In Obsessive-Compulsive Disorder,' Depression and Anxiety, 33(3), pp. 171–178. https://doi.org/10.1002/da.22454.

TURNA, J. ve diğ. (2020) 'The gut microbiome and inflammation in obsessive-compulsive disorder patients compared to age- and sex-matched controls: a pilot study,' Acta Psychiatrica Scandinavica, 142(4), pp. 337–347. https://doi.org/10.1111/acps.13175.

UFFELMANN, E. ve diğ. (2021) 'Genome-wide association studies,' Nature Reviews Methods Primers, 1(1). https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9.

ULLAH, NAEEM & WU, Yİ. (2022). Regulation of Conformational Changes in C-reactive Protein Alters its Bioactivity. Cell Biochemistry and Biophysics. 80. 10.1007/s12013-022-01089-x.)

URSU, S. ve diğ. (2003) 'Overactive Action Monitoring in Obsessive-Compulsive Disorder,' Psychological Science, 14(4), pp. 347–353. https://doi.org/10.1111/1467-9280.24411.

VEALE, D. ve ROBERTS, A. (2014d) 'Obsessive-compulsive disorder,' BMJ, 348(apr07 6), p. g2183. https://doi.org/10.1136/bmj.g2183.

VOLANAKİS, J. (2001) 'Human C-reactive protein: expression, structure, and function,' Molecular Immunology, 38(2–3), pp. 189–197. https://doi.org/10.1016/s0161-5890(01)00042-6.

WAJANT, H., PFİZENMAİER, K. ve SCHEURİCH, P. (2003) 'Tumor necrosis factor signaling,' Cell Death and Differentiation, 10(1), pp. 45–65. https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401189.

WALITZA, S. ve diğ. (2014) 'Trio study and meta-analysis support the association of genetic variation at the serotonin transporter with early-onset obsessive–compulsive disorder,' Neuroscience Letters, 580, pp. 100–103. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.07.038.

WALTHER, B. ve SCHMID, A. (2016) 'Effect of fermentation on vitamin content in food,' in Elsevier eBooks, pp. 131–157. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802309-9.00007-8.

WESTWELL-ROPER, C. ve diğ. (2022) 'Severe symptoms predict salivary interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor-α levels in children and youth with obsessive-compulsive disorder,' Journal of Psychosomatic Research, 155, p. 110743. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.110743.

WHITESIDE, S.P. ve diğ. (2006) 'A magnetic resonance spectroscopy investigation of obsessive–compulsive disorder and anxiety,' Psychiatry Research Neuroimaging, 146(2), pp. 137–147. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2005.12.006.

WHITESIDE, S.P.H., ABRAMOWITZ, J.S. ve PORT, J.D. (2012) 'Decreased caudate N-acetyl-l-aspartic acid in pediatric obsessive-compulsive disorder and the effects of behavior therapy,' Psychiatry Research Neuroimaging, 202(1), pp. 53–59. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2011.11.010.

WU, C. ve SUN, D. (2014) 'GABA receptors in brain development, function, and injury,' Metabolic Brain Disease, 30(2), pp. 367–379. https://doi.org/10.1007/s11011-014-9560-1.

XUE, J. ve diğ. (2022) 'Midbrain dopamine neurons arbiter OCD-like behavior,' Proceedings of the National Academy of Sciences, 119(46). https://doi.org/10.1073/pnas.2207545119.

YILMAZ, B. (2018) 'Obsesif Bozukluk Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar,' Lectio Scientific, 2(1), pp. 21-42. https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/531340.

YOON, B.-E. ve LEE, C.J. (2014) 'GABA as a rising gliotransmitter,' Frontiers in Neural Circuits, 8. https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00141.

YOU, K. ve diğ. (2021) 'Tumor necrosis factor alpha signaling and organogenesis,' Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.727075.

YU, S. ve diğ. (2011) Glucocorticoid regulation of astrocytic fate and function. PLoS ONE 6, e22419. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022419.

YÜCEL, M. ve diğ. (2008) 'Anterior cingulate Glutamate–Glutamine levels predict symptom severity in women with Obsessive–Compulsive Disorder,' Australian & New

Zealand Journal of Psychiatry, 42(6), pp. 467–477. https://doi.org/10.1080/00048670802050546.

YUE, W. ve diğ. (2016) 'Genome-wide DNA methylation analysis in obsessive-compulsive disorder patients,' Scientific Reports, 6(1). https://doi.org/10.1038/srep31333.

ZACZKİEWİCZ, M., ZİMMERMANN, O. ve TORZEWSKİ, J. (2024) 'A short review on CRP synthesis inhibition in cardiovascular disease,' Frontiers in Drug Discovery, 4. https://doi.org/10.3389/fddsv.2024.1338535.

ZAND, B. (2013) Altered ovarian cancer metabolism increases the neuronal n-acetylaspartate to promote tumor growth. Master of Science. University of Texas.

ZAPPULLO, I. ve diğ. (no date) Visuospatial and Visuoconstructional Abilities and Disorders Across the Life Span. https://www.frontiersin.org/research-topics/53417/visuospatial-and-visuoconstructional-abilities-and-disorders-across-the-life-span (Accessed: April 11, 2025).

ZHANG, Z. ve diğ. (2016) 'Brain Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Concentration of the Prefrontal Lobe in Unmedicated Patients with Obsessive-Compulsive Disorder: A Research of Magnetic Resonance Spectroscopy.,' PubMed, 28(5), pp. 263–270. https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.216043.

ZHANG, Z.F. ve diğ. (2014) 'The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies,' BMC Gastroenterology, 14(1). https://doi.org/10.1186/1471-230x-14-23.

ZHU, S. ve diğ. (2020) 'Interaction between TNF-α and oxidative stress status in first-episode drug-naïve schizophrenia,' Psychoneuroendocrinology, 114, p. 104595. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104595.

ZOCCALI, C. ve diğ. (2024) 'Biomarkers in clinical epidemiology studies,' Clinical Kidney Journal, 17(6). https://doi.org/10.1093/ckj/sfae130.