

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUKTA AMİNO ASİT PROFİLİ İNCELENMESİ

Dr. Özgür ESMERAY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN

ERZURUM-2025



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Özgür ESMERAY	Sınav tarihi:
Anabilim Dalı : Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	21 / 03 / 2025
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç. Dr. Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN, 14.03.2024	
Tezin Konusu ve Başlığı : Çocukluk Çağı Obsesif Kompulsif Bozuklukta Amino Asit Profili İncelenmesi	
Belirlenme Tarihi :14.03.2024	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☐ Klinik Çalışmalar () Prospektif () Retrospektif (X) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları () Invitro (Cansız) Çalışmaları () Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezinin, jüri üyelerince “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak; ☒ Kabulüne
1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY’nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)
2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY’nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Doç. Dr. Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Abdullah BOZKURT	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Mehmet Akif AKINCI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk	3
2.1.1. Tanımı, Tarihçesi ve Tanı Kriterleri.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Etiyoloji	7
2.1.3.1. Genetik.....	7
2.1.3.2. Nöroimmünolojik Faktörler.....	7
2.1.3.3. Nöroanatomik Faktörler	8
2.1.3.4. Nörokimyasal Faktörler.....	8
2.1.3.5. Obsesif Kompulsif Bozukluğu Açıklamaya Çalışan Kuramlar.....	12
2.1.4. Klinik Özellikler.....	13
2.1.5. Komorbidite.....	13
2.1.6. Ayırıcı Tanı	14
2.1.7. Tedavi	15
2.1.8. Seyir ve Sonlanım	15
2.2. Amino Asitler	16
2.2.1. Genel Özellikleri	16
2.2.2. Başlıca Amino Asitler ve Görevleri	17
2.3. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Amino Asitler	21
2.4. Diğer Psikiyatrik Hastalıklar ve Amino Asit Çalışmaları.....	24
2.4.1. Depresyon ve Amino Asit Çalışmaları.....	25
2.4.2. Şizofreni ve Amino Asit Çalışmaları	27
2.4.3. DEHB ve Amino Asit Çalışmaları	27

2.4.4. OSB ve Amino Asit Çalışmaları	28
2.5. LC-MS/MS Yöntemi.....	31
2.6. Çalışmanın Hipotezleri.....	32
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	34
3.1. Araştırmanın Tipi	34
3.2. Çalışma Örneklemine Oluşturulması	34
3.3. Olgu ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	34
3.4. Veri Toplama Araçları	37
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu	37
3.4.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)	38
3.4.3. Yenilenmiş Çocuk ve Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y).....	38
3.4.4. Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ).....	39
3.4.5. Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL).....	39
3.5. Laboratuvar İncelemeleri	39
3.5.1. Hematolojik ve Amino Asit Dışındaki Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi	39
3.5.2. LC-MS/MS Yöntemi ile Amino Asit Düzeylerinin İncelenmesi	40
3.6. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarında Tanımlayıcı Özellikler	43
4.1.1. Çocuklara Ait Tanımlayıcı Özellikler	43
4.1.2. Annelere Ait Tanımlayıcı Özellikler	46
4.1.3. Babalara Ait Tanımlayıcı Özellikler	47
4.1.4. Ailelere Ait Tanımlayıcı Özellikler.....	48
4.2. Hematolojik ve Biyokimyasal Değerlendirmeler.....	50
4.2.1. Hematolojik ve Amino Asitler Dışındaki Biyokimyasal Parametreler	50
4.2.2. Amino Asit Düzeyleri	51
5. TARTIŞMA	57
5.1. Güçlü Yönler	72
5.2. Kısıtlılıklar	72

6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	74
6.1. Gelecek Araştırmalar İçin Öneriler	75
KAYNAKÇA	77
EKLER.....	93
EK-1. Sosyodemografik Veri Formu	93
EK-2. Yenilenmiş Çocuk ve Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (Ebeveyn Formu).....	95
EK-3. Yenilenmiş Çocuk ve Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (Çocuk Formu)	97
EK-4. Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği.....	99
EK-5. Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi	101



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. LC-MS/MS için gradyen elüsyonu sırasında çözücü bileşimi çizelgesi	41
Tablo 2. Kütle koşulları	41
Tablo 3. Çocuklara ait tanımlayıcı özellikler	45
Tablo 4. Annelere ait tanımlayıcı özellikler	47
Tablo 5. Babalara ait tanımlayıcı özellikler	48
Tablo 6. Aileye ait tanımlayıcı özellikler	49
Tablo 7. Hematolojik ve amino asitler dışındaki biyokimyasal parametreler	50
Tablo 8. Amino asit düzeyleri	52
Tablo 9. ROC analizi ile elde edilen eğri altında kalan alanlar	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Triptofandan serotonin ve melatonin sentezi.....	17
Şekil 2. Fenilalanin ve tirozinden katekolaminlerin sentezi	18
Şekil 3. LCMS/MS sisteminin bölümleri (Şematik olarak).....	32
Şekil 4. Plazma seviyeleri farklılık gösteren amino asitlerin kutu grafikleri (Aspartik Asit, Etanolamin).	54
Şekil 5. Plazma seviyeleri farklılık gösteren amino asitlerin kutu grafikleri (Glisin, Sistatyonin).	54
Şekil 6. Plazma seviyeleri farklılık gösteren amino asitlerin kutu grafikleri (Sarkozin, Karnozin).	54
Şekil 7. Plazma seviyeleri farklılık gösteren amino asitlerin kutu grafikleri (Fenilalanin, Sistin).	55
Şekil 8. ROC analizi ile elde edilen eğriler.....	55

KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
5-HTP	: 5-Hidroksitriptofan
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arjinin
ADOS-2	: Autism Diagnostic Observation Scale
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Eğri Altındaki Alan
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
BMI	: Vücut Kitle Endeksi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	: Kan Üre Azotu
CB1	: Kannabinoid Reseptör 1
CRP	: C-Reaktif Protein
ÇADÖ-Y	: Yenilenmiş Çocuk ve Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği
ÇDŞG-ŞYT-DSM-5-T	: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 Türkçe Uyarlaması
ÇY-BOKÖ	: Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DTI	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
GlyT1	: Glisin Taşıyıcı 1
GLT-1	: Glutamat Taşıyıcı 1
Glx	: Glutamat+Glutamin
HPA	: Hipotalamik Pituiter Adrenal Aks
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IL-6	: İnterlökin-6

IL-1β	: İnterlökin 1 Beta
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KSTK	: Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal
LCMS/MS	: Sıvı Kromatografi Tandem Kütle Spektrometresi
MDB	: Major Depresif Bozukluk
mGluR2/3	: Metabotropik Glutamat Reseptörleri 2 ve 3
MOKSL	: Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopisi
NAA	: N-Asetil Aspartat
NAC	: N Asetilsistein
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
Ort.	: Ortalama
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
PANS	: Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
ROC	: Alıcı Karakteristik Eğrisi
SPECT	: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
SPSS	: Sosyal Bilimler İçin İstatistiksel Paket
SS.	: Standart Sapma
SSGİ	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
TSA	: Trisiklik Antidepresan
UPLC-Q-TOF/MS	: Ultra Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
TNF α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri

TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca bana verdiği tüm nimetler için yüce Allah’a,

Gerek tez döneminde gerekse asistanlık sürecimde eğitim ve eğitim dışı hayatımdaki hemen her süreçteki desteklerinden dolayı tez danışmanım ve kıymetli hocam Doç. Dr. Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN’e,

Asistanlık sürecimde olan öğretici, destekleyici ve cesaretlendirici tavırlarından dolayı kıymetli hocalarım Doç. Dr. Abdullah BOZKURT ve Doç. Dr. Mehmet Akif AKINCI’ya,

Asistanlığımın bir döneminde beraber çalışma fırsatı bulduğum kıymetli hocalarım Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN ve Doç. Dr. Hicran DOĞRU’ya,

ÇRS ailem olarak gördüğüm kıymetli asistan arkadaşlarıma, tıbbi sekreterlerimize, çocuk gelişim uzmanlarımıza, psikologlarımıza ve hemşiremize,

Tez çalışmama katılan çok kıymetli çocuklar ve değerli ailelerine,

Evlendiğimiz günden beri en büyük destekçim olan biricik eşim Zeynep ESMERAY’a,

Bugünlere gelmemdeki en büyük paya sahip olan değerli babam Himmet ESMERAY’a, annem Nurgül ESMERAY’a, abim Hakan ESMERAY’a ve kardeşim Volkan ESMERAY’a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgür ESMERAY

ÖZET

Çocukluk Çağı Obsesif Kompulsif Bozuklukta Amino Asit Profili İncelenmesi

Amaç: Obsesif kompulsif bozukluk (OKB); bünyesinde obsesyon ve kompulsiyonları barındıran, genellikle kronik gidiş gösteren, bireyin pek çok alanda işlevselliğine ve yaşam kalitesine etki gösteren bir ruhsal bozukluktur. Çocukluk çağı OKB'sinin etiyojisi yapılan pek çok çalışmaya rağmen henüz netlik kazanmamıştır. Yapılan çalışmalarda çevresel, genetik ve biyolojik pek çok etmenin etiyojide rol aldığı düşünülmektedir. Amino asitlerin beynin gelişiminde ve işleyişinde önemli olduğu bilinmektedir. Son yıllarda araştırmalar pek çok hastalık gibi psikiyatrik hastalıklarda da amino asit profilini araştırmakta, birçok hastalıkta amino asit artış ve azalışlarının önemli etiyojik ve prognostik faktörler olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda çocukluk çağı OKB'si bulunan bireylerin plazma amino asit profilinin belirlenmesi, bunun normal gelişim gösteren kontrol grubuyla karşılaştırılarak aradaki farklılıkların tespit edilmesi, amino asit profilinin OKB semptom şiddeti ile ilişkisinin açıklanması ve potansiyel biyobelirteçlerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza 8-17 yaş aralığında DSM-5 ve yarı yapılandırılmış görüşme ile OKB tanısı alan, daha önce OKB tanısı almış ise son altı aydır herhangi bir tedavi almayan, OKB dışında herhangi bir psikiyatrik veya tıbbi hastalığı olmayan 39 çocuk ile benzer cinsiyet ve yaşta 39 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu, Okul Çağı Çocukları İçin Duygudurum Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞYT) ve Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y) uygulandı. Olgu grubunun OKB şiddeti Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) ve Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) ile değerlendirildi. Tüm olguların kan örneklerinde hemogram, AST, ALT, BUN, kreatinin, CRP, B12 vitamini ve folat parametrelerinin ölçülmesi işlemi ile L-triptofan, L-fenilalanin, L-lösin, L-izolösin, L-metiyonin, L-treonin, L-valin, L-lizin, L-histidin, L-tirozin, L-alanin, L-arjinin, L-asparajin, L-aspartik asit, L-glutamin, L-glutamik asit, L-glisin, L-prolin, L-serin, L-sistin, sarkozin, L-sistatinyonin, L-karnozin, L-anserin, L-ornitin, beta-alanin, L-norvalin, etanolamin, L-sitrulin, DL-homosistin, argininosüksinik asit, taurin, L-

homositrulin, gama-aminobutirik asit, 3-amino izobutirik asit, L-2-aminoadipik asit, O-fosfo-L-serin, L-2- amino butirik asit, trans-4-hidroksi prolin, DL-5-hidroksi lizin, 3-metil-L-histidin, 1-metil-L-histidin ve O-fosforiletanolaminden oluşan toplam 43 amino asit düzeyinin ölçülmesi işlemi uygulanmıştır. Amino asit düzeyleri LC-MS/MS yöntemi ile ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmamızda çocukluk çağı obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) tanısı alan bireylerde, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hematolojik ve amino asit dışı biyokimyasal parametrelerden folat dışında hiçbir gruplar arası farklılık göstermezken, folat hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Plazma amino asitlerinden sekiz tanesinin seviyelerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu amino asitlerden glisin, aspartik asit, sarkozin, karnozin, etanolamin ve sistatyonin düzeyleri hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek; fenilalanin ve sistin düzeyleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak belirlenmiştir. Tanı performansını değerlendirmek için yapılan ROC analizinde ise en güçlüsü aspartik asit olmakla birlikte glisin, aspartik asit, karnozin, etanolamin, sistatyoninden oluşan beş amino asit anlamlı değerlere sahip bulunmuştur. Anlamlı bulunan amino asitlerin OKB şiddeti ile ilişkisi tespit edilmemiştir.

Sonuçlar: Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla çocukluk çağı OKB’inde amino asit profili oluşturmaya çalışan ilk çalışmadır. Anlamlı bulunan amino asitler OKB için başta glutamaterjik sistem olmak üzere endokannabinoid sistem ve monoaminerjik sistemin rollerine dikkat çekmekle birlikte bu sistemlerin ayrıntılı incelenmesinin hem hastalığın etiyolojisinde hem de yeni tedavi hedefleri oluşturulmasında faydalı olacağını göstermektedir. Bununla birlikte sonuçlarımız çocukluk çağı OKB’inde mitokondriyal, nöroinflamatuvar, oksidatif stres sistemlerinin ve tek karbon metabolizmasının da önemine işaret etmektedir. Çalışmamızdaki anlamlı bulunan amino asitler çocukluk çağı OKB’inde etiyolojinin aydınlatılmasında, yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir ve birer biyobelirteç özelliği gösteriyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Obsesif Kompulsif Bozukluk, Amino Asit, LC-MS/MS, Glisin, Aspartik asit, Sarkozin, Karnozin, Etanolamin, Sistatyonin, Fenilalanin, Sistin, Folat

ABSTRACT

Investigation of Amino Acid Profile in Childhood-Onset Obsessive-Compulsive Disorder

Objective: Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a psychiatric condition characterized by the presence of obsessions and compulsions, typically following a chronic course, and significantly affecting an individual's functionality and quality of life across various domains. Despite numerous studies, the etiology of childhood-onset OCD remains unclear. Current research suggests that various environmental, genetic, and biological factors may play a role in its development. It is well known that amino acids are crucial for brain development and functioning. In recent years, studies have increasingly investigated amino acid profiles in psychiatric disorders, as in many other diseases, demonstrating that changes in amino acid levels may serve as important etiological and prognostic factors. The aim of our study is to determine the plasma amino acid profile of individuals with childhood-onset OCD, to identify differences by comparing these profiles with those of a typically developing control group, to clarify the relationship between amino acid profiles and OCD symptom severity, and to reveal potential biomarkers.

Method: The study included 39 children aged between 8 and 17 years who were diagnosed with OCD according to DSM-5 criteria and a semi-structured interview, had not received any treatment for OCD in the past six months (if previously diagnosed), and had no other psychiatric or medical disorders. A control group of 39 healthy children, matched for age and gender, was also included. All participants were administered a sociodemographic data form, the Turkish adaptation of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime Version (K-SADS-PL), and the Revised Child Anxiety and Depression Scale (RCADS). The severity of OCD in the case group was assessed using the Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) and the Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory (MOCI). Blood samples from all subjects were analyzed for complete blood count, AST, ALT, BUN, creatinine, CRP, vitamin B12, and folate levels, along with the levels of the following 43 amino acids: L-tryptophan, L-phenylalanine, L-leucine, L-isoleucine, L-methionine, L-threonine, L-valine, L-lysine, L-histidine, L-tyrosine, L-alanine, L-arginine, L-asparagine, L-aspartic acid, L-glutamine, L-glutamic acid, L-glycine, L-proline, L-serine, L-cystine, sarcosine, L-cystathionine, L-carnosine, L-anserine, L-

ornithine, beta-alanine, L-norvaline, ethanolamine, L-citrulline, DL-homocysteine, argininosuccinic acid, taurine, L-homocitrulline, gamma-aminobutyric acid, 3-aminoisobutyric acid, L-2-aminoadipic acid, O-phospho-L-serine, L-2-aminobutyric acid, trans-4-hydroxyproline, DL-5-hydroxylysine, 3-methyl-L-histidine, 1-methyl-L-histidine, and O-phosphorylethanolamine. Amino acid levels were measured using the LC-MS/MS method.

Results: In our study, among individuals diagnosed with childhood-onset obsessive-compulsive disorder (OCD), no significant differences were found between the OCD group and the healthy control group in hematological and non-amino acid biochemical parameters, except for folate. Folate levels were significantly lower in the OCD group compared to the control group. Significant differences were observed in the levels of eight plasma amino acids. Among these, the levels of glycine, aspartic acid, sarcosine, carnosine, ethanolamine, and cystathionine were statistically significantly higher in the OCD group than in the healthy control group, whereas the levels of phenylalanine and cystine were significantly lower in the OCD group. In the ROC analysis conducted to evaluate diagnostic performance, five amino acids—glycine, aspartic acid, carnosine, ethanolamine, and cystathionine—were found to have statistically significant values, with aspartic acid showing the highest diagnostic power. No significant relationship was found between the levels of these amino acids and OCD severity.

Conclusion: To the best of our knowledge, this is the first study aiming to establish an amino acid profile in childhood-onset OCD. The amino acids found to be significantly altered highlight the potential roles of the glutamatergic system in particular, as well as the endocannabinoid and monoaminergic systems, in the pathophysiology of OCD. These findings suggest that a more detailed investigation of these systems may be beneficial both for understanding the etiology of the disorder and for identifying new therapeutic targets. Additionally, our results point to the importance of mitochondrial function, neuroinflammatory processes, oxidative stress mechanisms, and one-carbon metabolism in childhood OCD. The amino acids identified as significant in our study may serve as guiding markers in elucidating the etiology of childhood-onset OCD, identifying novel treatment targets, and potentially functioning as biomarkers.

Keywords: Obsessive-Compulsive Disorder, Amino Acid, LC-MS/MS, Glycine, Aspartic Acid, Sarcosine, Carnosine, Ethanolamine, Cystathionine, Phenylalanine, Cystine, Folate

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB); bünyesinde obsesyon ve kompulsiyonları barındıran, genellikle kronik gidiş gösteren, bireyin pek çok alanda işlevselliğine ve yaşam kalitesine etki gösteren bir ruhsal bozukluktur. Obsesyon, benliğe karşı uyumsuzluk gösteren, kaygı hissi ve/veya sıkıntı hissi oluşturan, girici bir yapıda imge, imaj, düşünce ve dürtü olarak tanımlanır. Obsesyonlara karşı yanıt olarak meydana gelen, gerçekleştirilmesi gerekiyormuş gibi hissedilen zihinsel eylem ve düşüncelere ise kompulsiyon denir (1). OKB nöropsikiyatrik bozukluklar içerisinde sık görülen bozukluklardan biri olup yaşam boyu prevalansı yaklaşık %1-3 arasındadır (1). Bu prevalansın çocuk ve ergenlerde ise %0,25 ile %4 arasında olduğu değerlendirilmektedir (2-5).

Pediyatrik OKB'nin etiyolojisi yapılan pek çok çalışmaya rağmen henüz netlik kazanmamıştır. Yapılan çalışmalarda çevresel, genetik ve biyolojik pek çok etmenin etiyolojide rol aldığı düşünülmektedir. Beyinde limbik sistem, bazal ganglionlar, orbitofrontal korteks ve talamus gibi çeşitli bölgelerde sayısız mekanizmalar suçlanmaktadır (6). Mevcut nörobiyoloji dopaminerjik (7), serotonerjik (8), glutamaterjik (9) nörotransmitter yollarının bozulması, nöroinflamasyon (10) ve oksidatif dengesizliği (11) OKB'nin altında yatan patofizyolojik ve nöronal mekanizmalar olarak göstermektedir.

Amino asitler, monoaminler ve peptitler ile birlikte sinir sisteminde nöronlar arasındaki iletişimi sağlayan başlıca nörotransmitter gruplarından birisidir (12). Amino asitlerin beynin gelişiminde ve işleyişinde önemli olduğu bilinmektedir (13). Başta glutamat, glutamin ve GABA dahil olmak üzere pek çok amino asit ve bunların öncüllerinin nörotransmitter olarak nöronal sinyalizasyonda rol aldığı bilinmektedir (14). Dolayısıyla amino asitlerin metabolizmalarındaki bozulma önemli nöropsikiyatrik bozukluklara sebebiyet verebilmektedir (15). Son yıllarda araştırmalar pek çok hastalık gibi psikiyatrik hastalıklarda da amino asit profilini araştırmakta, birçok hastalıkta amino asit artış ve azalışlarının önemli etiyolojik ve prognostik faktörler olabileceğini göstermektedir (16-20).

OKB patogenezinde amino asitlerin ve değişen nörokimyanın rolü göz önüne alındığında, düzensiz amino asit metabolizmalarının OKB'yi önemli ölçüde etkileyebileceği düşünülmektedir. Konuyla ilgili yapılan bazı OKB çalışmaları şöyledir; Bhattacharyya ve arkadaşları BOS glutamat düzeyini sağlıklı kontrol grubundan farklı bulmuştur (21). Hollander ve arkadaşları plazma homovalinik asit düzeyini sağlıklı kontrol grubundan farklı bulmuştur (22). Delorme ve arkadaşları tam kan serotonin düzeyini sağlıklı kontrol grubundan farklı bulmuştur (23). Li ve arkadaşları 32 yetişkin dönem OKB hastasında yaptığı metobolomik analizde amino asitler dahil 929 metabolit taramış, OKB'de doymamış yağ asitlerinin ve triptofan metabolizmasındaki değişikliklerin öneminin altını çizmiştir. OKB'de kontrollere göre daha düşük fakat tanı için ayırt edici olmayan plazma triptofan düzeyleri bulmuştur (24). Russo ve arkadaşları ortalama yaşı 38 olan OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre plazma GABA düzeyinde azalma ve yüksek semptom şiddetiyle ilişki bulmuştur (25). Yılmaz ve arkadaşları; L-arginin düzeyinde anlamlı düşüklük bulmuştur (26). Bhattacharyya ve arkadaşları OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla glisinini yüksek olduğunu bulmuştur (21). Literatürdeki çalışmaların çoğunluğunun erişkin yaş dönemi için yapılmış olması ve incelen amino asit sayısının azlığı göz önüne alındığında mevcut literatürün çocukluk çağı OKB'sinin amino asitlerle olan ilişkisini açıklamak için yetersiz kaldığı görülmektedir. Sonuç olarak daha fazla amino asitin araştırılması, OKB'liler için bir amino asit profili oluşturulması hem etiyolojiyi netleştirmek hem de hastalığın mevcut gidişatı hakkında bilgi verebilecek, yeni tedavi yöntemleri geliştirebilecek bir biyobelirteç keşfi için gereklidir.

Bu çalışmada hipotezimiz; OKB'li bireylerin amino asit profilinin kontrol grubundan farklı olabileceği üzerine kuruludur.

Çalışmamızda OKB'li bireylerin amino asit profilinin belirlenmesi, bunun normal gelişim gösteren kontrol grubuyla karşılaştırılarak aradaki farklılıkların tespit edilmesi, amino asit profilinin OKB semptom şiddeti ile ilişkisinin açıklanması ve potansiyel biyobelirteçlerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.1.1. Tanımı, Tarihçesi ve Tanı Kriterleri

OKB, obsesyon (takıntı) ve kompulsiyon (zorlantı) ile karakterize çocuk veya ergenin hayatının pek çok alanında işlevselliğini belirgin olarak düşüren psikiyatrik bir bozukluktur. Obsesyonlar bireyin zihnine istenmeden ve tekrarlayıcı olarak gelen, kaygıya sebebiyet veren, çoğunlukla bastırılmak için çaba harcanan imge, düşünce ve dürtülerdir. Kompulsiyonlar ise mevcut obsesyonlara cevap olarak meydana gelen ya da obsesyonlardan bağımsız yapılma gerekliliği hissedilen mevcut kaygıyı azaltmak ya da hoşnut olunmayan durumdan kaçınmak için yapılan zihinsel aktivite ya da davranıştır (27).

OKB'nin tarihinin çok eski yıllara kadar gittiği, Orta Çağ döneminde dini veya cinsel obsesyonları olanların zihinlerinin şeytan tarafından ele geçirildiği düşünülerek yakıldığı bilinmektedir. 17. yüzyılda Napier isimli bir rahibin, Alice Davys isimli bir bireyde olan sürekli elbiselerini yıkama ve yıllardır herhangi bir yere dokunamama durumunu 'ağır melankoli' olarak isimlendirmiştir. Benzer dönemde Shakespeare'in Machbeth adlı oyununda kocasının katil olmasına sebebiyet veren Lady Machbeth'in bu olaydan sonra ortaya çıkan sürekli el yıkama kompulsiyonu olduğu görülür (28). 19. yüzyılda pek çok ruhsal durum gibi OKB de bilimsel tabanlı olarak tartışılmaya başlanmıştır. Bu kapsamda Jean-Etienne Dominique Esquirol'un yayınladığı 'Mademoi selle F vakası' ve Morel'in 1866'da obsesyon kavramını sinir sisteminin bir patolojisiyle ilişkilendirerek ilk kez kullanması ve bunu 'duygu bozuklukları' altında sınıflandırması önemlidir (29,30). 20. yüzyıla gelindiğinde ise Pierre Janet'in obsesif kompulsif belirtiler için 'psikasteni' terimini kullanması ve Sigmund Freud'un obsesif kompulsif belirtiler ile nevrotik belirtiler üzerindeki çalışmaları öne çıkarken bu yüzyılın sonlarına doğru OKB genetik ve nörobiyolojik yönlerden de ele alınmaya başlanmıştır (29). Obsesif Kompulsif Reaksiyon adı ile DSM-1'de kendisine yer bulan OKB, DSM-2'de Obsesif Kompulsif Nevroz adını almıştır. Bugün ki adı ile ancak DSM-3'te adlandırılmıştır (31). Bu ismi aldıktan sonra DSM-4'te Anksiyete

Bozuklukları çatısı altında, 2013 yılında yayınlanmış olan DSM-5'te ise Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar bölümünde kendisine yer bulmuştur (27).

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) beşinci baskısının gözden geçirilen metnindeki OKB için tanı kriterleri (American Psychiatric Association, 2022):

A. Obsesyonların (takıntıların) varlığı, kompülsiyonların (zorlantıların) varlığı ya da her ikisinin birlikte varlığı:

Obsesyonlar (takıntılar) 1 ve 2 ile tanımlanmaktadır:

1. Bozukluğun seyrinde meydana gelen istenmeden ve zorla geliyormuş gibi olan, çoğu bireyde belirgin seviyede sıkıntıya ya da kaygıya sebebiyet veren, sürekli ve tekrarlayıcı dürtüler, düşünceler ya da imgeler.
2. Birey bu dürtüleri, düşünceleri ya da imgeleri baskılamaya veya bunları yok saymaya çalışır ya da bu dürtüleri, düşünceleri ya da imgeleri başka bir düşünce veya eylemle yok etme (bir zorlantıyı yaparak) girişimlerinde bulunur.

Kompülsiyonlar (zorlantılar) 1 ve 2 ile tanımlanmaktadır:

1. Bireyin obsesyonuna (takıntısına) tepki olarak yapılan veya net bir biçimde uyulması gereken kurallara göre yapmalıymış gibi hissettiği tekrarlayıcı davranışlar (örneğin düzenleme, el yıkama, kontrol etme) ya da zihinsel faaliyetler (örneğin sayı sayma, dinsel değeri olan sözler söyleme, sözcükleri sessiz bir biçimde yineleme).
2. Mevcut zihinsel faaliyetler veya davranışlar, yaşanan sıkıntı veya kaygıdan korunmak ya da bu sıkıntı veya kaygıyı azaltmak ya da korkulan bir durum veya olaydan sakınmak amacıyla yapılır; fakat bu zihinsel faaliyetler veya davranışlar, önlenmek veya etkisiz hale getirilmek için tasarlandıkları durumlarla uygun bir biçimde alakalı değildir ya da açık bir şekilde aşırı

düzeydedir. Not: Küçük çocuklar bu zihinsel faaliyetlerinin veya davranışlarının amaçlarını dile getiremeyebilirler.

- B. Obsesyonlar (takıntılar) ve kompülsiyonlar (zorlantılar) kişinin zamanını alır (örnek olarak gün içinde bir saatten uzun süre zamanını alır) ya da klinik açıdan belirgin bir düzeyde sıkıntıya neden olur ya da toplumsal alanlarda veya işle ilgili alanlarda veya önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
- C. Obsesif-kompulsif belirtiler, kullanılan herhangi bir maddenin (kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka herhangi bir sağlık probleminin fizyolojik sonuçlarına bağlanamaz.
- D. Mevcut bozukluk, başka bir psikiyatrik bozukluğun belirtileriyle daha iyi bir şekilde açıklanamaz (örnek olarak yaygın kaygı bozukluğunda görüldüğü gibi fazlaca endişeler olması; beden algı bozukluğunda görüldüğü gibi dış görünüş ile fazlaca uğraşma olması; istifleme bozukluğunda görüldüğü gibi sahip olduğu şeyleri elden çıkartmakta ya da onlarla bağını bitirmekte zorlanma olması; trikotillomanide görüldüğü gibi saçlarını yolma olması; deri yolma bozukluğunda görüldüğü gibi deri yolma olması; basmakalıp davranış bozukluğunda görüldüğü gibi basmakalıp şekilde davranışlar olması; yeme bozukluklarında görüldüğü gibi törensel bir şekilde yeme hali olması; madde ile ilişkili bozukluklar ve bağımlılık bozukluklarında görüldüğü gibi maddeleri veya kumar oynamayı sürekli düşünme hali olması; hastalık kaygısı bozukluğunda görüldüğü gibi herhangi bir hastalığının olduğunu sürekli bir düşünme hali olması; cinsel sapkınlık bozukluklarında görüldüğü gibi cinsel dürtüler veya düşlemler olması; yıkıcı bozukluklarda, davranım bozukluklarında, dürtü denetimi bozukluklarında görüldüğü gibi dürtüler olması; majör depresif bozuklukta görüldüğü gibi suçlulukla ilgili bazı düşünsel uğraşlar olması; psikozla ve şizofreni spektrumu ile giden diğer bozukluklarda görüldüğü gibi sanrısız uğraşlar veya akla düşünce sokulması hali olması ya da otizm spektrum bozukluğunda görüldüğü gibi tekrarlayıcı davranış örüntüleri olması).

Varsa belirtilmeli:

- İçgörüsü iyi ya da oldukça iyi: Birey, mevcut bozukluğun inanışlarının kesinlikle veya büyük ihtimalle yanlış olduğunun ya da bu inanışların belki doğru belki yanlış olabileceklerinin farkındadır.
- İçgörüsü kötü: Birey, mevcut bozukluğun inanışlarının muhtemel bir şekilde doğru olduğunu düşünür.
- İçgörüsü yok/sanrısız inanışlar: Birey, mevcut bozukluğun inanışlarının kesinlikle gerçek olduğuna inanmaktadır.

Varsa belirtilmeli:

- Tikle ilişkili: Bireyin o zamanda ya da geçmiş zamanda bir tik bozukluğu hikayesi vardır.

2.1.2. Epidemiyoloji

OKB'nin sıklığının tüm yaşam boyu göz önüne alındığında %2-3 bandında olduğu düşünülmektedir (32). Pediatrik OKB'nin fazla görülmeyen bir ruhsal bozukluk olduğu düşünülürken, son dönem çalışmalar bu bozukluğun pediatrik yaş grubunda da sıklıkla görüldüğünü ve bu gruptaki prevalansının %0,25 ile %4 arasında değiştiğini göstermektedir (2,5). Çalışmalar OKB'nin iki fazlı başlangıç yaşının olduğunu; ilk fazın ortalama 11 yaş olan çocukluk sonu, ergenlik başı dönemde olduğunu, ikinci fazın ise ortalama 23 yaş olan erken erişkinlik döneminde başladığını belirtmektedir (33). Çocukluk çağında yapılan pek çok çalışma göstermiştir ki ergenlik öncesi dönemde erkeklerde OKB oranı yüksekken, ergenlik ve sonraki süreçte bu oran eşitlenmektedir (34). Yapılan çalışmalar OKB yaygınlığının, sosyoekonomik, ırksal veya kültürel farklılıklardan düşük oranlarda etkilendiğini göstermekle birlikte bu kültürel farklılıkların obsesyon ve kompulsiyonların içeriğini etkileyebileceğini göstermektedir (35).

2.1.3. Etiyoloji

Yapılan çalışmalar OKB etiyolojisi için multifaktöriyel bir yapıyı öne çıkarmaktadır. Bu faktörler arasında genetik, nöroimmunolojik, nöroanatomik, nörokimyasal ve psikososyal faktörler öne çıkmaktadır (36).

2.1.3.1. Genetik

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki pediatrik OKB’de erişkin OKB’ye göre daha yüksek kalıtsallık bulunmaktadır. İkiz çalışmalarında genetik faktörlerin etkisi erişkin için %27-47 oranında kendisini gösterirken, pediatrik grupta bu oran %53-73’e kadar çıkmaktadır (36–38). İkizler üzerine yapılan, monozigot ikizlerdeki eş hastalanım oranının dizigot ikizlere göre iki kat olduğunu gösteren çalışmalar genetiğin önemini bir kez daha öne çıkarmaktadır (39). Moleküler genetik çalışmaları aday genler üzerine odaklanmış, başta serotonerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik yollardaki genler olmak üzere pek çok gen üzerine çalışmalar yapılmıştır. Serotonerjik sistemdeki SLC6A4 geni en çok çalışılan genlerden biri olup, yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (40). Dopaminerjik sistemde DRD4 geni ön plana çıkarken, glutamaterjik sistemde ise SLC1A1 geni OKB ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Bunlar dışında DAT1, DRD3 gibi farklı genlerle ilgili de çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (41,42).

2.1.3.2. Nöroimmünolojik Faktörler

İnflamatuar markerlardan olan TNF- α , IL-6 ayrıca IL-1 β ve benzeri bazı markerların bu alanda çalışıldığı ve anlamlı verilerin bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca CD8+, CD4+ lenfositler, monositler, doğal öldürücü hücreler ile OKB arasındaki ilişkiler için de çalışmalar bulunmakta olup sonuçlar tutarsızlık göstermektedir (43,44). Swedo ve çalışma arkadaşları bazal ganglionlardaki nöronlara karşı otoantikorların gelişmesi suretiyle oluşan, OKB semptomlarının eşlik ettiği bir nöropsikiyatrik sendrom olan PANS’ı tanımlamışlardır (45). Çalışmalar farklı nöroimmunolojik faktörlerle OKB arasındaki ilişkiyi ortaya koymakla beraber, pek çok yeni inflammatuar marker araştırmaları devam etmektedir.

2.1.3.3. Nöroanatomik Faktörler

OKB’de beyinde yapılan görüntüleme çalışmalarında, beynin farklı bölgelerinde bazı anormallikler saptanmıştır. OKB etiyolojisinde KSTK yolağın rol aldığı düşünülmektedir. Çalışmalar bu yolda anterior singulat ve orbitofrontal korteks, globus pallidus, talamus ve kaudat nükleusun olduğunu göstermiştir (46). Frontal korteksten çıkan glutamaterjik sinyaller striatumda aktivasyon yapar, bununla birlikte talamusta inhibisyonu azaltır ve böylece frontal kortekse pozitif geri bildirim gider. Bu yolağa doğrudan yolak adı verilir. Bu yolağın düşüncelerin ve davranışların başlatılmasından ve sürdürülmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Dolaylı yolda ise striatumdan çıkan inhibitör sinyaller talamusu inhibe eder ve frontal korteks aktivasyonunu azaltır. Böylece dolaylı yolak ile doğrudan yolak arasında bir denge oluşmuş olur. KSTK yolda meydana gelen disfonksiyon OKB etiyolojisinde suçlanmıştır. Disfonksiyon ile talamus inhibisyonu azalırken prefrontal korteks aktivasyonunun artacağı düşünülmektedir (47). Direkt ve indirekt yoldan oluşan bu modeldeki bazı aktivasyon farklılıklarının hastalığın mekanizmasını oluşturduğu söylenmiştir. PET ile yapılan görüntüleme çalışmalarında kaudat çekirdek ve orbital girusta glikoz metabolizma artışı gözlemlenirken, SPECT ile yapılan görüntüleme çalışmalarında mediofrontal, dorsal parietal, posteriofrontal ve orbitofrontal kortekste kan akım artışı bildirilmiştir (48–51). MRG çalışmalarında talamus hacminde artış gösterilirken anterior singulat korteks hacminde ve orbitofrontal korteks hacminde düşüş gözlenmiştir (52,53). DTI çalışmalarında ise beyaz cevherde artış saptanmıştır (54).

2.1.3.4. Nörokimyasal Faktörler

OKB’yi açıklamaya çalışan çalışmalar çoğunlukla serotonin, dopamin ve glutamati öne çıkarmaktadır (36). Bu sebeple OKB üzerine kurulu hipotezler de çoğunlukla serotonerjik, dopaminerjik, glutamaterjik ve noradrenerjik sistemler üzerine odaklanmaktadır.

Serotonerjik sistem; OKB’yi nörokimyasal olarak açıklayan hipotezlerin başında serotonin hipotezi gelmektedir (55). Etiyolojideki serotoninin yerini

açıklayan kanıtların çoğusu serotonerjik sistem üzerine etkili ilaçların (SSGİ, klomipramin gibi) iyileştirici etkilerine dayanmaktadır (56). Serotonin triptofan amino asitinden oluşmaktadır (57). Monoamin nörotransmitter olarak santral sinir sisteminde kendine yer bulup bilişsel işlevler, motor işlevler, uyku durumu, duygusal hal, yeme ve davranış alışkanlıkları ve benzeri pek çok durumda görev almaktadır (58). Yapılan bir çalışmada 12 haftalık sertralin ve BDT ile yapılan tedavi sonrasında 5-hidroksitriptamin (5-HT) yani serotonin sentez miktarında artış gözlenmiştir (59). Başka bir çalışmada da etkin tedavi sonrası BOS'ta ölçülen serotoninin bir metaboliti olan 5-hidroksi indolasetik asit ve dopaminin bir metaboliti olan homovalinik asit düzeyleri anlamlı farklılık göstermese de tedavi öncesi düzeyleri ile tedaviye verilen klinik yanıt arasındaki ilişki bulunmuştur. Bu durum hem serotonin hipotezini hem de dopamin hipotezini destekler (60). Plazma triptofan düzeyindeki azalmanın beyinde 5-HT düzeyini de azaltacağı teorisi üzerine kurulu akut triptofan tükenmesi çalışmaları serotonerjik sistem araştırma çalışmalarında kullanılmakta olup OKB'deki etkisini araştıran bir çalışmada semptomlar üzerine etki tespit edilmiş ve serotoninin OKB etiyolojisinde rolü olabileceğini göstermiştir (61). Serotonin üzerine etkili tüm ilaçların OKB üzerinde etkili olmaması alt reseptörler üzerine odaklanılmasını sağlamış ve bu bağlamda 5-HT_{1B} öne çıkmıştır. Bu reseptör presinaptik bir otoreseptör olup serotonin salınımlarında görev almaktadır (62). Bir hayvan çalışması intrafrontal 5-HT_{1B} agonisti infüzyonunun hayvanlarda OKB benzeri semptomları artırdığını, serotonin geri alım inhibitörlerinin ise bu davranışları geriletmediğini göstermiştir. Bu durumun 5-HT_{1B} reseptörünün duyarsızlaştırılması suretiyle gerçekleştiği ve OKB benzeri davranışların azaldığı savunulmuştur (63). Saxena ve arkadaşları SSGİ'lerin OKB'deki tedavi edici etkisinin obsesif kompulsif davranışı yönlendiren hiperaktif orbitofrontal subkortikal devrelerdeki aktivitenin azaltılması ve muhtemelen doğrudan ve dolaylı frontal kortikal yollar arasındaki dengeyi yeniden sağlayabilmesi şeklinde olduğunu öne sürmüştür (64). Yapılan diğer bazı çalışmalar ise SSGİ'lerin etki mekanizmasının beynin belli bölgelerinde gelişmiş 5-HT nörotransmisyonu ile sonuçlanan terminal 5-HT otoreseptörünün duyarsızlaştırılmasıyla oluştuğunu öne sürmektedir (65,66). Eldeki bulgular serotoninin OKB etiyolojisinde yer aldığına işaret etmektedir.

Dopaminerjik sistem; dirençli vakalarda mevcut OKB tedavisine dopamin üzerine etki eden antipsikotik eklenmesi ile tedavide ilerleme sağlanması bu hastalıkta patofizyolojik olarak dopaminin de rol aldığını düşündürmektedir (56,67). Dopamin, fenilalanin veya tirozin amino asitlerinden oluşan bir nörotransmitterdir (68). Yapılan bir görüntüleme çalışması ile ketiyapin ve fluvoksamin tedavisi sonrası prefrontal korteks ve talamusta dopamin konsantrasyonundaki artışların gösterilmesi de bu düşüncüyü desteklemektedir (69). SPECT ile yapılan bir çalışmada OKB tanılı hastalarda sol nükleus kaudatus ile sol putamende dopamin taşıyıcı yoğunluğunda artış gözlenmiştir (70). Tourette sendromlu hastalar üzerinde yapılan bir görüntüleme çalışmasında OKB'nin eşlik ettiği hastalarda ventral tegmental alanlarda dopamin salınımında artış gözlenmiştir (71). Hayvanlarda yapılan bir çalışma ise yüksek doz dopaminerjik ajan kullanımının hayvanlarda stereotipik ve kompulsif davranış benzeri davranışlar ortaya çıkardığını göstermiştir. Yapılan ilaç çalışmalarında antipsikotik monoterapisi OKB tedavisinde çoğunlukla başarılı bulunmazken SSGİ ilaçlara ekleme tedavisinin başarılı olduğu bulunmuştur. Bu durum için 5-HT_{2A} reseptör antagonizmasının dopamin nöronlarının ateşlenme hızını artırarak obsesif kompulsif semptomları şiddetlendirdiği, D₂ reseptör antagonizmasının ise dopamin nöronlarının inhibisyonu ile obsesif kompulsif semptomları azalttığı öne sürülmüştür (69). Eldeki bulgular dopaminin de OKB etiyolojisinde yer aldığını göstermektedir.

Glutamaterjik sistem; ön singulat korteks, orbitofrontal korteks, globus pallidus, talamus ve kaudat çekirdekten oluşan kortiko striato talamo kortikal devrenin işleyişinde önemli bir görev alan ve uyarıcı bir amino asit olan glutamat kendisiyle ilgili birçok araştırma yapılan bir diğer nörotransmitterdir (67). Yapılan görüntüleme çalışmalarında OKB hastalarında bu devreyle uyumlu olarak beyinde ön singulat korteks, sağ orbitofrontal korteks, sağ prefrontal beyaz cevher ve kaudat çekirdekte yüksek glutamat düzeyi tespit edilmiştir (72). Ayrıca beyin omurilik sıvısı üzerinde yapılan bazı çalışmalarda da hasta grubunda yüksek glutamata rastlanmıştır (73). Tedavi öncesi kaudat glutamaterjik konsantrasyonu yüksek tespit edilen pediatrik OKB hastalarına 12 hafta boyunca paroksetin tedavisi uygulanmış olup tedavi sonrasında hem kaudat glutamaterjik konsantrasyon düzeylerinde hem de OKB semptom şiddetinde azalma görülmüştür (74). Çocuk ve ergen gruplarında glutamat,

kolin ve glutamin arasında anlamlı kabul edilebilecek ilişkiler bulanlar da vardır (75). Frontal korteksten çıkan glutamaterjik sinyaller striatumda aktivasyon yapar, bununla birlikte talamusta inhibisyonu azaltır ve böylece frontal kortekse pozitif geri bildirim gider. Bu yolağa doğrudan yolak adı verilir. Bu yolağın düşüncelerin ve davranışların başlatılmasından ve sürdürülmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Dolaylı yolakta ise striatumdan çıkan inhibitör sinyaller talamusu inhibe eder ve frontal korteks aktivasyonunu azaltır. Böylece dolaylı yolak ile doğrudan yolak arasında bir denge oluşmuş olur. KSTK yolakta meydana gelen disfonksiyon OKB etiyolojisinde suçlanmaktadır. Disfonksiyon ile talamus inhibisyonu azalırken prefrontal korteks aktivasyonunun artacağı düşünülmektedir (47). OKB oluşum mekanizmasında bulunan doğrudan ve dolaylı yoldaki aktivasyon bozukluğunun glutamatın bu yollardaki oluşturduğu hiperaktivasyonla ilişkili olabileceği söylenmiştir (76). Glutamat aktivasyonu NMDA reseptörlerini uyararak yapar. Ancak uyarmak için koagonist olarak glisin veya D-serine ihtiyaç duyar (77). Aspartik asit de glutamat ile aynı reseptör bölgesine bağlanan MSS'nin diğer bir uyarıcı amino asitidir (78). Glutamaterjik sistem ile ilgili bulgular riluzol, memantin gibi glutamat aktivasyonunu baskılayan ilaçların OKB'de kullanımını öne çıkarmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (79). Glutamaterjik bir otoresptör özellikteki mGLUR2'nin, glutamaterjik hiperaktivasyonu azaltmada rol alabileceği söylenmiştir (80). Glutamaterjik sistemin OKB'de işin içine girdiğinin bir diğer kanıtı da glutamaterjik NMDA reseptör 2B alt ünitesi geni olan GRIN2B ile OKB arasında bildirilen ilişkidir (81,82). Bir diğer genetik çalışmada da glutamat iyonotropik kainat 2 reseptörü olan GRIK2 gen polimorfizmleri OKB ile ilişkili tespit edilmiştir (83).

Noradrenerjik sistem; noradrenalinin OKB etiyolojisinde etkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Hollender ve arkadaşları bir alfa adrenerjik reseptör agonisti olan ve klinik öncesi çalışmalarla lokus seruleusta noradrenerjik nöronların kendiliğinden ateşlenmesini inhibe ederek noradrenalin baskılayan klonidin ile OKB hastalarında hem obsesyonlarda hem kompulsiyonlarda geçici bir azalma bulmuş ve bunun spesifik noradrenerjik aracılı olduğunu göstermişlerdir (84). Klomipramin, venlafaksin gibi noradrenalin üzerine etkili ilaçların OKB üzerine faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (85–87). Yapılan başka bir

çalışmada ise plazma noradrenalin seviyesinin OKB hastalarının plazmasında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (88). Fareler üzerinde yapılan prelinik bir çalışmada ise OKB modellemesi oluşturulan farelerde lokus seruleus ile ön singulat korteks arasında noradrenalin sinyal düzensizliği gösterilmiş ve OKB patofizyolojisi için noradrenalin sinyal düzensizliği modelini savunulmuştu (89). Eldeki bulgular noradrenalinin de OKB etiyolojisinde yer aldığını göstermektedir.

Merkezi sinir sisteminin temel inhibitörü olan, sentezinde glutamatın yer aldığı bir amino asit olan GABA'nın, OKB'de medial prefrontal korteks bölgesinde azaldığı görüntüleme çalışmalarında gösterilmiştir (90).

Hipotalamik-hipofiz-adrenal aks tarafından düzenlenen kortizol üzerine yapılan çalışmalarda da hasta grubuna bakıldığında kontrol grubuna kıyaslandığında anlamlı şekilde yükseklik bulunmuştur (91). Bu durumun hastalığın doğasında olan takıntıların kişideki sıkıntıyı artırdığı, bu sıkıntının fizyolojik stres tepkisini harekete geçirebildiği bunun sonucunda HPA aksının aktivitesinin artmasıyla oluşmuş olabileceği öne sürülmüştür (92). Patofizyolojiyi açıklayabilmek için pek çok nörokimyasal madde hakkında araştırmalar devam etmektedir.

2.1.3.5. Obsesif Kompulsif Bozukluğu Açıklamaya Çalışan Kuramlar

Freud OKB'yi psikodinamik olarak açıklamış ve OKB'ye 'ebeveyne karşı oluşan haset dürtülerinin kontrol edilmesi' demiştir. Bu kuram OKB'nin aşılamayan Ödipal Kompleks sebebiyle bireyin önceki evre olan anal döneme takılmasıyla ortaya çıktığını savunur. Ancak yapılan kapsamlı nöroanatomik, nörokimyasal, genetik ve nöroimmunolojik çalışmalar bu kuram üzerine şüpheleri artırmaktadır (93).

Bilişsel kuram araştırmacıları ise kişinin düşünce dünyasında oluşan bir takım olumsuz önyargılar ve düşünceler üzerinde yapılan bilişsel çarpıtmaları OKB'nin temeli olarak görmektedir (94). Aşırı değer verilen düşünceler, belirsizliğe karşı oluşan tahammülsüzlük, mükemmeliyetçi bakış açısı, sorumluluklarını abartma duygusu ve mevcut tehditlerin abartılmasını OKB'nin altında yatan temel inançlar olarak saymaktadırlar.

Davranışçı kurama göre kaygı oluşturan bir durum nötr bir uyarıcıyla denkleştirilir. Bu denkleştirmeye kişinin obsesyonları oluşur. Altta yatan mekanizma klasik koşullanmadır. Oluşan kaygıyı gidermek için yapılan davranışlara ise kompulsiyon denir. Birey öğrendiği bu faaliyetleri tekrarlayarak obsesyon ve kompulsiyonlarını devam ettirir. Bu kuramda tedavi ekolü olarak davranışlar değiştirilmeye çalışılır (95).

2.1.4. Klinik Özellikler

OKB farklı bireylerde çok farklı obsesyon ve/veya kompulsiyonlarla kendini göstermekle birlikte çok sık gördüğümüz semptomlar arasında temizlikle ilişkili (bulaş obsesyonları ve temizleme kompulsiyonları), huzursuzluk veren düşüncelerle ilişkili (saldırganlık, cinsel ve dini obsesyonlar, kendisine veya başkasına zarar verme düşüncesi, bununla ilişkili kontrol kompulsiyonlar), düzenle ilişkili (düzen obsesyonları ayrıca tekrarlama kompulsiyonları, sıralama kompulsiyonları, sayma kompulsiyonları), biriktiricilik ile ilişkili semptomlar bulunmaktadır (96).

Yapılan pediatrik OKB çalışmalarının çoğusu başlangıç yaşı olarak 6-14 yaş arasını göstermekte olup ortalamanın 10 yaş olduğunu söylemektedir (97). Çocuk ve ergen yaş grubunda kirlenme, kendisine veya başkasına zarar verme, ahlaki konular ve düzen obsesyonları öne çıkarken, kompulsiyon olarak tekrarlama, kontrol etme, yıkama öne çıkmaktadır (98,99). OKB’de en sık kaygı duygusu bildirilirken tiksenme, utanç, huzursuzlanma duyguları da bildirilmektedir (100). OKB’de sıklıkla kaçınma davranışlarına rastlanmakta bu durum hem semptom spesifik şiddetle hem de total klinik şiddetle ilişki bulunmuştur (101).

Erişkinlerle kıyaslandığında çocuk ve ergenlerde intihar riskini daha nadir artırdığı gösterilmiştir (102).

2.1.5. Komorbidite

Sharma ve arkadaşlarının yaptığı kapsamlı bir metaanalizde OKB’de yüksek oranlarda en az bir komorbidite olduğu görülmüştür. Erişkinlerde bu oran yaklaşık

%71 bulunurken, erişkinlik öncesi olan pediatrik grupta yaklaşık %64 olduğu tespit edilmiştir. Pediatrik popülasyonda anksiyete bozuklukları, nörogelişimsel bozukluklar, yıkıcı davranışla giden bozukluklar sık eşlik ederken, erişkin grupta madde kullanım bozuklukları, majör depresif bozukluk ve kişilik bozukluklarının sık eşlik ettiği söylenmiş ve erkek popülasyonda daha sık komorbidite olduğu belirtilmiştir (103).

Yapılan başka bir pediatrik yaş grubu çalışması prepubertal dönemde başlayan OKB'lere sıklıkla DEHB ile tik bozukluğunun eşlik ettiğini, ergenlik döneminde başlayan OKB'lere ise daha çok depresif bozukluğun eşlik ettiğini göstermiştir. Eşlik eden tanı varlığı OKB'nin sebep olduğu işlevsel bozukluğu daha da artırabileceği gibi tedaviye yanıt ve remisyon üzerine de negatif yönlü etkilerde bulunabilir (104).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

OKB ile benzerlik gösteren pek çok durumun OKB'den ayrılması önemlidir. OKB'nin ritüelistik yapı gösteren şekli okul öncesi çocukların gelişim dönemiyle açıklanabilecek törensel davranışlarıyla benzer olabilir. Farkı ise bu davranışların yapılmazsa ciddi huzursuzluk oluşturmaması ve işlevselliği etkilememesidir (100).

OKB'ye sıklıkla anksiyete bozuklukları ve depresif bozukluklar eşlik ettiği gibi bu durumlar birbirine karışan tablolar da olabilir. Anksiyete bozukluklarındaki kaygı düşünceleri çoğunlukla günlük olaylarla ilişkili ve kabul edilebilir düşünceler iken, OKB'deki düşünceler daha tuhaf, bağlamdan uzak ve mantıksız düşüncelerdir. Depresif bozukluklardaki ruminatif, tekrarlayıcı düşünceler ise çok zorlayıcı olmayan, duygudurumla uyumlu düşüncelerdir. Kompulsiyona benzeyen kompleks tikler ise duyusal fenomenin varlığı ve kaygı azaltma amacı olmamasıyla OKB'den ayrılır. Benzer durum otizm spektrum bozukluğundaki törensel davranışlarda da vardır. Buradaki amaç da kaygıyı azaltma amacı değildir. Yine yeme bozuklukları, beden algı bozukluğu, hipokondriasis, trikotillomani gibi hastalıklarda düşünce ve davranışlar daha spesifik ve sınırlı olmasıyla OKB'den ayrılır (105).

Psikotik bozukluklardaki hezeyanlar, içgörüsüz OKB semptomlarıyla karışabilir. Psikotik bozukluklardaki varsanların, negatif semptomların, düşünce tutarsızlıklarının varlığı ayırıcı tanıda önem arz eder (106).

2.1.7. Tedavi

Pediyatrik OKB’de güncel tedavi protokolleri OKB şiddetine göre ayrılmaktadır. Bu kapsamda hafif-orta seviyedeki OKB’de ilk basamak tedavi BDT olurken, orta-şiddetli seviyedeki OKB’de BDT+farmakoterapi önerilmektedir. BDT temel olarak maruz bırakma ve tepki önlemeyi içerir. Herhangi bir sebeple BDT uygulanamaz veya yanıt alınamazsa tek başına farmakoterapi de uygulanabilir. Farmakoterapide trisiklik antidepresan (TSA) çatısı altında yer alan klomipramin ile diğer bir antidepresan grubu olan selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) çatısı altında yer alan fluoksetin, fluvoksamin ve sertralin FDA (Food and Drug Administration) tarafınca onaylanmıştır. Ancak klomipramin bazı hayati yan etkilerinden dolayı ilk basamak tercih edilmez. Farmakoterapide ilk basamak seçenek olan SSGİ monoterapisine yanıt alınamazsa antipsikotik veya klomipramin eklenerek tedavi güçlendirilebilir. Başka güçlendirme tedavileri olarak riluzol, memantin, N-asetilsistein, D-sikloserin, opiatlar, inositol, pindolol, sumatriptan, gabapentin, stumilan kullanan çalışmalar olmakla birlikte kanıt düzeyleri henüz yetersizdir (107).

Farmakoterapi+BDT en güçlü tedavi modelini oluştururken bunu etkinlik gücü olarak sırasıyla tek başına uygulanan BDT ve tek başına uygulanan farmakoterapi izler (108).

Pediyatrik OKB’de aile uyumunun da tedavideki öneminin yüksek olduğu düşünülmektedir (109).

2.1.8. Seyir ve Sonlanım

OKB çoğu zaman tedaviye yanıt verse de stresli hayat olayları karşısında yükselişe geçen, artış ve azalışların seyrettiği dalgalı bir süreç gösteren kronik bir hastalıktır (110). Hastalık süresinin kısa olması, tanısının erken dönemde konulması,

tedavisine erken dönemde başlanması iyi seyrin göstergesidir (111). Hastalığın erken başlaması, semptom şiddetinin yüksek olması, iç görünün olmaması, psikiyatrik eş tanı olması, hastane yatış öyküsünün olması ise kötü seyrin göstergesidir (108).

2.2. Amino Asitler

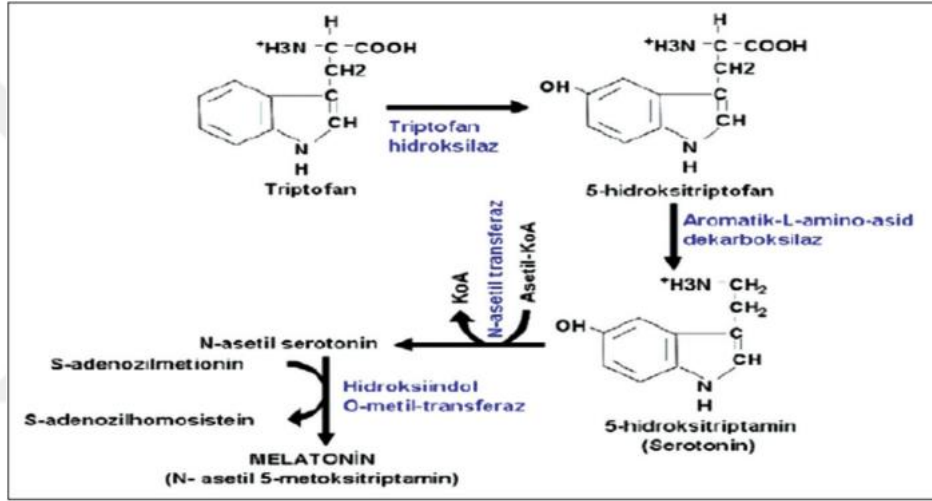
2.2.1. Genel Özellikleri

Amino asitler protein grubunun yapı taşı oluşturarak temel moleküllerdir. Amino asitler fonksiyonel grup olarak bir amin yanında bir de karboksil grubu içerir. Bunların yanında glisin hariç diğer amino asitler değişken alkil grubu (Radikal, R) içerir. Memeli proteinlerinin yapısında 20 adet amino asit var olmasına rağmen doğada 300 adetten fazla sayıda amino asit gösterilmiştir. Her bir amino asit için D ve L formu bulunmasına rağmen bitkiler ve hayvanlar L-amino asitleri kullanmaktadırlar. Bitkiler ihtiyaç duydukları amino asitlerin tamamını farklı yollarla sentezlerken, insan ve hayvanlar ihtiyaçları olan amino asitlerin bir kısmını sentezleyemezler ve bunlara esansiyel aminoasitler (fenilalanin, valin, tirptofan, treonin, histidin, izolösin, lizin, lösin, metiyonin) denir (112). Değişken alkil grubunun bazlık, asitlik, polarite, apolarite gibi değişken kimyasal ve fiziksel özellikleri her amino asitin kendine has özelliklerini meydana getirir. Amino asitler peptitleri, peptitler ise polipeptid veya proteinleri oluşturur (113).

Amino asitlerin geleneksel anlamda organizmaların üremesi, gelişme göstermesi, büyümesi ve hayatta kalıp yaşamaya devam edebilmesi için önemli yer tuttuğu bilinmektedir. Bununla birlikte özellikle non esansiyel amino asitlerin (glutamat, glutamin, glisin, arginin, prolin vs.) nörotransmisyon, antioksidatif tepkiler, hücre sinyali, gen ekspresyonu ve bağışıklık alanında rol oynadığı, bazılarının ise sindirim sisteminin devamlılığını sağlamak ve mukozal stabiliteyi korumak için yakıt görevi gördüğü bulunmuştur (114).

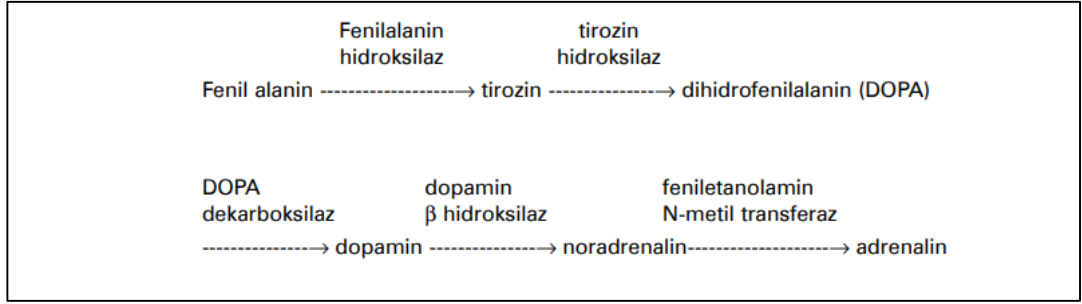
2.2.2. Başlıca Amino Asitler ve Görevleri

Triptofan, esansiyel amino asitlerden birisi olup serotonin, melatonin ve nikotinik asitin öncüsüdür. Bağırsakta ve beyinde triptofandan sentezlenen serotonin duygudurum düzenlemesi, uyku, iştah, biliş, aktivite gibi pek çok alanı etkileyerek anksiyete, duygudurum bozuklukları, saldırganlık, stres, yeme bozuklukları gibi pek çok psikiyatrik durumda rol alır. Yine triptofandan sentezlenen melatonin uyku ve sirkadyen ritim üzerine etkilidir. Metabolizması sırasında oluşan kinürenin ise bağışıklık sistemi üzerinde etkilidir (57).



Şekil 1. Triptofandan serotonin ve melatonin sentezi (115)

Tirozin, yarı esansiyel amino asitlerden birisi olup duygudurum üzerine etkileri olan merkezi sinir sisteminin önemli nörotransmitterlerinden katekolaminlerin (dopamin, adrenalin, noradrenalin), tiroid hormonlarının yapısına katılan tiroksinin ve pigmentasyoda rol alan melaninin öncüsüdür. Katekolaminler sinyal iletim yollarına katıldıkları için merkezi sinir sisteminde önem arzederler. Fenilalanin tirozinin biyosentetik bir öncüsüdür (116).



Şekil 2. Fenilalanin ve tirozinden katekolaminlerin sentezi (68)

Glutamat (glutamik asit), esansiyel olmayan, vücut içerisinde en fazla bulunan amino asitlerdendir. Merkezi sinir sistemi üzerinde ana uyarıcı olarak görev yapar. Bu uyarıcı etkisinden dolayı merkezi sinir sistemi bozukluklarında önem kazanır. Sinyalleşmede ana görevleri vardır. Sinir sisteminin ana inhibitörlerinden olan GABA'nın sentezinde bulunur (117).

Glisin, esansiyel olmayan, medulla spinaliste inhibitör, beyin ve serebellumda uyarıcı bir nörotransmitter olarak görev alan amino asittir. Glutamat NMDA reseptörlerinde uyarıcı etki gösterirken koagonist olarak glisine ihtiyaç duyar. NMDA koagonist özellikleri ve kortikal internöronların sayı ve konumunu belirlemedeki rolünden dolayı merkezi sinir sistemi bozukluklarında önem kazanmıştır (77).

Aspartat (aspartik asit), esansiyel olmayan, merkezi sinir sisteminin glutamatla birlikte iki ana uyarıcısından birisidir. NMDA reseptörünü uyarır. Ancak reseptör uyarıcı gücü glutamat kadar yüksek değildir. Bu özelliğiyle merkezi sinir sisteminde önemli bir nöromodülatör kabul edilir. Endokrin ve nöroendokrin sistemlerde melatonin sentezinin baskılanması, prolaktin sentezinin artırılması, oksitosin üretiminin modülasyonu gibi rolleri vardır (78).

Sarkozin, standart olmayan amino asitlerden birisidir. Glisinin metil türevidir. Taşıdığı metil sayesinde DNA metilasyonu, nükleotid ve protein sentezinde görevli tek karbon metabolizmasında yer alır. Glutamaterjik sistemde glisin gibi NMDA reseptöründe koagonist olarak davranır (118,119).

Arjinin, çok yönlü bir amino asittir. Yarı esansiyeldir. Çocuklarda büyüme döneminde sentezlenebilir. Son dönem çalışmalar inflamatuvar süreçler üzerindeki etkilerini ön plana çıkarmaktadır. Makrofajların aktivasyonu üzerine yaptığı etkiyle inflamatuvar sürece dahil olduğu düşünülmektedir (120). Kreatin, glutamat, prolin, poliaminler, üre, nitrik oksit sentezinde görev alan argininin gen ekspresyonu üzerine etkisi de bilinmektedir (121).

Karnozin, histidin ve alaninden oluşan standart olmayan amino asitlerden birisidir. Kas dokusunda yüksek miktardadır. HPA aksınının düzenlenmesi üzerine etkisi vardır (122). Ayrıca antioksidan özelliğiyle nöroprotektif yani sinir hücrelerini koruyan ve onların zarar görmesini önleyen bir amino asittir (123).

Etanolamin, standart olmayan amino asitlerdendir. Membran fosfolipitlerinin en önemlilerinden birisi olan fosfatidiletanolaminin yapısına katılır (124). Ayrıca anandamidin yapısına katılarak endokannabinoid sistemde kendine yer bulur. Endokannabinoid sistem MSS'nin nörotransmisyon sistemlerinde rolü vardır (125).

Metiyonin, esansiyel amino asitlerdendir. Yapılan bazı çalışmalar hücresel antioksidan olarak çalıştığını, proteinlerin sentezini başlattığını ve proteinlerin yapısının korunmasında görevli olduğunu göstermiştir. Genel metil vericisi olan S-adenozil metiyoninin sentezinde yer alır (126).

Valin, dallı zincirli, esansiyel bir amino asit olup mitokondri içerisinde oksidasyona uğrar ve oksidasyon yolunda etkili olduğu düşünülür (127).

Fenilalanin, esansiyel ve büyük nötr amino asitlerden birisidir. Tirozinin öncülüdür (128). Dopamin, noradrenalin ve adrenalinin sentezlenmesinde öncül madde olarak yer alır. Bu katekolaminler sinyal iletiminde yer aldığı için merkezi sinir sisteminde önem arz ederler (68).

Lizin, esansiyel amino asitlerdendir. Metiyonin ile birlikte karnitinin yapısına katılır. Amino asitlerin taşınması, modifikasyonu ve homeostazında görev alır (129).

Lösin, dallı zincirli, esansiyel bir amino asittir. Kas protein sentezini uyarmada ve parçalanmasını önlemede, azot dengesinde ve glikoz metabolizmasında görev alır (130).

İzolösin, kan beyin bariyerini geçebilen, dallı zincirli, esansiyel bir amino asit olup büyüme, protein ve yağ asidi metabolizması, glikoz taşınması üzerine etkileri bilinmektedir. Ayrıca bağışıklık organları, hücreler ve reaktif maddeler dahil bağışıklık sistemi üzerine iyileştirici etkileri vardır (131).

Histidin, esansiyel amino asitlerdendir. Merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapan, uyku, uyanıklık, hafıza üzerine etkileri olan histaminin sentezinde rol alır. Ayrıca alanin ile bir araya gelerek karnozin sentezini gerçekleştirir. Tek karbon metabolizmasına katkıda bulunur (132).

Treonin, esansiyel amino asitlerdendir. Hücre çoğalması ve büyümesinde rol alır. Beslenme modülasyonunda ve bağırsak homeostazında önemli bir yeri vardır (133).

Sistein, glutamat ve glisin ile birlikte glutatyonun yapısına katılır. Kan plazmasında protein oluşturan amino asitler içerisinde en az bulunan amino asittir. İki sistein birleşerek sistini oluşturur. Lenfositlerin fonksiyonunda görev alır. İmmün yetmezlikle ilişkili patolojilerde doğrudan veya dolaylı olarak bozulur (134).

Sistin standart olmayan amino asitlerden olup, iki sisteinin disülfid bağıyla oluşan bir amino asittir (135). Sistin glutamat antipoter sistemi ile hücre içine girer ve hücreden dışarıya glutamat salınır bir dizi reaksiyon sonucu bu serum glutamat inhibisyonu ile sonuçlanır (136). Hücre içine alınan sistin sistine indirgenir, glutatyon ve protein sentezinde kullanılır (137).

Sistatyonin, standart olmayan amino asitlerden birisidir. Sistein sentezinde bulunur. Hücreyi endoplazmik retikulum stresinden ve apoptozisten koruyarak sağ kalımını artırır (138).

2.3. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Amino Asitler

Literatür incelendiğinde OKB ve amino asitlerin ilişkisinin açıklanmaya çalışıldığı bazı çalışmalar olduğu görülmektedir. Çalışmaların çoğu erişkin dönem OKB hastalarında yapılan çalışmalar olup genel olarak hipotezleri; bazı amino asitlerin, OKB hastaları ile sağlıklı kontrollerin kan veya beyin omurilik sıvısında (BOS) farklılık gösterebileceği, bu farklılıkların semptom şiddetiyle korelasyon gösterebileceği, OKB'nin mekanizmasını açıklamaya yardımcı olabileceği ve bir biyobelirteç olabilecekleri üzerine kuruludur. Çoğunlukla bir veya iki amino asiti ve/veya onların metabolitlerini içerecek şekilde, yöntem olarak serum, plazma veya beyin omurilik sıvısının (BOS) kullanıldığı, ELİSA yöntemi veya “-omik” teknolojisinin kullanıldığı Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemiyle yapılan çalışmalar ile görüntüleme yöntemleri (MRS) kullanılarak beyindeki amino asitlerin miktarını tespit etmeye çalışan bazı çalışmalar olduğu görülmüştür. Literatür tarandığı kadarıyla “-omik” teknolojisi olarak Ultra Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi (UPLC-Q-TOF/MS) yönteminin kullanıldığı 900 civarı metabolitin tarandığı kapsamlı tek bir erişkin ruh sağlığı çalışması görülmektedir. OKB’de yapılan bazı çalışmalar şu şekildedir;

Russo ve arkadaşları, 2013 yılında yayınladıkları çalışmada yaş ortalaması 38,7 olan 15 OKB hastası ile yaş ortalaması 36,2 olan 17 sağlıklı kontrolü karşılaştırmıştır. Kan plazmalarında ELİSA yöntemiyle yapılan çalışmada OKB hastası olan grubun plazma GABA düzeyi kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük ve bu düşüklük semptom şiddetiyle negatif korelasyon içerisinde bulunmuştur. Glutamatın GABA’nın öncülü olduğu göz önüne alınırsa GABA’nın düşüklüğünün OKB’nin patofizyolojisinde suçlanan, KSTK yoldaki disfonksiyon ile talamus inhibisyonunu azaltıp prefrontal korteks aktivasyonunun artırdığı düşünülen glutamaterjik işlev bozukluğuyla ilişkili olabileceği söylenmiştir (25).

Chakrabarty ve arkadaşları, 2005 yılında yayınladıkları çalışmada yaşları 16 yaşın üzerinde, yaş ortalaması 23,81 olan 21 OKB hastası ile yaş ortalaması 31,78 olan 18 sağlıklı kontrolün BOS glutamat düzeyi ve bunun semptom şiddetiyle ilişkisini

incelemiştir. Enzimatik spektrofotometrik bir yöntem ile bakılan BOS glutamat düzeyinin hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu ancak bunun semptom şiddetiyle ilişkisiz olduğunu göstermiştir. OKB oluşum mekanizmasında bulunan frontal korteksten çıkan glutamaterjik sinyallerin striatumda aktivasyon yapması, bununla birlikte talamusta inhibisyonu azaltması ve böylece frontal kortekse pozitif geri bildirim gitmesi üzerine kurulu olan doğrudan yol ile striatumdan çıkan inhibitör sinyallerin talamusu inhibe etmesi ve frontal korteks aktivasyonunu azaltması üzerine kurulu olan dolaylı yoldaki aktivasyon bozukluğunun glutamatın oluşturduğu hiperaktivasyonla ilişkili olabileceği söylenmiştir (76).

Leckman ve arkadaşları, 1995 yılında yayınladıkları çalışmada yaş ortalaması 35,6 olan 39 OKB hastası, yaş ortalaması 29,4 olan 33 taurette sendromu hastası ve yaş ortalaması 32,9 olan 44 sağlıklı kontrolü HPLC yöntemi ile incelemiştir. BOS tirozin ve triptofan düzeylerine bakılan katılımcılarda tirozin düzeyi OKB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük çıkarken, triptofan düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Tirozinin dopamin ve noradrenalinin öncülü olduğu ve bu iki nörotransmitterin OKB etiyolojisindeki yeri göz önüne alındığında dopaminerjik nöronların içsel aktivasyonlarındaki değişimin tirozin düşmesiyle ilişkili olabileceği söylenmiştir (139).

Bhattacharyya ve arkadaşları, 2009 yılında yayınladıkları çalışmada yaşları 15 yaşın üzerinde, yaş ortalaması 24,65 olan 23 OKB hastası ile yaş ortalaması 32,00 olan 23 sağlıklı kontrolü karşılaştırmıştır. Çalışmada tüm katılımcıların BOS'undaki glutamat, GABA, glisin ve taurin miktarları ve bunların semptom şiddetiyle ilişkisi incelenmiştir. HPLC yöntemiyle yapılan çalışmada BOS glutamat ve glisin düzeylerinin hasta grubunda kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu, ancak bunların OKB semptom şiddetiyle anlamlı ilişkisi bulunmadığı tespit edilmiştir. Glutamat ve glisinin beyindeki uyarıcı etkisi göz önüne alındığında bu yüksekliğin uyarıcı nörotransmisyonunda oluşturduğu anormalliklerin, OKB semptomlarının ortaya çıkmasını sağladığı ve KSTK bir hiperaktivite meydana getirdiği düşünülmüştür. BOS taurin ve GABA miktarları arasında ise anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (21).

Yılmaz ve arkadaşları, 2016 yılında yayınladıkları çalışmada yaşları 18'in üzerinde olan 30 OKB hastası ile 30 sağlıklı kontrolü karşılaştırmıştır. Kan serumlarında bir “-omik” yöntem olan HPLC yöntemi ile arginin, ADMA ve nitrik oksit düzeyi incelenmiştir. Serum arginin düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu tespit edilmiştir. Arjinin nitrik oksit sentaz enzimiyle nitrik oksite dönüşmektedir. Çalışmada bakılan diğer bir molekül olan nitrik oksit düzeyi yüksek bulunmuş, yüksek nitrik oksitin nörotoksik etki ile depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu gibi OKB’de de etkili olabileceği, argininin de nitrik oksitin temel substratı olduğu göz önüne alındığında OKB biyolojisinde doğrudan veya potansiyel etkili olabileceği söylenmiştir (26).

Delen ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladıkları, 100 OKB hastası ve 50 kontrol üzerinde oksidatif stres ve inflamasyonun triptofan/kinürenin yolağının üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada HPLC yöntemi ile serum triptofan düzeyi incelenmiştir. Triptofan serotoninin öncüsüdür. Çalışmada OKB etiyojisinde suçlanan serotonerjik sistemle uyumlu olacak şekilde hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir (140).

Li ve arkadaşları, 2023 yılında yayınladıkları çalışmalarında 18-65 yaş arası 32 şiddetli OKB tanılı hasta ile 32 sağlıklı kontrolü karşılaştırmıştır. Kan plazmaları UPLC-Q-TOF/MS yöntemi ile hedefsiz metabolomik yaklaşımla taranan katılımcılarda 929 metabolit tanımlanmıştır. Yapılan analizlerde doymamış yağ asitleri ve triptofan metabolizması öne çıkmıştır. Triptofan, tirozin ve lösin ilk analizlerde ileri aşamaya taşınabilecek merkezi amino asitler olarak tespit edilmiştir. Triptofan düzeyinin hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmayacak düzeyde düşük olduğu ancak triptofanın bir metaboliti olan 5-hidroksitriptofanın (5-HTP) anlamlı derecede düşük bulunduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, triptofan metabolizmasının OKB’nin nörobiyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. 5-HTP, triptofan-serotonin yolunun ara metaboliti olup, hızla serotonine dönüştürülebilir. Ancak, serotonin (5-HT) doğrudan kan-beyin bariyerini geçemezken, 5-HTP pasif difüzyon yoluyla beyne ulaşabilir. Bu nedenle, düşük plazma 5-HTP seviyeleri, beyinde serotonin eksikliğini işaret eden bir belirti olabilir. OKB tedavisinde yaygın olarak kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörleri, bu

hiposerotonerjik durumu tersine çevirmeye yönelik etki göstermektedir. Dolayısıyla, 5-HTP'nin düşük bulunması, OKB'de serotonin sisteminin bozulduğunu gösteren önemli bir biyobelirteç olabilir (24).

Weber ve arkadaşları 2014 yılında yayınladıkları çalışmada 8 ve 16 yaş aralığında 29 OKB hastası ile 35 sağlıklı kontrolün beyin metabolit düzeylerini karşılaştırmıştır. Bir görüntüleme yöntemi olan Manyetik Rezonans Spektroskopisiyle (MRS) yapılan çalışmada artmış N-asetil aspartat ve kolin düzeyleri tespit etmiştir. N-asetil aspartat'ın nöronların sayısı ve metabolik işleviyle ilişkili olduğu söylenerek bu artışın OKB'li çocuk ve ergenlerde aksonal sayıda veya metabolik işlevde bir artış olduğunu gösterebileceğini savunmuşlardır. Artmış kolin seviyelerinin ise miyelinizasyondaki anormallikleri yansıtabileceğini öne sürmüşlerdir (141).

Ortiz ve arkadaşları 2015 yılında yayınladıkları çalışmada 11 ve 18 yaş aralığında 47 OKB hastası ile 31 sağlıklı kontrolün beyin ön singulat korteksindeki glutamat+glutamin (Glx) konsantrasyonunu karşılaştırmıştır. Bir görüntüleme yöntemi olan Manyetik Rezonans Spektroskopisiyle (MRS) yapılan çalışmada her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak 2 yıllık takip sürelerinde hasta grubunda Glx konsantrasyonunda anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Daha önce yapılan yetişkin beyin görüntüleme çalışmalarında gösterilen glutamat yüksekliğinin bu çalışmadan farklı sonuç göstermesinin sebebi beklenen konsantrasyon farklılığının hastalığın süresiyle ilişkili olabileceği veya bu çalışmada beynin tek bir bölgesinin incelenmesinden kaynaklı olabileceği söylenmiştir (142).

2.4. Diğer Psikiyatrik Hastalıklar ve Amino Asit Çalışmaları

“-omik” teknolojisi 2000’li yıllarda ortaya çıkan tek seferde onlarca belki yüzlerce molekülü değerlendirebilen bir teknolojidir. Bu teknolojiyle birlikte HPLC, LCMS/MS, UPLC-Q-TOF/MS gibi yöntemler geliştirilmiştir. Bu sayede metabolomik, proteomik, lipidomik, glikomik çalışmaların önü açılmıştır. Tıbbi hastalıkların etiolojisini açıklamak ve potansiyel biyobelirteçleri belirlemek için birer tarama çalışması olarak çalışmalar başlamıştır. Devam eden süreçte karmaşık etiyojileri olan ve labotatuvar bulguları az olan psikiyatrik hastalıklar için yeni bir

Çalışma alanı doğmuştur. Erişkin yaş grubunda daha çok majör depresif bozukluk, şizofreni gibi alanlar araştırılırken, çocuk ve ergen yaş grubunda daha çok OSB, DEHB gibi nörogelişimsel alanlar öne çıkmıştır. Amino asit profili çalışmaları da proteomik alanın içerisine girmektedir. OKB dışındaki psikiyatrik hastalıklarda amino asit çalışmalarını inceleyecek olursak;

2.4.1. Depresyon ve Amino Asit Çalışmaları

Woo ve arkadaşları, 2015 yılında yayınladıkları çalışmada 50-86 yaş aralığında 68 MDB hastası ve 20 sağlıklı bireyin kan plazmasında LCMS/MS yöntemi ile 40 amino asidi incelemiştir. MDB'li hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, alanin, beta-alanin, beta-aminoizobütirik asit, sistatyonin, etanolamin, glutamik asit, homosistin, metiyonin, O-fosfo-L-serin ve sarkozin dahil olmak üzere on amino asitte değişiklikler gözlemlenmiştir. Glutamik asit konsantrasyonu ve glutamin/glutamik asit oranı, yalnızca ilaca yanıt veren grupta SSRI tedavisi öncesi ve sonrası arasında farklı bulunmuştur. MDB hastalarında sağlıklı bireylere göre yüksek alfa aminobütirik asit bulunmasının ve antidepresan tedavisi sonrasında yanıt veren grupta yanıt vermeyen gruba göre azalan konsantrasyonun, MDB'de görülen kronik katabolik durumu yansıtabileceği söylenmiştir. Etanolaminin, fosfoetanolaminin kaynağı olması ve mitokondri zar yapısında bulunmasına dikkat çekilmiştir. Etanolamin düzey farklılıklarının mitokondriyal disfonksiyona sebebiyet verebileceği bunun da depresyon etiolojisinde etkili olabileceği savunulmuştur (143).

Ogawa ve arkadaşları, 2018 yılında yayınladıkları çalışmada hastaları iki sete ayırmıştır. A setinde 30-55 yaş aralığında 164 MDB hastası ile 217 sağlıklı kontrolün kan plazmasında HPLC yöntemi ile 28 amino asiti, B setinde ise 30-55 yaş aralığında 65 MDB hastası ile 65 sağlıklı kontrolün kan plazmasında LCMS/MS yöntemi ile 23 amino asiti incelemiştir. A setindeki kontrollere kıyasla MDB grubunda plazma asparajin, histidin+1-metilhistidin, metiyonin, fenilalanin, triptofan ve tirozin düzeyleri anlamlı düzeyde azalırken, glutamat ve fosfoetanolamin düzeyleri anlamlı düzeyde arttığını, B setinde metioninin azaldığını ve glutamat seviyelerinin yükseldiğini gözlemlemiştir. Glutamatla ilişkili sinyallemedeki değişiklikler MDB patolojisinde rol oynayabileceğine ve son zamanlarda, beyin glutamaterjik

sinyallemesinin hedeflenmesi MDB tedavisinin odak noktası olmasına dikkat çekmişlerdir. Plazma fenilalanin düşüklüğü tespit edilmiş olup bunun sebebinin majör depresif bozukluk hastalarında daha önce sıklıkla tespit edilen yüksek glukokortikoid düzeylerinden kaynaklanabileceği ve bu durumun düşük katekolamin seviyelerini açıklayabileceği söylenmiştir (144).

Miki ve arkadaşları, 2021 yılında yayınladıkları çalışmada 22-68 yaş aralığında 841 katılımcının kan serumunda LCMS/MS yöntemiyle 30 amino asiti taramış, sonrasında bu hastaları 3 yıl takip etmiş ve depresif semptom gösterenleri incelemiştir. 151 kişi bu sürenin sonunda depresif semptom göstermiştir. Artan arginin konsantrasyonlarıyla birlikte depresif semptom riskinin de artma eğiliminde olduğunu tespit etmiş ve argininden sentezlenen yüksek konsantrasyonlardaki nitrik oksidin, nöroinflamatuvar etkilere aracılık ederek nörotoksik olduğuna dikkat çekmişlerdir (145).

Ho ve arkadaşları, 2023 yılında yayınladıkları çalışmada 21-50 yaş arasında 70 MDB hastası ile 70 sağlıklı kontrolün kan serum amino asit düzeyini LCMS/MS yöntemi ile değerlendirmiştir. Çalışmada 17'si önceden ayarlanmış amino asit panelinden (glisin, alanin, serin, prolin, valin, lösin, izolösin, metiyonin, histidin, fenilalanin, tirozin, aspartik asit, glutamik asit, ornitin, sitrölin, arginin, ve triptofan) ve dördü kinürenin panelinden (kinurenin, kinurenik asit, ksantürenik ve 3-Hidroksikinurenin) 21 molekül araştırılmıştır. MDB hastalarında anlamlı derecede yüksek serum glutamik asit, aspartik asit ve glisin seviyeleri ve düşük 3-Hidroksikinurenin seviyeleri tespit edilmiştir. Glutamik asit ve fenilalanin düzeyleri de depresyonun şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Artan glutamat, aspartat ve glisin seviyeleri için N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör agonistleri olarak glutamaterjik sistem üzerinden depresyona katkıda bulunabilecekleri söylenmiştir. NMDA reseptör ekspresyonu ve fonksiyonunun anormal seviyeleri, duygudurum bozuklukları ve şizofreni ile birlikte felç, hipoksi-iskemi, Parkinson hastalığı, epilepsi ve Alzheimer hastalığı gibi nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. 3-Hidroksikinürenin, reaktif oksijen türleri üretme, mitokondriyal fonksiyonu değiştirme ve depresyonla ilişkili olabilecek DNA hasarını tetikleme yeteneği nedeniyle yaygın olarak nörotoksik olarak kabul edilir. Çalışmalar 3-Hidroksikinureninin belirli koşullar altında koruyucu

olabilecek antioksidan ve temizleyici özelliklere sahip olabileceğini ortaya koymaktadır (146).

2.4.2. Şizofreni ve Amino Asit Çalışmaları

Rao ve arkadaşları, 1992 yılında yayınladıkları çalışmada 18-60 yaş aralığında 77 şizofreni hastası ile 90 sağlıklı kontrolün kan serumunda 25 amino asiti LC yöntemi ile değerlendirmiştir. Amino asitlerden asparajin, fenilalanin ve sistin daha yüksek ve tirozin, triptofan ve triptofanın kan beyin bariyeri geçişi için rakip amino asitlere oranı daha düşük bulunmuştur. Monoaminlerden ise sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında dopamin, norepinefrin yüksek, serotonin her iki grupta da benzer bulunmuştur. Yüksek fenilalaninin yüksek katekolamin düzeyiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür (147).

Cao ve arkadaşları, 2018 yılında yayınladıkları çalışmada 18-60 yaş aralığında 208 şizofreni hastası ile 175 sağlıklı kontrolün kan plazmasında 32 amino asiti HILIC LCMS yöntemiyle değerlendirmiştir. Sistein, GABA, glutamin ve sarkozin kontrollerle karşılaştırıldığında şizofreni grubunda daha yüksek; arginin, L -ornitin, treonin, taurin, triptofan, metilsistein ve kinurenin daha düşük bulunmuştur. Şizofreni patogenezinin bir parçası olarak öne sürülen mekanizmalar arasında glutamaterjik sistemin düzensizliği ve GABAerjik nöronların duyarlılaşması yer aldığına dikkat çekilmiştir. Nitrojen metabolizması yolunda, şizofreni hastalarında triptofan ve taurinin daha düşük olması ve glutamin düzeylerinin daha yüksek olması, şizofreni hastalarında amonyak üretimi ve geri dönüşümü oranında bir artış olabileceğini düşündürmüştür (148).

2.4.3. DEHB ve Amino Asit Çalışmaları

Skalny ve arkadaşları, 2021 yılında yayınladıkları çalışmada 7-14 yaş aralığında 71 DEHB hastası ile 31 sağlıklı kontrolün kan serumunda HPLC yöntemi ile 21 amino asiti incelemişlerdir. DEHB'li çocukların nörotipik çocuklara kıyasla serum histidin, glutamin ve prolin daha düşük; aspartat, glutamat ve hidroksiprolin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Dolaşımdaki serum glisin, lizin düzeyleri ile

negatif ve glutamat düzeyleri ile pozitif yönlü olacak şekilde toplam DEHB Derecelendirme Ölçeği-IV puanları arasında anlamlı ilişkiler olduğu ortaya çıkmıştır. Glisin-Glutamat ve Prolin-Hidroksiprolin oranları DEHB olgularında kontrollere göre daha düşük seviyelerde tespit edilmiş olup, Prolin-Hidroksiprolin ve Glisin-Glutamat düzeylerinde ve oranlarında gözlenen değişiklikler, DEHB'de sırasıyla mevcut bağ dokusu patolojisi ve glutamaterjik nörotransmisyonadaki değişikliklerle ilişkili olabileceği söylenmiştir. Yüksek aspartat düzeyinin ise diyetteki yüksek alımla ilgili olabileceği düşünülmüştür (19).

2.4.4. OSB ve Amino Asit Çalışmaları

Tirouvanziam ve arkadaşları, 2011 yılında yayınladıkları çalışmada 3-12 yaş aralığında 27 OSB hastası ile 20 sağlıklı kontrolün kan plazmasında LCMS yöntemi ile 20 amino asiti karşılaştırmıştır. OSB grubunda glutamin, treonin, asparajin, sitrülün, serin, tirozin ve lösin düşük, glutamat ise yüksek bulunmuştur. Hücre dışı glutamat, beyindeki eksitotoksik kapasitesi nedeniyle OSB etiyolojisinde potansiyel olarak önemli bir faktör olarak kabul edildiğine dikkat çekmişlerdir. Özellikle glutamat, aspartat, izolösin ve lizin olmak üzere bazı amino asitlerin düzeylerinin OSB ve kontrol gruplarında yaşa bağlı olduğunu tespit etmişlerdir (149).

Bala ve arkadaşları, 2016 yılında yayınladıkları çalışmada 2-18 yaş aralığında 21 OSB hastası ile 21 sağlıklı kontrolün kan plazmasında iyon değişim kromatografik yöntemi ile 37 amino asiti incelemişlerdir. Amonyum, fosfoetanolamin, histidin, sistatyonin, 3-metilhistidin ve fenilalanin/tirozin oranı daha yüksek, homosistein, karnozin, metiyonin, sistin ve treonin daha düşük tespit edilmiştir. Sonuçların vitamin eksikliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmüş olup D vitamini, B12 vitamini düzeyleri OSB grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Vitamin düzeyleri kullanılarak yapılan varyans analizinde ortak değişkenler arasında anlamlı farklılıklar olduğu, fosfoetanolamin (yüksek), sistatyonin (yüksek), sistin (düşük) ve treonin (düşük) seviyeler bulunmuştur (150).

Multanowski ve arkadaşları, 2017 yılında yayınladıkları çalışmada 2-10 yaş aralığında 27 OSB hastası ile 13 sağlıklı erkek kontrolün kan plazmasında düzeylerinde HPLC yöntemi ile 20 amino asiti karşılaştırmıştır. Sitrulin, alfa amino butirik asit, izolösin, lösin, fenilalanin, triptofan ve ornitin ortalama plazma konsantrasyon değerleri otizmli erkek çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Esansiyel amino asitlerin toplamı OSB grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ancak bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Esansiyel amino asitlerin düşük seviyeleri, bu amino asitlerin OSB'deki olası rolünü doğruladığını, plazmadaki esansiyel amino asitlerin belirlenmesi tanısal bir test olarak kullanılamayacağını ancak yine de OSB hastalarının beslenmesini destekleyici kullanılabileceğini söylemişlerdir (151).

Yu ve arkadaşları, 2021 yılında yayınladıkları çalışmada 3-5 yaş aralığında 60 OSB hastası ile 30 sağlıklı kontrolün kan serumunda MS/MS yöntemi ile 22 amino asiti incelemişlerdir. OSB grubunda esansiyel amino asitlerin ve bazı esansiyel dışı amino asitlerin (glutamin, glisin, alanin, sitrulin, sistein, serin, tirozin ve prolin) serum düzeyleri kontrol grubunun serum düzeyine göre anlamlı derecede düşük, serum alanin, sistein, fenilalanin, metionin ve prolin seviyeleri OSB'li erkek hastalarda kız hasta grubuna göre anlamlılık gösterecek düzeyde yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmada OSB grubunda esansiyel amino asitlerin tüm serum düzeyleri kontrol grubunun serum düzeyine göre daha düşük bulunması OSB hastalarında yetersiz gıda alımı ve/veya kötü beslenme davranışlarıyla açıklanabilir denmiştir. OSB grubundaki serum glutamin seviyesinin, kontrollerine kıyasla önemli ölçüde azaldığı ancak iki grup arasında glutamat seviyesinde veya glutamat glutamin oranında istatistiksel bir fark olmadığı bulunmuş ve glutamat-glutamin döngüsünün, astrositler ve nöronlarda sinaptik fonksiyonun, sinir sinyalinin ve nitrojen metabolizması dengesinin korunmasında önemli bir rol oynadığına dikkat çekilmiştir (20).

Randazzo ve arkadaşları, 2023 yılında yayınladıkları çalışmada yaş ortalaması 6,98 olan 40 OSB hastası, 22 MR ve 27 sağlıklı kontrolün kan plazmasında ESİMS/MS yöntemi ile 14 amino asit ve 11 amino asit oranını incelemişlerdir. Kontroller ve OSB arasında ornitin, fenilalanin, tirozin, lösin+valin/fenilalanin+tirozin, tirozin/lösin ve valin/fenilalanin İstatistiksel olarak

anlamli farklılıklar gösterilmiştir. Bu çalışmada, OSB'li çocuklarda sitrulin düzeyleri ile kalıplaşmış davranışlar (ADOS-2'de RRB puanı) arasında istatistiksel olarak anlamli sonuçlanan pozitif bir korelasyon bulunmuştur (152).

Anastasescu ve arkadaşları, 2023 yılında yayınladıkları çalışmada 2-12 yaş aralığında 45 OSB hastası ile 30 sağlıklı kontrolün kan serumunda LCMS/MS yöntemi ile 34 amino asit değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla OSB grubunda daha düşük düzeyde taurin ve daha yüksek düzeyde asparajin ve lösin bulunmuştur. OSB grubunda triptofan ve alfa-aminobütirik asit düzeylerinde yaşa göre anlamli farklılıklar gözlemlenmiştir. 7 yaş üstü tüm çocuklarda triptofan düzeyleri 7 yaş altı çocuklara göre daha yüksek bulunmuş ancak 7 yaş üzeri OSB grubu ile anlamli bir korelasyon bulunamamıştır. Ek olarak, OSB'li küçük çocuklar, OSB'li büyük çocuklara göre daha yüksek düzeyde alfa-aminobütirik asit sergilemiştir. Spesifik olarak, kontrol grubundaki 7 yaşından büyük çocuklarda, hem OSB grubunda hem de kontrol grubundaki 7 yaşından küçük çocuklara kıyasla daha yüksek triptofan düzeyleri bulunmuştur. Bu, serotoninin öncüsü olan triptofanın gelişimsel süreci etkileyerek OSB ifadesini ve şiddetini etkileyebileceğini düşündürmüştür. Bu amino asitlerin değerlerindeki değişiklikler, yetersiz beslenmeye veya OSB'li çocukların özel yiyecek tercihlerine bağlı olabilir denmiştir. Asparajin, esansiyel olmayan bir amino asit olarak sınıflandırılır; hücresel fonksiyonları geliştirmek için aspartata dönüşebilir. Ayrıca hücre proliferasyonuna katkıda bulunan serin, histidin ve arginin gibi hücresel değişimlerde de rol oynar. Ek olarak asparajin, taşıyıcı proteinlere glutaminle benzer bir afiniteye sahiptir. Otizm grubunda gözlemlenen yüksek asparajin düzeylerinin glutamin eksikliğine atfedilmesi mümkündür (153).

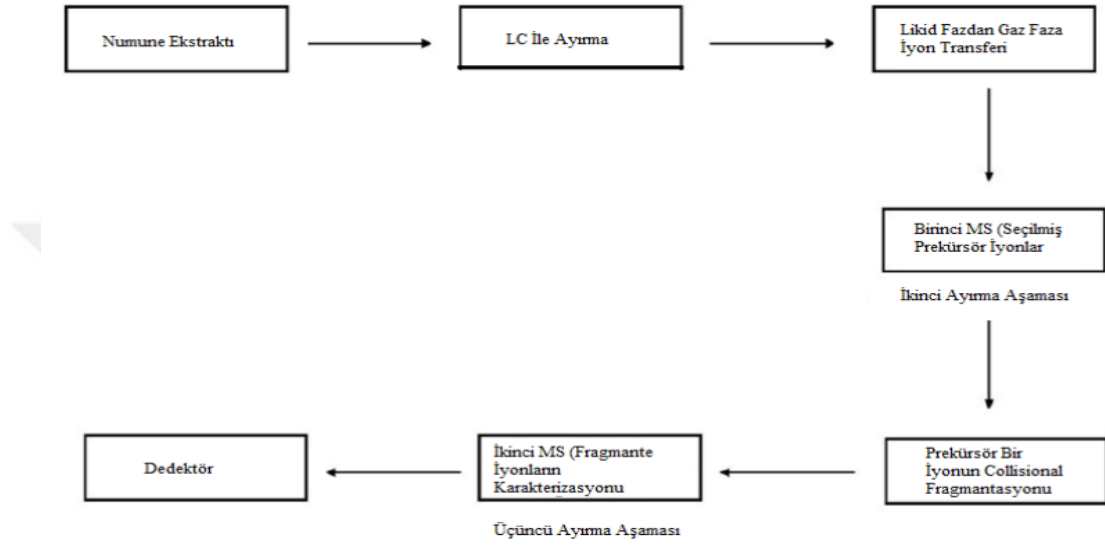
Chen ve arkadaşları, 2024 yılında yayınladıkları çalışmada yaş ortalaması 3,5 yaş olan 110 OSB hastası ile 55 sağlıklı kontrolün kan plazmasında LCMS/MS yöntemi ile 48 amino asiti değerlendirmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, OSB'li çocuklarda glutamat, γ -Amino-n-bütirik asit, glutamin, sarkozin, δ -aminolevulinik asit, glisin ve sitrulin düzeyleri anlamli derecede yüksek buna karşılık etanolamin, fenilalanin, triptofan, homosistein, pirolglutamik asit, hidroksiprolin, ornitin, histidin, lizin ve glutatyonun plazma seviyeleri önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Yüksek nöroaktif amino asit (glutamat) ve azalmış esansiyel amino

asitler, OSB'li çocukların çoğunlukla belirgin özellikleri olarak bulunmuş artan triptofan düzeyi OSB'nin ciddiyeti ile ilişkili olabilir denmiştir. Fenilalanin düşüklüğünün beslenme şekliyle ilişkili olabileceği, etanolamin düşüklüğünün azalacak fosfotidiletanolamin sentezi sebebiyle kronik oksidatif strese neden olabileceği, sarkozinin ise glisin metaboliti olduğu için artmış olabileceği söylenmiştir. Glutamat beyinde önemli bir uyarıcı nörotransmitterdir ve yükseldiğinde aşağıdaki nedenlerden dolayı OSB patogeneğinde rol oynayabilir; birincisi, aşırı glutamat OSB glutamat reseptörlerini aşırı uyarak beyin eksitotoksitesine yol açar ve nöronal oksidatif strese ve mitokondriyal hasar neden olur. İkincisi, çocukların erken serebral korteks gelişiminde önemli bir role sahiptir. OSB'de aşırı glutamat, glutamat metabolizmasındaki dengeyi bozarak serebral kortekste anormal gelişime neden olur. Ayrıca aşırı glutamat, normal nöronların gelişimi ve fonksiyonunda rol oynayan bir dizi enzimi aktive ederek nöronal hücre zarı, hücre iskeleti ve DNA hasarına neden olacaktır. Bu aktive edilmiş enzimler arasında bazıları glutamat seviyesini daha da arttıracak ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini değiştirerek ciddi eksitotoksiteye neden olacaktır. Ayrıca glutamin, glutamatın amidi olduğundan aşırı glutamat, glutamin anormalliklerine neden olacaktır. OSB'li çocuklarda artan γ -aminobütirik asit ve glisin, beyindeki uyarılma/inhibisyon dengesini bozabilir ve bu da OSB'ye yol açabilir ve OSB'li çocuklarda yüksek δ -aminolevulinik asit mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve oksidatif strese neden olabilir (154).

2.5. LC-MS/MS Yöntemi

Sıvı Kromatografi Tandem Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) olarak bilinen yöntem son zamanlarda laboratuvarlarda pek çok araştırmada kullanılan analitik bir teknolojidir. LC-MS/MS tekniği temel olarak iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada incelenecek karışımın yüksek basınçlı bir sıvı kromatografisinden (LC) geçirilmesi böylece fizikokimyasal özelliklerine göre bileşenlerine ayrılmasıdır. İkinci aşama ise oluşan bileşenlerin ne olduğunu ve ne kadar olduğunu tespit için de kütle spektrometresinde (MS) analiz edilmesini içerir. MS mevcut yüklü bileşenlerin alandaki diğer yüklü bileşenlere göre kütle/yük (m/z) oranlarındaki farklılıklar sebebiyle elektriksel ve manyetik alandan yararlanılarak ayrılması mekanizmasıyla çalışır. Bileşenler aslında yüklü değildir ancak cihazda uygulanan iyonizasyon

işlemiyle yüklü hale getirilir. Yüklü molekül zemine çarpınca parçalanır ve yükünü kaybeder. Meydana gelen her bir iyonun kendine özgü bir kütle ve yükü vardır. Detektöre ulaşan iyon miktarı iyon yoğunluğuyla orantılıdır ve her bir molekülün oluşan spektrumu kendilerine özgüdür. Elde edilen spektrumlar referans spektrumlarla karşılaştırılarak tanımlanır (155,156).



Şekil 3. LCMS/MS sisteminin bölümleri (Şematik olarak) (157)

Elde edilen fizyolojik numunelerdeki serbest amino asit düzeylerinin belirlenmesi hastalıkların teşhis ve takibinde kullanılmaktadır. Kullanılan çoğu yöntem; hazırlama ve analizdeki uzamış süreler, reaktiflerin pahalılığı, yetersiz performans özellikleri ve eksik güvenilirlikleri sebebiyle yetersizlik oluşturmaktadır. Bu zorlukları aşabilmek için LC-MS/MS yöntemi kullanılarak yapılan amino asit analizi öne çıkmaktadır (158).

2.6. Çalışmanın Hipotezleri

Bu araştırmadaki hipotezlerimiz;

1. Etiyolojide yer alan ve OKB'nin farmakolojik tedavisi olan SSRI'ların temel hedefi olan serotoninin hali hazırda triptofan amino asitinden sentezlenmesi ve daha önceki bir çalışmada triptofan düzeyinin

kontrollere düşük olması sebebiyle pediatrik OKB’de triptofanın sağlıklılarından oluşan kontrol grubundan farklılık göstermesi

2. Etiyolojide yer alan ve OKB’nin farmakolojik tedavisinde güçlendirici olarak kullanılan düşük doz antipsikotiklerin temel hedefi olan dopaminin sentezlendiği tirozinin sağlıklılarından oluşan kontrol grubundan farklılık göstermesi
3. Etiyolojide olduğu düşünülen, nörogörüntüleme ve BOS çalışmalarında farklılık gösteren glutamat seviyesinin sağlıklı kontrol grubundan farklılık göstermesi
4. Nörogörüntüleme çalışmalarında beyinde azaldığı tespit edilen N-asetil Aspartatın öncülü olan aspartik asit düzeyinin sağlıklılarından oluşan kontrol grubundan farklılık göstermesi
5. Glutamattan sentezlendiği için glutamat düzeyinden etkilenen ve daha önceki bir çalışmada düşük bulunan GABA düzeyinin sağlıklılarından oluşan kontrol grubundan farklılık göstermesi
6. Mevcut seviyesindeki artışla glutamaterjik nörotransmisyonu güçlendirdiği düşünülen ve önceki bir çalışmada BOS’ta yüksek bulunan glisin düzeyinin sağlıklılarından oluşan kontrol grubundan farklılık göstermesi
7. Nitrik oksit ve metillenmiş türevlerinin OKB üzerinde tanımlanmış etkilerinin olması, argininin de NO metabolizması içinde yer alması sebebiyle daha önceki bir çalışmada düşük bulunan arginin düzeyinin sağlıklılarından oluşan kontrol grubundan farklılık göstermesi
8. Merkezi sinir sisteminde yapısal, modülatör ve nörotransmitter görevleri olan amino asitlerden daha önce pediatrik OKB’li bireylerde çalışılmamış olanlarının da sağlıklı kontrol grubundan farklı olabileceği
9. Anlamlı düzeyde değişiklik gösteren plazma amino asit seviyelerinin, hastalık semptomlarının şiddeti ile ilişkili olabileceği ve bu doğrultuda, belirli amino asit düzeylerindeki değişikliklerin semptom yoğunluğunu etkileyen biyolojik belirteçler olabileceği varsayılmaktadır.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız, OKB’li olgularda amino asit profilinin oluşturulmaya çalışıldığı, tek merkezli olarak yürütülen, kesitsel bir olgu-kontrol araştırmasıdır.

3.2. Çalışma Örnekleminin Oluşturulması

Mevcut çalışma, “Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” tarafınca 29.03.2024 tarihinde değerlendirilmeye alınmış ve B.30.2.ATA.0.01.00/204 sayılı karar ile yapılmasında etik ve bilimsel açıdan sakınca olmadığına karar verilmiştir. Ayrıca çalışma finansal olarak “Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi” tarafınca desteklenmiş ve gerekli bütçe sağlanmıştır (proje kodu: TTU-2024-14330).

Mevcut çalışmaya Temmuz 2024- Aralık 2024 tarihleri içerisinde Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi’nde bulunan Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği’ne başvuru yapan, 8-17 yaş aralığında olup DSM-5 kriterlerine uygun olarak OKB tanısı alan, belirlenen dahil olma kriterlerini karşılayan 39 çocuk birey olgu grubu olacak şekilde alınmıştır. Kontrol grubu için ise Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları Polikliniği’ne başvuran, belirlenen dahil olma kriterlerini karşılayan benzer yaş aralıklarında olan 39 çocuk birey alınmıştır. Katılımcıların katılımı gönüllülük esasıyla sağlanmış ve mevcut çalışmayla ilgili gerek sözlü, gerekse yazılı bilgilendirme yapıp onamları istenmiştir.

3.3. Olgu ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya katılacak olgu ve kontrol gruplarının belirlenebilmesi için benzer çalışmalar ve literatür incelenerek bir takım dahil olma/dışlama kriterleri belirlendi. Olgu ve kontrol gruplarımızın çalışmaya dahil olma kriterleri ve dışlanma kriterleri, ölçülmesi planlanan kan parametrelerini etkileyebileceği mevcut literatürde öne sürülen karıştırıcı etmenler dikkate alınarak belirlenmiştir. Katılımcılar, bu kriterler göz önünde

bulundurularak kabul edildi. Bu şekilde çalışma sonuçlarını etkileyebilecek riskler dışlanmaya çalışıldı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm katılımcılara gerekli bilgileri içeren Sosyodemografik Veri Formu uygulandı. Olgu ve kontrol grubundaki bireylerin depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları ve diğer ilişkili bozuklukları taramak için Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y) kullanıldı. Olgu grubunda tanıların doğrulanması ve komorbid durumların dışlanması, kontrol grubunda ise psikiyatrik tanıların dışlanması amacıyla katılımcı bütün çocuklara ve ebeveynlere Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞYT) uygulandı. Olgu grubunun OKB şiddet düzeyinin belirlenmesi için uygulayıcı klinisyen tarafınca Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) ve Maudsley Obsesif Kompulsif Ölçeği (MOKSL) uygulandı.

Olgu Grubunun Çalışmaya Katılmasında Kullanılan Ölçütleri:

1. DSM-5 kriterleri tabanlı klinik ve yarı yapılandırılmış görüşmeyle OKB tanısı alması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)
2. OKB tanısını ilk kez alıyor olması veya daha önceden OKB tanısı almış ise son 6 ay içerisinde herhangi bir şekilde tedavi (ilaç, psikoterapi vs.) almıyor olması
3. Katılımcının OKB dışında başka bir psikopatolojiye sahip olmaması
4. Çocukların yaşlarının 8-17 arasında olması
5. Anne-babanın çalışmaya katılmayı sözel olarak kabul etmesi ve ardından onam formunu imzalaması
6. Amino asit metabolizmasını bozabilecek herhangi bir rahatsızlığı olmaması
7. Amino asit metabolizmasını bozabilecek herhangi bir ilaç veya takviye kullanmaması

Olgu Grubunda Dışlamada Kullanılan Ölçütleri:

1. OKB nedeni ile ilaç kullanıyor olması veya ilacı kullanmayı bırakmasının üzerinden süre olarak 6 aydan daha az bir süre geçmesi
2. Katılımcının DSM-5 tabanlı klinik ve yarı yapılandırılmış görüşmede OKB dışında psikiyatrik bozukluğa sahip olması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)
3. Katılımcının bilinen herhangi bir genetik, metabolik, fiziksel, kardiyovasküler, nörolojik veya kronik hastalığı olması (Geçmiş tıbbi kayıtlar ve alınan anamneze göre değerlendirildi)
4. Katılımcının hasar bırakacak kafa travması öyküsü veya kan beyin bariyerini bozacak ameliyat öyküsü olması (Geçmiş tıbbi kayıtlar ve alınan anamneze göre değerlendirildi)
5. Karaciğer ve böbrek hastalıklarının olması (Geçmiş tıbbi kayıtlar, alınan anamnez ve kan tetkikleriyle değerlendirildi)
6. Katılımcının besin seçiciliği veya özel beslenme alışkanlığı olması, son 2 ayda vitamin, hormon, prebiyotik, probiyotik vb. amino asit metabolizmasını etkileyebilecek takviye kullanması
7. Katılımcının yoğun egzersiz programı uygulaması ve vücut kitle endeksinin normal sınırlar dışında olması
8. Aktif enfeksiyon, aktif madde veya ilaç kullanımı olması (Alınan anamnez ve kan tetkikleriyle belirlendi)

Kontrol Grubunun Çalışmaya Katılmasında Kullanılan Ölçütleri:

1. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞYT) sonucu ruhsal herhangi bir tanı almamış olması
2. Geçmişte herhangi bir ruhsal tanı ve/veya tedavi öyküsünün bulunmaması
3. Katılımcının yaşının 8-17 yaşlar arasında olması
4. Anne-babanın çalışmaya katılmayı sözel olarak kabul etmesi ve ardından onam formunu imzalaması
5. Amino asit metabolizmasını bozabilecek herhangi bir rahatsızlığı olmaması

6. Amino asit metabolizmasını bozabilecek herhangi bir ilaç veya takviye kullanmaması

Kontrol Grubunda Dışlama İçin Kullanılan Ölçütleri:

1. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞYT) sonucu ruhsal herhangi bir tanı almış olması
2. Katılımcının bilinen herhangi bir genetik, metabolik, fiziksel, kardiyovasküler, nörolojik, psikiyatrik veya kronik hastalığı olması (Geçmiş tıbbi kayıtlar ve alınan anamneze göre değerlendirildi)
3. Katılımcının hasar bırakacak kafa travması öyküsü veya kan beyin bariyerini bozacak ameliyat öyküsü olması (Geçmiş tıbbi kayıtlar ve alınan anamneze göre değerlendirildi)
4. Karaciğer ve böbrek hastalıklarının olması (Geçmiş tıbbi kayıtlar, alınan anamneze ve kan tetkiklerine göre değerlendirildi)
5. Katılımcının besin seçiciliği veya özel beslenme alışkanlığı olması, son 2 ayda vitamin, hormon, prebiyotik, probiyotik vb. amino asit metabolizmasını etkileyebilecek takviye kullanması
6. Katılımcının yoğun egzersiz programı uygulaması ve vücut kitle endeksinin normal sınırlar dışında olması
7. Aktif enfeksiyon, aktif madde veya ilaç kullanımı olması (Alınan anamnez ve kan tetkikleriyle değerlendirildi)

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışma için geliştirilmiş anket aracılığı ile çocuğun gebelik, doğum sırası ve doğum sonrası yaşadığı tıbbi durumlar, yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, varsa psikiyatrik ve tıbbi hastalıkları, kullandığı ilaçlar, geçirilmiş ameliyat veya kafa travması gibi klinik özellikler; ebeveyn eğitim durumu, ruhsal ve bedensel sağlık durumları, alkol ve sigara kullanımı, ebeveynler arası akrabalık durumu, çocuğun kardeş

sayısı, varsa tıbbi veya ruhsal hastalıkları, ailenin tipi gibi sosyodemografik özellikler; diyet, uyku, fiziksel aktivite gibi yaşam alışkanlıkları belirlenmiştir. (EK-1)

3.4.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)

Kaufman ve çalışma arkadaşlarının ilk olarak 1997 yılında hazırladığı ölçek 2016 yılında DSM-5 ile uyumlu bir hale getirilmiştir. Aynı yıl Ünal ve arkadaşları ölçeğin güncel revize halinin Türkçe uyarlamasını yapmış, geçerlilik ve güvenirlilik değerlendirmesiyle dilimize kazandırmıştır. Ölçek temel olarak yarı yapılandırılmış bir ölçek olup 3 bölümü bulunmaktadır. Birinci bölüm çocuk ve ailenin genel bilgilerinin, çocuğun sağlık durumunun, şikayetlerinin, gelişim basamaklarının ve işlevselliğinin değerlendirildiği yapılandırılmamış bölümdür. İkinci bölüm ise 200'ün üzerinde belirtinin sorgulandığı tarama bölümüdür. Üçüncü bölüm ise ikinci bölümün sonuçlarına bağımlı olarak DSM- 5 tanılarının tespit edilip doğrulandığı bölümdür. Mevcut ölçek ile taranabilen tanılar; otizm spektrum bozukluğu, davranım bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, madde ve alkol kötüye kullanımı, kronik ve geçici tik bozuklukları, yeme bozuklukları, enürezis ve enkoprezis, karşit olma karşı gelme bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, şizofreni, anksiyete bozuklukları, diğer psikotik bozukluklar, yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, bipolar bozukluk, siklotimi, hipomani, mani, depresif bozukluklardır (159,160).

3.4.3. Yenilenmiş Çocuk ve Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y)

DSM-4 kriterlerine göre pediatrik yaş grubu için hazırlanan ölçek depresyon ve kaygı bozukluklarını taramaktadır. Ölçek 47 maddeden ve 6 alt başlıktan oluşmakta olup her bir madde 0 ile 3 puan arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin çocuk ve ebeveyn formu olmak üzere iki versiyonu vardır. Ölçekte 10 madde majör depresif bozukluğu, 9 madde sosyal anksiyete bozukluğunu, 6 madde obsesif kompulsif bozukluğu, 9 madde panik bozukluğu, 7 madde ayrılık anksiyetesi bozukluğunu, 6 madde yaygın anksiyete bozukluğunu taramaktadır. Ölçeğin Türkçe güvenirlik ve geçerliliğini Görmez ve arkadaşları 2017 yılında yapmıştır (161,162). (EK-2)

3.4.4. Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ)

Scahill ve çalışma arkadaşlarının 1997 yılında hazırladıkları ölçek 2006 yılında Yücelen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla Türkçeye kazandırılmıştır. Yarı yapılandırılmış OKB'nin belirti şiddetini tespit eden bir ölçektir. Puanlamaya 5 obsesyon ve 5 kompulsiyon maddesi katılır. Her bir madde 0 ile 4 arasında puanlanır. Alınabilecek en yüksek puan 40 puandır ve bu OKB'nin şiddetini gösterir. 0-7 puan eşik altını, 8-15 puan hafif şiddet, 16-23 puan orta şiddeti, 24-31 puan ağır şiddeti, 32-40 puan çok ağır şiddeti ifade eder (163,164). (EK-3)

3.4.5. Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL)

Bir öz bildirim ölçeği olan, obsesif kompulsif semptomların yaygınlığını ve türünü tespit için kullanılan ölçek 1988 yılında Erol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla dilimize kazandırılmıştır. Orijinali toplam 30 madde ve 4 alt ölçekten oluşurken Türkçe versiyonu 37 madde ve 5 alt grup ölçekten oluşmaktadır. Bunlar içerisinde yavaşlık, kontrol etme, kuşku, temizlik ve sonradan eklenen ruminasyon bulunmaktadır. Kesme puanı hesaplanmayan, doğru yanlış şeklinde ilerleyen ölçek 9 yaş üzeri bireylerde uygulamak için uygundur (165,166). (EK-4)

3.5. Laboratuvar İncelemeleri

3.5.1. Hemotolojik ve Amino Asit Dışındaki Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi

Çalışma için uygun görülen tüm katılımcılardan en az 8 saat süreli açlığı takiben saat 09:00-10:00 arasında iki adet mor kapaklı potasyum EDTA içeren tüplere 3 cc miktarında, bir adet sarı kapaklı biyokimya tüpüne 5 cc miktarında olmak üzere antekübital bölgeden venöz kan alındı. Hematolojik ve amino asitler dışındaki biyokimyasal (AST, ALT, BUN, kreatinin, CRP, B12 vitamini, folat) değerlerin ölçülmesi bir adet mor kapaklı potasyum EDTA içeren tüpteki ve bir adet sarı kapaklı biyokimya tüpündeki kan örneği laboratuvara ulaştığında gerçekleştirildi. Mor kapaklı potasyum EDTA içeren tüpteki kan örneği bekletilmeden 3000 rölatif santrifüj kuvvetinde 10 dakika

kadar santrifüj edildi ve kan örneğinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan otomatize hematoloji analizör cihazında (Sysmex XN-10, Japan) bekletilmeden hematolojik parametreler ölçüldü. Sarı kapaklı biyokimya tüpündeki kan örneği ise pıhtılaşması için 20 dakika dik pozisyonda bekletilmesi sonrası +4°C derecede 4000 rölatif santrifüj kuvvetinde 15 dakika kadar santrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda AST, ALT, BUN, kreatinin, CRP düzeyleri klinik kimya otoanalizöründe (Beckman Coulter AU 5800, CA, USA) spektrofotometrik yöntemler ile ölçüldü. B12 ve folat düzeyleri ise hormon otoanalizöründe (Beckman Coulter DXI, Brea, CA, USA) kemilüminesans yöntemi ile ölçüldü.

3.5.2. LC-MS/MS Yöntemi ile Amino Asit Düzeylerinin İncelenmesi

Çalışma için uygun görülen tüm katılımcılardan en az 8 saat süreli açlığı takiben saat 09:00-10:00 arasında antekübital bölgedeki venden mor kapaklı potasyum EDTA içeren tüplere 3 cc miktarında kan alındı. Amino asit düzeyleri için plazmanın hücrelerden ayrıştırılması amacıyla alınan kan örneği bekletilmeden 3000 rölatif santrifüj kuvvetinde 10 dakikalık süre boyunca santrifüj edildi ve santrifüj sonucu elde edilen plazmalar ayrıldı. Elde edilen plazmalar numaralandırılarak biyokimyasal analize kadar -80°C'de buzdolabında ependorflar içerisinde muhafaza edildi. Çalışma gününe kadar dondurulmuş halde -80°C'de saklanan kontrol grubu ve hasta grubu plazmalarındaki 43 amino asitin düzeyi analiz günü oda sıcaklığına geldikten sonra Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarındaki LC-MS/MS cihazıyla belirlendi.

Analiz günü her iki çalışma grubu için 50 mikrolitre plazma örneği eppendorf tüplerine alındı. Üzerlerine 50 mikrolitre dahili standart eklendi ve 10 saniye süre ile vortekslendi. Her bir tüp içerisine 700 mikrolitre düzeyinde amino asit çözücü çözeltisi (Mobil Faz A: Mobil Faz B, V:V:1:4) eklendi. Hazırlanan her bir numune 1 dakika süreyle vortekslendi ve 3000 rpm'de ve 4 derecede 8 dakika boyunca santrifüjlendi. Üst faz ayrılıp sonrasında 0,45 mikrometre filtre kullanılarak süzüldü. Numuneler LC-MS/MS sistemi (Agilent 6460 Triple Quadropol, ABD) ile üç kopya olacak şekilde ölçüldü. Analiz için JASEM amino asit kiti kullanıldı. Amino asitlerin ayrıştırılması ve tanımlanmasında

kullanılan LC-MS/MS sisteminin kromatografi ve kütle spektrometresi koşulları Tablo 1 ve Tablo 2’de ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

İncelenen amino asitler; standart amino asitlerden L-triptofan, L-fenilalanin, L-lösin, L-izolösin, L-metiyonin, L-treonin, L-valin, L-lizin, L-histidin, L-tirozin, L-alanin, L-arjinin, L-asparajin, L-aspartik asit, L-glutamin, L-glutamik asit, L- glisin, L-prolin, L-serin, standart olmayan amino asitlerden ise L-sistin, sarkozin, L-sistatinyonin, L-karnozin, L-anserin, L-ornitin, beta-alanin, L-norvalin, etanolamin, L-sitrulin, DL-homosistin, argininosüksinik asit, taurin, L-homositrulin, gama-aminobutirik asit, 3-amino izobutirik asit, L-2-aminoadipik asit, O-fosfo-L-serin, L-2- amino butirik asit, trans-4-hidroksi prolin, DL-5-hidroksi lizin, 3-metil-L-histidin, 1-metil-L-histidin ve O-fosforiletanolamin’dır.

Tablo 1. LC-MS/MS için gradyen elüsyonu sırasında çözücü bileşimi çizelgesi

Zaman	Çözücü Bileşimi Değiştirin	
Akış:0,7 ml/dk	A:MPA (Jasem AA Kiti)	B:MPB (Jasem AA Kiti)
Kolon (dak)	Jasem AA Kolonu	
1.00 dakika	22.00 %	78.00 %
4.00 dakika	70.00 %	30.00 %
5.00 dakika	70.00 %	30.00 %
5.10 dakika	22.00 %	78.00 %
9.00 dakika	22.00 %	78.00 %

Tablo 2. Kütle koşulları

Parametreler	Değer (+)	Değer (-)
Gaz Sıcaklığı (°C)	150.00	150.00
Gaz Akışı (l/dak)	11.00	11.00
Nebülizör (psi)	40.00	40.00
Kılıf Gaz Isıtıcı	375.00	375.00
Kılıf Gaz Akışı	11.00	11.00
Kılcal Damar (V)	2000.00	0.00
V Şarj	0.00	0.00
Enjeksiyon Hacmi (µl)	1.00	
İyon Kaynağı	AJS ESI	
İyon Modu	Pozitif	

3.6. İstatistiksel Analiz

Kategorik veriler yüzdelik (%) ve (n) olarak verildi. Kategorik verileri karşılaştırmak için Fisher's Exact Test ve Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Numerik veriler ise ortalama $\pm$ standart sapma olacak şekilde ifade edildi. Verilerin normal dağılım analizi için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip olan değişkenler için grup karşılaştırması yapılırken Student T testi kullanılmış olup normal dağılıma sahip olmayanlar için ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırma yapıldı. Korelasyon analizlerinde normal dağılım göstermeyen amino asitler için Spearman, normal dağılım gösteren veriler için Pearson testi yapıldı. Ek olarak ROC eğrisi analizi yapıldı ve test edilen amino asitlerin tanı performansını (duyarlılık ve özgüllük) değerlendirmek için eğrinin altındaki anlamlı alan (AUC) kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı değer kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS sürüm 24.0 yazılımını (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanmak suretiyle yapılırken, ROC analizi R yazılımı sürüm 3.6.1 kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarında Tanımlayıcı Özellikler

4.1.1. Çocuklara Ait Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmamıza yaşları 8-17 arasında olan 18 (%46,2) erkek, 21 (%53,8) kız hasta ile 14 (%35,9) erkek, 25 (%64,1) kız kontrol olmak üzere toplamda 78 katılımcı alınmıştır. Hasta ve kontrol gruplarındaki çocukların tanımlayıcı özellikleri tek tek incelendiğinde hasta grubunun yaş ortalaması $12,74 \pm 2,49$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $11,97 \pm 2,31$ olarak bulunmuştur. Hasta grubunun vücut kitle indeksi (BMI) $18,07 \pm 2,91$, kontrol grubunun vücut kitle indeksi (BMI) $17,76 \pm 2,00$ bulunmuştur. Hasta grubunun tuvalet eğitim ayı $24,79 \pm 6,58$, kontrol grubunun tuvalet eğitim ayı $27,10 \pm 10,06$ bulunmuştur. Hasta grubunda 6 (%15,4) kişi ilköğretim, 19 (%48,7) kişi ortaokul, 24 (%35,9) kişi lise öğrencisiydi. Kontrol grubunda ise 6 (%15,4) kişi ilköğretim, 23 (%59,0) kişi ortaokul, 10 (%25,6) kişi lise öğrencisiydi. Hasta grubunda 1 (%2,6) kişinin tıbbi hastalık öyküsü varken, 38 (%97,4) kişinin tıbbi hastalık öyküsü yoktu. Kontrol grubunda 0 (%0) kişinin tıbbi hastalık öyküsü varken, 39 (%100) kişinin tıbbi hastalık öyküsü yoktu. Hasta grubunda 6 (%15,4) kişinin ameliyat öyküsü varken, 33 (%84,6) kişinin ameliyat öyküsü yoktu. Kontrol grubunda 5 (%12,8) kişinin ameliyat öyküsü varken, 34 (%87,2) kişinin ameliyat öyküsü yoktu. Hasta grubunda 30 (%76,9) kişinin zamanında, 7 (%17,9) kişinin erken, 2 (%5,1) kişinin geç doğum öyküsü vardı. Kontrol grubunda 36 (%92,3) kişinin zamanında, 3 (%7,7) kişinin erken, 0 (%) kişinin geç doğum öyküsü vardı. Hasta grubunda 7 (%17,9) kişide doğumda tıbbi sorun öyküsü varken, 32 (%82,1) kişide doğumda tıbbi sorun yoktu. Kontrol grubunda 11 (%28,2) kişide doğumda tıbbi sorun varken, 28 (%71,8) kişide doğumda tıbbi sorun öyküsü yoktu. Hasta grubunda 10 (%25,6) kişide doğum sonrası tıbbi sorun varken, 29 (%74,4) kişide doğum sonrası tıbbi sorun yoktu. Kontrol grubunda 11 (%28,2) kişide doğum sonrası tıbbi sorun varken, 28 (%71,8) kişide doğum sonrası tıbbi sorun yoktu. Hasta grubunda 31 (%79,5) kişinin planlı, 7 (%17,9) kişinin plansız ama istenen, 1 (%2,6) kişinin plansız ama istenmeyen gebelik öyküsü vardı. Kontrol grubunda 28 (%71,8) kişinin planlı, 9 (%23,1) kişinin plansız ama istenen, 2 (%5,1) kişinin plansız ama istenmeyen gebelik öyküsü vardı. Hasta grubunda

6 (%15,4) kişinin annesinde gebelik döneminde enfeksiyon öyküsü varken, 33 (%84,6) kişinin annesinde gebelik döneminde enfeksiyon öyküsü yoktu. Kontrol grubunda 1 (%2,6) kişinin annesinde gebelik döneminde enfeksiyon öyküsü varken, 38 (%97,4) kişinin annesinde gebelik döneminde enfeksiyon öyküsü yoktu. Hasta grubunda 2 (%5,1) kişinin annesinde gebelik döneminde sigara/alkol kullanım öyküsü varken 37 (%94,9) kişinin annesinde gebelik döneminde sigara/alkol kullanım öyküsü yoktu. Kontrol grubunda 3 (%7,7) kişinin annesinde gebelik döneminde sigara/alkol kullanım öyküsü varken, 36 (%92,3) kişinin annesinde gebelik döneminde sigara/alkol kullanım öyküsü yoktu. Hasta grubunda 1 (%2,6) kişinin annesinde gebelikte travma öyküsü varken, 38 (%97,4) kişinin annesinde gebelikte travma öyküsü yoktu. Kontrol grubunda 0 (%0) kişinin annesinde gebelikte travma öyküsü varken, 39 (%100) kişinin annesinde gebelikte travma öyküsü yoktu. Hasta grubunda 8 (%20,5) kişinin annesinde gebelikte düşük riski öyküsü varken, 31 (%79,5) kişinin annesinde gebelikte düşük riski öyküsü yoktu. Kontrol grubunda 1 (%2,6) kişinin annesinde gebelikte düşük riski öyküsü varken, 38 (%97,4) kişinin annesinde gebelikte düşük riski öyküsü yoktu. Katılımcılar arasında yaş, BMI, cinsiyet dağılımları, okul durumları, tıbbi hastalık öyküleri, ameliyat öyküleri, tuvalet eğitim ayları, doğum zamanları, doğumlarında tıbbi sorun yaşanması, doğumları sonrası tıbbi sorun yaşanması, annelerinin katılımcılara gebelik durumu, annelerinin gebelikte enfeksiyon geçirme durumu, annelerinin gebelikte ilaç kullanma durumu, annelerinin gebelikte alkol veya sigara kullanma durumu ve annelerinin gebelikte travma öyküsü arasında istatistiksel anlamda anlamlı farklılık çıkmamıştır ($p>0,05$). Araştırılan özellikler arasında yalnızca olgu grubundaki çocukların annelerinin gebelik döneminde düşük riski yaşama durumu istatistiksel olarak anlamlı yükseklik göstermiştir ($p=0,029$). Çocuklara ait tanımlayıcı özellikler Tablo 3'te ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

Tablo 3. Çocuklara ait tanımlayıcı özellikler

Değişken	Grup	Hasta	Kontrol	P
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	18 (46,2)	14 (35,9)	0,357 ^a
	Kız	21 (53,8)	25 (64,1)	
Okul	İlkokul	6 (15,4)	6 (15,4)	0,592 ^a
	Ortaokul	19 (48,7)	23 (59,0)	
	Lise	14 (35,9)	10 (25,6)	
Tıbbi Hastalık Öyküsü	Var	1 (2,6)	0 (0)	1,000 ^b
	Yok	38 (97,4)	39 (100)	
Ameliyat Öyküsü	Var	6 (15,4)	5 (12,8)	0,745 ^a
	Yok	33 (84,6)	34 (87,2)	
Doğum Zamanı	Zamanında	30 (76,9)	36 (92,3)	0,135 ^b
	Erken	7 (17,9)	3 (7,7)	
	Geç	2 (5,1)	0 (0)	
Doğumda Tıbbi Sorun	Var	7 (17,9)	11 (28,2)	0,282 ^a
	Yok	32 (82,1)	28 (71,8)	
Doğum Sonrası Tıbbi Sorun	Var	10 (25,6)	11 (28,2)	0,799 ^a
	Yok	29 (74,4)	28 (71,8)	
Gebelik Durumu	Planlı	31 (79,5)	28 (71,8)	0,683 ^b
	Plansız İstenen	7 (17,9)	9 (23,1)	
	Plansız İstenmeyen	1 (2,6)	2 (5,1)	
Gebelikte Enfeksiyon	Var	6 (15,4)	1 (2,6)	0,108 ^b
	Yok	33 (84,6)	38 (97,4)	
Gebelikte İlaç Kullanımı	Var	7 (17,9)	2 (5,1)	0,154 ^b
	Yok	32 (82,1)	37 (94,9)	
Gebelikte Sigara/Alkol Kullanımı	Var	2 (5,1)	3 (7,7)	1,000 ^b
	Yok	37 (94,9)	36 (92,3)	
Gebelikte Travma Öyküsü	Var	1 (2,6)	0 (0)	1,000 ^b
	Yok	38 (97,4)	39 (100)	
Gebelikte Düşük Riski	Var	8 (20,5)	1 (2,6)	0,029 ^b
	Yok	31 (79,5)	38 (97,4)	
		Ort. ± SS.	Ort. ± SS.	
Yaş		12,74 ± 2,49	11,97 ± 2,31	0,162 ^c
BMI		18,07 ± 2,91	17,76 ± 2,00	0,583 ^c
Tuvalet Eğitim Ayı		24,79 ± 6,58	27,10 ± 10,06	0,235 ^c

a. Pearson Chi-Square b. Fisher's Exact Test c. Bağımsız Gruplarda T-Testi

4.1.2. Annelere Ait Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya alınan çocukların annelerine bakıldığında hasta grubunun annelerinin yaş ortalaması $40,53 \pm 4,59$ olarak tespit edilmiş olup kontrol grubunun annelerinin yaş ortalaması $41,10 \pm 6,49$ olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunun annelerinin eğitim yılı ortalaması $9,10 \pm 4,38$ olarak tespit edilmiş olup kontrol grubunun annelerinin eğitim yılı ortalaması $9,30 \pm 4,65$ olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunda 39 (%100) kişinin annesi hayatta iken, 0 (%0) kişinin annesi vefat etmişti. Kontrol grubunda 39 (%100) kişinin annesi hayatta iken, 0 (%0) kişinin annesi vefat etmişti. Hasta grubunda 8 (%20,5) kişinin annesi çalışırken, 31 (%79,5) kişinin annesi çalışmıyordu. Kontrol grubunda 11 (%28,2) kişinin annesi çalışırken, 28 (%71,8) kişinin annesi çalışmıyordu. Hasta grubunda 5 (%12,8) kişinin annesinde psikiyatrik hastalık varken, 34 (%87,2) kişinin annesinde psikiyatrik hastalık yoktu. Kontrol grubunda 4 (%10,3) kişinin annesinde psikiyatrik hastalık varken, 35 (%89,7) kişinin annesinde psikiyatrik hastalık yoktu. Hasta grubunda 10 (%25,6) kişinin annesinde tıbbi hastalık varken, 29 (%74,4) kişinin annesinde tıbbi hastalık yoktu. Kontrol grubunda 10 (%25,6) kişinin annesinde tıbbi hastalık varken, 29 (%74,4) kişinin annesinde tıbbi hastalık yoktu. Hasta grubunda 8 (%20,5) kişinin annesinde sigara kullanımı varken, 31 (%79,5) kişinin annesinde sigara kullanımı yoktu. Kontrol grubunda 6 (%15,4) kişinin annesinde sigara kullanımı varken, 33 (%84,6) kişinin annesinde sigara kullanımı yoktu. Hasta grubunda 0 (%0) kişinin annesinde alkol kullanımı varken, 39 (%100) kişinin annesinde alkol kullanımı yoktu. Kontrol grubunda 0 (%0) kişinin annesinde alkol kullanımı varken, 39 (%100) kişinin annesinde alkol kullanımı yoktu. Katılımcıların annelerinin yaşları, eğitim yılları, yaşam durumları, iş durumları, psikiyatrik hastalık durumları, tıbbi hastalık durumları, alkol ve sigara kullanma durumları arasında istatistiksel anlamda anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Katılımcıların annelerine ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 4'te ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 4. Annelere ait tanımlayıcı özellikler

Değişken	Grup	Hasta	Kontrol	P
		n (%)	n (%)	
Yaşam Durumu	Hayatta	39 (100)	39 (100)	
	Vefat	0	0	
İş Durumu	Çalışıyor	8 (20,5)	11 (28,2)	0,429 ^a
	Çalışmıyor	31 (79,5)	28 (71,8)	
Psikiyatrik Hastalık	Var	5 (12,8)	4 (10,3)	1,000 ^b
	Yok	34 (87,2)	35 (89,7)	
Tıbbi Hastalık	Var	10 (25,6)	10 (25,6)	1,000 ^a
	Yok	29 (74,4)	29 (74,4)	
Sigara Kullanımı	Var	8 (20,5)	6 (15,4)	0,555 ^a
	Yok	31 (79,5)	33 (84,6)	
Alkol Kullanımı	Var	0	0	
	Yok	39 (100)	39 (100)	
		Ort. ± SS.	Ort. ± SS.	
Yaş		40,53 ± 4,59	41,10 ± 6,49	0,659 ^c
Eğitim Düzeyi (Eğitim Yılı)		9,10 ± 4,38	9,30 ± 4,65	0,842 ^c

a. Pearson Chi-Square b. Fisher's Exact Test c. Bağımsız Gruplarda T-Testi

4.1.3. Babalara Ait Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya alınan çocukların babalarına bakıldığında hasta grubunun babalarının yaş ortalaması $40,26 \pm 15,7$ olarak tespit edilmiş olup kontrol grubunun babalarının yaş ortalaması $38,74 \pm 15,11$ olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunun babalarının eğitim yılı ortalaması $10,58 \pm 4,03$ olarak tespit edilmiş olup kontrol grubunun babalarının eğitim yılı ortalaması $10,12 \pm 3,88$ olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunda 38 (%97,4) kişinin babası hayatta iken, 1 (%2,6) kişinin babası vefat etmişti. Kontrol grubunda 36 (%92,3) kişinin babası hayatta iken, 3 (%7,7) kişinin babası vefat etmişti. Hasta grubunda 34 (%87,2) kişinin babası çalışırken, 5 (%12,8) kişinin babası çalışmıyordu. Kontrol grubunda 32 (%82,1) kişinin babası çalışırken, 7 (%17,9) kişinin babası çalışmıyordu. Hasta grubunda 3 (%7,7) kişinin babasında psikiyatrik hastalık varken, 36 (%92,3) kişinin babasında psikiyatrik hastalık yoktu. Kontrol grubunda 2 (%5,1) kişinin babasında psikiyatrik hastalık varken, 37 (%94,9) kişinin babasında psikiyatrik hastalık yoktu. Hasta grubunda 6 (%15,4) kişinin babasında tıbbi hastalık varken, 33 (%84,6) kişinin babasında tıbbi hastalık yoktu. Kontrol grubunda 6 (%15,4) kişinin babasında tıbbi hastalık varken, 33 (%84,6) kişinin babasında tıbbi hastalık yoktu. Hasta grubunda 24 (%61,5) kişinin

babasında sigara kullanımı varken, 15 (%38,5) kişinin babasında sigara kullanımı yoktu. Kontrol grubunda 22 (%56,4) kişinin babasında sigara kullanımı varken, 17 (%43,6) kişinin babasında sigara kullanımı yoktu. Hasta grubunda 0 (%0) kişinin babasında alkol kullanımı varken, 39 (%100) kişinin babasında alkol kullanımı yoktu. Kontrol grubunda 2 (%5,1) kişinin babasında alkol kullanımı varken, 37 (%94,9) kişinin babasında alkol kullanımı yoktu. Katılımcıların babalarının yaşları, eğitim düzeyleri, yaşam durumları, iş durumları, psikiyatrik hastalık durumları, tıbbi hastalık durumları, alkol ve sigara kullanma durumları arasında istatistiksel anlamda anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Katılımcıların babalarına ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 5'te ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 5. Babalara ait tanımlayıcı özellikler

Değişken	Grup	Hasta	Kontrol	P
		n (%)	n (%)	
Yaşam Durumu	Hayatta	38 (97,4)	36 (92,3)	0,615 ^b
	Vefat	1 (2,6)	3 (7,7)	
İş Durumu	Çalışıyor	34 (87,2)	32 (82,1)	0,530 ^a
	Çalışmıyor	5 (12,8)	7 (17,9)	
Psikiyatrik Hastalık	Var	3 (7,7)	2 (5,1)	1,000 ^b
	Yok	36 (92,3)	37 (94,9)	
Tıbbi Hastalık	Var	6 (15,4)	6 (15,4)	1,000 ^a
	Yok	33 (84,6)	33 (84,6)	
Sigara Kullanımı	Var	24 (61,5)	22 (56,4)	0,645 ^a
	Yok	15 (38,5)	17 (43,6)	
Alkol Kullanımı	Var	0	2 (5,1)	0,494 ^b
	Yok	39 (100)	37 (94,9)	
		Ort. ± SS.	Ort. ± SS	
Yaş		45,12 ± 7,06	44,46 ± 7,06	0,768 ^d
Eğitim Düzeyi (Eğitim Yılı)		10,58 ± 4,03	10,12 ± 3,88	0,609 ^c

a. Pearson Chi-Square b. Fisher's Exact Test c. Bağımsız Gruplarda T-Testi d. Mann-Whitney U

4.1.4. Ailelere Ait Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya alınan ailelere bakıldığında; hasta grubunda 7 (%17,9) kişinin anne babası arasında akraba evliliği varken, 32 (%82,1) kişinin anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Kontrol grubunda 4 (%10,3) kişinin anne babası arasında akraba evliliği varken, 35 (%89,7) kişinin anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta grubunda

14 (%35,9) kişi düşük gelir düzeyine, 22 (%56,4) kişi orta gelir düzeyine, 3 (%7,7) kişi yüksek gelir düzeyine sahipti. Kontrol grubunda 11 (%28,2) kişi düşük gelir düzeyine, 25 (%64,1) kişi orta gelir düzeyine, 3 (%7,7) kişi yüksek gelir düzeyine sahipti. Hasta grubunda 33 (%84,6) kişi çekirdek ailede, 4 (%10,3) kişi geniş ailede, 1 (%2,6) kişi anne baba boşanmış anneyle beraber, 0 (%0) kişi anne baba boşanmış babayla beraber yaşıyordu. 1 (%2,6) kişinin ebevyenlerinden birisi vefat etmişti. Kontrol grubunda 30 (%76,9) kişi çekirdek ailede, 4 (%10,3) kişi geniş ailede, 1 (%2,6) kişi anne baba boşanmış anneyle beraber, 1 (%2,6) kişi anne baba boşanmış babayla beraber yaşıyordu. 3 (%7,7) kişinin ebevyenlerinden birisi vefat etmişti. Hasta grubunda 5 (%12,8) kişinin psikiyatrik hastalığı olan kardeşi varken, 34 (%87,2) kişinin psikiyatrik hastalığı olan kardeşi yoktu. Kontrol grubunda 1 (%2,6) kişinin psikiyatrik hastalığı olan kardeşi varken, 38 (%97,4) kişinin psikiyatrik hastalığı olan kardeşi yoktu. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ebevyenlerinin arasındaki akrabalık durumları, aile tipleri ve ailelerinde psikiyatrik hastalığı olan kardeş durumu açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Katılımcıların ailelerine ait tanımlayıcı özellikler Tablo 6'da ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

Tablo 6. Aileye ait tanımlayıcı özellikler

Değişken	Grup	Hasta	Kontrol	P
		n (%)	n (%)	
Ebeveyn Akrabalığı	Var	7 (17,9)	4 (10,3)	0,517 ^a
	Yok	32 (82,1)	35 (89,7)	
Gelir Düzeyi	Düşük	14 (35,9)	11 (28,2)	0,877 ^a
	Orta	22 (56,4)	25 (64,1)	
	Yüksek	3 (7,7)	3 (7,7)	
Aile Tipi	Çekirdek Aile	33 (84,6)	30 (76,9)	0,818 ^a
	Geniş Aile	4 (10,3)	4 (10,3)	
	Anne/Baba Ayrı-Annede	1 (2,6)	1 (2,6)	
	Anne/Baba Ayrı-Babada	0	1 (2,6)	
	Ebevyenlerden Birisi Vefat	1 (2,6)	3 (7,7)	
Psikiyatrik Hastalığı Olan Kardeş	Var	5 (12,8)	1 (2,6)	0,200 ^a
	Yok	34 (87,2)	38 (97,4)	

a. Fisher's Exact Test

4.2. Hematolojik ve Biyokimyasal Değerlendirmeler

4.2.1. Hematolojik ve Amino Asitler Dışındaki Biyokimyasal Parametreler

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların WBC ($p=0,144$), nötrofil yüzdesi ($p=0,339$), lenfosit yüzdesi ($p=0,372$), platelet ($p=0,352$), AST ($p=0,573$), ALT ($p=0,966$), BUN ($p=0,598$), kreatinin ($p=0,859$), CRP ($p=0,252$) ve vitamin B12 ($p=0,555$) düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Amino asitler dışında bakılan diğer parametrelerden yalnızca folat düzeyi hasta grubunda (Ort. $\pm$ SS.=7,88 ng/ml $\pm$ 3,30 ng/ml) kontrol grubuna göre (Ort. $\pm$ SS.=10,48 ng/ml $\pm$ 3,72 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (**$p=0,002$**). Hematolojik ve amino asitler dışındaki biyokimyasal değerlendirmeler ile ilgili ayrıntılı bilgi Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Hematolojik ve amino asitler dışındaki biyokimyasal parametreler

Değişken	Hasta (n=39)	Kontrol (n=39)	P
	Ort. $\pm$ SS.	Ort. $\pm$ SS	
WBC (10^3 / μ l)	7,52 $\pm$ 2,01	8,19 $\pm$ 1,99	0,144 ^a
Nötrofil Yüzdesi	52,23 $\pm$ 9,74	54,24 $\pm$ 8,69	0,339 ^a
Lenfosit Yüzdesi	37,84 $\pm$ 9,17	36,03 $\pm$ 8,57	0,372 ^a
Platelet (10^3 / μ l)	321,51 $\pm$ 66,96	308,38 $\pm$ 56,98	0,352 ^a
AST (U/L)	21,14 $\pm$ 5,64	21,89 $\pm$ 5,96	0,573 ^a
ALT (U/L)	14,24 $\pm$ 3,47	14,28 $\pm$ 5,08	0,966 ^a
BUN (mg/dl)	9,83 $\pm$ 2,43	10,14 $\pm$ 2,71	0,598 ^a
Kreatinin (mg/dl)	0,54 $\pm$ 0,11	0,54 $\pm$ 0,08	0,859 ^a
CRP (mg/l)	2,49 $\pm$ 1,22 Median:2,1 Min:0,7-Max:5,6	2,66 $\pm$ 3,75 Median:2,0 Min:0,6 -Max:24,8	0,252 ^b
Vitamin B12 (pg/ml)	240,84 $\pm$ 92,08 Median:233 Min:76 – Max:584	263,25 $\pm$ 117,77 Median:235 Min:84 -Max:627	0,555 ^b
Folat (ng/ml)	7,88 $\pm$ 3,30	10,48 $\pm$ 3,72	0,002^a

a. Bağımsız Gruplarda T-Testi b. Mann-Whitney U

4.2.2. Amino Asit Düzeyleri

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında 43 amino asit karşılaştırması yapılmış olup bunlardan 3-aminoizobutirik asit, homositrulin, homosistin, 5-hidroksilizin ve 3-metilhistidin düzeyi her iki grupta da çoğunlukla 0,01nmol/ml olan ölçülemez değerinin altında kaldığı için karşılaştırmadan çıkarılmış, istatistiksel analiz yapılmamıştır. Kalan 38 amino asitten triptofan, taurin, tirozin, lösin, izolösin, metiyonin, gama-aminobutirik asit, norvalin, valin, glutamik asit, 2-aminoadipik asit, prolin, 2-amino butirik asit, beta-alanin, alanin, treonin, asparajin, serin, trans-4-hidroksi prolin, sitrulin, o-fosfoserin, arginin, glutamin, ornitin, histidin, argininosüksinik asit, lizin, 1-metil histidin, anserin ve o-fosforiletanolamin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda araştırılan amino asitlerden glisin düzeyi hasta grubunda (Ort. $\pm$ SS.=253,65 nmol/ml $\pm$ 68,14 nmol/ml) kontrol grubuna (Ort. $\pm$ SS.=215,67 nmol/ml $\pm$ 77,85 nmol/ml) göre anlamlı yüksek ($p=0,025$), aspartik asit düzeyi hasta grubunda (Ort. $\pm$ SS.=7,57 nmol/ml $\pm$ 3,48 nmol/ml) kontrol grubuna (Ort. $\pm$ SS.=5,22 nmol/ml $\pm$ 3,03 nmol/ml) göre anlamlı yüksek ($p=0,001$), sarkozin düzeyi hasta grubunda (Ort. $\pm$ SS.=66,26 nmol/ml $\pm$ 104,58 nmol/ml) kontrol grubuna (Ort. $\pm$ SS.=61,18 nmol/ml $\pm$ 25,25 nmol/ml) göre anlamlı yüksek ($p<0,001$), karnozin düzeyi hasta grubunda (Ort. $\pm$ SS.=1,11 nmol/ml $\pm$ 0,27 nmol/ml) kontrol grubuna (Ort. $\pm$ SS.=0,98 nmol/ml $\pm$ 0,08 nmol/ml) göre anlamlı yüksek ($p=0,030$), etanolamin düzeyi hasta grubunda (Ort. $\pm$ SS.=5,08 nmol/ml $\pm$ 1,62 nmol/ml) kontrol grubuna (Ort. $\pm$ SS.=4,13 nmol/ml $\pm$ 1,36 nmol/ml) göre anlamlı yüksek ($p=0,005$), sistatinyonin düzeyi hasta grubunda (Ort. $\pm$ SS.=0,54 nmol/ml $\pm$ 0,29 nmol/ml) kontrol grubuna (Ort. $\pm$ SS.=0,42 nmol/ml $\pm$ 0,25 nmol/ml) göre anlamlı yüksek ($p=0,016$) ve fenilalanin düzeyi hasta grubunda (Ort. $\pm$ SS.=53,20 nmol/ml $\pm$ 9,14 nmol/ml) kontrol grubuna (Ort. $\pm$ SS.=60,51 nmol/ml $\pm$ 14,39 nmol/ml) göre anlamlı düşük ($p=0,043$), sistin düzeyi hasta grubunda (Ort. $\pm$ SS.=29,54 nmol/ml $\pm$ 15,85 nmol/ml) kontrol grubuna (Ort. $\pm$ SS.=44,06 nmol/ml $\pm$ 10,47 nmol/ml) göre anlamlı düşük ($p<0,001$) olarak tespit edilmiştir. Katılımcılara ait amino asit düzeyleri ile ilgili ayrıntılı bilgiler Tablo 8’de sunulmuştur.

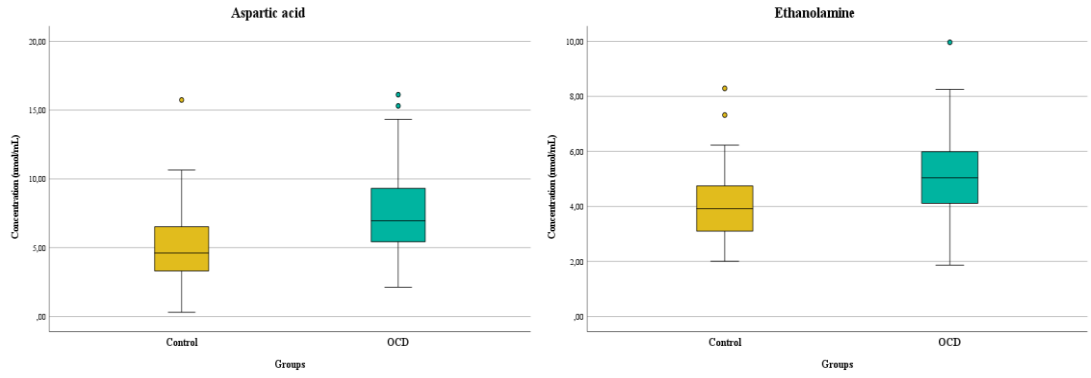
Tablo 8. Amino asit düzeyleri

Amino Asit (nmol/ml)	Hasta (n=39)			Kontrol (n=39)			P
	Ort. $\pm$ SS.	Median	Min. - Max.	Ort. $\pm$ SS.	Median	Min. - Max.	
Triptofan	68,30 $\pm$ 13,15	69,28	32,67 - 95,24	72,62 $\pm$ 11,09	72,15	47,39 - 99,46	0,122 ^a
Tirozin	76,11 $\pm$ 18,15	72,62	47,36 - 127,49	82,47 $\pm$ 21,12	82,38	44,35 - 133,29	0,157 ^a
İzolösin	50,58 $\pm$ 11,71	48,88	28,56 - 80,85	50,28 $\pm$ 12,16	53,43	16,01 - 74,00	0,912 ^a
Gama-Aminobutirik Asit	0,07 $\pm$ 0,01	0,07	0,05 - 0,10	0,07 $\pm$ 0,009	0,07	0,06 - 0,10	0,908 ^a
Norvalin	10,67 $\pm$ 1,49	10,60	7,45 - 14,15	10,88 $\pm$ 1,68	10,90	8,26 - 16,07	0,553 ^a
Valin	277,40 $\pm$ 49,62	269,78	176,50 - 385,87	292,46 $\pm$ 58,82	281,56	201,82 - 460,25	0,225 ^a
Alanin	465,03 $\pm$ 103,43	461,05	279,14 - 675,57	443,28 $\pm$ 93,25	435,22	265,41 - 628,36	0,332 ^a
Glisin	253,65 $\pm$ 68,14	247,54	131,67 - 404,52	215,67 $\pm$ 77,85	205,02	54,29 - 388,11	0,025^a
Asparajin	63,06 $\pm$ 13,31	61,36	32,50 - 93,15	66,63 $\pm$ 16,05	65,56	40,02 - 107,68	0,289 ^a
Prolin	274,36 $\pm$ 71,06	285,15	143,72 - 484,08	270,83 $\pm$ 92,34	248,45	97,77 - 563,99	0,85 ^a
Arjinin	68,02 $\pm$ 25,73	71,89	25,32 - 128,41	64,06 $\pm$ 17,61	62,92	24,79 - 104,37	0,431 ^a
Lizin	161,08 $\pm$ 34,65	159,75	93,05 - 265,20	158,17 $\pm$ 31,00	151,67	104,72 - 232,38	0,697 ^a
Taurin	483,56 $\pm$ 221,20	430,81	155,61 - 1234,97	413,96 $\pm$ 136,38	376,68	213,20 - 812,58	0,196 ^b
Aspartik Asit	7,57 $\pm$ 3,48	6,95	2,13 - 16,12	5,22 $\pm$ 3,03	4,61	0,31 - 15,74	0,001^b
Lösin	106,64 $\pm$ 21,61	99,90	72,19 - 169,95	103,15 $\pm$ 22,73	98,03	67,32 - 146,43	0,463 ^b
Metiyonin	33,05 $\pm$ 6,36	31,11	22,75 - 48,70	31,72 $\pm$ 8,27	28,78	18,89 - 52,55	0,210 ^b
2-Aminoadipik Asit	0,91 $\pm$ 0,24	0,89	0,59 - 1,52	0,95 $\pm$ 0,28	0,92	0,57 - 1,73	0,686 ^b
Glutamik Asit	41,50 $\pm$ 16,10	37,55	18,06 - 92,47	36,66 $\pm$ 11,78	35,11	17,41 - 60,59	0,261 ^b

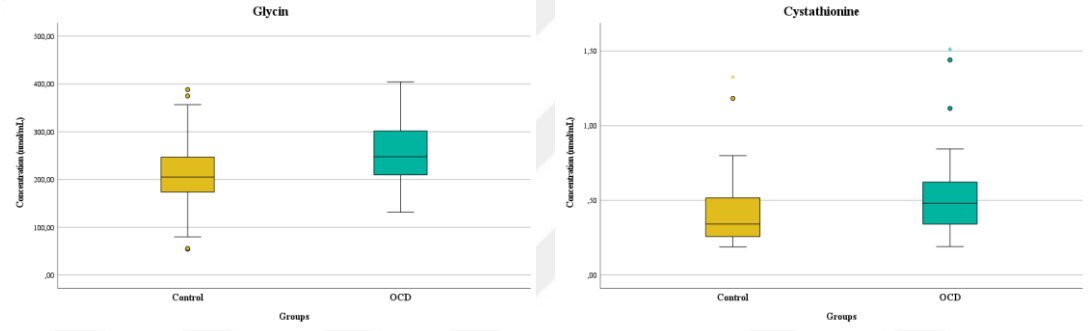
Tablo 8. (Devamı)

Sarkozin	66,26 ± 104,58	35,39	9,33 - 455,24	61,18 ± 25,25	59,72	14,28 - 135,74	<0,001^b
Beta-Alanin	3,70 ± 1,73	3,17	0,69 - 7,36	4,22 ± 2,94	3,39	0,73 - 16,45	0,738 ^b
Karnozin	1,11 ± 0,27	1,00	0,88 - 2,07	0,98 ± 0,08	0,96	0,87 - 1,31	0,030^b
2-Aminobutirik Asit	2,33 ± 0,86	2,11	1,07 - 5,57	2,06 ± 0,80	1,78	0,98 - 4,22	0,060 ^b
Treonin	167,58 ± 52,24	156,27	85,79 - 351,96	168,58 ± 47,32	163,86	96,25 - 297,26	0,745 ^b
Serin	158,36 ± 34,23	152,76	84,96 - 276,67	161,67 ± 39,40	159,02	81,05 - 278,62	0,700 ^b
Trans-4-Hidroksiprolin	6,27 ± 1,68	6,02	3,77 - 10,39	6,47 ± 1,77	6,43	3,62 - 12,74	0,642 ^b
Glutamin	733,75 ± 58,05	720,81	640,21 - 866,24	721,39 ± 71,09	724,41	548,22 - 844,05	0,861 ^b
Etanolamin	5,08 ± 1,62	5,03	1,87 - 9,97	4,13 ± 1,36	3,92	2,01 - 8,29	0,005^b
Sitrulin	29,37 ± 7,70	28,85	9,72 - 46,33	32,43 ± 9,54	29,47	15,17 - 69,43	0,253 ^b
O-Fosforiletanolamin	4,16 ± 4,30	3,03	0 - 15,03	3,17 ± 5,54	1,62	0,00 - 33,86	0,130 ^b
O-Fosfoferin	0,86 ± 0,24	0,82	0,58 - 1,55	0,82 ± 0,22	0,74	0,58 - 1,65	0,481 ^b
Sistatyonin	0,54 ± 0,29	0,48	0,19 - 1,51	0,42 ± 0,25	0,34	0,19 - 1,33	0,016^b
Arjininosuksinik Asit	0,55 ± 0,19	0,53	0,33 - 1,12	0,62 ± 0,24	0,59	0,36 - 1,60	0,169 ^b
Histidin	98,33 ± 14,14	100,39	71,47 - 132,79	182,41 ± 494,00	96,22	66,14 - 3184,77	0,586 ^b
Fenilalanin	53,20 ± 9,14	53,43	33,69 - 74,47	60,51 ± 14,39	60,54	41,41 - 105,61	0,043^b
Ornitin	107,19 ± 33,57	99,30	51,71 - 197,72	114,08 ± 32,57	116,64	54,79 - 191,89	0,203 ^b
Sistin	29,54 ± 15,85	27,82	8,20 - 65,38	44,06 ± 10,47	44,12	23,83 - 70,30	<0,001^b
1-Metilhistidin	2,36 ± 0,49	2,26	1,65 - 3,94	2,26 ± 0,41	2,20	1,72 - 3,87	0,404 ^b
Anserin	0,51 ± 0,04	0,49	0,47 - 0,62	0,54 ± 0,15	0,50	0,47 - 1,28	0,877 ^b

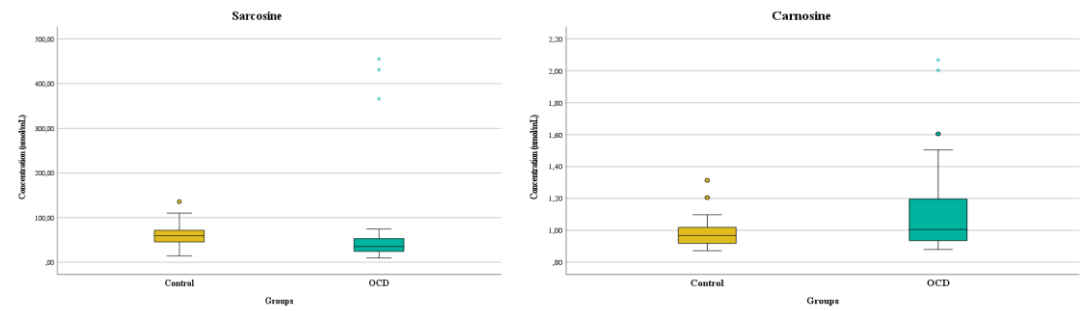
a. Bağımsız gruplarda T testi b. Mann Whitney U testi



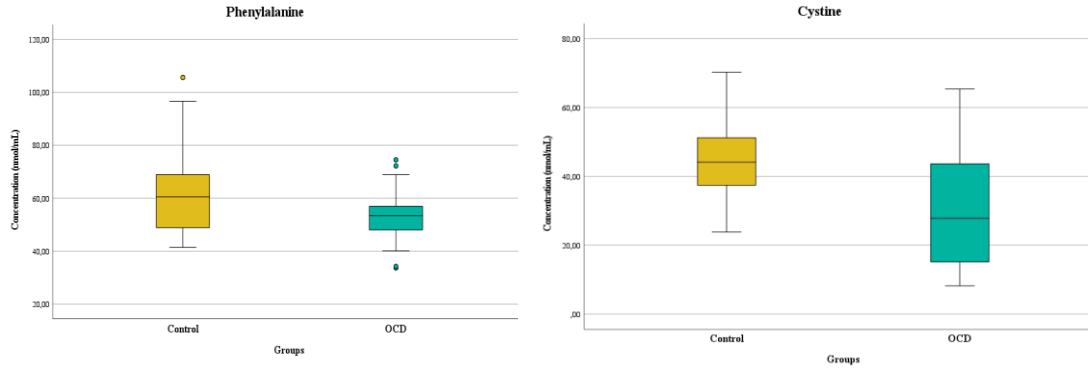
Şekil 4. Plazma seviyeleri farklılık gösteren amino asitlerin kutu grafikleri (Aspartik Asit, Etanolamin). (%95 güven aralığı dışındaki uç değerlere sahip vakalar (aykırı değerler) bir daire ve yıldız işaretiyle gösterilmiştir.)



Şekil 5. Plazma seviyeleri farklılık gösteren amino asitlerin kutu grafikleri (Glisin, Sistatinyonin). (%95 güven aralığı dışındaki uç değerlere sahip vakalar (aykırı değerler) bir daire ve yıldız işaretiyle gösterilmiştir.)

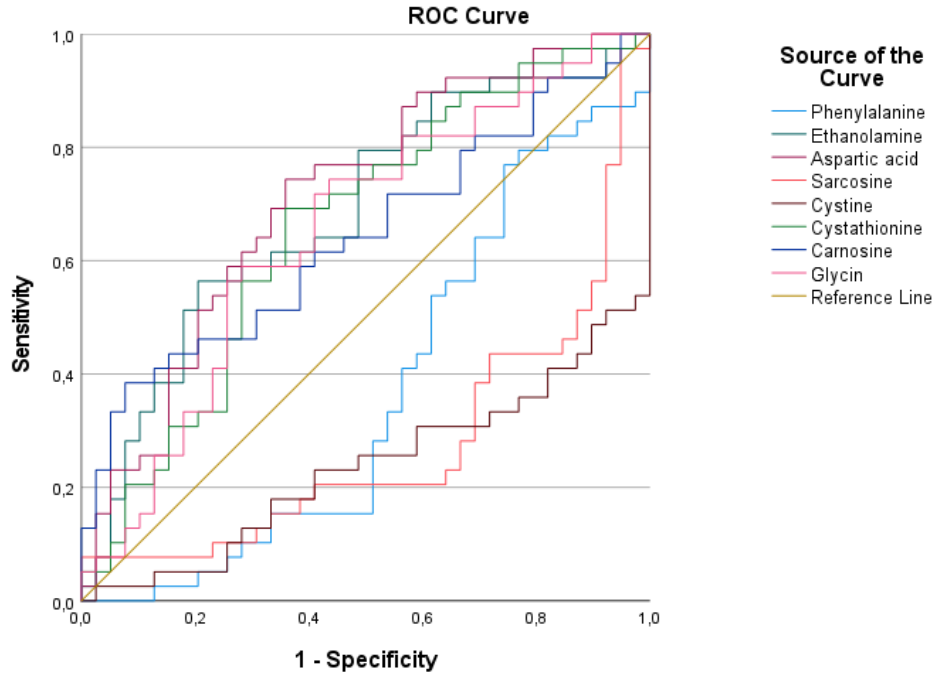


Şekil 6. Plazma seviyeleri farklılık gösteren amino asitlerin kutu grafikleri (Sarkozin, Karnozin). (%95 güven aralığı dışındaki uç değerlere sahip vakalar (aykırı değerler) bir daire ve yıldız işaretiyle gösterilmiştir.)



Şekil 7. Plazma seviyeleri farklılık gösteren amino asitlerin kutu grafikleri (Fenilalanin, Sistin). (%95 güven aralığı dışındaki uç değerlere sahip vakalar (aykırı değerler) bir daire ve yıldız işaretiyle gösterilmiştir.)

İstatistiksel olarak anlamlı çıkan sekiz amino asit (glisin, aspartik asit, sarkozin, karnozin, etanolamin, sistatinyonin, fenilalanin, sistin) için alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi yapılmış ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanmıştır. Aspartik asit (**0,712**) en yüksek olmak üzere beş amino asit (etanolamin (**0,686**), sistatinyonin (**0,659**), karnozin (**0,643**), glisin (**0,652**)) ROC analizlerinde 0,5'in üzerinde AUC değerlerine sahip bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı amino asitlerin ROC analiz sonucu Şekil 8 ve Tablo 9'da ayrıntılı olarak sunulmuştur.



Şekil 8. ROC analizi ile elde edilen eğriler

Tablo 9. ROC analizi ile elde edilen eğri altında kalan alanlar

Amino asitler	Alan (AUC)	%95 Güven Aralığı Alt Sınır-Üst Sınır	P
Fenilalanin	0,367	0,241-0,492	0,043
Etanolamin*	0,686	0,567-0,805	0,005
Aspartik Asit*	0,712	0,597-0,827	0,001
Sarkozin	0,277	0,160-0,394	0,001
Sistin	0,236	0,128-0,344	0,000
Sistatinyonin*	0,659	0,537-0,781	0,016
Karnozin*	0,643	0,520-0,766	0,030
Glisin*	0,652	0,529-0,774	0,021

*Eğri altında kalan alan >0,5

Çalışmamızda anlamlı tespit edilen sekiz amino asitin, hasta grubundaki katılımcıların yaş, BMI, folat düzeyi, vitamin B12 düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır ($p>0,05$). Hastalık şiddetinin tespiti için kullanılan Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) ölçeği ve Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) ile amino asitler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 8-17 yaş arasında 39 OKB hastası çocuk ile benzer yaş ve cinsiyette 39 sağlıklı çocuk değerlendirilmiştir. Çalışmamızda henüz netleştirilemeyen OKB etiyojisine nörokimyasal açıdan katkıda bulunabilmek, potansiyel biyobelirteçleri tespit edebilmek ve bunların semptom şiddetiyle ilişkisini netleştirebilmek için memeli hücre DNA'sında kodlanan amino asitler ve DNA'da kodlanmayan ancak mevcut 20 amino asitten posttranslasyonel modifikasyonla türetilen amino asitlerden oluşan toplam 43 adet amino asit, vitamin B12 ve folat düzeyleri karşılaştırılmış, çocukluk çağı OKB'sinde plazma amino asit profili oluşturulmaya çalışılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun dışlama kriterlerini karşılayabilmek için her bir katılımcının WBC, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, platelet, AST, ALT, BUN, keratinin ve CRP düzeylerine bakılmış, normal aralıkta olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara kendileri ve aile bireyleri hakkında bilgi toplayabilmek ve dışlama kriterlerini uygulayabilmek için sosyodemografik veri formu, hastalık şiddetini belirleyebilmek için hasta grubuna Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) ölçeği ve Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) uygulanmıştır. Uygulanan sosyodemografik veri formunda yalnızca annelerin gebelik döneminde düşük riski yaşama durumu hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik göstermiştir. Hematolojik ve amino asit dışı biyokimyasal parametrelerden folat dışında hiçbirisi gruplar arası farklılık göstermezken, folat hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. LC-MS/MS yöntemi ile yapılan amino asit ölçümlerinde çoğunlukla ölçülemez düzeyde çıkan beş amino asit (3-aminoizobutirik asit, homositrulin, homosistin, 5-hidroksilizin, 3-metilhistidin) çalışmadan çıkarılmış, istatistiksel analiz yapılmamıştır. Kalan 38 amino asitten sekiz tanesi (glisin, aspartik asit, sarkozin, karnozin, etanolamin, sistatyonin, fenilalanin, sistin) hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermiş olup diğer 30 amino asit için gruplar arası farklılık tespit edilmemiştir. Glisin, aspartik asit, sarkozin, karnozin, etanolamin ve sistatyonin hasta grubunda yüksek bulunurken, fenilalanin ve sistin hasta grubunda düşük bulunmuştur. Anlamlı farklılık gösteren amino asitler içerisinde öngördürücülük için yapılan analiz ile en güçlü aspartik asit olmakla birlikte beş amino

asit (glisin, aspartik asit, karnozin, etanolamin, sistatyonin) ROC analizlerinde 0,5'in üzerinde AUC değerlerine sahip bulunmuştur. Hastalık şiddetini belirlemek için uygulanan ölçekler ile amino asitler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız çocukluk çağı OKB'sinde amino asit profili oluşturmaya çalışan bu kapsamda LC-MS/MS yöntemini kullanarak kan plazmasında çok sayıda amino asiti değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda sosyodemografik veriler incelendiğinde araştırılan özellikler arasında yalnızca annelerin gebelik döneminde düşük riski yaşama durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş, hasta grubunda yüksek bulunmuştur ($p=0,029$). OKB'de genetik risk faktörlerinin yanında çevresel risk faktörleri de tartışılmaktadır (167,168). Barros ve arkadaşlarının obsesif kompulsif semptomlar için yaptığı bir risk faktörü çalışması, doğum öncesi dönemde annenin stres düzeyi, hipertansiyon, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve hastaneye yatışı ile çocukta gelişen obsesif kompulsif semptomlar arasında ilişki bulmuştur (169). Yapılan diğer bir çalışmada ise gebelik döneminde el, ayak ve yüzde ödem, ilaç kullanımı ve hiperemesis gravidarum OKB hastalarının annelerinde anlamlı yüksek bulunmuştur (170). Çalışmamızdaki araştırma sorumuz “ Gebelikte düşük riski” şeklinde olup sebebi sorulmamıştır. Literatürde anlamlı bulunan durumlar annede gebelikte düşük riski oluşturma ihtimali olan durumlar olabileceğinden bulgumuz mevcut literatürle uyumlu sayılabilir. Ayrıca gebelikte düşük riskinin annenin algılanan stres düzeyini yükselttiği gösterilmiş olup (171) bu durum da çalışmamızla tutarlıdır. Gelecek çalışmalarda bu düşük riskinin sebeplerinin ayrıntılandırılarak araştırılması faydalı olacaktır.

Çalışmamızda gruplar arasında folat düzeyi anlamlı düzeyde farklılık göstermiş olup hasta grubunda anlamlı düşük bulunmuştur ($p= 0,002$). Literatüre bakıldığında bu konuda farklı sonuçlar bulunmaktadır. Ülkemizde Atmaca ve arkadaşlarının, Çin'de Ding ve arkadaşlarının erişkin popülasyonunda yaptığı çalışmalarda folat düzeyi bizim çalışmamızla tutarlı olarak düşük tespit edilmiştir. Atmaca ve arkadaşlarının 23 erişkin OKB hastası ile 23 sağlıklı birey arasında yaptığı karşılaştırmada OKB grubunda folat düzeyi anlamlı düzeyde düşük ve YBOCS toplam şiddet puanlarıyla negatif korele bulunmuştur. Bu durumun folatın içerisinde yer aldığı, nöroaktif maddelerin üretiminde önem arz eden metilasyon metabolizmasında

bozulma, yine folatın rol aldığı dopamin, norepinefrin ve serotonin sentezinde hız sınırlayıcı adım olan tetrahidrobiopterinin sentezinde bozulma ile ilişkili olabileceğini söylenmiştir (172). Ding ve arkadaşlarının 50 OKB hastası ve 50 sağlıklı kontrol arasında yaptığı çalışmada yine folat düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük ve YBOCS toplam şiddet puanlarıyla negatif korele bulunmuştur. Folatın monoaminlerin (serotonin, dopamin) sentezi ve metabolizmasında yer alan tek karbon metabolizmasında önemli bir yardımcı faktör olduğuna dikkat çekilmiş. Bu durumun OKB üzerine etkili olabileceği söylenmiştir (173). Esnafoğlu ve arkadaşları 52 çocukluk çağı OKB hastası ve 30 sağlıklı kontrolü karşılaştırmıştır. Çocukluk çağı OKB'sinde folat düzeyini değerlendiren tek çalışma olan bu çalışmada; folat düzeyinin OKB grubunda düşük olduğunu fakat istatistiksel anlamlılık düzeyinde olmadığını belirtmişlerdir. Fakat bu çalışmada olguların komorbid durumlarına dair bir bilgi verilmemiştir (174). Yapılan iki farklı metaanaliz sonucu ise folatın gruplar arası anlamlı farklılık göstermediğini söylemektedir (175,176). Tek karbon döngüsü; nükleik asit metabolizması, membran fosfolipitlerinin oluşumu ve nöroaktif maddelerin üretiminde başlıca metil sağlayıcı olarak görev yapan S-adenozilmetiyoninin oluşumunu bununla birlikte metil transferini açıklayan mekanizmadır. Folatın bu döngüde rolü nedeniyle merkezi sinir sisteminde önemli bir yer tuttuğu görülmüştür. (177). Folat eksikliği metilasyon döngüsünü bozarak S-adenozilmetiyonin seviyelerinin düşmesine, S-adenozilhomosistein ve homosistein seviyelerinin artmasına neden olabilir (178). Yüksek homosistein uyarıcı nörotransmisyonunda rol oynayan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktive eder. NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, nörotransmitter sistemlerinin dengesini bozarak nöronal eksitotoksisiteye ve oksidatif strese sebebiyet verebilir (179,180). Ayrıca folat eksikliğinin serotonin ve diğer monoaminlerin sentezi için gerekli kofaktör olan tetrahidrobiopterinin sentezini bozabileceği öne sürülmektedir (181). Çalışmamızdaki düşük folat düzeyinin monoamin sentezinde bozulma, tek karbon döngüsünde bozulma ve aşırı NMDA aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte her ne kadar katılımcıların beslenme patolojisi sorgulanmış ve farklılık olmadığı beyan edilmiş olsa da folatın dışarıdan besinler ile alınması ve besinlerde farklı miktarlarda bulunması sebebiyle bireylerin beslenme tarzı da folat düzeyini etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda glutamaterjik sistemde önemli bir role sahip, yarı esansiyel amino asit olan glisin düzeyi hasta grubunun kan plazmasında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,025$). Bu bulgu, literatürde glisin ve OKB ilişkisini ele alan önceki bir çalışmayla uyumlu görünmektedir. Bhattacharyya ve arkadaşları, 2009 yılında yayınladıkları çalışmada yaşları 15 yaşın üzerinde, yaş ortalaması 24,65 olan 23 OKB hastası ile yaş ortalaması 32 olan 23 sağlıklı kontrolü karşılaştırmıştır. Çalışmada katılımcıların BOS glisin düzeyi ve bunun semptom şiddetiyle ilişkisi incelenmiştir. “-omik” yöntemiyle yapılan çalışmada BOS glisin düzeyinin hasta grubunda kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu, ancak bunun OKB semptom şiddetiyle anlamlı ilişkisi bulunmadığı tespit edilmiştir. Glisinin beyindeki uyarıcı etkisi göz önüne alındığında bu yüksekliğin uyarıcı nörotransmisyonunda oluşturduğu anormalliklerin, kortiko-striato-talamo-kortikal devrede hiperaktivite meydana getirerek OKB semptomlarının ortaya çıkmasına sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir (21). Glutamaterjik sistemde önemli rolü olan NMDA reseptörleri beyin işlevlerinde kritik rol oynayan glutamat tipi iyonotropik reseptörlerdir (182). Glutamat aktivasyon için bu reseptörleri kullanır. Glisin ise NMDA reseptörlerinde yardımcı koagonist olarak görev yapar ve glutamat, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu için glisin ve/veya D-serin koagonistlerine ihtiyaç duyar (183–186). OKB’nin nörobiyolojisinde glutamaterjik sistemin aşırı aktivitesinin rol oynadığı bilinmektedir (67). Glisin seviyelerindeki artış, NMDA reseptör aktivitesini artırarak glutamaterjik uyarıyı güçlendiriyor olabilir. Bu durum ise kortiko-striato-talamo-kortikal devrede aşırı aktivasyona yol açarak obsesif düşüncelerin ve kompulsif davranışların nörobiyolojik temelini oluşturuyor olabilir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz artmış plazma glisin düzeyi, sistemik glutamaterjik aktivitenin bir göstergesi olabilir ve bu artışın OKB patofizyolojisinde rol oynayan nörotransmitter sistemlerdeki dengesizlikle ilişkili olduğu düşünülebilir. Ancak periferik kanda ölçülen glisin düzeylerinin merkezi sinir sistemindeki düzeyleri doğrudan yansıtmayı yansıtmadığı net değildir (187). Bu nedenle, glisinin OKB patofizyolojisindeki rolünü daha iyi anlamak için plazma ve BOS glisin düzeylerinin aynı bireylerde karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda esansiyel olmayan amino asitlerden birisi olan aspartik asit düzeyi hasta grubunun kan plazmasında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Literatürde, aspartik asit ve OKB ilişkisini doğrudan inceleyen çalışmalar eksiktir. Bunun yerine, aspartik asitin bir amid türevi ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile doğrudan ölçümü aspartik asite göre daha güvenilir ve tekrarlanabilir olan N-asetil aspartat (NAA) üzerine odaklanan MRS çalışmaları daha yaygındır. NAA, nöronal bütünlük ve işlevin bir belirteci olarak kabul edilir ve beyinde mitokondrilerde aspartik asit ile asetil-koenzim A'dan sentezlenir. Bu nedenle, nöron yoğunluğu ve mitokondriyal aktivitenin bir göstergesi olarak kullanılabilirdiği söylenmektedir (188). 16 veri setinin incelendiği bir metaanalizde beyinde medial prefrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, bazal gangliyonlar ve talamus incelenmiş, frontal kortekste NAA seviyesi düşük bulunmuş ve bu durumun azalmış nöronal bütünlüğü veya bozulmuş nöronal işlevi ifade ettiği savunulmuştur (189). Bu bağlamda OKB hastalarında yapılan pek çok çalışmada gösterilen düşük NAA düzeyi beyin bazı bölgelerindeki sorunlu mitokondriyal aktiviteyi ve düşük nöronal yoğunluğu ifade ediyor olabilir. NAA, aspartik asitten sentezlenen bir molekül olmakla birlikte, mitokondri içinde sentezlenmesi ve nöronal bütünlük ile mitokondriyal fonksiyonlara bağlı olması nedeniyle, yalnızca aspartik asit düzeyine değil, sentez sürecindeki birçok biyolojik değişkene bağımlıdır. Ayrıca, NAA ölçümleri doğrudan beyin dokusuna özgü bir yöntem olan MRS ile yapılırken, bizim çalışmamızda kullanılan plazma amino asit düzeyleri sistemik metabolizmanın bir yansımasıdır. Bu iki farklı biyolojik materyalin değerlendirilmesi, metodolojik olarak aynı sistemi ölçmemekte; biri merkezi sinir sistemindeki nöronal işlevi, diğeri ise periferik metabolizmayı yansıtmaktadır. Bu nedenle, NAA'nın beyinde düşük bulunması ile plazmada aspartik asit seviyelerinin yüksek olması birbiriyle çelişen bulgular değil, birbirini tamamlayıcı bulgular olabilir. Bu durum, OKB'de glutamaterjik sistemin yalnızca nörotransmitter düzeyinde değil, aynı zamanda enerji metabolizması, mitokondriyal fonksiyon ve nöronal bütünlük düzeyinde de çok yönlü olarak etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekteki çalışmalarda, aynı bireylerde hem plazma hem de beyin düzeyinde aspartik asit ve NAA seviyelerinin birlikte incelendiği bütüncül yaklaşımlar, bu mekanizmanın daha net anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Bildiğimiz kadarıyla çocukluk ve erişkinlik çağında OKB'de

plazma aspartik asit düzeyini değerlendiren bir çalışma yoktur. Bununla birlikte diğer bir içselleştirme bozukluğu olan depresyonda aspartik asit kan düzeyi çalışmaları mevcuttur. Depresyon hastalarında aspartik asit düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulan Ho ve arkadaşlarının güncel çalışması, mevcut aspartik asit yüksekliğinin glutamaterjik sisteme etkisi üzerinden depresyon etiyolojisinde yer alabileceğini öne sürmüştür (144,146). Aspartik asit, merkezi sinir sisteminde glutamat ile birlikte başlıca uyarıcı nörotransmitterlerden biridir ve bu ikili, uyarıcı sinaptik iletinin yaklaşık %80'inde rol oynamaktadır. Aspartik asit uyarıcı etkisini NMDA reseptörleri üzerinden yapar. NMDA reseptörü, esas olarak glutamat ve aspartat tarafından aktive edilen, yüksek kalsiyum geçirgenliğine sahip bir iyonotropik glutamat reseptörüdür. Glutamat ve aspartat tarafından glisin koagonist olarak kullanılmasıyla aktive edilir. NMDA reseptör aktivasyonu için iki glutamat veya aspartat molekülünün ve iki glisin molekülünün etkileşimi gereklidir. Glutamat ve aspartat, glutamat bağlama bölgesine bağlanır. Ancak aspartat bu reseptörleri glutamattan daha az güçlü bir şekilde aktive eder. Glisin ise aktivasyon için glisin bağlama bölgesine bağlanır (146). Bu durum aspartik asitin de glutamaterjik sistemle ilişkili olduğunu gösterir. Tespit ettiğimiz yüksek aspartik asit ve glisin düzeylerinin, artmış glutamaterjik aktivasyon ile OKB patofizyolojisinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte NMDA reseptörleri aşırı aktif hale geldiğinde hücreye kalsiyum girişi artar ve bu da hücre içi kalsiyum fazlalığına yol açar. Kalsiyum aşırı yüklenmesi, artan reaktif oksijen türlerinden dolayı oksidatif stresin artmasıyla mitokondrinin işlev bozukluğuna neden olur. Bu durum da proinflatuar yolları tetikler ve doku/organ hasarına yol açar (190). OKB'de oksidatif stres ve proinflatuar yolların etkinliği göz önünde bulundurulduğunda tespit ettiğimiz yüksek aspartik asit ve glisin düzeylerinin, mitokondriyal disfonksiyon yönüyle de OKB etiyolojisinde rol alabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda standart olmayan amino asitlerden birisi ve glisinin metil türevi olan sarkozin düzeyi hasta grubunun kan plazmasında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Literatürde OKB'de sarkozinin plazma düzeyini inceleyen bir çalışma olmamakla birlikte düşük örneklem sayılı bir çalışmada hiç ilaç kullanmayan, geçmişte ilaç kullanan ve aktif ilaç kullanan üç hasta grubunda sarkozin

tedavi amaçlı kullanılmış ve YBOCS şiddet puanlarını düşürdüğü görülmüştür. Ancak çalışmada hafif depresyon komorbiditesi dışlanmamıştır. Bu durum sonuçları etkiliyor olabilir. Bununla birlikte daha önce ilaç tedavisi alıp halihazırda kullanmayan grup tartışmalı düzeyde kısıtlı fayda görmüştür. Çalışma bu durumun sarkozinin NMDA reseptörü üzerindeki glisin taşıyıcı 1 (GlyT1) bağlanma bölgesini inhibe ederek bu reseptörde modülatör etki oluşturmaları sonucu olduğunu öne sürmüş ve NMDA alt reseptörlerinin olası etkilenim farklılıklarına dikkat çekmiştir (191). Bu çalışma NMDA reseptör fonksiyonunun güçlendirilmesinin, hipokampus ve prefrontal kortekste NMDA reseptör antagonistleri tarafından tetiklenen patolojik glutamat dışı akışını tersine çevirebileceğini gösteren prelinik çalışmalara dayanmaktadır (192–194). NMDA alt reseptörleri üzerine ileri araştırmalar bu alanın netleştirilmesinde faydalı olacaktır. Sarkozinin glutamaterjik sistem üzerine etkileri bulunmaktadır. Öncelikle sinaptik aralıktaki glisini hücre içine almakla görevli olan tip 1 glisin taşıyıcısının (GlyT1) rekabetçi bir inhibitörü olarak davranır. Bu inhibisyon sinaptik aralıktaki glisin miktarının artmasına sebebiyet verir (195,196). Bu durum NMDA reseptör aktivitesini artırır. İkinci olarak sarkozinin bizatihi kendisinin de glisin gibi NMDA reseptör koagonisti olduğu böylece NMDA reseptör aktivasyonu yaptığı da bildirilmiştir (119). Çalışmamızda yüksek bulduğumuz sarkozinin hem GlyT1 reseptör inhibisyonu hem de koagonist özelliği ile NMDA aktivitesini artırarak OKB etiyolojisinde suçlanan glutamaterjik uyarıyı güçlendirebileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte sarkozin, nükleotid sentezi, protein sentezi ve DNA metilasyonu için tek karbonları aktive eden folat bağımlı yolları açıklayan tek karbon metabolizmasına da katılır (118). Sarkozinin tek karbon metabolizmasındaki rolü göz önüne alındığında, bu yolda meydana gelebilecek bozulmaların da OKB patofizyolojisinde etkili olabileceğini değerlendirilmekteyiz. Ancak Chen ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınladıkları OSB’de plazma amino asit profili oluşturma çalışmasında yüksek buldukları sarkozin için yaptıkları ‘sarkozinin glisin metabolizmasının bir ara ürünü olması ve yüksek glisin sebebiyle artmış olabileceği’ tespiti çalışmamızdaki glisin yüksekliği de göz önünde bulundurulunca bizim çalışmamız için de geçerli olup sarkozin yüksekliğinin alternatif bir açıklaması olabilir (154). Sonuç olarak, çalışmamızda plazma sarkozin düzeylerinin glisinle birlikte anlamlı şekilde yüksek bulunması, OKB’nin glutamaterjik sistemle ilişkili biyokimyasal süreçlerinde

sarkozinin aktif bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sarkozinin hem NMDA reseptör koagonisti olarak doğrudan etkisi, hem de GlyT1 inhibitörü olarak dolaylı etkisi göz önünde bulundurulduğunda, bu bulgular glutamaterjik nörotransmisyonun düzenleyici bileşenlerinde bir bozulma olabileceğine işaret etmektedir. Sarkozinin NMDA reseptörleri üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için, özellikle reseptör alt birimleriyle etkileşimini inceleyen deneysel çalışmaların yanı sıra, GlyT1 taşıyıcı sisteminin işlevsel durumu ve sarkozinin dahil olduğu tek karbon metabolizmasının folat döngüsü ve metilasyon süreçleriyle birlikte değerlendirildiği biyokimyasal araştırmalar gelecekte önemli katkılar sağlayacaktır.

Çalışmamızda obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) grubunda glisin, aspartik asit ve sarkozin gibi glutamaterjik sistemle ilişkili yardımcı amino asitlerde anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Bununla birlikte her ne kadar glutamat düzeyleri OKB grubunda yüksek olsa da gruplar arasında glutamat açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum birkaç biyolojik ve metodolojik nedenle açıklanabilir. Öncelikle glutamatın beyindeki etkisinin yalnızca kandaki toplam düzeyiyle değil, belirli beyin bölgelerindeki sinaptik aktivite, reseptör düzeyi ve geri alım mekanizmaları ile belirlendiği bilinmektedir. Nörogörüntüleme ve BOS çalışmaları, OKB hastalarında özellikle prefrontal korteks ve striatum gibi bölgelerde glutamat düzeylerinin arttığını göstermiştir (21,76). Ancak, glutamat merkezi sinir sisteminde oldukça güçlü ve potansiyel olarak toksik etkileri olan bir nörotransmitter olduğu için, hem beyindeki hem de periferik dolaşımdaki seviyesi çok hassas bir şekilde düzenlenir. Sinaptik boşlukta görevini tamamladıktan sonra, glutamat taşıyıcıları aracılığıyla hızla geri alınır veya metabolize edilir, böylece aşırı uyarımı ve hücre hasarını önleyen bir denge sağlanır. Bu sıkı homeostatik kontrol, küçük biyolojik değişimlerin plazma düzeyine yansımaları sınırlayabilir ve bu nedenle istatistiksel olarak anlamlı farklara ulaşmak zorlaşabilir. Çalışmamızda glutamatın etkisini düzenleyen koagonist ve modulator moleküllerdeki (glisin, sarkozin, aspartik asit) anlamlı artışlar, glutamaterjik nörotransmisyonda bir dengesizlik olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, OKB’de yalnızca glutamat düzeyinin değil, aynı zamanda glutamat sinyalleşmesinin hassas ayarını sağlayan moleküler mekanizmaların da bozulmuş olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, OKB’nin glutamat

düzeylerindeki mutlak artıştan ziyade, glutamaterjik sinyallemenin hassas regülasyonundaki bozulmalara bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, OKB’de glutamaterjik sistemin rolünü anlamak için yalnızca glutamat seviyesine değil, aynı zamanda reseptör aktivitesi, taşıyıcı proteinler, koagonist düzeyleri ve sinaptik mekanizmalar gibi dinamik bileşenlere odaklanan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda standart olmayan amino asitlerden birisi olan, alanin ve histidinin bir araya gelmesiyle oluşan karnozin düzeyi hasta grubunun kan plazmasında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,030$). Karnozin ve OKB ilişkili bir çalışmada fluvoksamin tedavisi alan hastaların tedavisine karnozin eklenmiş ve semptomlarda önemli iyileşme olduğu gözlenmiş, bunun karnozinin glutamat taşıyıcı 1 üzerinden glutamat yolunun modülasyonuna etki ederek gerçekleşmiş olabileceği öne sürülmüştür (197). Glutamat taşıyıcı 1 (GLT-1), ana glutamat taşıyıcısıdır. MSS’nin ana eksitatörü olan glutamatın sinaptik aralıktan uzaklaşmasını sağlar (198). Karnozin, glutamat taşıyıcı 1’in yukarı yönlü regülasyonunu sağlayarak MSS’deki glutamatı azaltır. OKB patofizyolojisinde kortiko-striato-talamo-kortikal devrede aşırı glutamaterjik aktivitenin rol oynadığı göz önüne alındığında, tepit ettiğimiz yüksekliğin OKB ile ilişkili bir telafi edici metabolizma olabileceğini düşünmekteyiz. Diğer bir içselleştirme bozukluğu olan depresyonda yapılan güncel bir metabolomik çalışmada da karnozin hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuş, depresyondaki oksidatif stres seviyelerini ve proinflamatuvar medyatörleri azaltarak iyileşmeye fayda gösterdiğine dikkat çekilerek karnozinin depresif duruma karşı gelişen endojen bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür (199). Başka güncel bir depresyon çalışmasında da serum karnozin düzeyi yüksek bulunmuş, tedavide kullanıldığı bilgisi de göz önüne alınarak bu yüksekliğin proinflamatuvar IL-1 β ’nın salınımını azaltıp antiinflamatuvar TGF β ’nın salınımını artırarak depresyon etiyolojisinde yer alan nöroinflamasyona karşı oluşan telafi edici bir metabolizma, bunun yanında serbest radikalleri temizleme, reaktif azot türlerini azaltma, demir, bakır ve çinko iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonunu önleme mekanizmalarıyla yine depresyon etiyolojisinde yer alan oksidatif strese karşı oluşan telafi edici metabolizmadan kaynaklı olabileceği söylenmiştir (200). Karnozinin antioksidan (123,201), antiinflamatuvar (202,203) etki gösterdiği, mitokondriyal

reaktif oksijen türlerinin oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir (204). Karnozinin nöroinflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkileri, OKB etiyolojisinde olası rol oynayan mitokondriyal disfonksiyon ve nöroinflamasyon süreçleri ile ilişkili olabilir. Çalışmamız, OKB hastalarında plazma karnozin seviyelerinin arttığını gösteren ilk çalışmalardan biri olup, bu artışın nöroinflamasyon, oksidatif stres ve glutamaterjik sistem ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu artışın birincil bir patofizyolojik mekanizmayı mı yansıttığı, yoksa sekonder kompensatuvar bir yanıt mı olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Ancak çalışmamızdaki yüksek karnozin düzeyi bir sebepten ziyade bir veya birkaç telafi edici metabolizmanın sonucu olabilir. GLT-1'in aktivitesini artırarak, sinaptik glutamat birikimini sınırlama, bu yolla NMDA reseptörlerinin aşırı stimülasyonunu engelleyerek reseptör stabilitesini koruma ve böylece OKB'de tanımlanan eksitator-inhibitör nörotransmisyon dengesizliğini modüle edebilme özelliği ile kompensatuvar olarak artmış olabilir. OKB'de oksidatif stresin patofizyolojik süreçlerde rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda, karnozin düzeylerindeki artış, oksidatif hasara karşı gelişen endojen bir savunma yanıtını yansıtır olabilir. Karnozinin antiinflamatuvar etkileri, özellikle proinflamatuvar sitokinlerin azaltılması ve mikroglia aktivitesinin düzenlenmesi yoluyla nöroinflamasyonu sınırlayıcı rolü sebebiyle nöroinflamasyona karşı kompensatuvar olarak artmış olabilir. Dolayısıyla, çalışmamızda gözlenen karnozin artışı, birincil bir patolojik mekanizmadan ziyade, OKB'de rol oynayan oksidatif stres, nöroinflamasyon ve glutamaterjik sistem düzensizliklerine karşı gelişen çok yönlü bir homeostatik adaptasyonun yansıması olabilir.

Çalışmamızda standart olmayan amino asitlerden birisi olan etanolamin düzeyi hasta grubunun kan plazmasında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,005$). Bildiğimiz kadarıyla etanolamin ve OKB ile ilişkili bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak diğer bir içselleştirme bozukluğu olan depresyonda yapılan çalışmalar mevcuttur. 68 major depresif bozukluk tanılı hasta ile 22 sağlıklı kontrol arasında yürütülen plazma amino asit profili oluşturma çalışmasında farklılık bulunan 10 amino asitten birisi olan etanolaminin düzeyi hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmada etanolaminin, fosfatidiletanolaminin kaynağı olmasına ve mitokondri zar yapısında bulunmasına dikkat çekilmiştir. Yüksek etanolamin

düzeyinin mitokondriyal disfonksiyona sebebiyet verebileceği bunun da depresyon patofizyolojisinde etkili olabileceği savunulmuştur (143). Etanolamin fosfatidiletanolaminin sentezinde öncü molekül olarak görev alır. Fosfatidiletanolamin hücre ve mitokondri zarında, sinir hücrelerinin yapısında kritik rol üstlenen bir fosfolipittir (124). Fosfatidiletanolamin mitokondriyal membrandaki fosfolipitlerin yaklaşık % 40 kadarını oluşturur ve burada en fazla bulunan fosfolipitlerden birisidir. Ayrıca membranda yüksek oranda bulunan diğer bir fosfolipid olan fosfatidilkolinin sentezinde yer alır (205). Membran lipid bileşiminde değişikliklere yol açan fosfolipid metabolizmasındaki değişiklikler, mitokondriyal işlevi etkileyebilir. Normal mitokondriyal işlev özellikle de elektron taşıma zinciriyle oluşan oksidatif metabolizmayı içeren işlev, membran bileşimine ve bütünlüğüne büyük ölçüde bağlıdır. Fosfatidiletanolamin elektron taşıma zincirindeki proteinlerin işlevselliğinde rol oynar. Teorik olarak, fosfolipit öncüllerinin/metabolitlerinin serum ve sitozolik konsantrasyonlarındaki değişikliklerinin, mitokondriyal lipid profillerini değiştirmesi ve sonuç olarak mitokondriyal işlevi etkilemesi ve enerji üretiminde kritik rol oynayan oksidatif fosforilasyonu bozması beklenebilir (206). Ayrıca hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışma ile etanolamin ve fosfoetanolaminin doz bağımlı olarak mitokondriyal solunum aktivitesini inhibe ettiği ve mitokondriyal disfonksiyona sebebiyet verdiği gösterilmiştir (207). Bu bağlamda, çalışmamızda OKB hastalarında yüksek etanolamin seviyelerinin saptanması, etanolaminin mitokondriyal işlev üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, OKB etiyolojisinde olası mitokondriyal disfonksiyonun rolü ile ilişkili olabilir. Bunun yanı sıra, etanolaminin merkezi sinir sistemindeki bir diğer önemli işlevi, endokannabinoid sistemle olan etkileşimi üzerinden gerçekleşmektedir. Majör depresif bozuklukta BOS amino asit düzeylerinin incelendiği başka bir çalışmada BOS etanolamin düzeyi ile dopamin metabolizmasının bir ürünü olan homovalinik asit ve serotonin metabolizmasının son ürünü olan 5-hidroksi indol asetik asit arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyona dayanarak, etanolamin düzensizliğinin depresyonda rol alabileceği öne sürülmüştür. Buradaki asıl etkinin ise endokannabinoid sistemin nörotransmitter salınımı üzerine etkileri ile olduğu söylenmiştir (208). Etanolamin MSS'deki endokannabinoid sistem ile yakından ilişkilidir. Etanolamin, cannabinoid reseptörler (CB1) için bir ligand olan anandamidin (N-araşidoniletanolamin) hem öncüsü hem metabolitidir. CB1

reseptörlerinin in vivo aktivasyonunun prefrontal korteks ve hipokampüsteki serotonin nöronlarının projeksiyon alanlarında serotonin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (125). Bununla birlikte CB1 reseptörlerinin farmakolojik olarak blokajının medial prefrontal kortekste serotoninin bazal ekstraselüler seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (209–211). Bu çalışmalar birlikte ele alındığında endokannabinoidlerin, CB1 reseptörlerinin aktivasyonu ile MSS'deki serotonin salınımını azalttığı görülmektedir. Serotonin OKB etiyolojisindeki yeri ise pek çok çalışmayla desteklenmektedir. Bu bağlamda, etanolamin metabolizmasındaki değişikliklerin CB1 reseptörleri aracılığıyla serotonin salınımını etkilemesi ve dolayısıyla OKB semptomlarının ortaya çıkışında etkili bulunması olasıdır. Ayrıca OKB modellemesi yapılan prelinik çalışmalarda uygulanan düşük doz anandamidin OKB semptomlarını iyileştirdiği görülürken yüksek doz anandamidin OKB semptomlarını şiddetlendirdiği görülmüştür. Bunun anandamidin farklı dozlarda farklı reseptör bölgeleri üzerine etki etmesinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (212). Etanolamin, anandamid sentezinde öncü madde olarak görev alır. Bu sebeple yüksek etanolamin düzeyinin anandamid düzeyinde de artışa da sebebiyet verebileceğini düşünebiliriz. Bu durumda prelinik çalışmalarda yüksek doz anandamidin OKB üzerindeki etkisi çalışmamızdaki yüksek tespit edilen etanolaminin OKB üzerindeki etkisiyle paralellik gösteriyor olabilir. Bu çerçevede, çalışmamızda saptanan etanolamin yüksekliği hem mitokondriyal düzeyde ortaya çıkan işlevsel aksaklıkları hem de serotonin nörotransmisyonunu dolaylı yoldan etkileyebilen endokannabinoid sistemdeki olası bir dengesizliği yansıtır olabilir. Bu çok katmanlı biyolojik rol, etanolaminin OKB'nin nörobiyolojik altyapısında dikkate alınması gereken bir metabolit olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda standart olmayan amino asitlerden birisi olan sistatyonin düzeyi hasta grubunun kan plazmasında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (**p=0,016**). Yapılan prelinik çalışmalar sistatyoninin, endoplazmik retikulum stresinden kaynaklanan lipid birikimine ve oluşan doku hasarına karşı koruma sağladığını göstermektedir. Endoplazmik retikulum stresi, hücrede proteinlerin doğru katlanamayıp endoplazmik retikulumda birikmesi sonucu ortaya çıkan bir stres durumudur. Bu durum düzeltilemezse hücre hasar görür ve apoptozise gidebilir.

Bununla birlikte sistatyoninin apoptozis indüksiyonunu zayıflatarak hücre sağ kalımını desteklediği de öne sürülmektedir (138). Bu bulgular sistatyoninin nöroprotektif özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca sistatyonin, glutatyon metabolizmasında yer alan transsülfürasyon yolunun bir ara ürünü olup, sistein için ve dolayısıyla glutatyon sentezi için kritik bir öncü maddedir. Hücrel antioksidan sistemin temel yapı taşlarından biri olan glutatyon, redoks dengesinin korunmasında ve oksidatif stresin etkisizleştirilmesinde merkezi bir rol oynar (213). OKB’de de artmış oksidatif stres ve nöroinflamatuvar süreçler literatürde sıkça vurgulanmaktadır. Çalışmamızda saptanan sistatyonin artışı da, bu süreçlere karşı gelişen homeostatik bir yanıtın biyokimyasal göstergesi olabilir. Bu durum, OKB’de hücrel savunma mekanizmalarının aktifleştğini ve organizmanın oksidatif yükle başa çıkmak için transsülfürasyon yolunu artırmış olabileceğini düşündürmektedir. İleri araştırmalarda, sistatyonin düzeylerinin yanı sıra glutatyon metabolizmasında yer alan diğer biyomoleküllerin (örneğin glutatyon, homosistein, γ -glutamil sistein) birlikte değerlendirilmesi; ayrıca total antioksidan kapasite, lipid peroksidasyon ürünleri ve redoks biyobelirteçlerinin eklenmesiyle daha kapsamlı analizlerin yapılması, sistatyonin artışının OKB patofizyolojisindeki yerini daha net şekilde ortaya koyacaktır.

Çalışmamızda esansiyel amino asitlerden birisi olan fenilalanin düzeyi hasta grubunun kan plazmasında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Fenilalanin- tirozin yolağının son ürünleri olan dopamin ve noradrenalin OKB etiyojisinde suçlanan temel nörotransmitterlerdendir. İçselleştirme bozukluklarından depresyon ve panik bozuklukta fenilalanin düzeyi çalışmaları mevcuttur. Yakın zamanda yapılan 26 klinik metabolomik çalışma ile 78 prelinik metabolomik çalışmanın karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada majör depresif bozukluk için anlamlı metabolitlerden birisi de fenilalanin düşüklüğü olmuş, dopamin, noradrenalin senteziyle sonuçlanan fenilalanin-tirozin yolağının depresyonda önemli bir yolak olduğuna dikkat çekilmiştir (214). Bir diğer majör depresif bozukluk çalışmasında da plazma fenilalanin düşüklüğü tespit edilmiş olup bu durumun düşük katekolamin seviyelerini açıklayabileceği söylenmiştir (144). Panik bozuklukta yakın zamanda yapılan serum metabolomik profili oluşturma çalışmasında fenilalanin

düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Fenilalanin metabolizmasının nörotransmitterlerin (epinefrin, dopamin, noradrenalin) sentezinde aldığı rol sebebiyle panik bozukluktaki en önemli yollardan birisi olabileceğine dikkat çekilmiştir (215). Çalışmamızdaki düşük fenilalanin düzeyi diğer içselleştirme bozukluklarında yapılan çalışmalarla tutarlılık göstermektedir. Fenilalanin, tirozin metabolizmasının öncüsü olup tirozin ise dopamin sentezinin ilk basamağında yer almaktadır. Çalışmamızda tirozin düzeyleri de hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Düşük fenilalanin düzeyinin fenilalanin-tirozin-dopamin yolağındaki oluşturacağı olası bozulmaların, OKB'nin nörokimyasal mekanizmalarına etkide bulunabileceğini düşünmekteyiz. Fenilalanin eksikliği, tirozin sentezini ve dolayısıyla dopaminerjik ve noradrenerjik nörotransmisyonu etkileyebilir. Bununla birlikte yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, OKB hastalarında kortiko-striato-talamo-kortikal devrede uyumlu bölgelerde artmış dopamin taşıyıcı yoğunluğu tespit etmiştir (70). Bu durum mevcut devrenin düzenlenmesinde dopaminin de rol oynadığını düşündürülebilir. Çalışmamızda OKB hastalarında fenilalanin seviyelerinin düşük olması, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemler üzerindeki etkileri açısından değerlendirildiğinde, OKB'nin biyokimyasal temelini anlamak adına önemli bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte her ne kadar katılımcıların beslenme patolojisi sorgulanmış ve farklılık olmadığı beyan edilmiş olsa da fenilalaninin esansiyel amino asit olması, besinler ile alınması ve besinlerde farklı miktarlarda bulunması sebebiyle bireylerin beslenme tarzı da fenilalanin düzeyini etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda standart olmayan amino asitlerden birisi olan sistin düzeyi hasta grubunun kan plazmasında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Bildiğimiz kadarıyla sistin ve OKB ilişkisi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Sistin, iki sistein molekülünün disülfid bağı ile birleşmesi sonucu oluşan bir amino asit olup sistein için bir rezerv kaynağı olarak değerlendirilebilir. Sistein ise hücre içi antioksidan savunmanın temel bileşenlerinden biri olan glutatyonun sentezinde yer alır. Bu nedenle sistin düzeyleri, dolaylı olarak glutatyon metabolizması ve hücresel antioksidan kapasite hakkında bilgi verebilir. Sistein kaynaklarından biri olan N-asetil sistein (NAC), oral yolla alındığında karaciğerde

sisteine dönüştürülür ve hücre için önemli bir antioksidan sistem olan glutatyon sentezinde kullanılır (216). NAC'ın obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) tedavisinde yardımcı olarak kullanıldığı çalışmalarda semptomlar üzerinde olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir (217–219). NAC'ın bu olumlu etkilerinin, glutatyon üretimini artırarak oksidatif stresi azaltmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, NAC yalnızca antioksidan sistem üzerinde değil, glutamaterjik sistem üzerinde de etkili olabilir. Glutatyon üretimine katılmayan sistein, sodyuma bağımlı taşıyıcı sistemler aracılığıyla sistine çevrilir ve kan-beyin bariyerini geçebilir (220). Glial hücrelerde ise sistin, sistin-glutamat değişim mekanizması üzerinden hücreye alınır ve bu süreç sinaptik glutamat salınımını azaltıcı yönde düzenlenir (136). Sistin beyinde sistin-glutamat antiporter aracılığıyla hücre içi glutamatın sistinle yer değişimini sağlayarak sinaptik olmayan glutamatı yükseltir (221,222). Bu durum sinaptik nöronlardaki metabotropik glutamat reseptörlerini (mGluR2/3) aktive eder. Böylece glutamatın sinaptik salınımını inhibe ederek glutamat seviyesinin azalmasını sağlar (136,223). Hücre içine giren sistin ise daha sonra sisteine geri indirgenip vücuttaki güçlü ve en bol bulunan endojen antioksidan olan glutatyon üretimine katılabilir (224,225). Dolayısıyla, NAC'ın hem oksidatif stresi baskılayan hem de glutamaterjik aktiviteyi dengeleyen çift yönlü etkileri olabilir. Bu bağlamda, sistin düzeylerindeki düşüklük, glutatyon üretimi için artmış kullanımın bir sonucu olabileceği gibi, glutamaterjik sistemin düzenlenmesine yönelik metabolik bir adaptasyonun da göstergesi olabilir. Çalışmamızda OKB hastalarında plazma sistin düzeylerinin düşük olması, birkaç olası mekanizma ile açıklanabilir. İlk olarak, doğal sistein kaynağı olan sistinin düşüklüğü beyinde sistein düşüklüğünü gösteriyor olabilir. Sistein düşüklüğü glutatyonun da düşüklüğü anlamına geldiğinden oluşan oksidatif stres ile OKB etiyolojisinde yer alıyor olabilir. İkinci olarak sistin düşüklüğü, sistin-glutamat antiporter sisteminde meydana gelebilecek bir bozukluk nedeniyle sinaptik glutamat inhibisyonunu yetersiz hale getirebilir. Bu durum, glutamaterjik aşırı aktiviteye neden olarak OKB etiyolojisinde etkili olabilir.

5.1. Güçlü Yönler

- Çalışmamız çocukluk çağı OKB'sinin amino asitlerle ilişkisini amino asit profili kapsamında değerlendiren ilk çalışmadır.
- Değerlendirilen amino asit sayısı 43 olup bu çalışma kapsamını oldukça genişletmektedir. Bu durum OKB etiyojisini farklı sistemler ve metabolizmalar penceresinden derinleştirerek incelememize olanak sağlamaktadır.
- Amino asit düzeylerini ölçüm için kullanılan LC-MS/MS yöntemi amino asit profillemesi için oldukça hassas ve güvenilir bir yöntemdir. Bu da sonuçlarımızın güvenilirliğini artırmaktadır.
- Çalışmamız OKB araştırmalarında sistatyonin, sistin, etanolamin gibi hiç incelenmeyen aminoasitlerin de incelenmesiyle literatüre katkı sunmaktadır.
- Olası komorbid tanılarının ve ilaç etkisinin önüne geçilebilmesi için çalışma grubu ilaç kullanmayan ve komorbiditesi olmayan gruptan seçilmiştir.
- Literatür incelenerek farklı çalışmalardaki amino asit düzeylerini etkileyebileceği düşünülen etkenler bir araya getirilmiş ve karaciğer hastalıklarını, böbrek hastalıklarını, akut enfeksiyonu, madde kullanımını, uygunsuz diyet programını, kan beyin bariyerini etkileyebilecek travmaları dışlayabilecek kapsamlı dışlama kriterleri oluşturulmuştur.

5.2. Kısıtlılıklar

- Çalışmamız görece küçük bir örneklem kümesine sahiptir. Bu durum sonuçların genellenebilirliğine ve hastalık şiddeti açısından gruplandırma yaparak karşılaştırma yapılmasına engel teşkil etmiştir.
- Çalışmamızdaki yaş aralığımız 8-17 yaş olup bu geniş bir aralık sayılabilir. Yaş aralığının sonuçlara etkisi farklılık gösterebilir.
- Çalışmamızın tasarım olarak kesitsel bir çalışma olması nedeniyle OKB ve amino asitler arasında nedensellik değerlendirilememiştir. Etiyolojideki rollerini değerlendirmek için boylamsal tasarımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Katılımcıların zeka düzeyi klinik olarak belirlenmiş olup psikometrik test uygulanmamıştır.
- Çalışmamızda kan örnekleri periferik kandan alınmış olup periferik kan amino asit düzeyleri MSS'deki düzeylerini tam anlamıyla yansıtmıyor olabilir.
- Beslenme ve diyet alışkanlıkları değerlendirilmesi sosyodemografik veri formunda takviye kullanımı, özel diyet uygulanması sorularak değerlendirilmiş fakat herhangi bir ölçek aracıyla değerlendirilmemiştir. Bu durum bilhassa esansiyel amino asit seviyelerini etkilemiş olabilir.
- Hastalar yalnızca kliniğe başvuran OKB hastaları arasından seçildiği için toplum genelinde yapılan tarama çalışmaları farklı sonuçlar gösterebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada pediatrik obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) tanısı alan bireylerde, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla belirli amino asit seviyelerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu amino asitlerden glisin, aspartik asit, sarkozin, karnozin, etanolamin ve sistatinyonin düzeyleri hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek; fenilalanin ve sistin düzeyleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak belirlenmiştir.

Bu bulgular, OKB'nin biyokimyasal temelinde glutamaterjik nörotransmisyonun önemli bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Glisin ve sarkozin, NMDA reseptörlerinin koagonistleri olup eksitatör nörotransmisyonu modüle eden amino asitler, aspartik asit glutamaterjik uyarıcı etkiyi destekleyen bir amino asit, sistinin ise doğrudan glutamat düzeyi üzerine etkisi olan bir amino asit olması sebebiyle glutamaterjik sistemle doğrudan ilişkili olan bu amino asitlerin düzeylerindeki farklılıklar, OKB'nin etyopatogenezinde kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) devrede glutamaterjik aşırı aktivitenin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Bu sebeple OKB'de sadece serotonerjik, dopaminerjik, noradrenerjik sistemlerin değil, glutamaterjik yolların da hem hastalığın etiyolojisinde hem de tedavi hedefleri arasında değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Ayrıca hem zar yapısına katılarak mitokondri fonksiyonunda hem de endokannabinoid sistemde rol alan etanolamin yüksekliğinin, OKB etiyolojisinde mitokondriyal disfonksiyon ve endokannabinoid sistemin de yer alabileceğini gösterdiğini düşünüyoruz.

Fenilalaninin, fenilalanin-tirozin-dopamin yolağının ilk basamağı olup düşük bulunması ise OKB etiyolojisinde suçlanan monoamin hipotezlerini desteklemektedir.

Çalışmada yüksek bulunan karnozin ve sistatinyonin antioksidan, antiinflatuar özellikleriyle öne çıkan, MSS'de nöroprotektif özellikleri sebebiyle mevcut yüksekliklerinin OKB'de telafi edici mekanizmalar sebebiyle oluşmuş

olabileceğini ve yeni tedavi stratejileri içerisinde destek tedavisi olarak yer alabileceğini düşünüyoruz.

Geleneksel olarak, OKB'nin nörobiyolojisi monoamin hipotezi üzerinden açıklanmış ve tedavide serotonerjik, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemin modüle edilmesine odaklanılmıştır. Ancak, çalışmamızda glutamaterjik sistemle ilişkili olan amino asitlerin anlamlı düzeyde farklılık göstermesi glutamat-NMDA eksitator mekanizmalarının, etanolaminin anlamlı düzeyde farklılık göstermesi ise endokannabinoid sistemin OKB nöropatofizyolojisinde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Nitekim, NMDA reseptörlerini ve glutamat düzeyini hedef alan farmakolojik ajanların (örn. memantin, ketamin, riluzol gibi) OKB semptomları üzerindeki potansiyel terapötik etkileri giderek daha fazla araştırılmaktadır. Bulgularımız, diğer sistemlerin yanı sıra glutamaterjik sistemin de gelecekteki tedavi stratejileri içinde yer alabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca endokannabinoid sistem de OKB araştırmalarında giderek kendisine yer bulmakta ve bu sistemi hedef alan kanabidiol, tetrahidrokannabinol gibi farmakolojik ajanlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmamızdaki etanolamin yüksekliği bu sistemin de ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Bu doğrultuda, pediatrik OKB'de glutamaterjik yolların ve endokannabinoid sistemin ayrıntılı olarak incelenmesi, hastalığın nörobiyolojik mekanizmalarını daha iyi anlamak ve hedefe yönelik yeni tedavi yaklaşımlarını geliştirmek açısından önemli bir araştırma alanı olarak değerlendirilmektedir.

6.1. Gelecek Araştırmalar İçin Öneriler

- Bu çalışmanın bulgularını daha güçlü ve genellenebilir hale getirebilmek için, ileride yürütülecek araştırmalarda daha geniş örneklem gruplarına yer verilmesi önem arz etmektedir. Geniş örneklem, istatistiksel güç ve sonuçların güvenilirliğini artıracaktır. Ayrıca, çok merkezli ve farklı coğrafi bölgeleri kapsayan iş birlikçi çalışmaların planlanması, elde edilen verilerin kültürel ve biyolojik çeşitlilik açısından geçerliliğini artırabilir.

- Amino asit düzeylerinin yalnızca periferik kanda değil, merkezi sinir sisteminde de değerlendirilmesi amacıyla, plazma ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinin eş zamanlı analizi merkezi düzeydeki biyokimyasal süreçlerin daha doğrudan anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.
- Bununla birlikte, manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) gibi nörogörüntüleme yöntemleriyle entegre edilen çalışmalar, amino asitlerin dahil olduğu metabolik yolların diğer moleküler bileşenlerini de değerlendirerek patofizyolojik mekanizmaların daha bütüncül bir şekilde anlaşılmasına olanak tanıyabilir.
- İlaç kullanımı, psikoterapi müdahaleleri ve beslenme alışkanlıkları gibi değişkenlerin amino asit metabolizması üzerindeki etkilerini inceleyen uzunlamasına çalışmalar, OKB ile amino asit düzeyleri arasındaki nedensel ilişkilere dair daha net çıkarımlar yapılmasını sağlayabilir. Bu bağlamda, katılımcıların beslenme örüntülerini değerlendirmeye yönelik standardize diyet anketlerinin kullanımı, biyobelirteç verilerinin yorumlanmasını güçlendirecektir.
- Katılımcıların yaş aralığının daha düşük tutularak ve gelişimsel yaş dönemlerine göre karşılaştırılmalı gruplara ayrılarak planlanacak çalışmalar da çocukluk çağı OKB'sinin amino asitlerle ilişkisinde yaşı ve dönemin önemi hakkında yeni bilgiler verebilir.

KAYNAKÇA

1. Stein DJ, Fineberg NA, Bienvenu OJ, Denys D, Lochner C, Nestadt G, vd. Should OCD be classified as an anxiety disorder in DSM-V? *Depression and anxiety*. 2010;27 (6):495-506.
2. Douglass HM, Moffitt TE, Dar R, McGee R, Silva P. Obsessive-compulsive disorder in a birth cohort of 18-year-olds: prevalence and predictors. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1995;34 (11):1424-31.
3. Nazeer A, Latif F, Mondal A, Azeem MW, Greydanus DE. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: epidemiology, diagnosis and management. *Translational pediatrics*. 2020;9 (Suppl 1):S76.
4. Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;179 (4):324-9.
5. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006;30 (3):327-37.
6. Noh HJ, Tang R, Flannick J, O'Dushlaine C, Swofford R, Howrigan D, vd. Integrating evolutionary and regulatory information with a multispecies approach implicates genes and pathways in obsessive-compulsive disorder. *Nature communications*. 2017;8 (1):774.
7. Koo MS, Kim EJ, Roh D, Kim CH. Role of dopamine in the pathophysiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert review of neurotherapeutics*. 2010;10 (2):275-90.
8. Goddard AW, Shekhar A, Whiteman AF, McDougle CJ. Serotonergic mechanisms in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Drug discovery today*. 2008;13 (7-8):325-32.
9. Pittenger C, Bloch MH, Williams K. Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacology & therapeutics*. 2011;132 (3):314-32.
10. Attwells S, Setiawan E, Wilson AA, Rusjan PM, Mizrahi R, Miler L, vd. Inflammation in the neurocircuitry of obsessive-compulsive disorder. *JAMA psychiatry*. 2017;74 (8):833-40.
11. Maia A, Oliveira J, Lajnef M, Mallet L, Tamouza R, Leboyer M, vd. Oxidative and nitrosative stress markers in obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2019;139 (5):420-33.
12. Hiemke C. Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2008;258:21-7.
13. Wu G. Functional amino acids in growth, reproduction, and health. *Advances in nutrition*. 2010;1 (1):31-7.

14. Valenzuela CF, Puglia MP, Zucca S. Focus on: neurotransmitter systems. *Alcohol Research & Health*. 2011;34 (1):106.
15. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2018;20 (4):301-25.
16. Picca A, Calvani R, Landi G, Marini F, Biancolillo A, Gervasoni J, vd. Circulating amino acid signature in older people with Parkinson's disease: a metabolic complement to the EXosomes in PARKinson Disease (EXPAND) study. *Experimental Gerontology*. 2019;128:110766.
17. Hiraiwa H, Okumura T, Kondo T, Kato T, Kazama S, Ishihara T, vd. Usefulness of the plasma branched-chain amino acid/aromatic amino acid ratio for predicting future cardiac events in patients with heart failure. *Journal of Cardiology*. 2020;75 (6):689-96.
18. Du X, Li Y, Wang Y, You H, Hui P, Zheng Y, vd. Increased branched-chain amino acid levels are associated with long-term adverse cardiovascular events in patients with STEMI and acute heart failure. *Life sciences*. 2018;209:167-72.
19. Skalny AV, Mazaletskaya AL, Zaitseva IP, Skalny AA, Spandidos DA, Tsatsakis A, vd. Alterations in serum amino acid profiles in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biomedical Reports*. 2021;14 (5):1-6.
20. Yu X, Qian-Qian L, Cong Y, Xiao-Bing Z, Hong-Zhu D. Reduction of essential amino acid levels and sex-specific alterations in serum amino acid concentration profiles in children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Research*. 2021;297:113675.
21. Bhattacharyya S, Khanna S, Chakrabarty K, Mahadevan A, Christopher R, Shankar S. Anti-brain autoantibodies and altered excitatory neurotransmitters in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34 (12):2489-96.
22. Hollander E, Stein DJ, Saoud JB, DeCaria CM, Cooper TB, Trungold S, vd. Effects of fenfluramine on plasma HVA in OCD. *Psychiatry research*. 1992;42 (2):185-8.
23. Delorme R, Betancur C, Callebort J, Chabane N, Laplanche JL, Mouren-Simeoni MC, vd. Platelet serotonergic markers as endophenotypes for obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30 (8):1539-47.
24. Li Z, Gao J, Lin L, Zheng Z, Yan S, Wang W, vd. Untargeted metabolomics analysis in drug-naïve patients with severe obsessive-compulsive disorder. *Frontiers in Neuroscience*. 2023;17:1148971.
25. Russo, A. J., & Pietsch, S. C. (2013). Decreased hepatocyte growth factor (HGF) and gamma aminobutyric acid (GABA) in individuals with obsessive-compulsive disorder (OCD). *Biomarker insights*, 8, BMI-S11931.
26. Yilmaz ED, Üstündağ MF, Gençer AG, Kivrak Y, Ünal Ö, Bilici M. Levels of nitric oxide, asymmetric dimethyl arginine, symmetric dimethyl arginine, and L-arginine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Turkish journal of medical sciences*. 2016;46 (3):775-82.
27. Bozuklukları D. Amerikan Psikiatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan Çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2013;91-112.

28. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Nobel Tıp Kitabevleri; 2018.
29. Weinstock K. Handbook of Child and Adolescent Obsessive-Compulsive Disorder| Handbook of Child and Adolescent Obsessive-Compulsive Disorder, Erik A. Storch, Gary R. Geffkin, Tanya K. Murphy (Eds.), Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, NJ (2007), p. 415, \$79.95 (hardcover). 2009;
30. Esquirol É. Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal. C. 1. Tircher; 1838.
31. KÜÇÜKKARAPINAR M. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Tarihçesi, Nozolojisi ve Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics. 2022;15 (3):1-5.
32. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. C. 2015. Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2015.
33. de Oliveira MVS, de Barros PMF, de Mathis MA, Boavista R, Chacon P, Echevarria MAN, vd. Brazilian Research Consortium on Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders guidelines for the treatment of adult obsessive-compulsive disorder. Part I: pharmacological treatment. Brazilian Journal of Psychiatry. 2023;45:146-61.
34. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. Molecular psychiatry. 2010;15 (1):53-63.
35. Westwell-Roper C, Stewart SE. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder. Indian journal of psychiatry. 2019;61 (Suppl 1):S119-30.
36. Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, Geller DA. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. Nature Reviews Neuroscience. 2014;15 (6):410-24.
37. Van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI. Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. Twin Research and Human Genetics. 2005;8 (5):450-8.
38. Van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI. Genetic and environmental influences on obsessive-compulsive symptoms in adults: a population-based twin-family study. Psychological medicine. 2007;37 (11):1635-44.
39. Den Braber A, Zilhão N, Fedko I, Hottenga J, Pool R, Smit D, vd. Obsessive-compulsive symptoms in a large population-based twin-family sample are predicted by clinically based polygenic scores and by genome-wide SNPs. Translational psychiatry. 2016;6 (2):e731-e731.
40. Gruenblatt E, Marinova Z, Roth A, Gardini E, Ball J, Geissler J, vd. Combining genetic and epigenetic parameters of the serotonin transporter gene in obsessive-compulsive disorder. Journal of psychiatric research. 2018;96:209-17.
41. Millet B, Chabane N, Delorme R, Leboyer M, Leroy S, Poirier M, vd. Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2003;116 (1):55-9.

42. Mathews CA, Badner JA, Andresen JM, Sheppard B, Himle JA, Grant JE, vd. Genome-wide linkage analysis of obsessive-compulsive disorder implicates chromosome 1p36. *Biological psychiatry*. 2012;72 (8):629-36.
43. Lamothe H, Baleyte JM, Smith P, Pelissolo A, Mallet L. Individualized immunological data for precise classification of OCD patients. *Brain Sciences*. 2018;8 (8):149.
44. Atmaca M, Kilic F, Koseoglu F, Ustundag B. Neutrophils are decreased in obsessive-compulsive disorder: preliminary investigation. *Psychiatry Investigation*. 2011;8 (4):362.
45. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, vd. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *İçinde: Obsessive-Compulsive Disorder and Tourette's Syndrome*. Routledge; 2022. s. 184-91.
46. Rapoport J. Obsessive-compulsive disorder: evidence for basal ganglia dysfunction. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:380-4.
47. Rapoport JL, Shaw P. Obsessive compulsive disorder. *Rutter's child and adolescent psychiatry*. 2015;841-57.
48. Baxter Jr LR, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, vd. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*. 1988;145 (12):1560-3.
49. Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, King AC, Murphy DL, Cohen RM. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: patients treated with clomipramine. *Archives of General Psychiatry*. 1990;47 (9):840-8.
50. Rubin RT, Villanueva-Meyer J, Ananth J, Trajmar PG, Mena I. Regional xenon 133 cerebral blood flow and cerebral technetium 99m HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects: determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Archives of general psychiatry*. 1992;49 (9):695-702.
51. Machlin SR, Harris GJ, Pearlson GD, Hoehn-Saric R, Jeffery P, Camargo EE. Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study. *The American journal of psychiatry*. 1991;148 (9):1240-2.
52. Ebert D, Speck O, König A, Berger M, Hennig J, Hohagen F. 1H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 1997;74 (3):173-6.
53. Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, vd. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*. 2009;65 (1):75-83.
54. Fan Q, Yan X, Wang J, Chen Y, Wang X, Li C, vd. Abnormalities of white matter microstructure in unmedicated obsessive-compulsive disorder and changes after medication. *PloS one*. 2012;7 (4):e35889.
55. Viol K, Schiepek G, Kronbichler M, Hartl A, Grafetstätter C, Strasser P, vd. Multi-level assessment of obsessive-compulsive disorder (OCD) reveals relations between neural and neurochemical levels. *BMC psychiatry*. 2020;20:1-12.

56. Barahona-Corrêa JB, Camacho M, Castro-Rodrigues P, Costa R, Oliveira-Maia AJ. From thought to action: how the interplay between neuroscience and phenomenology changed our understanding of obsessive-compulsive disorder. *Frontiers in psychology*. 2015;6:1798.
57. Le Floc'h N, Otten W, Merlot E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino acids*. 2011;41:1195-205.
58. Sinopoli VM, Burton CL, Kronenberg S, Arnold PD. A review of the role of serotonin system genes in obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;80:372-81.
59. Lissemore JJ, Sookman D, Gravel P, Berney A, Barsoum A, Diksic M, vd. Brain serotonin synthesis capacity in obsessive-compulsive disorder: effects of cognitive behavioral therapy and sertraline. *Translational psychiatry*. 2018;8 (1):82.
60. Baumgarten H, Grozdanovic Z. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 1998;173 (S35):13-20.
61. Hood SD, Broyd A, Robinson H, Lee J, Hudaib AR, Hince DA. Effects of tryptophan depletion on selective serotonin reuptake inhibitor-remitted patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 2017;31 (12):1615-23.
62. Zohar J, Greenberg B, Denys D. Obsessive-compulsive disorder. *Handbook of Clinical Neurology*. 2012;106:375-90.
63. Shanahan NA, Velez LP, Masten VL, Dulawa SC. Essential role for orbitofrontal serotonin 1B receptors in obsessive-compulsive disorder-like behavior and serotonin reuptake inhibitor response in mice. *Biological psychiatry*. 2011;70 (11):1039-48.
64. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S, vd. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21 (6):683-93.
65. Blier P, Bouchard C. Modulation of 5-HT release in the guinea-pig brain following long-term administration of antidepressant drugs. *British journal of pharmacology*. 1994;113 (2):485-95.
66. El Mansari M, Bouchard C, Blier P. Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors: relevance to treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1995;13 (2):117-27.
67. Jalal B, Chamberlain SR, Sahakian BJ. Obsessive-compulsive disorder: Etiology, neuropathology, and cognitive dysfunction. *Brain and behavior*. 2023;13 (6):e3000.
68. Uğuz Ş, Yurdağül E. Noradrenerjik sistem ve depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2002;5 (4):19-23.
69. Denys D, Zohar J, Westenberg H. The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 (Suppl 14):11-7.
70. Van Der Wee NJ, Stevens H, Hardeman JA, Mandl RC, Denys DA, van Megen HJ, vd. Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naïve patients with

obsessive-compulsive disorder shown by [123I] β -CIT SPECT. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161 (12):2201-6.

71. Wong DF, Brašić JR, Singer HS, Schretlen DJ, Kuwabara H, Zhou Y, vd. Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette syndrome: clues from an in vivo neurochemistry study with PET. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33 (6):1239-51.
72. Naaijen J, Lythgoe DJ, Amiri H, Buitelaar JK, Glennon JC. Fronto-striatal glutamatergic compounds in compulsive and impulsive syndromes: a review of magnetic resonance spectroscopy studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015;52:74-88.
73. Denzel D, Runge K, Feige B, Pankratz B, Pitsch K, Schlump A, vd. Autoantibodies in patients with obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *Translational Psychiatry*. 2023;13 (1):241.
74. Rosenberg DR, MacMASTER FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;39 (9):1096-103.
75. Ortiz AE, Gassó P, Mas S, Falcon C, Bargalló N, Lafuente A, vd. Association between genetic variants of serotonergic and glutamatergic pathways and the concentration of neurometabolites of the anterior cingulate cortex in paediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2016;17 (5):394-404.
76. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30 (9):1735-40.
77. ÖRÜM MH. Obsesif-Kompulsif Bozukluk Tedavisinde Beslenme ve Diyet Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics*. 2024;17 (1):40-50.
78. Katane M, Homma H. d-Aspartate—an important bioactive substance in mammals: a review from an analytical and biological point of view. *Journal of Chromatography B*. 2011;879 (29):3108-21.
79. Pittenger C, Bloch MH. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric clinics of North America*. 2014;37 (3):375.
80. El Mansari M, Blier P. Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006;30 (3):362-73.
81. Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy JL, Richter MA. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology*. 2004;174:530-8.
82. Alonso P, Gratacós M, Segalàs C, Escaramís G, Real E, Bayés M, vd. Association between the NMDA glutamate receptor GRIN2B gene and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2012;37 (4):273-81.
83. Sampaio AS, Fagerness J, Crane J, Leboyer M, Delorme R, Pauls DL, vd. Association between polymorphisms in GRIK2 gene and obsessive-compulsive disorder: a family-based study. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2011;17 (3):141-7.

84. Hollander E, DeCaria C, Nitsescu A, Cooper T, Stover B, Gully R, vd. Noradrenergic function in obsessive-compulsive disorder: behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. *Psychiatry research*. 1991;37 (2):161-77.
85. Dell'Osso B, Nestadt G, Allen A, Hollander E. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67 (4):600-10.
86. Hollander E, Friedberg J, Wasserman S, Allen A, Birnbaum M, Koran LM. Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64 (5):546-50.
87. Kelly MW, Myers CW. Clomipramine: a tricyclic antidepressant effective in obsessive compulsive disorder. *Dicp*. 1990;24 (7-8):739-44.
88. Siever LJ, Insel TR, Jimerson DC, Lake CR, Uhde TW, Aloji J, vd. Growth hormone response to clonidine in obsessive-compulsive patients. *The British Journal of Psychiatry*. 1983;142 (2):184-7.
89. Lustberg D, Iannitelli AF, Tillage RP, Pruitt M, Liles LC, Weinshenker D. Central norepinephrine transmission is required for stress-induced repetitive behavior in two rodent models of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology*. 2020;237:1973-87.
90. Simpson HB, Shungu DC, Bender J, Mao X, Xu X, Slifstein M, vd. Investigation of cortical glutamate–glutamine and γ -aminobutyric acid in obsessive–compulsive disorder by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37 (12):2684-92.
91. Sousa-Lima J, Moreira PS, Raposo-Lima C, Sousa N, Morgado P. Relationship between obsessive compulsive disorder and cortisol: Systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 2019;29 (11):1185-98.
92. Morgado P, Freitas D, Bessa JM, Sousa N, Cerqueira JJ. Perceived stress in obsessive–compulsive disorder is related with obsessive but not compulsive symptoms. *Frontiers in psychiatry*. 2013;4:21.
93. Ercan ES, Bilaç Ö, Kütük MÖ, Işık Ü, Kılıçoğlu AG, Durak FS, vd. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi. *Akademisyen Kitabevi*; 2020.
94. Bridley A, Daffin Jr LW. *Fundamentals of psychological disorders*. Washington State University; 2022.
95. Toptaş B. Kuramsal çerçeveden OKB. *Türkiye Bütüncül Psikoterapi Dergisi*. 2019;2 (3):94-109.
96. Cervin M. Obsessive-compulsive disorder: diagnosis, clinical features, nosology, and epidemiology. *Psychiatric Clinics*. 2023;46 (1):1-16.
97. Skinner L, Freeman J, Garcia A, Benito K, Sapyta J, Franklin M. Characteristics of young children with obsessive–compulsive disorder: baseline features from the POTS Jr. sample. *Child Psychiatry & Human Development*. 2016;47:83-93.
98. Thomsen PH. Obsessive-compulsive symptoms in children and adolescents: A phenomenological analysis of 61 Danish cases. *Psychopathology*. 1991;24 (1):12-8.

99. Masi G, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Milantoni L, Arcangeli F. A naturalistic study of referred children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005;44 (7):673-81.
100. BÜYÜKTAŞKIN D, GÜNEY E. Çocuk ve Ergenlerde Obsesif Kompulsif Bozukluk: Epidemiyoloji, Tanı, Klinik Özellikler. *Türkiye Klinikleri Child Psychiatry-Special Topics*. 2019;5 (3):1-5.
101. Leckman JF, Denys D, Simpson HB, Mataix-Cols D, Hollander E, Saxena S, vd. Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V. *Depression and anxiety*. 2010;27 (6):507-27.
102. Schuyler M, Geller DA. Childhood obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics*. 2023;46 (1):89-106.
103. Sharma E, Sharma LP, Balachander S, Lin B, Manohar H, Khanna P, vd. Comorbidities in obsessive-compulsive disorder across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*. 2021;12:703701.
104. Tanidir C, Adaletli H, Gunes H, Kilicoglu AG, Mutlu C, Bahali MK, vd. Impact of gender, age at onset, and lifetime tic disorders on the clinical presentation and comorbidity pattern of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2015;25 (5):425-31.
105. American Psychiatric Association D, American Psychiatric Association D. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. C. 5. American psychiatric association Washington, DC; 2013.
106. Krebs G, Heyman I. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Archives of disease in childhood*. 2015;100 (5):495-9.
107. Geller DA, March J. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012;51 (1):98-113.
108. Team POTSP. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *Jama*. 2004;292 (16):1969-76.
109. Stiede JT, Spencer SD, Onyeka O, Mangen KH, Church MJ, Goodman WK, vd. Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. *Annual Review of Clinical Psychology*. 1989;20.
110. Pişgin İ, Özen DŞ. Çocukluktan erişkinliğe obsesif kompulsif bozuklukta hatalı değerlendirme ve inanç alanları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2010;2 (1):117-31.
111. Liu J, Cui Y, Yu L, Wen F, Wang F, Yan J, vd. Long-term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2021;31 (2):95-101.
112. Nelson D, Cox M. Lehniger Biyokimyanın Temelleri. Palme Yayıncılık, Ankara. 2005;116:118.

113. Kimball SR, Jefferson LS. New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83 (2):500S-507S.
114. Wu G, Wu Z, Dai Z, Yang Y, Wang W, Liu C, vd. Dietary requirements of “nutritionally non-essential amino acids” by animals and humans. *Amino acids*. 2013;44:1107-13.
115. Ozcelik F, Erdem M, Bolu A, Gulsun M. Melatonin: General Features and its Role in Psychiatric Disorders/Melatonin: Genel Ozellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolu. *Psikiyatriye Guncel Yaklasimlar/Current Approaches to Psychiatry*. 2013;5 (2):179-204.
116. Bhagavan N, Ha CE. *Essentials of medical biochemistry. With Clinical Cases*, Second edition Academic Press, London, UK. 2015;
117. Brosnan JT, Brosnan ME. Glutamate: a truly functional amino acid. *Amino acids*. 2013;45:413-8.
118. Ueland PM, Midttun Ø, Windelberg A, Svardal A, Skålevik R, Hustad S. Quantitative profiling of folate and one-carbon metabolism in large-scale epidemiological studies by mass spectrometry. 2007;
119. Zhang HX, Hyrc K, Thio LL. The glycine transport inhibitor sarcosine is an NMDA receptor co-agonist that differs from glycine. *The Journal of physiology*. 2009;587 (13):3207-20.
120. Pekarova M, Lojek A. The crucial role of l-arginine in macrophage activation: what you need to know about it. *Life sciences*. 2015;137:44-8.
121. Morris Jr SM. Arginine: beyond protein. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83 (2):508S-512S.
122. Tsuji T, Furuhashi K, Guo E, Wu Y, Zhong J, Higashida H, vd. Oral Supplementation of L-Carnosine Attenuates Acute-Stress-Induced Corticosterone Release and Mitigates Anxiety in CD157 Knockout Mice. *Nutrients*. 2024;16 (17):2821.
123. Aydın A, Küçükgergin C, Özdemirler-Erata G, Koçak-Toker N, Uysal M. The effect of carnosine treatment on prooxidant–antioxidant balance in liver, heart and brain tissues of male aged rats. *Biogerontology*. 2010;11:103-9.
124. Kennedy EP, Weiss SB. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *Journal of Biological Chemistry*. 1956;222 (1):193-214.
125. Egashira N, Mishima K, Katsurabayashi S, Yoshitake T, Matsumoto Y, Ishida J, vd. Involvement of 5-hydroxytryptamine neuronal system in Δ^9 -tetrahydrocannabinol-induced impairment of spatial memory. *European journal of pharmacology*. 2002;445 (3):221-9.
126. Aledo JC. Methionine in proteins: The Cinderella of the proteinogenic amino acids. *Protein Science*. 2019;28 (10):1785-96.
127. Wanders RJ, Duran M, Loupatty FJ. Enzymology of the branched-chain amino acid oxidation disorders: the valine pathway. *Journal of inherited metabolic disease*. 2012;35:5-12.

128. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Boesch C, Bremer HJ. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *The Journal of clinical investigation*. 1999;103 (8):1169-78.
129. Yang H, Ludewig U. Lysine catabolism, amino acid transport, and systemic acquired resistance: what is the link? *Plant signaling & behavior*. 2014;9 (7):e28933.
130. Garlick PJ. The role of leucine in the regulation of protein metabolism. *The Journal of nutrition*. 2005;135 (6):1553S-1556S.
131. Gu C, Mao X, Chen D, Yu B, Yang Q. Isoleucine plays an important role for maintaining immune function. *Current Protein and Peptide Science*. 2019;20 (7):644-51.
132. Brosnan ME, Brosnan JT. Histidine metabolism and function. *The Journal of Nutrition*. 2020;150:2570S-2575S.
133. Tang Q, Tan P, Ma N, Ma X. Physiological functions of threonine in animals: beyond nutrition metabolism. *Nutrients*. 2021;13 (8):2592.
134. Dröge W, Eck H, Gmünder H, Mihm S. Modulation of lymphocyte functions and immune responses by cysteine and cysteine derivatives. *The American journal of medicine*. 1991;91 (3):S140-4.
135. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *New England Journal of Medicine*. 2002;347 (2):111-21.
136. Baker DA, Xi ZX, Shen H, Swanson CJ, Kalivas PW. The origin and neuronal function of in vivo nonsynaptic glutamate. *Journal of Neuroscience*. 2002;22 (20):9134-41.
137. Sato H, Tamba M, Okuno S, Sato K, Keino-Masu K, Masu M, vd. Distribution of cystine/glutamate exchange transporter, system xc⁻, in the mouse brain. *Journal of Neuroscience*. 2002;22 (18):8028-33.
138. Maclean KN, Greiner LS, Evans JR, Sood SK, Lhotak S, Markham NE, vd. Cystathionine protects against endoplasmic reticulum stress-induced lipid accumulation, tissue injury, and apoptotic cell death. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287 (38):31994-2005.
139. Leckman JF, Goodman WK, Anderson GM, Riddle MA, Chappell PB, McSwiggan-Hardin MT, vd. Cerebrospinal fluid biogenic amines in obsessive compulsive disorder, Tourette's syndrome, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*. 1995;12 (1):73-86.
140. Delen E, Kucukali CI, Karaaslan Z, Yuceer H, Punar S, Hakan MT, vd. Investigation of the effects of oxidative stress, inflammation on the pathway of tryptophan/kynurenine in OCD. *Acta Neuropsychiatrica*. 2023;1-11.
141. Weber AM, Soreni N, Stanley JA, Greco A, Mendlowitz S, Szatmari P, vd. Proton magnetic resonance spectroscopy of prefrontal white matter in psychotropic naïve children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2014;222 (1-2):67-74.
142. Ortiz A, Ortiz A, Falcon C, Morer A, Plana M, Bargalló N, vd. 1H-MRS of the anterior cingulate cortex in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder: a case-control study. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25 (1):60-8.

143. Woo H, Chun M, Yang J, Lim S, Kim M, Kim S, vd. Plasma amino acid profiling in major depressive disorder treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2015;21 (5):417-24.
144. Ogawa S, Koga N, Hattori K, Matsuo J, Ota M, Hori H, vd. Plasma amino acid profile in major depressive disorder: Analyses in two independent case-control sample sets. *Journal of psychiatric research*. 2018;96:23-32.
145. Miki T, Eguchi M, Kochi T, Fukunaga A, Chen S, Nanri A, vd. Prospective study on the association between serum amino acid profiles and depressive symptoms among the Japanese working population. *Plos one*. 2021;16 (8):e0256337.
146. Ho CSH, Tay GWN, Wee HN, Ching J. The utility of amino acid metabolites in the diagnosis of major depressive disorder and correlations with depression severity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24 (3):2231.
147. Rao M, Strebel B, Gross G, Huber G. Serum amino acid profiles and dopamine in schizophrenic patients and healthy subjects: Window to the brain? *Amino acids*. 1992;2:111-8.
148. Cao B, Wang D, Brietzke E, McIntyre RS, Pan Z, Cha D, vd. Characterizing amino-acid biosignatures amongst individuals with schizophrenia: a case-control study. *Amino acids*. 2018;50:1013-23.
149. Tirouvanziam R, Obukhanych TV, Laval J, Aronov PA, Libove R, Banerjee AG, vd. Distinct plasma profile of polar neutral amino acids, leucine, and glutamate in children with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42:827-36.
150. Bala K, Dogan M, Mutluer T, Kaba S, Aslan O, Balahoroglu R, vd. Plasma amino acid profile in autism spectrum disorder (ASD). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20 (5):923-9.
151. Bik-Multanowski M, Sztetko K. The amino acid profile in blood plasma of young boys with autism. *Psychiatr Pol*. 2017;51 (2):359-68.
152. Randazzo M, Prato A, Messina M, Meli C, Casabona A, Rizzo R, vd. Neuroactive amino acid profile in autism spectrum disorder: Results from a clinical sample. *Children*. 2023;10 (2):412.
153. Anastasescu CM, Gheorman V, Popescu F, Stoicănescu EC, Gheorman V, Riza AL, vd. Serum Amino Acid Profiling in Children with Autistic Spectrum Disorder: Insights from a Single-Center Study in Southern Romania. *Înde MDPI*; 2023. s. 2487.
154. Chen WX, Chen YR, Peng MZ, Liu X, Cai YN, Huang ZF, vd. Plasma amino acid profile in children with autism spectrum disorder in southern China: analysis of 110 cases. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2024;54 (4):1567-81.
155. Tietz NW, Andresen BD. Textbook of clinical chemistry. (No Title). 1986;
156. Cooks R, Busch K, Glish G. Mass spectrometry: analytical capabilities and potentials. *Science*. 1983;222 (4621):273-91.
157. Winnik WM, Kitchin KT. Measurement of oxidative stress parameters using liquid chromatography-tandem mass spectroscopy (LC-MS/MS). *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2008;233 (1):100-6.

158. Le A, Ng A, Kwan T, Cusmano-Ozog K, Cowan TM. A rapid, sensitive method for quantitative analysis of underivatized amino acids by liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS). *Journal of Chromatography B*. 2014;944:166-74.
159. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, vd. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu şekli-DSM-5 Kasım 2016-Türkçe uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 2019;30 (1):42-50.
160. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, vd. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36 (7):980-8.
161. Gormez V, Kilincaslan A, Ebesutani C, Orenkul AC, Kaya I, Ceri V, vd. Psychometric properties of the parent version of the revised child anxiety and depression scale in a clinical sample of Turkish children and adolescents. *Child Psychiatry & Human Development*. 2017;48:922-33.
162. Chorpita BF, Yim L, Moffitt C, Umemoto LA, Francis SE. Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: A revised child anxiety and depression scale. *Behaviour research and therapy*. 2000;38 (8):835-55.
163. Yucelen AG, Rodopman-Arman A, Topcuoglu V, Yazgan MY, Fisek G. Interrater reliability and clinical efficacy of Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale in an outpatient setting. *Comprehensive Psychiatry*. 2006;47 (1):48-53.
164. Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, vd. Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale: reliability and validity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36 (6):844-52.
165. Erol N, Savaşır I. Maudsley obsesif kompulsif soru listesi. XXIV Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bildiri Kitabı, Ankara, GATA Basımevi. 1988;10:7-11.
166. Hodgson RJ, Rachman S. Obsessional-compulsive complaints. *Behaviour research and therapy*. 1977;15 (5):389-95.
167. Monzani B, Rijdsdijk F, Harris J, Mataix-Cols D. The structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-5 obsessive-compulsive spectrum disorders. *JAMA psychiatry*. 2014;71 (2):182-9.
168. Fernandez TV, Leckman JF. Prenatal and perinatal risk factors and the promise of birth cohort studies: origins of obsessive-compulsive disorder. *JAMA psychiatry*. 2016;73 (11):1117-8.
169. Macul Ferreira de Barros P, do Rosário MC, Szejko N, Polga N, Requena G de L, Ravagnani B, vd. Risk factors for obsessive–compulsive symptoms. Follow-up of a community-based youth cohort. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2021;30:89-104.
170. Vasconcelos MS, Sampaio AS, Hounie AG, Akkerman F, Curi M, Lopes AC, vd. Prenatal, perinatal, and postnatal risk factors in obsessive–compulsive disorder. *Biological Psychiatry*. 2007;61 (3):301-7.

171. Baran GK, Şahin S, Öztaş D, Demir P, Desticioğlu R. Gebelerin algılanan stres düzeylerinin ve stres nedenlerinin değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal*. 2020;45 (1):170-80.
172. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Kirtas O, Ustundag B. Serum folate and homocysteine levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2005;59 (5):616-20.
173. Ding Y, Lu S, Wang S, Wang Y, Wu C, Du Y, vd. Relationship between serum homocysteine, folate and vitamin B12 levels and cognitive function in patients with drug-naïve obsessive-compulsive disorder. *Scientific Reports*. 2025;15 (1):6703.
174. Esnafoğlu E, Yaman E. Vitamin B12, folic acid, homocysteine and vitamin D levels in children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *Psychiatry research*. 2017;254:232-7.
175. Balandeh E, Karimian M, Behjati M, Mohammadi AH. Serum vitamins and homocysteine levels in obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology*. 2021;80 (6):502-15.
176. Yan S, Liu H, Yu Y, Han N, Du W. Changes of serum homocysteine and vitamin b12, but not folate are correlated with obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Frontiers in psychiatry*. 2022;13:754165.
177. Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutrition reviews*. 1996;54 (12):382-90.
178. Kennedy B, Bottiglieri T, Arning E, Ziegler M, Hansen L, Masliah E. Elevated S-adenosylhomocysteine in Alzheimer brain: influence on methyltransferases and cognitive function. *Journal of neural transmission*. 2004;111:547-67.
179. Olney JW. Excitatory amino acids and neuropsychiatric disorders. *Biological psychiatry*. 1989;26 (5):505-25.
180. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D’Emilia DM, Rayudu PV, vd. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94 (11):5923-8.
181. Coppen A, Swade C, Jones S, Armstrong RA, Blair J, Leeming R. Depression and tetrahydrobiopterin: the folate connection. *Journal of affective disorders*. 1989;16 (2-3):103-7.
182. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993;361 (6407):31-9.
183. Kleckner NW, Dingledine R. Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Science*. 1988;241 (4867):835-7.
184. Johnson J, Ascher P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature*. 1987;325 (6104):529-31.
185. Forsythe ID, Westbrook GL, Mayer ML. Modulation of excitatory synaptic transmission by glycine and zinc in cultures of mouse hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience*. 1988;8 (10):3733-41.

186. Papouin T, Ladépêche L, Ruel J, Sacchi S, Labasque M, Hanini M, vd. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell*. 2012;150 (3):633-46.
187. Aliefendioğlu D, Coşkun T, Dursun A, Çakmak FN, Kesimer M. Transient nonketotic hyperglycinemia: two case reports and literature review. *Pediatric neurology*. 2003;28 (2):151-5.
188. Bates TE, Strangward M, Keelan J, Davey GP, Munro PM, Clark JB. Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for: 1: H MRS studies: in vivo. *Neuroreport*. 1996;7 (8):1397-400.
189. Aoki Y, Aoki A, Suwa H. 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*. 2012;2 (8):e153-e153.
190. Ma T, Cheng Q, Chen C, Luo Z, Feng D. Excessive activation of NMDA receptors in the pathogenesis of multiple peripheral organs via mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and inflammation. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020;2:551-69.
191. Wu PL, Tang HS, Lane HY, Tsai CA, Tsai GE. Sarcosine therapy for obsessive compulsive disorder: a prospective, open-label study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2011;31 (3):369-74.
192. Liu J, Moghaddam B. Regulation of glutamate efflux by excitatory amino acid receptors: evidence for tonic inhibitory and phasic excitatory regulation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1995;274 (3):1209-15.
193. Moghaddam B, Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science*. 1998;281 (5381):1349-52.
194. Anand A, Charney DS, Oren DA, Berman RM, Hu XS, Cappiello A, vd. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Archives of general psychiatry*. 2000;57 (3):270-6.
195. López-Corcuera B, Martínez-Maza R, Núñez E, Roux M, Supplisson S, Aragón C. Differential properties of two stably expressed brain-specific glycine transporters. *Journal of neurochemistry*. 1998;71 (5):2211-9.
196. Herdon H, Godfrey F, Brown A, Coulton S, Evans J, Cairns W. Pharmacological assessment of the role of the glycine transporter GlyT-1 in mediating high-affinity glycine uptake by rat cerebral cortex and cerebellum synaptosomes. *Neuropharmacology*. 2001;41 (1):88-96.
197. Arabzadeh S, Shahhossenie M, Mesgarpour B, Rezaei F, Shalbafan MR, Ghiasi Z, vd. L-carnosine as an adjuvant to fluvoxamine in treatment of obsessive compulsive disorder: A randomized double-blind study. *Human Psychopharmacology: clinical and experimental*. 2017;32 (4):e2584.
198. Sun XL, Zeng XN, Zhou F, Dai CP, Ding JH, Hu G. KATP channel openers facilitate glutamate uptake by GluTs in rat primary cultured astrocytes. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33 (6):1336-42.

199. You Z, Wang C, Lan X, Li W, Shang D, Zhang F, vd. The contribution of polyamine pathway to determinations of diagnosis for treatment-resistant depression: a metabolomic analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2024;128:110849.
200. Ali-Sisto T, Tolmunen T, Kraav SL, Mäntyselkä P, Valkonen-Korhonen M, Honkalampi K, vd. Serum levels of carnosine may be associated with the duration of MDD episodes. *Journal of Affective Disorders*. 2023;320:647-55.
201. Aldini G, Orioli M, Rossoni G, Savi F, Braidotti P, Vistoli G, vd. The carbonyl scavenger carnosine ameliorates dyslipidaemia and renal function in Zucker obese rats. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2011;15 (6):1339-54.
202. Caruso G, Fresta CG, Martinez-Becerra F, Antonio L, Johnson RT, de Campos RP, vd. Carnosine modulates nitric oxide in stimulated murine RAW 264.7 macrophages. *Molecular and cellular biochemistry*. 2017;431:197-210.
203. Houjehani S, Kheirouri S, Faraji E, Jafarabadi MA. L-Carnosine supplementation attenuated fasting glucose, triglycerides, advanced glycation end products, and tumor necrosis factor- α levels in patients with type 2 diabetes: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Nutrition Research*. 2018;49:96-106.
204. Shen Y, He P, Fan Y ying, Zhang J xiang, Yan H jing, Hu W wei, vd. Carnosine protects against permanent cerebral ischemia in histidine decarboxylase knockout mice by reducing glutamate excitotoxicity. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;48 (5):727-35.
205. Colbeau A, Nachbaur J, Vignais P. Enzymac characterization and lipid composition of rat liver subcellular membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 1971;249 (2):462-92.
206. Schenkel LC, Bakovic M. Formation and regulation of mitochondrial membranes. *International journal of cell biology*. 2014;2014 (1):709828.
207. Modica-Napolitano JS, Renshaw PF. Ethanolamine and phosphoethanolamine inhibit mitochondrial function in vitro: implications for mitochondrial dysfunction hypothesis in depression and bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2004;55 (3):273-7.
208. Ogawa S, Hattori K, Sasayama D, Yokota Y, Matsumura R, Matsuo J, vd. Reduced cerebrospinal fluid ethanolamine concentration in major depressive disorder. *Scientific reports*. 2015;5 (1):7796.
209. Aso E, Renoir T, Mengod G, Ledent C, Hamon M, Maldonado R, vd. Lack of CB1 receptor activity impairs serotonergic negative feedback. *Journal of neurochemistry*. 2009;109 (3):935-44.
210. Darmani N, Janoyan J, Kumar N, Crim J. Behaviorally active doses of the CB1 receptor antagonist SR 141716A increase brain serotonin and dopamine levels and turnover. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2003;75 (4):777-87.
211. Tzavara ET, Davis RJ, Perry KW, Li X, Salhoff C, Bymaster FP, vd. The CB1 receptor antagonist SR141716A selectively increases monoaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex: implications for therapeutic actions. *British journal of pharmacology*. 2003;138 (4):544-53.

212. Umathe SN, Manna SS, Jain NS. Endocannabinoid analogues exacerbate marble-burying behavior in mice via TRPV1 receptor. *Neuropharmacology*. 2012;62 (5-6):2024-33.
213. Beatty PW, Reed DJ. Involvement of the cystathionine pathway in the biosynthesis of glutathione by isolated rat hepatocytes. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1980;204 (1):80-7.
214. Wang T, He W, Chen Y, Gou Y, Ma Y, Du X, vd. Differential One-Carbon Metabolites among Children with Autism Spectrum Disorder: A Case-Control Study. *The Journal of Nutrition*. 2024;154 (11):3346-52.
215. Shan D, You L, Wan X, Yang H, Zhao M, Chen S, vd. Serum metabolomic profiling revealed potential diagnostic biomarkers in patients with panic disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2023;323:461-71.
216. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine—a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Current opinion in pharmacology*. 2007;7 (4):355-9.
217. Oliver G, Dean O, Camfield D, Blair-West S, Ng C, Berk M, vd. N-acetyl cysteine in the treatment of obsessive compulsive and related disorders: a systematic review. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2015;13 (1):12.
218. di Michele F, Siracusano A, Talamo A, Niolu C. N-acetyl cysteine and vitamin D supplementation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder patients: a general review. *Current Pharmaceutical Design*. 2018;24 (17):1832-8.
219. Parli GM, Gales MA, Gales BJ. N-acetylcysteine for obsessive-compulsive and related disorders in children and adolescents: a review. *Annals of Pharmacotherapy*. 2023;57 (7):847-54.
220. Smith QR. Transport of glutamate and other amino acids at the blood-brain barrier. *The Journal of nutrition*. 2000;130 (4):1016S-1022S.
221. Kau KS, Madayag A, Mantsch JR, Grier MD, Abdulhameed O, Baker DA. Blunted cystine–glutamate antiporter function in the nucleus accumbens promotes cocaine-induced drug seeking. *Neuroscience*. 2008;155 (2):530-7.
222. Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nature reviews neuroscience*. 2009;10 (8):561-72.
223. Moran MM, McFarland K, Melendez RI, Kalivas PW, Seamans JK. Cystine/glutamate exchange regulates metabotropic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *Journal of Neuroscience*. 2005;25 (27):6389-93.
224. Burdo J, Dargusch R, Schubert D. Distribution of the cystine/glutamate antiporter system x^c in the brain, kidney, and duodenum. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2006;54 (5):549-57.
225. Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *Journal of amino acids*. 2012;2012 (1):736837.

EKLER

EK-1. Sosyodemografik Veri Formu

Tarih:

1. Çocuğun adı – soyadı:
2. Cinsiyeti: Erkek () Kız ()
3. Doğum tarihi:
4. Adres:
5. İletişim numarası:
6. Boy: kilo: BMI:
7. Okul: Gitmiyor () Anaokulu () İlkokul () Ortaokul () Lise ()
8. Psikiyatrik hastalık : Var () Yok () Varsa belirtiniz:
9. Tıbbi hastalık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
10. Ameliyat öyküsü: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
11. Kafa travması: Var () Yok ()
12. Besin seçiciliği, özel beslenme alışkanlığı: Var () Yok () Varsa nedir:
13. Takviye edici ürün kullanımı (vitamin, hormon, prebiyotik, probiyotik vs): Var ()
Yok ()
Varsa belirtiniz:
14. Yoğun egzersiz programı: Var () Yok ()
15. Düzenli ilaç kullanımı: Var () Yok () Varsa nedir:
16. Sigara kullanımı: Var () Yok ()
17. Alkol/madde kullanımı: Var () Yok ()

Anne: Hayatta ()

Vefat ettiyse yılı-sebebi:

1. Anne yaşı:
2. Eğitim düzeyi: Okuryazar değil () Okuryazar () İlkokul () Ortaokul () Lise ()
Üniversite ()
3. Mesleği: Ev Hanımı () Çalışıyor ()
4. Psikiyatrik rahatsızlık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
5. Tıbbi hastalık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
6. Düzenli ilaç kullanımı: Var () Yok ()
7. Sigara kullanımı: Var () Yok () Alkol kullanımı: Var () Yok ()

Baba: Hayatta ()

Vefat ettiyse yılı-sebebi:

8. Baba Yaşı:
9. Eğitim Düzeyi: Okuryazar değil () Okuryazar () İlkokul () Ortaokul () Lise ()
Üniversite ()

10. Mesleği: Çalışmıyor () Çalışıyor ()
11. Psikiyatrik Rahatsızlık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
12. Tıbbi Hastalık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
13. Sigara kullanımı: Var () Yok () Alkol kullanımı: Var () Yok ()
14. Anne baba arasında akrabalık var mı: Var () Yok ()
15. Çocuğunuzun doğumu: Normal () Sezaryen ()
16. Doğum zamanı: Zamanında () erken doğum () geç doğum ()
17. Doğumda tıbbi sorun yaşandı mı?: Yok () Zor ya da Uzamış Doğum ()
Sunı Sancı () Makat Gelişi () Kordon dolanması () Diğer:
18. Çocuğunuz doğum sonrasında tıbbi bir sorun yaşadı mı? :Yok () Sarılık () Morarma ()
Kaka Yutma () Kuvöz Bakımı () Düşük doğum ağırlığı () Yeni doğan Enfeksiyonu ()
Solunum Yetmezliği () Havale () Diğer:
19. Gebelik durumu : planlı gebelik () plansız ama istenen gebelik () plansız istenmeyen gebelik ()
20. Gebelikte enfeksiyon : Var () Yok ()
21. Gebelikte ilaç kullanımı : Var () Yok ()
22. Gebelikte sigara / alkol kullanımı: Var () Yok ()
23. Gebelikte travma öyküsü : Var () Yok ()
24. Gebelikte düşük riski: Var () Yok ()
25. Tuvalet eğitim yaşı:
26. Aile Tipi: Çekirdek Aile () Geniş Aile () Anne- baba ayrı anne ile kalıyor () Anne- baba ayrı baba ile kalıyor () Ebeveynlerden biri vefat etmiş ()
27. Ailenin Gelir Düzeyi: Düşük () Orta () Yüksek ()
28. Ailede Psikiyatrik Hastalık öyküsü: Var () Yok () Varsa Tanıyı ve Tedaviyi Belirtin:
29. Ailede Tıbbi hastalık öyküsü : Var () Yok () Varsa Tanıyı ve Tedaviyi Belirtin:
30. Psikiyatrik Hastalığı Olan Çocuğunuz Var mı?: Var () Yok () Varsa Belirtin:
31. Çocuklarınızı, yaşlarını ve varsa hastalıklarını belirtiniz

EK-2. Yenilenmiş Çocuk ve Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (Ebeveyn Formu)

ÇADÖ-Y (Ebeveyn Formu)

Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)

Adı ve Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Eğitimi (sınıfı):

Aşağıda insanların kendini nasıl hissettiklerini tanımlayan ifadeler bulunmaktadır. Her ifadeyi dikkatlice okuyun ve sizin için doğru olana seçeneğe karar verin (" Asla doğru değil ise 0'ı, Bazen doğru ise 1'i, Sık Sık doğru ise 2'yi, Her Zaman doğru ise 3'ü işaretleyin).

		ASLA	BAZEN	SIK SIK	ZAMAN
1.	Çocuğum bazı konularda endişe/kaygı duyar	(0)	(1)	(2)	(3)
2.	Çocuğum kendisini üzgün veya boşlukta hisseder	(0)	(1)	(2)	(3)
3.	Çocuğumun bir sorunu olduğunda midesinde tuhaf bir his olur	(0)	(1)	(2)	(3)
4.	Çocuğum bir işte başarısız olduğunu veya işi iyi yapmadığını düşündüğü zaman endişelenir/kaygılanır	(0)	(1)	(2)	(3)
5.	Çocuğum evde yalnız kalmaktan korkar	(0)	(1)	(2)	(3)
6.	Çocuğum hiçbir şeyden eskisi kadar zevk almıyor	(0)	(1)	(2)	(3)
7.	Çocuğum sınava gireceği zaman korkar/ endişelenir	(0)	(1)	(2)	(3)
8.	Çocuğum birinin ona kızgın olduğunu düşündüğünde endişelenir	(0)	(1)	(2)	(3)
9.	Çocuğumu ailesinden uzakta olmak endişelendirir	(0)	(1)	(2)	(3)
10.	Çocuğumu aklındaki kötü ya da aptalca düşünceler veya görüntüler rahatsız eder	(0)	(1)	(2)	(3)
11.	Çocuğumun uyku sorunu var	(0)	(1)	(2)	(3)
12.	Çocuğum okulda başarısız olacağından korkar/ endişelenir	(0)	(1)	(2)	(3)
13.	Çocuğum aileden birinin başına çok kötü bir şey geleceğinden endişelenir	(0)	(1)	(2)	(3)
14.	Çocuğum hiçbir neden yokken aniden sanki nefes alamıyormuş gibi hisseder	(0)	(1)	(2)	(3)
15.	Çocuğumun iştah ile ilgili sorunları var	(0)	(1)	(2)	(3)
16.	Çocuğum yaptığı şeyleri tam veya doğru yapıp yapmadığını tekrar tekrar kontrol eder (lambaların kapatıldığından, kapının kilitlendiğinden emin olmak gibi)	(0)	(1)	(2)	(3)
17.	Çocuğum kendi başına uyuması gerektiğinde bundan korkar	(0)	(1)	(2)	(3)
18.	Çocuğum sabahları gergin veya endişeli hissettiğinden okula gitmek istemez	(0)	(1)	(2)	(3)

19.	Çocuğumun hiçbir şey için enerjisi yok	(0)	(1)	(2)	(3)
20.	Çocuğum aptalca görünmekten endişelenir	(0)	(1)	(2)	(3)
21.	Çocuğum kendisini çok yorgun hisseder	(0)	(1)	(2)	(3)
22.	Çocuğum başına kötü şeyler geleceğinden endişe eder	(0)	(1)	(2)	(3)
23.	Çocuğum kötü ve saçma düşünceleri kafasından atamıyor	(0)	(1)	(2)	(3)
24.	Çocuğum bir sorunu olduğunda kalbi çok hızlı atar	(0)	(1)	(2)	(3)
25.	Çocuğum rahat bir şekilde düşünemez	(0)	(1)	(2)	(3)
26.	Çocuğum hiçbir nedeni yokken aniden titreme ve ürperme hisseder	(0)	(1)	(2)	(3)
27.	Çocuğum başına kötü bir şey geleceğinden endişe eder	(0)	(1)	(2)	(3)
28.	Çocuğum bir sorunu olduğunda titrer	(0)	(1)	(2)	(3)
29.	Çocuğum kendisini değersiz hisseder	(0)	(1)	(2)	(3)
30.	Çocuğum yanlış yapmaktan kaygılanır/endişe eder	(0)	(1)	(2)	(3)
31.	Çocuğum kötü şeylerin olmasını engellemek için özel bazı düşünceleri (sayılar, kelimeler gibi) aklından geçirir	(0)	(1)	(2)	(3)
32.	Çocuğumu diğer insanların onun hakkında ne düşündükleri endişelendirir	(0)	(1)	(2)	(3)
33.	Çocuğum kalabalık yerlerde (alışveriş merkezi, sinema, otobüsler, yoğun oyun alanları gibi) bulunmaktan korkar	(0)	(1)	(2)	(3)
34.	Çocuğum hiçbir nedeni yokken birden yoğun korku duyar	(0)	(1)	(2)	(3)
35.	Çocuğum gelecek hakkında endişelenir	(0)	(1)	(2)	(3)
36.	Çocuğum hiçbir nedeni yokken aniden başı döner ve bayılacak gibi olur	(0)	(1)	(2)	(3)
37.	Çocuğum ölüm hakkında düşünür	(0)	(1)	(2)	(3)
38.	Çocuğumu sınıfın önünde konuşma yapmak korkutur	(0)	(1)	(2)	(3)
39.	Çocuğumun kalbi sebepsiz yere aniden çok hızlı çarpmaya başlar	(0)	(1)	(2)	(3)
40.	Çocuğum hareket etmek istemiyor gibi hisseder	(0)	(1)	(2)	(3)
41.	Çocuğum ortada korkulacak bir şey yokken aniden korkutucu bir his yaşamaktan endişe eder	(0)	(1)	(2)	(3)
42.	Çocuğum aynı şeyi tekrar tekrar yapmak zorunda hisseder (ellerini yıkamak, temizlik yapmak veya bir şeyleri belli bir sıraya koymak gibi)	(0)	(1)	(2)	(3)
43.	Çocuğum İnsanların önünde aptal durumuna düşmekten korkar	(0)	(1)	(2)	(3)
44.	Çocuğum kötü şeylerin olmasını engellemek için bazı şeyleri “tam olması gereken biçimde” yapmak zorunda hisseder	(0)	(1)	(2)	(3)
45.	Çocuğum geceleri yatağa gittiğinde endişelenir	(0)	(1)	(2)	(3)
46.	Çocuğum gece evden uzakta kalmaktan (başkasının evinde uyumak gibi) korkar	(0)	(1)	(2)	(3)
47.	Çocuğum kendisini huzursuz hisseder	(0)	(1)	(2)	(3)

EK-3. Yenilenmiş Çocuk ve Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (Çocuk Formu)

ÇADÖ-Y (Çocuk Formu)

Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)

Adı ve Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Eğitimi (sınıfı):

Aşağıda insanların kendini nasıl hissettiklerini tanımlayan ifadeler bulunmaktadır. Her ifadeyi dikkatlice okuyun ve sizin için doğru olana seçeneğe karar verin (" Asla doğru değil ise 0'ı, Bazen doğru ise 1'i, Sık Sık doğru ise 2'yi, Her Zaman doğru ise 3'ü işaretleyin).

		ASLA	BAZEN	SIK SIK	HER ZAMAN
1.	Bazı konularda endişe/kaygı duyarım	(0)	(1)	(2)	(3)
2.	Kendimi üzgün veya boşlukta hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
3.	Bir sorunum olduğunda midemde tuhaf bir his olur	(0)	(1)	(2)	(3)
4.	Bir işte başarısız olduğumu veya işi iyi yapmadığımı düşündüğüm zaman endişelenirim/kaygılanırım	(0)	(1)	(2)	(3)
5.	Evde yalnız kalmaktan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
6.	Hiçbir şeyden eskisi kadar zevk almıyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
7.	Sınava gireceğim zaman korkarım/ endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
8.	Birinin bana kızgın olduğunu düşündüğümde endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
9.	Ailemden uzakta olmak beni endişelendirir	(0)	(1)	(2)	(3)
10.	Aklımdaki kötü ya da aptalca düşünceler veya görüntüler beni rahatsız eder	(0)	(1)	(2)	(3)
11.	Uyku sorunum var	(0)	(1)	(2)	(3)
12.	Okulda başarısız olacağımdan korkarım/ endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
13.	Ailemden birinin başına çok kötü bir şey geleceğinden endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
14.	Hiçbir neden yokken aniden sanki nefes alamıyorum gibi hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
15.	İştahım ile ilgili sorunlarım var	(0)	(1)	(2)	(3)
16.	Yaptığım şeyleri tam veya doğru yapıp yapmadığımı tekrar tekrar kontrol ederim (lambaların kapatıldığından, kapının kilitlendiğinden emin olmak gibi)	(0)	(1)	(2)	(3)
17.	Kendi başıma uyumam gerekirse bundan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
18.	Sabahları gergin veya endişeli hissettiğimden okula gitmek istemem	(0)	(1)	(2)	(3)
19.	Hiçbir şey için enerjim yok	(0)	(1)	(2)	(3)
20.	Aptalca görüldüğümde endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
21.	Kendimi çok yorgun hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
22.	Başıma kötü şeyler geleceğinden endişe ederim	(0)	(1)	(2)	(3)
23.	Kötü ve saçma düşünceleri kafamdan atamıyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
24.	Bir sorunum olduğunda kalbim çok hızlı atar	(0)	(1)	(2)	(3)

25.	Rahat bir şekilde düşünemem	(0)	(1)	(2)	(3)
26.	Hiçbir nedeni yokken aniden titreme ve ürperme hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
27.	Başıma kötü bir şey geleceğinden endişe ediyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
28.	Bir sorunum olduğunda titrediğimi hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
29.	Kendimi değersiz hissediyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
30.	Yanlış yapmaktan kaygılanırım/endişe ederim	(0)	(1)	(2)	(3)
31.	Kötü şeylerin olmasını engellemek için özel bazı düşünceleri (sayılar, kelimeler gibi) aklımdan geçirmem gerekir	(0)	(1)	(2)	(3)
32.	Diğer insanların benim hakkında ne düşündükleri beni endişelendirir	(0)	(1)	(2)	(3)
33.	Kalabalık yerlerde (alışveriş merkezi, sinema, otobüsler, yoğun oyun alanları gibi) bulunmaktan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
34.	Hiçbir nedeni yokken birden yoğun korku duyarım	(0)	(1)	(2)	(3)
35.	Gelecek hakkında endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
36.	Hiçbir nedeni yokken aniden başım döner ve bayılacak gibi olurum	(0)	(1)	(2)	(3)
37.	Ölüm hakkında düşünürüm	(0)	(1)	(2)	(3)
38.	Sınıfımın önünde konuşma yapmak beni korkutur	(0)	(1)	(2)	(3)
39.	Kalbim sebepsiz yere aniden çok hızlı çarpmaya başlar	(0)	(1)	(2)	(3)
40.	Hareket etmek istemiyor gibi hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
41.	Ortada korkulacak bir şey yokken aniden korkutucu bir his yaşamaktan endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
42.	Aynı şeyi tekrar tekrar yapmak zorunda hissedirim (ellerimi yıkamak, temizlik yapmak veya bir şeyleri belli bir sıraya koymak gibi)	(0)	(1)	(2)	(3)
43.	İnsanların önünde aptal durumuna düşmekten korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
44.	Kötü şeylerin olmasını engellemek için bazı şeyleri “tam olması gereken biçimde” yapmak zorunda hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
45.	Geceleri yatağa gittiğimde endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
46.	Gece evden uzakta kalmaktan (başkasının evinde uyumak gibi) korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
47.	Kendimi huzursuz hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)

EK-4. Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği

YBOCS ÖLÇEĞİ

Tarih:

Şu andaki rahatsızlık düzeyinizi saptamak amacıyla oluşturulmuş olan aşağıdaki liste üzerinde son bir haftanızı düşünerek zihninize takılan takıntılar (obsesyon) ve tekrar tekrar yapmak zorunda hissettiğiniz zorlantılarınızı (kompülsiyon) puanlamanız istenmektedir. Puanlama yaparken her sorunun karşısındaki açıklamaları okuyarak size uygun gelen puanı takıntılar ve zorlantılar için ayrı ayrı altlarında yer alan boşluğa yazınız.

Takıntılar (obsesyon): Tekrar tekrar zihninize giren istenmeyen düşünceler, hayaller veya istekler. Siz istemeden gelirler ve sıklıkla sıkıntıya neden olurlar. Örneğin: bulaşma oldu mu, ... kir var mı? kapıyı açık bıraktım mı, zarar verebilir miyim?, farkında olmadan ... yapmış olabilir miyim?, hata yaptım mı?, eksiklik var mı? ... istedim mi? istiyor muyum?.

Zorlantılar (Kompülsiyon): Aşırı veya mantıksız bulmanıza rağmen yapmaktan kendinizi alamadığınız davranışlar. El yıkama, silme, kapıyı kontrol etme, musluğu kontrol, dönüp tekrar bakma, başkasına sorma, aynı düşünce veya istek akla gelmeden hareketi tekrar yapma veya belli sayıda bazı hareketleri tekrarlama veya zihinsel işlemler sayı sayma, dua etme, tersini söyleme, rahatlatıcı kelimeler tekrarlama, konuyu zihinde tekrar canlandırarak inceleme, konu üzerinde düşünerek analiz etme, soruya cevap bulmaya çalışma gibi.

Geçen Hafta Boyunca		Takıntı (Obsesyon)	Zorlantı (Kompülsiyon)
1.Zaman-- Ne kadar zaman bunlarla meşgul oldunuz (Gün/ saat)	0-Hiç 1-Hafif (günde toplam 1 saatten az)veya kısa sürelerle gelip gidiyor (günde 8 kereden az) 2-Orta (günde toplam 1-3 saat) veya sık sık gelen ama kısa süren (günde 8 kereden fazla ama günün büyük kısmı bunlar yok) 3-Ağır (günde toplam 3-8 saat) veya çok sık bir şekilde kısa süreli olarak gelip geçen (günde 8 kereden fazla ve günün büyük bölümünü bunlar işgal ediyor) 4-Çok ağır (günde 8 saatten fazla) veya neredeyse sürekli bir şekilde gelip giden (sayılamayacak kadar çok ve arada çok nadiren 1 saat ara veren)		
2.Engel-- Sosyal yaşantınızı ve işinizi ne kadar engellediğini derecelendirin	0-Hiç 1-Hafif Sosyal hayatı veya işi çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan bir etki 2-Orta Sosyal hayatı veya iş hayatını etkilediği kesin olarak gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir bir durumda olan bir etki 3-Ağır Sosyal hayatı veya iş verimini belirgin olarak olumsuz etkileyen bir durum 4-Çok ağır iş görmez bir durum		
3.Rahatsızlık-- Sizde ne kadar sıkıntıya neden oldu?	0-Hiç 1-Hafif <i>Obsesyonlar:</i> Ara sıra ve çok rahatsız edici değil.		

	<i>Kompülsiyonlar:</i> engellendiğinde çok az sıkıntı duyuyorum; kompülsif davranışı gerçekleştirirken çok az sıkıntı duyuyorum 2-Orta Obsesyonlar sık olarak çok rahatsızlık veriyor ancak halen baş edebiliyorum. <i>Kompülsiyonlar:</i> engellendiğinde sıkıntım artabilir ancak baş edebiliyorum; kompülsiyonu yaparken sıkıntı duyuyorum ancak baş edebiliyorum 3-Ağır Obsesyonlar Çok sık olarak çok rahatsızlık veriyor. <i>Kompülsiyonlar</i> Eğer kompülsiyonu yapmazsam veya engellenirse belirgin bir şekilde çok sıkıntı duyuyorum; kompülsiyonu yaparken belirgin şekilde çok sıkıntı duyuyorum 4-Çok ağır Obsesyonlar neredeyse sürekli ve beni iş göremez duruma getiren bir rahatsızlık veriyor. <i>Kompülsiyonlarımı</i> yapmazsam veya engellenirse çok şiddetli ve beni iş göremez duruma getiren bir sıkıntı duyuyorum; kompülsiyonu yaparken çok şiddetli ve beni iş göremez duruma getiren bir sıkıntı duyuyorum		
4. Direnme-- Direnebilmek için ne kadar çaba sarfediyorsunuz?	0- Her zaman direniyorum veya zaten o kadar az ki direnmeye gereksinim duymuyorum 1-Çoğu zaman direnmeye çalışıyorum 2-Direnme için bir miktar çabalıyorum 3-Hepsine teslim olmuş durumdayım; direnmiyorum ancak bu durumdan hoşnut değilim 4-Hiç direnmiyorum Tam ve gönüllü olarak boyun eğmiş durumdayım		
5.Kontrol-- Ne kadar kontrol edebildiğinizi derecelendirin - durdurabilme veya başka yöne çevirebilme düzeyiniz nedir?.	0- Tam olarak kontrol edebiliyorum 1-Büyük oranda kontrol edebiliyorum <i>Obsesyonu</i> genellikle bir miktar çaba ve dikkatle durdurabiliyorum veya unutabiliyorum. <i>Kompülsif</i> davranışı yapmak için baskı hissetmeme rağmen genellikle istemli olarak kontrol edebiliyorum 2-Orta derecede kontrol edebiliyorum. <i>Obsesyonu</i> bazen durdurabiliyorum veya unutabiliyorum. <i>Kompülsif</i> hareketleri yapmak için kuvvetli bir baskı var ancak güçlüklerle kontrol edebiliyorum 3-Az miktarda kontrol edebiliyorum. <i>Obsesyonu</i> durdurmada nadiren başarılı olabiliyorum veya sadece zorlukla dikkatimi başka şeylere yönltebiliyorum. <i>Kompülsiyonları</i> durdurmak için çok fazla çaba harcamam gerekiyor, engelleyemiyorum sadece zorlukla yapmayı geciktirebiliyorum 4-Kontrol edemiyorum. <i>Obsesyon</i> irademin dışında. Çok nadiren dikkatimi başka bir şeye verebildiğim oluyor. <i>Kompülsiyonları</i> sürekli yapıyorum yapmamak benim gücümü aşar, ancak anlık olarak geciktirebiliyorum		

EK-5. Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi

Aşağıdaki cümleleri dikkatle okuyunuz. Size uygunsa “DOĞRU”yu uygun değilse “YANLIŞ”ı daire içine alınız. Lütfen soruların hepsini cevaplandırınız.

DOĞRU YANLIŞ

1. Bana bir hastalık bulaşır korkusuyla herkesin kullandığı telefonları kullanmaktan kaçınırım.
2. Sık sık hoşla gitmeyen şeyler düşünür, onları zihnimden uzaklaştırmakta güçlük çekerim.
3. Dürüstlüğe herkesten çok önem veririm
4. İşleri zamanında bitiremediğim için çoğu kez geç kalırım.
5. Bir hayvana dokununca hastalık bulaşır diye kaygılanırım.
6. Sık sık havagazını, su musluklarını ve kapıları birkaç kez kontrol ederim.
7. Değişmez kurallarım vardır.
8. Aklıma takılan nahoş düşünceler hemen her gün beni rahatsız eder.
9. Kaza ile bir başkasına çarptığımda rahatsız olurum.
10. Her gün yaptığım basit günlük işlerden bile emin olamam.
11. Çocukken annem de babam da beni fazla sıkmazlardı.
12. Bazı şeyleri tekrar tekrar yaptığım için işimde geri kaldığım oluyor.
13. Çok fazla sabun kullanırım.
14. Bana göre bazı sayılar son derece uğursuzdur.
15. Mektupları postalamadan önce onları tekrar tekrar kontrol ederim.
16. Sabahları giyinmek için uzun zaman harcarım.
17. Temizliğe aşırı düşkünüm.
18. Ayrıntılara gereğinden fazla dikkat ederim.
19. Pis tuvaletlere giremem.
20. Esas sorunum bazı şeyleri tekrar tekrar kontrol etmemdir.
21. Mikrop kapmaktan ve hastalanmaktan korkar ve kaygılanırım.
22. Bazı şeyleri birden fazla kontrol ederim.
23. Günlük işlerimi belirli bir programa göre yaparım.

24. Paraya dokunduktan sonra ellerimi kirli hissedirim.
25. Alıştığım işi yaparken bile kaç kere yaptığımı sayırım.
26. Sabahları elimi yüzümü yıkamak çok zamanımı alır.
27. Çok miktarda mikrop öldürücü ilaç kullanırım.
28. Her gün bazı şeyleri tekrar tekrar kontrol etmek bana zaman kaybettirir.
29. Geceleri giyeceklerimi katlayıp asmak uzun zamanımı alır.
30. Dikkatle yaptığım bir işin bile tam doğru olup olmadığına emin olamam.
31. Kendimi toparlayamadığım için günler, haftalar, hatta aylarca hiçbir şeye el sürmediğim olur.
32. En büyük mücadelelerimi kendimle yaparım.
33. Çoğu zaman büyük bir hata ya da kötülük yaptığım duygusuna kapılırım.
34. Sık sık kendime bir şeyleri dert edinirim.
35. Önemsiz ufak şeylerde bile karar verip işe girişmeden önce durup düşünürüm.
36. Reklamlardaki ampuller gibi önemsiz şeyleri sayma alışkanlığım vardır.
37. Bazen önemsiz düşünceler aklıma takılır ve beni günlerce rahatsız eder.

Kontrol Etme Altölçeği

Temizlik Altölçeği

Yavaşlık Altölçeği

Kuşku Altölçeği

Ruminasyon Altölçeği