T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞU OLAN VE OLMAYAN OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI ÇOCUK VE ERGENLERDE TRİPTOFAN KİNÜRENİN YOLAĞININ, NEOPTERİN VE PROİNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KONTROL GRUBUYLA KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. ZEYNEP KÜBRA KURT

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. YASEMİN TAŞ TORUN

ANKARA
NİSAN 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞU OLAN VE OLMAYAN OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI ÇOCUK VE ERGENLERDE TRİPTOFAN KİNÜRENİN YOLAĞININ, NEOPTERİN VE PROİNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KONTROL GRUBUYLA KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. ZEYNEP KÜBRA KURT

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. YASEMİN TAŞ TORUN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2022-7651 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
NİSAN 2024

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Zeynep Kübra KURT
Baba Adı	Yaşar
Doğum Yeri/Tarihi	Manisa/30.10.1994
Diploma Tarihi / Diploma No	23/07/2018-13/2018/249791
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
İhtisas Süresi	**Yıl:** 4 **Ay:** 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞU OLAN VE OLMAYAN OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI ÇOCUK VE ERGENLERDE TRİPTOFAN/KİNÜRENİN YOLAĞININ, NEOPTERİN VE PROİNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KONTROL GRUBUYLA KARŞILAŞTIRILMASI

SINAV TARİHİ: 02.04.2024

JÜRİ KARARI: Dr. Zeynep Kübra Kurt tarafından yapılan tez çalışması 02.04.24 tarihinde gerçekleştirilen tez savunma sınavı sonucunda jürimiz tarafından "BAŞARILI" olarak değerlendirilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Esra Güney

ÜYE

Prof. Dr. Mehmet Ayhan CÖNGÖLOĞLU

ÜYE

Doç. Dr. Yasemin TAŞ TORUN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince kendisinden çok şey öğrendiğim, bu tezin danışmanlığını yapan ve üzerimde unutamayacağım emeği olan Doç. Dr. Yasemin Taş Torun hocama her zaman gösterdiği hoşgörü ve ilgi için; uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi, vizyonu, açık görüşlü ve kapsayıcı yaklaşımıyla örnek aldığım, onu tanıdığım ve onunla çalışabildiğim için kendimi çok şanslı hissettiğim Prof. Dr. Elvan İşeri hocama bana kattıkları için; uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden itibaren klinik bilgi ve tecrübelerini içtenlikle paylaşan, samimi tarzıyla bana çocuk psikiyatri alanını sevdiren, motivasyonunu ve cesaretini örnek aldığım Prof. Dr. Yasemen Işık hocama; her zaman beni destekleyen, bana güvendiğini hissettiren, çocuklara hassas yaklaşımını, mesleki disiplin ve iş ahlakını örnek aldığım Prof. Dr. Esra Güney hocama; zorlandığımda yardımını esirgemeyen, pratik çözüm önerileriyle birlikte söylediklerine kıymet verdiğim, bir abi yakınlığıyla birçok konuda önümü açan Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Özaslan'a; kısa süreli çalışma fırsatı bulduğum ve bu süre zarfında kendisinden çok şey öğrendiğim Dr. Öğr. Üyesi Dicle Büyüktaşkın Tunçtürk'e;

Prof. Dr. Rukiye Filiz Karadağ ve Prof. Dr. Selçuk Aslan başta olmak üzere tüm Erişkin Psikiyatri ve Çocuk Nöroloji Anabilim dalı hocalarına ve asistanlarına; laboratuvar çalışmalarında bize yardımcı olan Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Kübranur Ünal'a ve tez sürecinde birlikte bolca vakit geçirdiğim arkadaşım Dr. Leyla Ibrahimkhanlı'ya;

Asistanlık sürecinin başından itibaren birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, tıpta uzmanlık eğitimini birlikte geçirdiğimiz, birlikte öğrendiğimiz,

zorlukları birlikte aştığımız, bu tezin verilerinin toplanmasında da çok büyük katkıları olan, her birinin yeri bende ayrı tüm asistan arkadaşlarım başta olmak üzere Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalının çok değerli psikologlarına, sosyal hizmet uzmanına, sekreterlerine ve personellerine;

Çok sevdiğim canım dostlarım Dr. Yağnur Uzun'a ve Dr. Dilara Kunu'ya varlıkları ve destekleri için;

Sonsuz sevgi ve özveriyle beni büyüten, bugünlere getiren, bana her zaman iyiliği ve doğruluğu öğütleyen, varlıklarından gurur duyduğum, ömrüm boyunca haklarını ödeyemeyeceğim, fedakarlığı ve sabrıyla örnek canım annem Havva Çevik ve öz disiplini ve yardımseverliğiyle örnek canım babam Yaşar Çevik'e; zor zamanlarımda destekçilerim olan ve hayatım boyunca her zaman iyi ki varlar dediğim, bana hem kardeş hem en yakın arkadaş olan canım kız kardeşim Dr. Sümeyye Çevik Keskin ve kilometrelerce uzakta olmasına rağmen her zaman yanımda ve kalbimde hissettiğim canım erkek kardeşim Yücel Burak Çevik'e; değerini bugünlerde daha çok anladığım babaannem Zeynep Çevik başta olmak üzere tüm geniş aileme ve akrabalarıma;

Bana hem ruh eşi hem dost hem sevgili hem de her şey olan, bu zor süreçte beni anlayışla karşılayan, tüm destekleri için kendisine minnettar olduğum yol arkadaşım, canımdan öte eşim Dr. Kazım Kurt'a;

Tez çalışmama katılmayı kabul eden ve bana çok şey öğreten tüm çocuklara ve ailelerine; İÇTENLİKLE TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
KISALTMALAR DİZİNİ ii
İÇİNDEKİLER iv
TEŞEKKÜR ii
TABLOLAR DİZİNİ ix
ŞEKİLLER DİZİNİ x
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 6
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk 6
2.1.1. Tanım 6
2.1.2. Epidemiyoloji 6
2.1.3. Etiyoloji 7
2.1.3.1. Genetik faktörler 8
2.1.3.2. Mizaçsal faktörler 8
2.1.3.3. Ailesel faktörler 8
2.1.3.4. Nörobiyolojik ve nöroanatomik faktörler 9
2.1.3.5. Nörokimyasal faktörler 10
2.1.3.6. Çevresel faktörler 12
2.1.3.7. İmmünolojik faktörler ve nöroinflamasyon 13
2.1.3.8. Psikodinamik teoriler 16
2.1.3.9. Bilişsel faktörler 16
2.1.3.10. Davranışsal faktörler 17
2.1.4. Klinik özellikler 17
2.1.5. Tanı ölçütleri ve sınıflama 21
2.1.6. Komorbidite 22
2.1.7. Tedavi 24
2.1.8. Gidiş ve sonlanım 27
2.2. Major Depresif Bozukluk 27
2.3. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Major Depresif Bozukluk Birlikteliği 30

2.4. Triptofan Kinürenin Yolağı **32**
2.4.1. Beyindeki triptofan kinürenin yolağı **38**
2.4.2. Periferik ve santral triptofan kinürenin yolağı ilişkisi **39**
2.4.3. Triptofan kinürenin yolağı ve inflamasyon **42**
2.4.4. Triptofan kinürenin yolağı ve psikiyatrik bozukluklar **45**
2.4.4.1. Triptofan kinürenin yolağı ve major depresif bozukluk **47**
2.4.4.2. Triptofan kinürenin yolağı ve obsesif kompulsif bozukluk **49**
2.5. Proinflamatuar Sitokinler, İnflamatuar Parametreler ve Nöroinflamasyon **50**
2.5.1. Proinflamatuar sitokinler **50**
2.5.2. C-reaktif protein (CRP) **52**
2.5.3. Neopterin **53**
2.5.4. Çinko **54**
2.5.5. Nöroinflamasyon **54**
3. GEREÇ VE YÖNTEM **56**
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı **56**
3.2. Araştırmanın Deseni **56**
3.3. Araştırmanın Örneklemi **56**
3.3.1. Vaka grubunun (OKB ve OKB+MDB) çalışmaya dahil edilme kriterleri **57**
3.3.2. Vaka grubunun (OKB ve OKB+MDB) çalışmadan dışlanma kriterleri **58**
3.3.3. Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri **59**
3.3.4. Kontrol grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri **59**
3.4. Veri Toplama Araçları **61**
3.4.1. Sosyodemografik ve klinik veri formu **61**
3.4.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) **61**
3.4.3. Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y) **62**
3.4.4. Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) **63**

3.4.5. Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) 64
3.5. Uygulama 64
3.6. Biyokimyasal Analizler 66
3.7. Triptofan Kinürenin Yolağına İlişkin Oranların Hesaplanması 69
3.8. İstatistiksel Analiz 70
3.9. Etik Kurul Onayı ve Araştırmanın Bütçesi 71
4. BULGULAR 72
5. TARTIŞMA 98
5.1. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi 98
5.2. Triptofan Kinürenin Yolağına İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi 102
5.3. İnflamatuar Parametrelere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi 113
5.4. İnflamatuar Parametreler ile Triptofan Kinürenin Yolağı İlişkisinin Değerlendirilmesi 118
5.5. Çalışmamızın Güçlü Yanları, Kısıtlılıkları ve Gelecek Çalışmalar için Öneriler 123
6. SONUÇLAR 127
7. KAYNAKLAR 133
8. ÖZET 158
9. SUMMARY 160
10. EKLER 162
Ek-1 Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu 162
Ek-2 Etik Kurul Onay Formu 164
Ek-3 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formları 166
11. ÖZGEÇMİŞ 172

KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT: Serotonin

AAB: Ayrılık anksiyetesi bozukluğu

BMI: Vücut kitle indeksi

CANS: Çocukluk çağı akut nöropsikiyatrik sendrom

COVID-19: Yeni Koronavirüs Hastalığı

CRP: C-reaktif protein

ÇADÖ-Y: Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlaması

ÇY-BOKÖ: Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği

DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

GABA: Gama aminobütirik asit

IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

KAT: Kinürenin aminotransferaz

KBB: Kan beyin bariyeri

KMO: Kinürenin monooksijenaz

KYN: Kinürenin

KYNA: Kinürenik asit

KSTK: Kortiko-striato-talomo-kortikal

LNAA: Büyük nötral aminoasit

LPS: Bakteri lipopolisakkaritleri

MDB: Major depresif bozukluk

MOKSL: Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi

NMDA: N-metil-D-aspartat

OKB: Obsesif kompulsif bozukluk

OSB: Otizm spektrum bozukluğu

QUIN: Kinolinik asit

PANDAS: Pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk

PANS: Pediatrik akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendrom

ROS: Reaktif oksijen türleri

SAB: Sosyal anksiyete bozukluğu

SSGİ: Selektif serotonin geri alım inhibitörü

SSS: Santral sinir sistemi

TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz

TKY: Triptofan kinürenin yolağı

TNF: Tümör nekroz faktörü

TRP: Triptofan

TWEAK: Tümör nekroz faktörü ile ilişkili zayıf apoptoz indükleyici

YAB: Yaygın anksiyete bozukluğu

Zn: Çinko

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. DSM-5-TR Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanı Kriterleri (43) 21

Tablo 2. ELISA Kitlerinin Özellikleri 69

Tablo 3. Gruplar Arasında Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması 72

Tablo 4. Gruplar Arasında Ebeveyn Özelliklerinin Karşılaştırılması 73

Tablo 5. Gruplar Arasında Aile Özelliklerinin Karşılaştırılması 74

Tablo 6. Gruplar Arasında ÇADÖ-Y Skorlarının Dağılımı 77

Tablo 7. OKB ve OKB+MDB Hasta Gruplarında ÇY-BOKÖ Obsesyon ve Kompulsiyon Tarama Listesi Verilerinin Dağılımı 79

Tablo 8. OKB ve OKB+MDB Hasta Gruplarında ÇY-BOKÖ profili 80

Tablo 9. OKB ve OKB+MDB Hasta Gruplarında MOKSL Skorlarının Dağılımı 81

Tablo 10. Kontrol Grubu ve Tüm OKB'li Hastalar Arasında Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması 82

Tablo 11. Gruplar Arasında Biyokimyasal Parametrelerin Dağılımı 86

Tablo 12. OKB Hasta Grubunda Hastalık Süresi, ÇY-BOKÖ, MOKSL ile Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisi 90

Tablo 13. OKB+MDB Hasta Grubunda Hastalık Süresi, ÇADÖ-Y, ÇY-BOKÖ, MOKSL Skorları ile Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisi 92

Tablo 14. OKB Hasta Grubunda İnflamatuar Parametreler ile Triptofan Kinürenin Yolağı Parametrelerinin İlişkisi 94

Tablo 15. OKB+MDB Hasta Grubunda İnflamatuar Parametreler ile Triptofan Kinürenin Yolağı Parametrelerinin İlişkisi 97

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Triptofan Kinürenin Yolağı **37**

Şekil 2. Triptofan Kinürenin Yolağı Metabolitlerinin Serum Düzeylerinin Grafik Gösterimi **87**

Şekil 3. Triptofan Kinürenin Yolağına İlişkin Oranların Grafik Gösterimi **88**

Şekil 4. İnflamatuar Parametrelerin Serum Düzeylerinin Grafik Gösterimi **89**

1. GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), tekrarlayıcı ve istenmeyen girici düşünceler, imgeler ve dürtüler (obsesyonlar) ve/veya tekrarlayıcı davranışlar veya zihinsel eylemler (kompulsiyonlar) ile karakterize bir psikiyatrik bozukluktur (1). OKB, vakaların yaklaşık yarısında 18 yaşından önce başlamaktadır (pediatrik veya erken başlangıçlı OKB) (2, 3). Çocuk ve ergenlerde OKB gelişimi sekteye uğratabilir ve tedavi edilmediğinde sosyal, akademik ve mesleki işlevsellik alanlarında yaygın bozulmaya neden olabilir (4). Yüksek oranda komorbidite eşlik etmesi OKB'nin ayırt edici bir özelliğidir (5). Major depresif bozukluk (MDB) hem erişkin hem de çocuk-ergen OKB vakalarında en sık saptanan eş tanılardandır ve MDB ile OKB'nin yaşam boyu birlikteliği %40 gibi yüksek oranlardadır (6, 7). Depresyon genellikle daha şiddetli OKB belirtileri ve işlevsellikte daha fazla bozulmayla ilişkilidir (8, 9) ve OKB'nin klasik tedavilere verdiği yanıtı bozabilir (10). OKB ve MDB'nin etiyoloji ve tedavisinde benzerlikler mevcuttur. Depresyonun OKB'ye sekonder mi geliştiği yoksa bu bozuklukların ortak bir genetik etiyolojiyi mi paylaştığı kesin olarak bilinmemektedir (11). Çocuk ve ergenlerde OKB'de MDB komorbiditesini araştıran çalışmalar kısıtlıdır.

OKB etiyopatogenezi hala belirsizliğini korumaktadır (12). Bununla birlikte, kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) devre içindeki hiposerotonerjik ve hiperglutamaterjik nörotransmisyonun OKB patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (13). Ayrıca PANDAS (pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk) ve PANS (pediatrik akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendrom) vakaları; anti-bazal ganglion antikorlarının yüksekliği; çelişkili sonuçlara rağmen OKB

hastalarında İnterlökin-1 Beta (IL-1β), İnterlökin-6 (IL-6) ve Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF-α) gibi proinflamatuar sitokin düzeylerinin yüksekliği; otoimmün hastalıklarda OKB sıklığının ve OKB'de otoimmün hastalık sıklığının artması gibi bulgular pediatrik OKB patogenezinde en azından belirli OKB vakaları için immün anormalliklerin olası bir rolünü ortaya koymaktadır (14, 15). Aynı şekilde uzun yıllardır MDB patogenezinde de inflamatuar değişiklikler suçlanmaktadır (16). Psikiyatrik bozukluklarda sıkça çalışılan proinflamatuar sitokinler grubunda IL-1β, IL-6, TNF-α ve IFN-γ yer alır (17). Tümör nekroz faktörü (TNF) ile ilişkili zayıf apoptoz indükleyici (TWEAK) de proinflamatuar bir sitokindir ve psikiyatrik hastalıklarda son yıllarda çalışılan biyobelirteçlerdendir (18). T-lenfositler tarafından üretilen IFN-γ ile uyarılan aktive monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerce üretilen neopterin ise hücresel immün yanıtın hassas ve güvenilir bir göstergesidir (19). İnflamatuar parametrelerden C-reaktif protein (CRP) pozitif akut faz reaktanı (20) iken çinko antiinflamatuar özellikte negatif akut faz reaktanıdır (21).

Yarım yüzyıldan fazla bir süredir triptofan kinürenin yolağı (TKY), immün disregülasyon ve inflamasyon ile psikiyatrik patoloji ve semptomatoloji arasında bir bağlantı olarak önerilmektedir (22, 23). Serotonin öncülü esansiyel aminoasit triptofanın (TRP) yaklaşık %95'i TKY ile metabolize edilir. TRP, TKY ile proinflamatuar/antiinflamatuar, oksidan/antioksidan, nörotoksik/nöroprotektif özellikte çok çeşitli biyoaktif metabolitlere dönüştürülür (24). TRP metabolizasyonu sırasında ilk adım, TRP'nin kinürenine (KYN) dönüşümüdür. Bu reaksiyonu, hız kısıtlayıcı enzimler olan triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) ve indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) katalizler (25). KYN/TRP oranı, TDO/IDO enzim aktivitelerinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (26). TDO genellikle stres yanıtı olarak

kortizol ile aktive olurken; IDO astrosit, mikroglia, makrofaj gibi hücrelerde IFN-γ, TNF-α, IL-6 gibi proinflamatuar sitokinler tarafından indüklenir (27). TKY'nin 2 ana dalı bulunmaktadır. Birincisi kinüreninden (KYN) kinürenik asit (KYNA) oluşturan kinürenin aminotransferaz (KAT) yolu, ikincisi KYN'den kinolinik asit (QUIN) oluşturan kinürenin monooksijenaz (KMO) yoludur (28) (Şekil 1). KYNA/KYN oranı KAT aktivitesini yansıtırken, QUIN/KYN oranı KMO aktivitesini yansıtır (29). KYNA, glutamatın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine antagonist etki gösteren nöroprotektif bir metabolit iken QUIN, NMDA reseptör agonisti nörotoksik bir metabolittir (27). KYNA/QUIN nöroprotektif, QUIN/KYNA nörotoksik bir gösterge olarak kabul edilir (30, 31). Psikiyatrik bozukluklarda TKY aktivasyonun rolü triptofan tükenmesi ve azalan serotonin sentezi veya nöroaktif kinürenin metabolitlerinin artan seviyeleri bağlamında düşünülebilir (32).TKY, doğrudan ve dolaylı olarak birçok nörotransmitteri düzenler (33). KMO inflamasyonla indüklenirken KAT indüklenmez (34). İnflamasyonun mediatörleri olan proinflamatuar sitokinlerin salınımı, TKY aracılığıyla TRP'nin parçalanmasını artırarak ve QUIN'i artırırken KYNA'yı azaltarak OKB ve MDB patogenezinde rol oynayan hiposerotonerjik ve eksitotoksik hiperglutamaterjik bir duruma neden olabilir (27, 35, 36). MDB ile TKY ilişkisi çok sayıda çalışmada incelenmişken (25, 37, 38); OKB'de yalnızca bir erişkin çalışmasında değerlendirilmiştir (39).

Çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozukluklarda TKY'yi inceleyen çalışmalar erişkinlere göre kısıtlı olmakla birlikte çocuk ve ergenlerde depresyon (40), bipolar bozukluk (23), otizm spektrum bozukluğu (OSB) (41) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) (42) gibi patofizyolojisinde nöroinflamasyonun gösterildiği psikiyatrik bozukluklarda TKY'yi inceleyen çalışmalar olmasına rağmen

pediatrik OKB'de bu yolağın incelendiği çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, yalnızca OKB tanısı alan ve OKB ile birlikte MDB ek tanısı alan (OKB+MDB) çocuk ve ergenlerde serum TKY metabolitlerinin ve inflamatuar parametrelerin sağlıklı kontrollerden farklı olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. TKY'nin ve inflamatuar parametrelerin pediatrik OKB'nin etiyolojisine ve klinik gidişine olası etkisinin araştırılması hedeflenmektedir. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla çocuk ve ergenlerde OKB ile TKY arasındaki olası ilişkinin ve MDB komorbiditesinin bu ilişkiye etkisinin incelendiği ilk araştırmadır. Çalışmadan elde edilecek veriler ışığında pediatrik OKB'nin etiyopatogenezinin daha iyi anlaşılması ve OKB'de yeni tedavi seçenekleri yönünden literatüre katkı sağlanması hedeflenmektedir.

Çalışmamızın ana amacı:

Bu çalışmanın ana amacı, herhangi bir farmakolojik tedavi almayan 8-18 yaş arası OKB ve OKB+MDB tanılı çocuk ve ergenler ile sağlıklı kontrol grubu arasında TKY metabolitleri olan serum TRP, KYN, KYNA, QUIN düzeylerinin ve TKY'ye ilişkin KYN/TRP (IDO/TDO aktivitesi), KYNA/KYN (KAT aktivitesi), QUIN/KYN (KMO aktivitesi), KYNA/QUIN (nöroprotektif gösterge), QUIN/KYNA (nörotoksik gösterge) oranlarının karşılaştırılmasıdır. Ayrıca gruplar arasında bu yolak ile ilişkisi olduğu düşünülen proinflamatuar sitokinlerden IFN-γ, IL-6, TNF-α, TWEAK düzeylerinin ve diğer inflamatuar parametrelerden CRP, neopterin ve çinko düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. OKB grubu ve OKB+MDB grubunun kontrol grubundan biyokimyasal parametreler açısından farklılıklarına odaklanıldığı gibi OKB ve OKB+MDB grubunun klinik özellikler ve biyokimyasal parametreler açısından birbirinden farklılıklarına da odaklanılmıştır.

Çalışmamızın ikincil amacı:

Bu çalışmanın ikincil amaçları; OKB ve OKB+MDB tanılı çocuk ve ergenlerde TKY metabolitlerinin ve inflamatuar parametrelerin (IFN-γ, IL-6, TNF-α, TWEAK, CRP, neopterin, çinko) serum düzeyleri ve TKY'deki oranlar ile hastalık süresi ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesidir. Ayrıca OKB ve OKB+MDB grubunda inflamatuar parametreler ile TKY arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

Çalışmamızın hipotezleri:

1. OKB ve OKB+MDB grubu arasında klinik özellikler ve OKB şiddeti açısından fark yoktur.
2. OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu arasında serum TRP, KYN, KYNA, QUIN düzeyleri ve KYN/TRP, KYNA/KYN, QUIN/KYN, KYNA/QUIN ve QUIN/KYNA oranları açısından fark yoktur.
3. OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu arasında IFN-γ, IL-6, TNF-α, TWEAK, CRP, neopterin ve çinko düzeyleri açısından fark yoktur.
4. Serum TRP, KYN, KYNA, QUIN, IFN-γ, IL-6, TNF-α, TWEAK, CRP, neopterin, çinko düzeyleri ve KYN/TRP, KYNA/KYN, QUIN/KYN, KYNA/QUIN, QUIN/KYNA oranları OKB grubunda hastalık süresi ve OKB şiddeti ile; OKB+MDB grubunda hastalık süresi, OKB ve depresyon şiddeti ile korele değildir.
5. OKB ve OKB+MDB grubunda inflamatuar parametrelerin düzeyleri ile TKY metabolit düzeyleri ve TKY'ye ilişkin oranlar korele değildir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.1.1. Tanım

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB); obsesyon (takıntı) adı verilen çoğu kişide belirgin bir sıkıntı veya kaygıya neden olan, tekrarlayıcı, ısrarcı ve istenmeyen girici (intruzif) düşünceler, dürtüler ve imgeler ve/veya kompulsiyon (zorlantı) adı verilen obsesyona tepki olarak gelişen ya da katı bir şekilde uygulanması gereken kurallara göre yapmak zorunda hissedilen tekrarlayıcı davranışlar veya zihinsel eylemler ile karakterize bir psikiyatrik bozukluktur (43). OKB, vakaların yaklaşık yarısında çocukluk veya ergenlik döneminde başlamaktadır (2). 18 yaşından önce başlayan OKB, pediatrik veya erken başlangıçlı OKB olarak adlandırılır (3). Pediatrik OKB genellikle erişkin OKB'den farklı bir klinik tabloya, etiyolojiye ve hastalık seyrine sahip olduğundan; pediatrik OKB'nin ayrı bir gelişimsel alt tipi temsil ettiği varsayılmaktadır (3, 4).

2.1.2. Epidemiyoloji

Çocukluk döneminde OKB prevalansı %0.25 ile %3 arasında belirtilmektedir (44). Danimarka'da yapılan popülasyon temelli bir araştırmada ise %0.84 olarak bildirilmiştir (45). Ülkemizde yakın zamanda işlevsellikte bozulmanın olmadığı çocukluk çağı OKB prevalansı %1.48; işlevsellikte bozulmanın olduğu çocukluk çağı OKB prevalansı %0.4 olarak rapor edilmiştir (46). Erişkinlerde ise OKB prevalansının %1-3 olduğu tahmin edilmektedir (43, 47). Çocuklukta erkekler kızlara

göre daha sık etkilenmesine rağmen, erişkinlikte kadınlar erkeklere göre biraz daha yüksek oranda etkilenir (43). Danimarka'da yapılan araştırmada OKB'li gençlerde genel olarak yetişkin grupları ile benzer şekilde OKB tanısı kadınlarda erkeklere göre daha sık olarak bildirilmiştir (45). OKB insidansı bimodal bir dağılım göstermekte olup ilk insidans piki ergenlik öncesi dönemde 9-10 yaşlarında (± 2.5) ve ikincisi geç ergenlik/erken yetişkinlik döneminde 20-24 yaşlarında ortaya çıkmaktadır (3). Erkeklerde başlangıç yaşı (7-10 yaş) genel olarak kızlara (11-13 yaş) göre daha erken olup yaklaşık %25'inde 10 yaşından önce başlamaktadır (43, 48). OKB, en erken 2-3 yaşlarındaki çocuklarda tanımlanmış (49) olsa bile genellikle 6 yaş öncesi başlangıç nadirdir (3).

2.1.3. Etiyoloji

Obsesif kompulsif bozukluğun etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Etiyolojisinde birbiriyle bağlantılı genetik, ailesel, çevresel, immünolojik, nörobiyolojik, nöroanatomik, nörokimyasal, bilişsel ve davranışsal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda, birden fazla genetik risk faktörünün hücresel fonksiyonda veya nörotransmitter sinyalizasyonunda değişikliklere yol açtığı ve bu moleküler ve hücresel değişikliklerin fronto-striatal-talamik devreyi bozarak OKB'ye neden olabileceği bildirilmektedir (48).

2.1.3.1. Genetik faktörler

İkiz ve aile çalışmaları, OKB'de genetik faktörlerin kritik bir rol oynadığına dair kanıtlar sağlar (48). Güncel genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), çoğu psikiyatrik bozukluk gibi OKB'nin de poligenik bir hastalık olduğu fikrini desteklemektedir (50). Kopya sayısı varyantlarının (CNV) pediatrik OKB'de etiyolojik mekanizmanın bir parçası olabileceği öne sürülmüştür (51). Serotonerjik (örn. HTR2C (52), SLC6A4 (53)), glutamaterjik (örn. SLC1A1 (54)) ve dopaminerjik (örn. SLC6A3, DRD3 (55)) sinyalizasyonda rol oynayan genler OKB ile ilişkilendirilmiştir. Monozigotik ikizlerde kaydedilen konkordans oranı 0,57 iken dizigotik ikizlerde 0,22'dir (43). Genetik çalışmalar OKB etiyolojisinde genetik olmayan faktörlerin de önemli olduğunu göstermektedir (56).

2.1.3.2. Mizaçsal faktörler

Çocuklukta daha fazla içselleştirme belirtileri; olumsuz duygular yaşamaya daha eğilimli olmayı tanımlayan daha yüksek nörotisizm/negatif emosyonalite ve davranışsal inhibisyon olası mizaç ilişkili risk faktörleridir (43).

2.1.3.3. Ailesel faktörler

Pediatrik OKB sıklıkla çocuğun tüm ailesini etkiler ve ailede bozukluğa verilen tepkiler hastalığın seyrinde önemli bir rol oynar (44). Aile uyumu (family accomodation) terimi obsesif-kompulsif semptomlarla ilgili kompulsiyonlara doğrudan katılmak, çocuğa bir ritüeli gerçekleştirirken yardım etmek veya çocuğun

obsesyon ve kompulsiyonlarını tetikleyebilecek tetikleyicilerden kaçınmasına yardımcı olmak gibi aile tepkilerini ifade etmek için kullanılır (57). Aile uyumu anında rahatlama sağlayarak istenmeden de olsa obsesyon ve kompulsiyon döngüsünü güçlendirir (3). Ayrıca ailede görülen OKB ile ilişkili davranışların çocuklar tarafından öğrenilmesi ve rol model alınması, yatkın bir çocukta OKB gelişmesinde ve OKB'nin süreğenleşmesinde etkili olabilir (58).

2.1.3.4. Nörobiyolojik ve nöroanatomik faktörler

OKB yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında en çok prefrontal korteksten kaynaklanan, striatum (kaudat ve putamen), pallidum ve talamusa bağlanan ve daha sonra kortikal alanlara geri dönen kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) devrelerdeki anormal bulgularla ilişkilendirilmiştir (3). KSTK'de işlev bozukluğu, amaç odaklı ve alışkanlık bazlı davranış kontrolünde bozulmalara yol açabilir (59). KSTK devre içinde anterior singulat korteks (ACC), orbitofrontal korteks (OFC), bazal ganglionlar ve talamus yer alır (60). Çocuk ve erişkinlerde OKB'de özellikle OFC ve ACC'yi içeren belirli KSTK devrelerinin işlevsiz ve hiperaktif olduğu gösterilmiştir (61). ENIGMA çalışmasında çocuklarda talamus ve pallidum hacimlerinde erişkin çalışmalarında görülmeyen asimetriler rapor edilmiştir (62). Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında olası OKB vakalarında toplam beyin hacminde önemli bir azalma ve talamik hacimde önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (63). Meta-analizlerde OKB'li hastalarda kontrollere göre dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, dorsomedial prefrontal korteks ve anterior

singulat kortekste gri madde yoğunluğunun azaldığı; putamen, kaudat ve anterior prefrontal kortekste gri madde yoğunluğunun daha fazla olduğu bulunmuştur (64).

2.1.3.5. Nörokimyasal faktörler

OKB'yi nörokimyasal düzeyde açıklamayı amaçlayan çeşitli hipotezler önerilmiştir. En bilineni serotonin hipotezidir (65). OKB'nin patofizyolojisinde serotoninin rolünü destekleyen kanıtların çoğu, serotonin sistemi üzerinde etkili olan ilaçların (SSGİ, klomipramin gibi) terapötik etkilerine dayanmaktadır (66). SSGİ'lerin OKB semptomlarını nasıl iyileştirdiği kesin olarak anlaşılmamakla birlikte orbitofrontal striatal fonksiyonu modüle ederek OKB semptomatolojisini iyileştirebileceği düşünülmektedir (67). Serotonin, santral sinir sisteminde önemli bir monoamin nörotransmitterdir. Primer olarak orta beyin raphe çekirdeklerinde üretilir ve çeşitli kortikal ve subkortikal beyin bölgelerine projekte olur. Duygudurum, davranış, yeme alışkanlıkları, biliş, uyku, üreme ve motor işlevler dahil olmak üzere çok çeşitli işlevler için gereklidir (68). OKB'li ergen ve yetişkinlerde ve bunların etkilenmemiş ebeveynlerinde periferik serotonerjik değişiklikler rapor edilmiştir (69). OKB'deki serotonerjik işlev bozukluğu modellerinin ışığında ayrıca serotonin sistemi genlerinin OKB patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (67). Bugüne kadarki bulgular karışık olsa da serotonin transporter 5-HTTLPR ve HTR2A polimorfizmi en tutarlı şekilde OKB ile ilişkili bulunmuştur (68). Akut triptofan tükenmesi (ATD), sinaptik 5-HT'yi geçici olarak azaltan, böylece 5-HT'nin duygudurum ve davranıştaki rolünün araştırılmasına olanak tanıyan deneysel bir prosedürdür. Plazma triptofanındaki azalmanın beyinde 5-HT tükenmesine yol açtığı

önermesine dayanmaktadır. ATD, çeşitli bozuklukların serotonerjik mekanizmalarını araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. OKB'de ATD etkisini inceleyen bir çalışmanın bulguları OKB patogenezinde serotoninin rolünü desteklemiştir (70).

Dopamin aktivitesini modüle eden antipsikotik ilaçların SSGİ'lere dirençli birçok vakada OKB semptomlarını iyileştirebilmesi (SSGİ'lerle birlikte) OKB patofizyolojisinde dopaminin rol oynadığını düşündürmektedir (66, 67). Bu, OKB'de subkortikal bölgelerde dopamin konsantrasyonlarının arttığını ortaya koyan görüntüleme çalışmaları ile tutarlıdır (71). Kortikal dopamin ise OKB'de farklı bir rol oynayabilir. Katekol-O-metil-transferaz (COMT) inhibitörü olan tolkaponun kullanıldığı bir araştırmada kortikal dopamin artışının OKB semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (72).

Serotonin ve dopamin dışında OKB patolojisinde rol oynayan bir başka nörotransmiter, KSTK döngüleri içindeki ana uyarıcı nörotransmitter olan glutamattır (67). OKB hastalarında MR spektroskopi çalışmalarında orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks ve striatumda artan glutamat düzeylerine ilişkin kanıtlar bulunmuştur (73). OKB hastalarının beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek glutamat seviyeleri tespit edilmiştir (74). Pediatrik vakalarda OKB'nin patofizyolojisinde yer alan serotonerjik ve glutamaterjik yolaklara ilişkin genlerdeki polimorfizmler ile anterior singulat korteksteki inositol, glutamat, glutamin ve kolin konsantrasyonları arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Bu bulgu OKB etiyopatogenezinde serotonin ve glutamat yolakları arasındaki etkileşimin bir göstergesi olarak yorumlanmıştır (75).

MR spektroskopi çalışmalarında OKB'de anterior singulat korteks dahil prefrontal kortikal bölgelerde santral sinir sistemindeki ana inhibitör nörotransmitter olan GABA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (76). Bazı araştırmacılar monoaminler, glutamat ve GABA dışında OKB etiyopatogenezinde oksitosinin de rol oynayabileceğini ileri sürmektedir (77, 78).

İnsanlarda en önemli stres hormonu olan kortizolün salgılanması hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aks tarafından düzenlenir. Stres yanıtının ve buna bağlı olarak artan kortizol düzeylerinin OKB'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür, ancak altta yatan mekanizmalar hala bilinmemektedir. OKB hastalarında kortizol düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu rapor edilmiştir. Yapılan araştırmalarda stresin yalnızca OKB semptomlarının başlangıcından önce gelmediği aynı zamanda OKB semptomlarını şiddetlendirebileceği de gösterilmiştir (78).

2.1.3.6. Çevresel faktörler

Olumsuz perinatal olaylar, erken doğum, perinatal travma, gebelik sırasında annenin tütün kullanımı, çocuklukta fiziksel/cinsel istismar ve diğer stresli veya travmatik olaylar gibi çevresel faktörler OKB riskini artırabilir. Bazı çocuklarda, çeşitli enfeksiyöz ajanlar ve enfeksiyon sonrası otoimmün sendrom dahil olmak üzere farklı çevresel faktörlerle ilişkili ani başlayan obsesif kompulsif semptomlar gelişebilir (43).

2.1.3.7. İmmünolojik faktörler ve nöroinflamasyon

Pediatrik OKB'nin otoimmün ve nöroinflamatuar etiyoloji hipotezine Sydenham Koresi ve Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk (PANDAS) modellerinden elde edilen ilk destekleyici kanıtlar, A Grubu Beta-Hemolitik Streptokok (AGBHS) enfeksiyonlarında aşırı aktif bir otoimmün yanıtın OKB'ye yol açabileceğini düşündürmüştür (4). Streptokok enfeksiyonuna ek olarak Borrelia burgdorferi, Mycoplasma pneumoniae, Toxoplasma gondii, Borna disease virüs ve SARS-CoV-2/COVID-19 gibi diğer enfeksiyöz ajanlar da OKB ile ilişkilendirilmiştir (79, 80).

PANDAS ilk olarak 1998'de Swedo ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve genel nüfusun %0,1-3,6'sını etkileyebilir (81). PANDAS'ın patogenezinin, yine streptokok enfeksiyonları tarafından tetiklenen Sydenham koresine benzer olduğu düşünülmektedir. AGBHS enfeksiyonuna yanıt olarak ortaya çıkan antikorların, bazal gangliyonlar ve kortikal yapılardaki otoantijenlerle moleküler taklitten kaynaklı çapraz reaksiyona girdiği ve PANDAS ile ilişkili motor ve davranışsal anormalliklere yol açtığı düşünülmektedir (82). Sydenham koresinden farklı olarak PANDAS, çeşitli immünolojik ve epidemiyolojik çalışmaların çelişkili sonuçları ve PANDAS'ı çocuklukta başlayan OKB veya tik bozukluklarından ayıran klinik özelliklerin ve biyobelirteçlerin bulunmaması nedeniyle tartışmalı bir tanı olarak kabul edilmiştir (83). Büyük bir epidemiyolojik çalışma, OKB tanısı alan hastaların gerçekte önceden olası streptokok enfeksiyonu geçirme riskinin daha yüksek olmadığını göstermiştir (84). Enfeksiyonların yalnızca genetik olarak duyarlı bireylerde obsesif kompulsif semptomları tetikleyebileceği düşünülmektedir (85).

Geçmişte PANDAS'a benzer bir klinik tabloya sahip olan ancak non-streptokokal enfeksiyöz bir tetikleyicinin (Varicella, Mycoplasma pneumoniae vb.) olduğu hastalardaki tablo PITAND veya "pediatrik enfeksiyonun tetiklediği otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar" olarak adlandırılmıştır. Ancak PITAND tanısı artık kullanılmamaktadır (83). Swedo ve arkadaşları, PANDAS tanı kriterlerinde "pediatrik akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendrom'' (PANS) olarak adlandırılan bir modifikasyon önermiştir. PANS terimi, akut başlangıçlı OKB'si veya birden fazla psikiyatrik veya nörolojik semptomla birlikte yeme bozukluğu olan çocukları tanımlamak için kullanılmıştır (86). Başka bir yazar grubu, PANDAS sendromuna yönelik çelişkili bilimsel bulgulara dayanarak, çocuklukta akut ve şiddetli başlangıçlı PANDAS semptomları olan, ancak enfeksiyonlar veya otoimmünite ile ilgili spesifikliği olmayan hastalar için daha geniş bir terim olan "çocukluk çağı akut nöropsikiyatrik sendrom" (CANS) terimini önermiştir (87). Sonuçta PANDAS veya PANS tanı kriterlerini karşılayan hastalarda CANS tanısı da kullanılabilir (83).

Pediatrik OKB'nin patofizyolojisinde, PANS tanısı olmayan durumlarda da immün sistem ile ilgili düzensizliklerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (48). Düşük düzey kronik inflamasyon, nöroinflamasyon, otoimmün hastalık ve nöroantikorlar (özellikle bazal gangliyonlara karşı otoantikorlar) ile ilişkiler dahil olmak üzere birçok çalışmada pediatrik OKB'nin immünite komponenti tanımlanmıştır (4). Bazal ganglion antikorlarının saptanma olasılığı primer OKB'li hastalarda kontrollere kıyasla neredeyse beş kat daha fazla bulunmuştur (88). Antikor çalışmaları, otoimmünitenin OKB'nin etiyolojik faktörlerinden biri olabileceğini göstermektedir (15). Türkiye'de yapılan bir araştırmada otoimmün bir hastalık olan

romatoid artritle ilişkisi olduğu bildirilen DRB lokusunun pediatrik OKB riskini de artırdığı saptanmıştır (89). Son yıllarda, translokatör protein (TSPO) pozitron emisyon tomografi görüntülemesi, beyindeki inflamasyonun doğrudan ölçümünü sağlamıştır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında OKB tanılı hastaların dorsal kaudat, orbitofrontal korteks, talamus, ventral striatum ve dorsal putamenlerinde daha fazla TSPO bağlanması bulunmuştur. Bu bulgular ışığında OKB'deki anormal inflamatuar süreçlerin, bazal ganglionların ötesine geçerek KSTK devrelere uzanabileceği düşünülmektedir (90).

Ayrıca nöroinflamatuar süreçler ile oksidatif stres arasında bir bağlantı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (91). Reaktif oksijen türleri (ROS) veya reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak da bilinen serbest radikaller, mitokondride oksidatif fosforilasyon yoluyla üretilir. ROS ve RNS, hücresel sinyalizasyonda ve immünolojik yanıtta kritik roller oynar ve fizyolojik koşullar altında antioksidan savunma mekanizmalarıyla dengededir. Aşırı ROS üretimi oksidatif stresi tetikler ve hücresel fonksiyonlarda bozulma meydana gelir (92). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz OKB hastalarının sistemik oksidatif dengesizliğe sahip olduğu sonucuna varmıştır (93). Bir çalışmada pediatrik OKB hastalarında tiyol/disülfit homeostazisinin önemli ölçüde bozulduğu bildirilmiştir (92).

İmmün anormallikler henüz pediatrik OKB'nin yaygın bir nedeni olarak kabul edilememektedir (4) ancak en azından bazı OKB hastalarında immün değişikliklerin olduğu açıktır ve bu vakalar için otoimmün alt tip kavramı önerilmiştir (12, 80). Pediatrik OKB'nin otoimmün ve nöroinflamatuar etiyoloji hipotezinin geçerliliği test edilmeyi beklemektedir (4). OKB'deki immün fonksiyon bozukluğunun daha iyi

anlaşılması, kişiselleştirilmiş farmako/psikoterapötik stratejiler tasarlamak için hastaların sınıflandırılmasına olanak sağlayabilir (88).

2.1.3.8. Psikodinamik teoriler

Psikodinamik kurama göre OKB, ödipal çatışmanın aşılamaması sonucunda kişinin bir önceki anal-sadistik evreye gerilemesiyle ortaya çıkmaktadır. Freud, OKB'yi "ebeveynlere karşı düşmanca dürtülerin kontrolü" olarak açıklamıştır. OKB etiyolojisinde nörobiyolojik ve genetik faktörlerin rolünün giderek daha fazla anlaşılması psikodinamik teorilerin geçerliliğini tartışılır hale getirmiştir (94).

2.1.3.9. Bilişsel faktörler

Bilişsel teorisyenler, OKB davranışlarının bireyin bilişsel çarpıtmaları ve olumsuz bilişsel önyargıları nedeniyle ortaya çıktığına inanmaktadır (95). OKB'deki yaygın inançlar arasında abartılı sorumluluk duygusu, tehdidin abartılması, mükemmeliyetçilik, belirsizliğe tahammülsüzlük ve düşüncelere aşırı değer verilmesi (örn. yasak bir düşünceye sahip olmanın, onu uygulamak kadar kötü olduğuna inanmak) yer alır (96). Ek olarak, OKB'si olan kişiler sıklıkla kendilerine ve içgüdülerine güvenemediklerini bildirirler ve bu nedenle, doğru yapıldığından emin olmak için kompulsif davranışı birçok kez tekrarlama ihtiyacı hissederler (95).

2.1.3.10. Davranışsal faktörler

OKB'nin edimsel koşullanmayla başladığına ve bu koşullanma yoluyla sürdürüldüğüne inanılır. Davranışsal olarak obsesyonlardan ziyade kompulsiyonlara odaklanılır. Obsesyona tekrar tekrar maruz kalınması ve kompulsif davranışların getirdiği geçici rahatlama nedeniyle kompulsif davranışların pekiştirildiği düşünülür. Bu teoriye güçlü bir destek, maruz bırakma ve tepki önlemeye dayalı davranışsal tedavi seçeneğinin en etkili tedaviler arasında yer almasıdır (95).

2.1.4. Klinik özellikler

OKB, obsesyonların ve/veya kompulsiyonların varlığıyla karakterize bir psikiyatrik bozukluktur (43). Geleneksel görüş, OKB'nin obsesyon denilen irrasyonel inançlardan kaynaklandığı yönündedir (97). Birey bu obsesyonları görmezden gelmeye veya bastırmaya (örn. tetikleyicilerden kaçınmak veya düşünceyi bastırmak) ya da bunları kompulsiyon denilen başka bir düşünce ya da eylemle etkisizleştirmeye çalışır. Kompulsiyonlar, kaygıyı nötralize eden veya korkuların gerçekleşme olasılığını azaltan bir başa çıkma mekanizması olarak kabul edilir. Ancak kompulsiyonlar ya korkulan olayla gerçekçi bir şekilde bağlantılı değildir ya da aşırıdır. Kompulsiyonlar zevk için yapılmaz, ancak bireyler kaygı veya sıkıntının kısa süreli azalmasından dolayı geçici bir rahatlama yaşayabilirler (43). Bir diğer görüş ise tam tersi OKB'deki obsesyonların kompulsif davranışların bir sonucu olarak ortaya çıkabileceğidir (97). OKB'si olan bazı bireylerde, özellikle bozukluğun başlangıç aşamasında, kompulsiyonlar, obsesyonların ortaya çıkmasından önce

gelebilir. Obsesyonlar ve kompulsiyonlar arasındaki ilişkiyi anlamak, müdahale seçiminde ve tedavi planlamasında yardımcı olabilir (96).

OKB'li bireylerin çoğunda (çocuklar da dahil) hem obsesyonlar hem de kompulsiyonlar vardır (43). Yalnızca kompulsiyonlar erişkinlerde nadiren görülürken çocuklarda obsesyonsuz kompulsiyon daha sıktır (48). Kompulsiyon olmadan yalnızca obsesyonlar çocuklarda nadirdir (98). Obsesyonlar ve kompulsiyonlar genellikle tematik olarak ilişkilidir (örn. kirlenme düşünceleriyle ilişkili yıkama ritüelleri; saldırganlık düşünceleriyle ilişkili tekrarlayıcı kontroller) (43). Faktör veya küme analizi kullanılarak benzer OKB semptomlarını gruplar halinde organize etme çabaları, "semptom boyutlarının/fenotiplerinin" tanımlanmasına yol açmıştır (44). Çocukluk OKB'sinde gözlenenler yetişkinlerde tanımlanan dört ana belirti boyutuyla uyumludur: (I) Simetri: simetri obsesyonları ve tekrarlama, sıralama/düzenleme ve sayma kompulsiyonları; (II) Yasak düşünceler: saldırganlık, cinsel, dini ve somatik obsesyonlar ve kontrol etme kompulsiyonları (III) Temizlik: kirlenme obsesyonları ve temizleme kompulsiyonları; (IV) Biriktirme: biriktirme obsesyonları ve kompulsiyonları. Yalnızca çocuklara yönelik çalışmaların faktör analizi, kontrol etmenin en yüksek düzeyde simetri boyutuna, somatik obsesyonların ise temizlik boyutuna yüklendiğini göstermiştir (99). Bireyler sıklıkla birden fazla boyutta semptomlara sahiptir. Semptomların başlangıcı tipik olarak kademelidir ancak akut başlangıç da meydana gelebilir (1).

Pediatrik OKB’nin erişkin başlangıçlı OKB’nin aksine belirgin bir prepubertal başlangıç yaşı, erkek baskınlığı, güçlü ailesel yük ve daha yüksek oranda tik bozuklukları ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) komorbiditesi

ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (3, 100). Çocuk ve ergenlerde erişkinlerle karşılaştırıldığında obsesyon ve kompulsiyonların içeriğinde gelişim aşamalarına uygun olarak bazı farklılıklar olduğu rapor edilmiştir (43). Çocuklar ve ergenler, kendilerinin veya sevdiklerinin başına gelebilecek felaket veya kötü olaylarla ilgili daha yüksek oranda korkuya sahip olma eğilimindedir. Birincil bakım verenleri kompulsiyonlara ve ritüellere dahil etmeleri ve güvence arayışı da daha yaygındır. Kirlenme ve temizlik konusundaki endişeler erişkinlerle benzer şekilde çocuklar ve ergenler arasında da yaygındır (44). Ergenlerde çocuklara göre daha yüksek oranda cinsel, ahlaki ve dini obsesyonlar; çocuklarda ergenlere göre daha yüksek oranda biriktirme obsesyonları görülmektedir (43, 101). Pediatrik biriktirme semptomlarının kadınlarda daha olası olduğuna ve büyüsel düşünce ve sıralama/düzenleme kompulsiyonlarıyla ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (44). Daha büyük çocuk ve ergenlerde, küçük çocuklara göre daha fazla büyüsel düşünce obsesyonları ve somatik obsesyonlar görülmektedir (101). Tekrarlama ve sıralama/düzenleme kompulsiyonları ve ‘’just-right’’ ritüelleri küçük çocuklarda daha sık görülür ve muhtemelen komorbid tik bozukluklarıyla ilişkilidir (44, 102, 103). Çocuklar ayrıca tik benzeri kompulsiyonlar da gösterebilirler ve bu kompulsiyonlar özellikle basit dokunma ritüelleriyse kompleks tiklerle karıştırılabilir. Bu vakalarda kompulsiyonlardan önce veya eşlik eden sadece obsesyonlar değil aynı zamanda çeşitli duyusal fenomenler de olabilir (56). Çocuklar ve ergenler arasında kızların kirlenme ve temizlik temalı semptomları bildirme olasılığı daha yüksekken; erkeklerin simetri, cinsel, dini veya saldırganlık temalı semptomları bildirmesi daha olasıdır (96). Çocuklarda obsesyon ve kompulsiyonların seyri erişkinlerle karşılaştırıldığında, semptomların değişme/gelişme, artma ve azalma olasılığı daha

yüksektir (48). Ayrıca çocukların semptomlarını ego distonik olarak tanıma olasılıkları daha düşük olduğundan, çocuklar kompulsif bir davranış sergileme dürtüsüne direnme konusunda da daha az isteklidirler (56).

Çocuk ve ergenlerde kirlenme, saldırganlık, şüphe/kuşku ve simetrinin en sık görülen obsesyonlardan olduğu; yıkama/temizleme, kontrol etme, tekrarlama ve sıralama/düzenlemenin en sık görülen kompulsiyonlardan olduğu bildirilmiştir (104, 105). Belirtileri 12 yaşından önce başlayan çocuk ve ergenlerde en yaygın obsesyon kirlenme (%77) ve en yaygın kompulsiyon yıkama/temizleme (%87) olarak bulunmuştur. Ayrıca çocukların %25.8'inde diğer obsesyonlar ve %77.4'ünde diğer kompulsiyonların mevcut olduğu görülmüştür (106). Ülkemizde klinik örneklemde yapılan bir araştırmada çocuk ve ergenlerde kirlenme ve saldırganlık obsesyonlarının yanı sıra temizleme ve tekrarlayıcı törensel davranışlar gibi kompulsiyonların yaygın olduğu saptanmıştır (107).

Erişkinlerdeki OKB'nin aksine çocuk ve ergenlerdeki OKB'nin suisid riskini artırdığı nadiren bildirilmiştir. Ancak depresyon sıklıkla OKB'ye eşlik eder ve varlığı her iki grupta artan suisid riski ile ilişkilidir (48). Storch ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada OKB tanılı çocuk ve ergenlerde suisid düşüncesi, klinisyen tarafından derecelendirilen depresif belirtiler, yaş, çocuk tarafından derecelendirilen bozulma ve anksiyete belirtileri ve simetri, cinsel/dini ve diğer semptom boyutlarıyla anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (108). Erişkinlerde yapılan bir meta-analizde obsesyonların şiddetinin OKB'de intihar için temel risk faktörü olduğu bildirilmiş ve depresif belirti şiddeti, daha yüksek intihar girişimi oranıyla ilişkili bulunmuştur (109).

OKB'de içgörü kavramı, bireyin obsesyon ve kompulsiyonlarının aşırı ve mantıksız doğasını ne ölçüde kabul ettiğini tanımlar (44). Çocuklar, ergenlere ve yetişkinlere göre daha az içgörüye sahip olma eğilimindedir (110). Daha zayıf içgörü, daha kötü uzun vadeli sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (43). Yaygın inanışın aksine, güncel bir araştırmanın sonuçlarına göre içgörünün zayıf olması, pediatrik OKB'de bilişsel davranışçı terapi (BDT) yanıt potansiyelini etkilemiyor gibi görünmektedir (111).

2.1.5. Tanı ölçütleri ve sınıflama

Günümüzde hem Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının Gözden Geçirilmiş 5. Baskısında (DSM-5-TR) hem de Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasının 11. revizyonunda (ICD-11) çocuk, ergen ve yetişkinler için aynı OKB tanı kriterleri tanımlanmıştır (43, 96). OKB önceki DSM baskılarında bir anksiyete bozukluğu olarak kavramsallaştırılmış olsa da DSM-5'ten itibaren OKB anksiyete bozukluğu olarak kabul edilmemekte ve Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar başlığı altında yer almaktadır (112).

Tablo 1. DSM-5-TR Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanı Kriterleri (43)

A. Obsesyonların, kompulsiyonların ya da her ikisinin varlığı:
Obsesyonlar (1) ve (2) ile tanımlanır:
1. Bu bozukluk sırasında istemsiz bir şekilde yaşanan ve çoğu kişide belirgin bir kaygı ya da sıkıntıya neden olan tekrarlayıcı, ısrarcı ve istenmeyen girici (intruzif) düşünceler, dürtüler ya da imgeler.
2. Birey bu tür düşünceleri, dürtüleri ya da imgeleri görmezden gelmeye, bastırmaya ya da bunları başka bir düşünce ya da eylemle etkisizleştirmeye çalışır (yani kompulsiyon yaparak).

Kompulsiyonlar (1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Bireyin bir obsesyona tepki olarak ya da katı bir şekilde uygulanması gereken kurallara göre gerçekleştirmeye zorlandığını hissettiği yineleyici davranışlar (örn. el yıkama, düzenleme, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örn. dua etme, sayma, kelimeleri sessizce tekrarlama).

2. Davranışlar ya da zihinsel eylemler kaygıyı ya da sıkıntıyı önlemeyi ya da azaltmayı ya da bazı korkulan olay ya da durumları engellemeyi amaçlamaktadır. Ancak bu davranışlar veya zihinsel eylemler, etkisiz hale getirmek veya önlemek için tasarlandıkları şeylerle gerçekçi bir şekilde bağlantılı değildir veya açıkça aşırıdır.

Not: Küçük çocuklar bu davranışların veya zihinsel eylemlerin amaçlarını ifade edemeyebilirler.

B. Obsesyonlar ya da kompulsiyonlar zaman alıcıdır (örn. günde 1 saatten fazla sürer) ya da klinik olarak belirgin bir sıkıntıya ya da sosyal, mesleki ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

C. Obsesif kompulsif belirtiler bir maddenin, ilacın ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

D. Bu bozukluk başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz.

Varsa belirtiniz:

İçgörüsü iyi/oldukça iyi: Birey, OKB inançlarının kesinlikle veya muhtemelen doğru olmadığını veya bunların doğru olabileceğini veya olmayabileceğini kabul eder.

İçgörüsü zayıf: Birey, OKB inançlarının muhtemelen doğru olduğunu düşünür.

İçgörüsü yok/sanrısal inançlar: Birey, OKB inançlarının doğru olduğuna tamamen inanmıştır.

Varsa belirtiniz:

Tikle ilişkili: Bireyin şimdi veya geçmişte bir tik bozukluğu öyküsü vardır.

2.1.6. Komorbidite

OKB'li çocuk ve ergenlerde komorbidite oldukça yaygın olup yakın zamanda yapılan bir meta-analizde yaklaşık %64'üne yaşam boyu en az bir komorbid psikiyatrik bozukluk eşlik ettiği bildirilmiştir. Komorbidite paternlerinde yaşam boyu değişiklikler olup OKB'li çocuklarda en sık görülen komorbid tanı anksiyete

bozuklukları iken, OKB'li erişkinlerde en sık görülen komorbid tanı duygudurum bozukluklarıdır (7). Bu durum OKB'li çocuklarda komorbid depresyon oranlarının düşük olduğu ancak ergenlik döneminde erişkinliğe yakın düzeylere çıktığı yönündeki bulgularla tutarlıdır (101, 110). OKB'si olan gençlerde klinik olarak anlamlı depresif belirtilerin varlığı %20 kadar yüksek olabilir (113).

OKB'li çocuklarda komorbid DEHB (%16), tik bozuklukları (~%12) ve otizm spektrum bozukluğu (OSB) (~%6) dahil olmak üzere nörogelişimsel bozukluklar ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu (%12.5) gibi davranış bozuklukları yaygındır. Komorbid tik bozukluğu olanlar; OKB semptomları, komorbiditeleri, seyri ve ailesel geçiş açısından tik bozukluğu öyküsü olmayanlardan farklılık gösterme eğilimindedir. Çocuklarda ve ergenlerde iyi tanımlanmış OKB, birincil tik bozukluğu/Tourette sendromu ve DEHB klinik triadının ortaya çıkma olasılığı yetişkinlere göre daha yüksektir. Bu triad nedeniyle bozuklukların gelişmesinde ve sürmesinde ortak bir nörobiyolojik mekanizmanın rol oynadığına inanılmaktadır (43, 96).

OKB'nin birçok olası alt tipi olan klinik olarak heterojen bir bozukluk olduğuna inanılmaktadır. Bu fenotipik heterojenliği azaltmayı amaçlayan yaklaşımlardan biri komorbid psikiyatrik bozukluklara göre OKB alt tiplerinin tanımlanmasıdır (114). Ortiz ve arkadaşları erken başlangıçlı OKB tanılı hastalarda komorbiditeye ve klinik özelliklere göre 2 ayrı alt tip tanımlamıştır. Bir alt tip, DEHB, Tourette Sendromu ve kronik tik bozukluğu gibi komorbid nörogelişimsel bozukluklarla daha fazla ilişkilidir, erkeklerde daha sık görülür, çocuklukta erken başlangıç ve yüksek ailesel kümelenme gösterir. İkinci alt tip fenotipik olarak

anksiyete bozuklukları ve depresif bozukluklarla daha fazla ilişkilidir, kadınlarda daha sık görülür ve ergenlik döneminde diğer alt tipe göre daha geç bir başlangıç gösterir (115).

Komorbid tanıların varlığı, OKB'ye bağlı bozulmayı daha da artırabilir, OKB tedavisine yanıt ve remisyon üzerinde olumsuz etki yaratabilir (44). Komorbid bozuklukları olan OKB'li bireylerin, yalnızca OKB'si olanlara göre daha şiddetli OKB belirtileri yaşama eğiliminde olduğu ve tedaviye daha dirençli olduğu bildirilmiştir (10). Bazı komorbid bozuklukların SSGİ tedavisine yanıtı azalttığı gösterilmiştir (116).

2.1.7. Tedavi

Çocuk ve ergenlerde hafif-orta şiddette OKB vakalarında önerilen birinci basamak tedavi maruz bırakma ve tepki önlemeye dayalı BDT'dir (117). 7-17 yaşları arasındaki OKB'den etkilenen çocuklarda BDT, sertralin ve kombinasyon tedavisinin etkinliğini inceleyen Pediatrik OKB Tedavi Çalışması (POTS) I'de kombine tedavi, tek başına BDT ve tek başına sertralin için sırasıyla 1.4, 0.97 ve 0.67'lik büyük ila orta etki büyüklükleri belirlenmiş ve tek başına BDT ile veya kombinasyon ile tedavi edilen hastaların önemli ölçüde daha yüksek iyileşme olasılığı sergilediği bulumuştur (118).

Çocuk ve ergenlerde orta ve şiddetli OKB için BDT'ye ek olarak farmakoterapi endikedir. SSGİ'ler hafif yan etki profili nedeniyle çocuklarda OKB için önerilen ilk seçenek ilaçlardır (117). SSGİ'lerin terapötik etkilerinin temeli,

monoamin hipotezinde öne sürülen eksik serotoninin artırılmasına dayanmaktadır. SSGİ, presinaptik akson terminalindeki serotonin taşıyıcısını (SERT) inhibe eder. SERT inhibisyonuyla sinaptik aralıkta kalan serotonin (5-HT) miktarı artar ve postsinaptik reseptörleri daha uzun bir süre boyunca uyarabilir (119). Aslında, 5-HT geri alımının kısa süreli blokajı 5-HT salınımının azalmasına neden olur. Bu inhibitör etki öncelikle artan hücre dışı 5-HT'nin, somatodendritik bölgelerde bulunan 5-HT1A otoreseptörlerini uyarmasından kaynaklanmaktadır. SSGİ'lerin sürekli uygulanmasının ise 5-HT1A otoreseptörlerini downregüle ettiği ve duyarsızlaştırdığı, 5-HT salınımı üzerindeki negatif geri bildiriminin etkili bir şekilde azaldığı kabul edilmektedir. Bu durum, nöronal deşarjın aşamalı olarak yeniden başlamasına ve 5-HT salınımında bir artışa ve sonuçta postsinaptik 5-HT reseptörlerin duyarsızlaşmasına neden olur (120). İlginç bir şekilde, erişkin OKB hastalarında farklı SSGİ'ler ile başarılı tedavinin ardından immün sistemdeki hücrelerdeki değişikliklerin normalize olduğu görülmüştür (121).

Çocuk ve ergenlerde OKB'de SSGİ'lerin etkinliğini araştıran güncel bir meta-analizde SSGİ'ler küçük etki büyüklüğüyle plaseboya üstün bulunmuştur. Fluoksetin ve sertralin, fluvoksaminden daha üstün görünmektedir. Mevcut SSGİ tedavisine BDT'nin eklenmesi, yanıt vermeyenler ve kısmi yanıt verenler için etkili bulunmuş ancak devam eden BDT'ye SSGİ'nin eklenmesi yararlı bulunmamıştır (122). NordLOTS (The Nordic Long-term OCD Treatment Study) çalışmasının 3 yıllık takip sonuçlarına göre BDT'nin etki büyüklüğü olarak sertraline üstün olmadığı fakat BDT ile başlangıç tedavisine yanıt alınamaması durumunda SSGİ ile tedaviye alternatif olarak öncelikle BDT tedavisinin süresinin uzatılmasının düşünülmesi seçeneği önerilmiştir (123). İlaç güçlendirme stratejileri (atipik

antipsikotik veya klomipramin), yeterli monoterapiye rağmen tedaviye yanıtsız vakalarda düşünülebilir. Stimülanlar, gabapentin, sumatriptan, pindolol, inositol, opiatlar, D-sikloserin, N-asetilsistein, memantin ve riluzol için klinik çalışmalar rapor edilmiştir ancak bunların ilaç güçlendirmede rutin kullanımını önermek için kanıtlar yetersizdir (117).

PANDAS/PANS'ın uzun vadeli optimal yönetiminde belirsizlikler mevcuttur. Güncel tedavi kılavuzları büyük oranda uzman görüş birliğine dayanmaktadır. Küçük çalışmalar bu popülasyondaki OKB semptomlarının standart tedavilere (SSGİ ve davranışsal müdahaleler) iyi yanıt verdiğini ileri sürmektedir (124). Yakın zamanda yapılan sistematik bir inceleme, immünmodülatör tedavilere ilişkin sistematik çalışmaların eksikliğine işaret etmektedir. Antibiyotikler (penisilin, amoksisilin veya sefalosporinler), intravenöz immünoglobulin (IVIG), plazma değişimi, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar ve tonsillektomi/adenoidektominin kullanımına ilişkin sınırlı destek olsa da kanıtlar yetersizdir (82). İnflamatuar değişikliklerin rolünü anlamak ve doğal veya edinsel immüniteyi hedef alan tedavilerin faydasını değerlendirmek için hem PANDAS/PANS hem de klasik OKB'de daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (124).

Çocukluk çağındaki OKB'ye sıklıkla komorbid durumların eşlik ettiği göz önüne alındığında, obsesif-kompulsif belirtiler çoğu zaman tek başına tedavi edilemez (44). Komorbid bozukluklar için ampirik olarak kanıtlanmış ilaç tedavileri ve psikososyal müdahaleler değerlendirilmelidir (117).

Daha kötü tedavi sonuçlarının daha yüksek düzeyde aile uyumundan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (3). Pediatrik OKB tedavisinde çocuğun

ailesinin, hem aile uyumunun azaltılmasına yardımcı olması hem de tedaviye katılımın desteklenmesi açısından önemli bir rolü vardır (110). Bu amaçla ebeveyn eğitimi oturumları genel tedavi planına dahil edilebilir (44).

2.1.8. Gidiş ve sonlanım

Çocukluk veya ergenlik döneminde başlayan OKB, özellikle tedavi edilmediği takdirde tipik olarak kronik bir seyir izleyip sıklıkla artan ve azalan semptomlarla birlikte ömür boyu OKB'ye yol açabilir. Yaklaşık %40'ında ise erken yetişkinlik döneminde tam iyileşme görülür (43, 96). Daha kısa hastalık süresi, erken tanı ve erken müdahale iyi prognozla ilişkilidir (125). Pediatrik OKB'de prognoz, erişkin başlangıçlı OKB'den daha iyi görünmektedir. Tedaviye yanıt daha iyi ve daha kalıcıdır (48). Bununla birlikte hem nüksün hem de kalıcı OKB'nin varlığı özellikle tedaviye yavaş veya kısmi yanıt veren veya hiç yanıt vermeyen hastalar için tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir (2).

2.2. Major Depresif Bozukluk

Major depresif bozukluk (MDB) olumsuz duygu, düşünce ve davranışlar nedeniyle bireyin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen yaygın bir duygudurum bozukluğudur (126). MDB, sürekli üzüntü veya mutsuzluk, daha önce keyif alınan etkinliklere karşı ilgi veya zevk kaybı, sinirlilik, negatif düşünce ve tekrarlayan ölüm düşünceleri gibi belirtilerle karakterize epizodik, tekrarlayıcı bir bozukluktur. Enerji azalması, yorgunluk, kişisel bakımda azalma, konsantre olmada

zorluklar ve iştah ve uyku problemleri gibi eşlik eden semptomlar da görülebilir (127, 128). DSM-5-TR'ye göre en az 2 hafta süren (her ne kadar çoğu dönem önemli ölçüde daha uzun sürse de) bir dönemle karakterize edilir. Kilo alma ve intihar eğilimi dışında, MDB için semptomlar günün büyük bölümünde, hemen hemen her gün mevcut olmalı ve klinik açıdan anlamlı sıkıntı veya işlevsellik kaybına yol açmalıdır. Başlangıç sunumu veya başlıca şikâyet değişkenlik gösterebilir. Bazı gençler üzgün veya sinirli ruh hali ile başvururken, diğerleri boşluk veya can sıkıntısı hissi ile; somatik şikayetlerle; sosyal çekilme, kendine suçlama veya kötü okul performansı ile başvurabilir (128).

Depresif bozukluklar, çocuklar ve ergenler arasında yaygın görülen psikiyatrik bozukluklar arasındadır. Çoğu çalışma, ergenlik öncesi çocukların yaklaşık %1-2'sinin ve ergenlerin yaklaşık %5'inin herhangi bir zamanda klinik olarak önemli depresyondan muzdarip olduğunu belirtmektedir (127). Ergenlik dönemi boyunca, MDB prevalansı önemli ölçüde artar ve kadınlarda erkeklere göre belirgin şekilde daha fazla artış görülür (128). Çocuklukta önemli cinsiyet farklılıkları yokken ergenlik döneminde erişkinlik dönemine benzer şekilde kadınlarda daha yüksek oranda görülür (129). Ergenlik döneminde depresyondan muzdarip olanlar intihar düşüncesi, girişimi ve yetişkinlikte tamamlanmış intihar riski altındadır (126). Çocuklarda depresyona sıklıkla eşlik eden psikiyatrik bozukluklar arasında anksiyete bozuklukları, davranış problemleri, DEHB, OKB ve öğrenme güçlükleri bulunmaktadır (127).

MDB; etiyolojisinde genetik, çevresel, psikolojik ve biyolojik (inflamasyon ve monoamin yolakları gibi) faktörlerin rol oynadığı düşünülen karmaşık bir

hastalıktır (129). Genetik faktörler, depresyon gelişimi için önemli bir savunmasızlığa neden olur (%40-60 kalıtılabilirlik, ergenlerde çocuklardan daha yüksek), ancak kesin biyolojik mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (128). Çevresel etkiler çocukların aile ilişkileri, bilişsel tarzı -çoğu depresif ergen kendileri, dünya veya gelecek hakkında olumsuz otomatik düşüncelere sahiptir- ve stresli yaşam olaylarını içerir. Ebeveyn depresyonu, ebeveynlerin ilgisizlik ve reddi çocuklarda depresyon için tutarlı risk faktörleridir. Stresli yaşam olayları -özellikle kayıplar- depresyon riskini artırabilir (127). MDB patogenezini açıklamak için çeşitli hipotezler geliştirilmiştir. Bunlar arasında (i) hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aks disfonksiyonu hipotezi, (ii) monoamin hipotezi, (iii) inflamatuar hipotez, (iv) genetik ve epigenetik anomali hipotezi, (v) yapısal ve fonksiyonel beyin yeniden şekillenme (remodeling) hipotezi ve (vi) sosyal psikolojik hipotez yer almaktadır. Geleneksel monoamin teorisi serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi monoamin nörotransmitterlerdeki eksikliklerin klinik depresyonun temel nedeni olduğunu ileri sürmektedir (16). Son bilimsel kanıtlar, depresif bozuklukların patofizyolojisinde monoaminlerin ötesinde diğer biyolojik sistemlerin, özellikle de glutamaterjik nörotransmisyonun önemli rolüne işaret etmektedir (130). MDB'deki kusurlu serotonin fonksiyonuna bağlı bilişsel ve duygusal bozukluklar kısmen glutamat ve GABA nörotransmisyonu üzerindeki serotonin kontrolünün bozulmasına bağlı olabilir (131). MDB'de inflamasyonun rolünü destekleyen birçok kanıt bulunmaktadır. Büyük meta-analizler, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında MDB'li kişilerde çeşitli inflamatuar parametrelerin serum ve plazma düzeylerinin arttığını göstermiştir. Uzunlamasına çalışmalarda, C-reaktif protein (CRP) ve İnterlökin-6 (IL-6) dahil inflamatuar parametrelerdeki yükselmelerin, MDB başlangıç riskini

tahmin edebildiği rapor edilmiştir. Geçirilmiş ciddi enfeksiyon ve otoimmün hastalıklar, gelecekteki MDB riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (129). Ayrıca belirli kanser türlerine ve enfeksiyonlara sahip hastalarda interferon tedavisinin depresyona neden olduğu bilinmektedir (132). Güncel araştırmalarda MDB'nin artan ROS üretiminden kaynaklanabileceği ve ROS'nin inflamasyonu aktive ettiği gösterilmiştir (16). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofik faktörler ve ilgili sinyal yolaklarında bozulmanın da MDB patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (133).

Depresyon için önerilen ve yaygın olarak kullanılan tedaviler OKB'ye benzer şekilde tipik olarak antidepresan ilaçları (SSGİ gibi) ve/veya psikoterapiyi (BDT gibi) içerir (126). Psikoterapi (özellikle BDT ve kişilerarası terapiler) ve SSGİ ilaçlar tedavi seçenekleri olarak sağlam deneysel kanıtlara sahiptir (128). Depresyonun inflamatuar hipoteziyle uyumlu olarak SSGİ'lerin periferal sitokin düzeylerini etkilediği (134), hem periferal T lenfositler, dendritik hücreler ve nötrofiller üzerinde hem de astrosit ve mikroglialar üzerinde antiinflamatuar etkileri olduğu gösterilmiştir (120). SSGİ'lerin ayrıca nörotrofik faktörler üzerinde de olumlu etkileri mevcuttur (16).

2.3. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Major Depresif Bozukluk Birlikteliği

Çocuk ve ergenlerde duygudurum bozukluklarında komorbid OKB'yi araştıran bir çalışmada OKB prevalansının %4 olduğu ve tüm hastalarda OKB belirtilerinin duygudurum bozukluğundan daha önce ortaya çıktığı bulunmuştur (135). OKB'ye sekonder depresyonun eşlik etme oranı ise yüksektir (~%60) ve

genellikle hastalığın süresiyle ilişkilidir (109). Pediatrik OKB'de komorbid depresif bozukluk oranlarının düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmasına rağmen komorbid depresyonun ergenlik ve erişkinlik boyunca istikrarlı bir şekilde arttığı kaydedilmiştir (136). OKB tanılı ergenlerde eşlik eden depresyonu araştıran bir ağ analizi çalışmasında, OKB ve depresyon birbirinden ayrı fakat birbiriyle ilişkili sendromlar olarak kavramsallaştırılmıştır. OKB'deki obsesyonlar ile depresyondaki suçluluk, konsantrasyon problemleri ve üzüntü bu iki bozukluk arasındaki köprü semptomlar olarak bulunmuştur. Ayrıca bu analizde OKB semptomlarının depresyon semptomlarından daha önce geldiği gösterilmiştir (137).

Depresyon sıklıkla pediatrik OKB ile birlikte görülür ve genellikle daha şiddetli OKB belirtileri ve işlevsellikte daha fazla bozulmayla ilişkilidir (8, 9). Aşırı kararsızlık, endişe, kendini onaylamama ve suçluluk gibi özellikler hem OKB hem de MDB için ortaktır (114). OKB ile depresyon arasındaki bu güçlü birlikteliğin nedenleri kesin olarak bilinmemektedir. Bir görüş, depresif belirtilerin OKB belirtilerinin yarattığı işlevsel bozukluklar, aile içi sorunlar ve akran problemlerinin oluşturduğu yüke sekonder olarak ortaya çıktığıdır. Bu görüş, depresif belirtilerin OKB şiddetini ve işlevsellikte bozulmayı artırdığını ve OKB başarılı bir şekilde tedavi edildiğinde depresif belirtilerin düzeldiğini gösteren verilerle desteklenmektedir. Ayrıca, MDB'si olan hastalarda depresif ataklar sırasındaki OKB yaygınlığı, OKB'deki yüksek depresyon oranına kıyasla çok daha düşüktür. Alternatif görüş ise OKB ve depresyon belirtileri arasındaki ilişkinin genetik örtüşmeden kaynaklanabileceğidir. Bu genetik örtüşme, her iki bozukluğun da inflamasyon, oksidatif stres (16, 39) ve beyindeki serotonerjik bozukluklar gibi etiyolojik faktörlerle ilişkilendirilmesi ve serotonerjik ilaçlara yanıt vermesi gibi

mekanizmalarının örtüşmesini de açıklayabilir. Ergenlerde ve yetişkinlerde yapılan boylamsal bir ikiz çalışması OKB ve depresif belirtilerin öncelikle ortak genetik faktörlere bağlı olarak birlikte ortaya çıktığını göstermekte ve OKB ile depresif belirtiler arasındaki boylamsal ilişkiyi çevresel değil ortak genetik etkilerin açıkladığını ileri sürmektedir (11). Çocuk ve ergenlerde OKB'de komorbid depresyonu araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır, pediatrik OKB'de komorbid depresyonu araştırmak literatüre faydalı bilgiler sağlayacaktır (136).

Pediatrik OKB'de tanımlanan klinik olarak anlamlı üç komorbidite sınıfı; (i) komorbid DEHB ve tik bozuklukları gibi nörogelişimsel bozuklukları olan (ii) komorbid anksiyete ile ilişkili bozuklukları olan ve (iii) komorbid hastalığı olmayanları içeren sınıftır. İlginçtir ki, depresif bozukluklar sınıf analizinde tanımlayıcı bir faktör gibi görünmemektedir. Bu durum muhtemelen depresyonun, her 3 sınıftaki tanımlayıcı bozukluklara sekonder olduğu görüşünün yaygınlığındandır (138). Başka bir bozukluğa sekonder gelişen major depresif epizodlar genellikle daha dirençli bir seyir izler (43) ancak OKB'nin tedavi edilmesiyle dolaylı olarak MDB'nin de tedavi edilebileceği öne sürülmektedir (139). Ek olarak pediatrik OKB'de komorbid depresyonun BDT'ye yanıtı azalttığını gösteren çalışmalar (10) olmakla birlikte tedavi yanıtı üzerinde etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (8).

2.4. Triptofan Kinürenin Yolağı

Triptofan (TRP) esansiyel bir amino asit olarak protein sentezinin önemli bir bileşeni olmasının yanı sıra birçok fizyolojik olarak önemli biyoaktif metabolitin

üretimi için de zorunlu bir substrattır. Bu metabolitlerin üretimi, TRP metabolizmasının 4 yolağı boyunca gerçekleşir. Minör 3 yolak ve önemli ürünleri şunlardır: (1) hidroksilasyon (serotonin ve melatonin), (2) dekarboksilasyon (triptamin) ve (3) transaminasyon (indolpirüvik asit) (140). TRP, beyinde ve bağırsakta monoaminerjik nörotransmitter olan serotoninin (5-hidroksitriptamin, 5-HT); epifiz bezinde ise nöromodülatör olan melatoninin öncülüdür (27, 141). 5-HT biyosentezindeki hız kısıtlayıcı adım triptofan hidroksilaz enzimi tarafından katalize edilen TRP'nin hidroksilasyonudur (141). Serotonin monoamin oksidaz enzimi tarafından ana serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindoleasetik asite yıkılır (142). TRP'nin yalnızca küçük bir yüzdesi serotonine metabolize edilir. Triptofan metabolizmasının dördüncü ve ana katabolik yolu olan oksidatif triptofan kinürenin yolağı ise toplam TRP yıkımının yaklaşık %95'inden sorumludur (28).

TRP, triptofan kinürenin yolağı (TKY) aracılığıyla proinflamatuar/antiinflamatuar, oksidan/antioksidan, nörotoksik/nöroprotektif ve/veya immünolojik bileşikler gibi çeşitli biyoaktif metabolitlere dönüştürülür ve niasin (B3 vitamini) ve önemli bir hücresel enerji kaynağı olan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD+) üretilir (24, 140). TRP birçok farklı dokuda esas olarak karaciğerde ve ayrıca beyinde bulunan TDO enzimi; immün sistem ve beyinde bulunan IDO enzimi aracılığıyla N-formil-kinürenine ve sonraki basamakta formamidaz ile kinürenine (KYN) dönüştürülür (22, 24, 27). IDO ve TDO yolağın ilk hız kısıtlayıcı enzimleridir (24). IDO-1 (IDO) karaciğer dışı dokuların çoğunda özellikle dendritik hücrelerde, monositlerde ve makrofajlarda olmak üzere immün sistem hücrelerinde bulunur. IDO-2 böbrek, karaciğer ve beyinde bulunur ve periferik kinürenin konsantrasyonu üzerinde önemli bir etkisi olmadığı

düşünülmektedir (27). Karaciğer, kinürenin yolağının ana bölgesidir ve normal fizyolojik koşullar altında genel TRP bozulmasının ~%90'ından sorumludur. Aksine ekstrahepatik kinürenin yolağı normal koşullar altında TRP bozulmasına çok az katkıda bulunur (<%2), ancak immün aktivasyondan sonra ekstrahepatik yolak daha fazla önem kazanır (143). KYN/TRP oranı, kinürenin yolağı boyunca triptofan bozulmasının ve dolayısıyla TDO/IDO enzim aktivitelerinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (26, 144). IDO aktivitesi patolojik olmayan koşullarda düşüktür ancak TDO'dan farklı olarak proinflamatuar sitokinler, bakteri lipopolisakkaritleri (LPS), virüsler, tümör hücreleri ve oksidatif stres tarafından aktive; antiinflamatuar sitokinler, NO ve fazla TRP tarafından inhibe edilir (22, 27, 143, 145, 146). TDO ise stres kaynaklı hipotalamus-hipofiz-adrenal aks aktivasyonu sonucunda glukokortikoidler tarafından aktive edilir ve bunun sonucunda triptofan seviyeleri azalır (144). Karaciğer TDO aktivitesi ayrıca TRP substratı tarafından aktivasyon ve stabilizasyon, hem kofaktörü tarafından aktivasyon, glukagon tarafından aktivasyon ve NAD(P)H tarafından son ürün inhibisyonu yoluyla da düzenlenir (143, 145). TDO aktivitesi esas olarak triptofan seviyesinin kendisi tarafından kontrol edilir ve bu nedenle aktivitesi genellikle stabildir (147). TDO'nun immün aktivasyonla da indüklenebileceğine dair bazı kanıtlar vardır ancak buna dolaylı olarak artan glukokortikoid reseptör aktivasyonunun aracılık ettiği öne sürülmektedir (145). IDO'nun proinflamatuar sitokinler tarafından indüksiyonunun keşfi; kinürenin yolağını immün sistem fonksiyonunu değerlendiren çalışmalarda merkezi bir konuma getirmiştir (143). Triptofan yıkımının TDO'dan ziyade IDO aktivasyonundan kaynaklandığını kanıtlamak için eş zamanlı immün sistem aktivasyonunun da

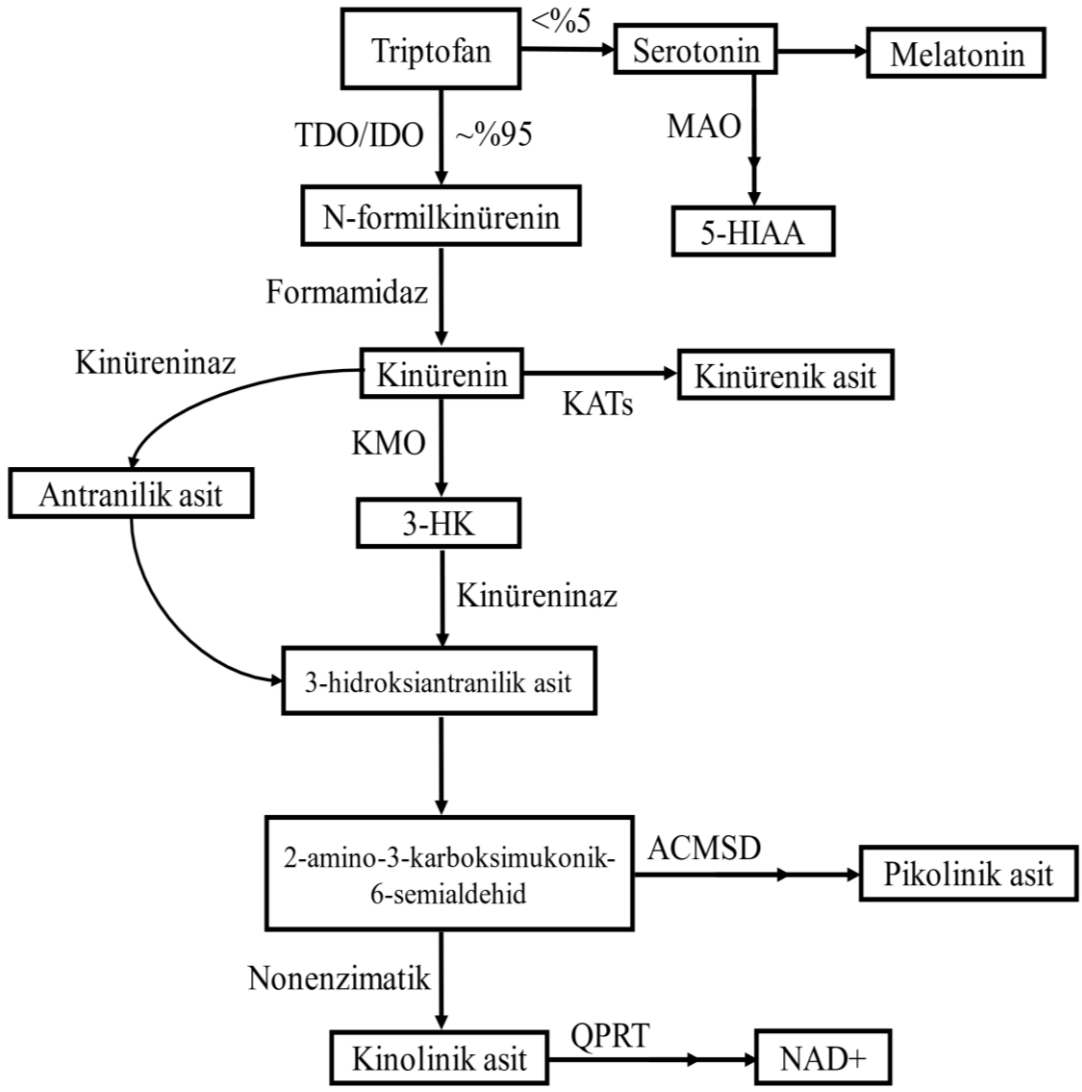
gösterilmesi gerekir. KYN/TRP oranı immün aktivasyon olduğunu gösteren parametrelerle birlikte verildiğinde daha anlamlı olmaktadır (148).

TRP KYN'e dönüştükten sonra, yolak boyunca kinürenin aminotransferaz (KAT) izoformları tarafından kinürenik asite (KYNA); kinüreninaz tarafından antranilik asite veya kinürenin monooksijenaz (KMO) tarafından 3-hidroksikinürenine (3-HK) dönüştürülebilir. Kinürenin yolağının 2 ana dalı bulunmaktadır. Birincisi kinüreninden kinürenik asit oluşturan KAT yolu, ikincisi kinüreninden 3-hidroksikinürenin (3-HK) ve sonrasında kinolinik asit (QUIN) oluşturan KMO yoludur. Fizyolojik koşullarda kinürenin tercihen QUIN ve son olarak NAD+ şekline dönüştürülür (28). KYNA/KYN oranı KAT aktivitesini yansıtırken, 3-HK/KYN veya QUIN/KYN oranı KMO aktivitesini yansıtır (29). Kinürenin yolağı boyunca birçok biyoaktif molekül oluşur. Nörotoksik metabolitler 3-HK, 3-hidroksiantranilik asit (3-HAA) ve QUIN iken nöroprotektif metabolitler KYNA ve pikolinik asittir (PIC). 3-HK ve 3-HAA, oksidatif stres ve lipid peroksidasyon düzeyini artıran reaktif oksijen türlerini (ROS) üretir (24). KMO çoğunlukla karaciğerde, böbrekte, makrofajlarda ve monositlerde; KAT ise karaciğerde, böbrekte, plasentada, kalpte ve makrofajlarda aktiftir (22). Triptofan kinürenin yolağı Şekil-1'de özetlenmiştir.

KYN metabolitleri arasında kinolinik asit (QUIN) ve kinürenik asit (KYNA), N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüne bağlanma yetenekleri ve nöropsikiyatrik hastalıkların gelişimi üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir (27). KYNA; NMDA reseptörü, AMPA reseptörü ve kainat reseptörü dahil olmak üzere iyonotropik uyarıcı glutamat reseptörlerinin yarışmalı bir antagonisti olması

nedeniyle nöroprotektif potansiyel gösterir (24). Ayrıca KYNA, presinaptik glutamat salınımını engellemek için α7 nikotinik asetilkolin reseptörlerinin inhibitörü olarak görev yapabilir (27). KYNA'nın antioksidan ve antikonvülzan özellikleri vardır, ROS'leri temizler ve inflamasyonu baskılar (24). KYNA glutamat dışında ayrıca GABA, dopamin ve asetilkolin nörotransmitterlerinin salınımını düzenler (149). Tersine QUIN, bir NMDA reseptör agonisti olarak eksitotoksik nöron hasarını artırır. Aynı zamanda astrositler tarafından glutamatın geri alımını inhibe ederek ekstrasinaptik olarak eksitotoksisiteye neden olabilir. Son zamanlarda, QUIN'in NMDA reseptörleri üzerindeki etkisi dışında çok farklı mekanizmalar aracılığıyla nörotoksik etkilere, oksidan/antioksidan dengesizliğine ve hücre ölümüne neden olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalardan bazıları; (1) indirgenmiş glutatyon/oksitlenmiş glutatyon oranını etkileyerek, bakır ve çinko bağımlı süperoksit dismutaz aktivitesini azaltarak veya lipid peroksidasyonuna katkıda bulunarak ROS'lerin oluşturulması, (2) kan-beyin bariyerinin bozulması, (3) hücre iskeletinin destabilizasyonu, (4) tau fosforilasyonunun artırılması ve (5) otofajinin bozulmasıdır. Ayrıca, QUIN astrositlerde proinflamatuar mediatörlerin üretimini uyararak inflamatuar yanıtı şiddetlendirebilir (150, 151). Uyarıcı TKY metabolitleri (KYN, 3-HK, QUIN); GABA, glisin ve taurin gibi inhibitör amino asitlerle fonksiyonel bir antagonizma gösterir (152). Fizyolojik koşullar altında nörotoksik QUIN ve nöroprotektif KYNA değerleri arasında bir dengenin olması önemlidir. Çeşitli patolojik durumların temel olarak QUIN ve KYNA'nın oluşumundaki dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir (27). Çoğu araştırma KYNA ve QUIN üretimi arasındaki dengeye odaklanmış olsa da nörotoksisitenin QUIN oluştuktan sonra yeterince metabolize edilememesinden kaynaklanması da mümkündür (28).

Varsayımsal bir nöroprotektif gösterge olarak önerilen KYNA/QUIN ve KYNA/3-HK oranlarının azalmasının inflamasyon kaynaklı patolojiye katkıda bulunabileceği düşünülür (30). QUIN/KYNA oranı ise nörotoksik bir gösterge olarak kabul edilir (31).



Şekil 1. Triptofan Kinürenin Yolağı (31, 141, 142, 153) (TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz, IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz, MAO: Monoamin oksidaz, 5-HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit, KMO: Kinürenin monooksijenaz, KATs: Kinürenin aminotransferazlar, 3-HK: 3-hidroksikinürenin, ACMSD: Aminokarboksimukonat-semialdehit dekarboksilaz, QPRT: Kinolinat fosforibozil transferaz, NAD+: Nikotinamid adenin dinükleotid)

TKY’deki bu enzimatik adımlar piridoksal fosfat (aktif B6 vitamini), aktif riboflavin (B2 vitamini) ve flavin adenin dinükleotid (FAD) gibi koenzimlere gereksinim duyar (154). Aynı zamanda magnezyum, demir, çinko, bakır, kobalt gibi çeşitli mineraller de TRP metabolizmasında görev alan enzimlerin düzgün çalışmasından sorumludur (155). Bu nedenle beslenme triptofan metabolizmasını doğrudan veya vitamin düzeyleri üzerinden dolaylı olarak etkileyebilir. Ayrıca sigara içme, potansiyel olarak triptofan metabolizmasını etkileyebilecek triptofan ve B2 ve B6 vitaminlerinin serum düzeylerini değiştirebilir (154).

2.4.1. Beyindeki triptofan kinürenin yolağı

SSS’de de TKY, triptofanın IDO1, IDO2 veya TDO tarafından kinürenine dönüştürülmesiyle başlar. Astrositler her iki enzim tipini de eksprese edebilirken mikroglialar yalnızca IDO'yu eksprese edebilir. Daha az ölçüde, bazı nöronlar da IDO ve/veya TDO'ya sahiptir ve kinüreninin küçük bir kısmını üretir (156). KYN'nin yaklaşık olarak %40'ı beyinde üretilirken, %60'ı periferde oluşur ve nötral amino asit taşıyıcısı tarafından kan beyin bariyerini geçerek beyne aktif olarak taşınır (24). Daha sonra kinürenin iki metabolik daldan birini takip edebilir (156). Beyinde, KYN'nin aşağı yönlü metabolizması mikroglia ve astrositlerde farklı yollar boyunca gerçekleşir. Yalnızca serebral mikroglia ve infiltre makrofajlarda aktif olan KMO, KYN'i 3-HK’ye metabolize eder, 3-HK'den daha aşağı yöndeki metabolitler arasında NMDA reseptör agonisti QUIN ve antagonisti pikolinik asit yer alır. Astrositlerde ise KYN, KAT’lar tarafından NMDA reseptör antagonisti olan KYNA’ya metabolize edilir (22). Ayrıca hem astrositler hem de nöronlar komşu mikroglial hücreler

tarafından üretilen QUIN'i kinolinat fosforibozil transferaz enzimiyle NAD+'ye katabolize edebilir. Aminokarboksimukonat-semialdehit dekarboksilaz enzimini eksprese ederek nöroprotektif pikolinik asit oluşturabilirler (156).

2.4.2. Periferik ve santral triptofan kinürenin yolağı ilişkisi

Bazı araştırmalar, toplam periferik TRP konsantrasyonlarının, TRP'nin beyne akış hızını ve dolayısıyla 5-HT seviyelerini doğru bir şekilde yansıttığını göstermiştir (26). TRP dolaşımda ağırlıklı olarak albümine bağlanır. Serbest TRP toplam kan konsantrasyonunun yalnızca %10-15'ini oluşturur (157). Yalnızca serbest TRP fraksiyonları kan-beyin bariyerini geçerek beyne ulaşma kapasitesine sahiptir (27). Esansiyel amino asit TRP, ortak bir taşıyıcı protein yoluyla diğer büyük nötral amino asitlerle (LNAA; valin, izolösin, lösin, tirozin, fenilalanin ve metiyonin) yarışarak beyne girer. Dolayısıyla beyne giren TRP miktarı, diğer LNAA'lara göre TRP'nin plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Bu nedenle, genellikle %0,5-1 Trp içeren normal bir protein kaynağının tüketilmesi, TRP'de nispeten küçük bir artışa, ancak diğer LNNA'ların plazma konsantrasyonlarında daha büyük bir artışa neden olur. Bu durum, plazma TRP/LNAA oranında bir azalmaya ve dolayısıyla beyne TRP akışının azalmasına neden olur. Diyetteki karbonhidratlar ise tam tersine beyin TRP düzeylerini insülin aracılığıyla artırır. İnsülin TRP dışındaki LNAA'ların iskelet kaslarına alımını teşvik eder, böylece plazma TRP/LNAA oranı ve beyne Trp akışı artar. İskelet kaslarındaki bu farklı aminoasit alımı, kan plazmasındaki Trp'nin albümine bağlı olmasına karşın diğer LNAA'ların bağlı olmamasından kaynaklanmaktadır. Daha sonra beyne TRP akışı, albümine kıyasla TRP'ye çok daha

yüksek bir afiniteye sahip olan kan beyin bariyerindeki ortak LNAA taşıyıcı protein tarafından desteklenir (141). Hem diyetteki hem de plazmadaki triptofanın artışının ve azalışının, hayvan deneylerinde beyin TRP ve serotonin (5-HT) seviyelerinde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. TRP/LNAA oranının, bazal plazma TRP'den daha iyi bir merkezi 5-HT seviyesi göstergesi olabileceği düşünülmektedir (158). Sonuç olarak, triptofanın beyne girişi; plazma toplam ve serbest triptofan, LNAA ve albümin konsantrasyonlarına ve öğün karbonhidratlarına bağlıdır (27, 153). Plazma TRP'sini birçok faktör düzenler. Toplam TRP (serbest ve bağlı) glukokortikoidler ve IFN-γ tarafından TDO/IDO indüksiyonunu takiben azalır ve glukoz, nikotinamid ve antidepresanlarla TDO inhibisyonunu takiben artar. Benzer şekilde gebelik, karaciğer veya böbrek hastalığı gibi nedenlerle albümin (inflamatuar koşullarda azalan negatif akut faz reaktanı) konsantrasyonundaki değişiklikler sonrasında ve insülin düzeyleriyle ilişkili olarak serbest TRP konsantrasyonu değişebilir (146, 157).

TRP gibi KYN ve 3-HK insan serum albüminine gevşek bir şekilde bağlandığından, bu bileşiklerin merkezi sinir sistemine taşınabilmesi için öncelikle albüminden ayrılması gerekmektedir. TRP'ye ek olarak KYN ve daha az oranda 3-HK, nötral aminoasit taşıyıcıları aracılığıyla aktif olarak kan beyin bariyerini geçip beyne taşınır. Taşıyıcılar, aminoasit dağılımının dengeyi koruması için kan-beyin bariyerinin her iki tarafında çift yönlü taşıma sağlar (22). KYN nötral aminoasit taşıyıcıyla aktif olarak beyne taşındığından beyindeki KYN'nin %60-80'inin fizyolojik koşullar altında dış kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu rakamlar sistemik immün aktivasyonu takiben %100'e kadar ulaşabilir ancak inflamasyon beyinle sınırlıysa KYN merkezi olarak TRP'den üretilebilir (28). TKY'nin aşağı akış metabolitleri QUIN ve KYNA ise polar yapıları nedeniyle bu taşıyıcıları

kullanmazlar (22). Klasik görüş, KYNA ve QUIN'in kan beyin bariyerini pasif difüzyonla zayıf bir şekilde geçtiği ve dolayısıyla beyindeki KYNA ve QUIN'in beyin KYN'sinden türetildiği yönündedir. Bununla birlikte, bu moleküllerin KBB'yi geçip geçmediği konusu karmaşıktır ve periferik QUIN ve KYNA'nın beyne girmediğine dair geleneksel görüş çok basit kalabilir (150).

Daha önceki çalışmalarda periferde KYNA/QUIN dengesinin bozulması psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Ancak bu bulgu BOS çalışmalarında doğrulanmamıştır. Bunun nedeni BOS'un biyokimyasal ortamının beyin parankimini yeterince temsil etmemesi olabilir. Örneğin; güncel bir araştırma BOS ile beyin IL-1β ve BDNF arasında zayıf ilişkiler bulmuşken; plazma ve beyindeki IL-1β ve BDNF daha iyi korelasyon göstermiştir. Bu nedenle belki de beyindeki KYNA ve QUIN arasındaki denge kanda BOS'tan daha iyi yansıtılıyor olabilir (159). Kita ve arkadaşları periferik kan KYN ve QUIN konsantrasyonlarının kısmen beyin KYN ve QUIN konsantrasyonlarını belirlediğini tespit etmiştir (160). MDB'de BOS ile periferik KYN ölçümleri arasında güçlü korelasyonlar bulunmuştur. Ancak periferik TRP konsantrasyonları merkezi değerlendirmelerle korelasyon göstermemiştir, ancak çalışmaların genellikle serbest TRP'yi ölçmediğine dikkat edilmelidir. Psikiyatrik bozukluklarda periferik ve santral TKY metabolitlerinin uyumunu araştıran güncel bir sistematik derlemede KYN ve 3-HK için, periferik ve merkezi ölçümler arasında tutarlı ve güvenilir bir uyum bulunmuştur ancak bu ilişki TRP ve diğer TKY metabolitlerinde net değildir (22).

2.4.3. Triptofan kinürenin yolağı ve inflamasyon

İnflamatuar yanıtın primer hücre kaynaklı aracıları IL-1β ve TNF-α gibi makrofaj kökenli sitokinlerdir. Bu sitokinler veya gram-negatif bakterilerden gelen LPS varlığı, nükleer faktör κB'yi (NFκB) aktive eder. NFκB de IFN-γ, IL-6 ve IL-8 gibi T-hücre kaynaklı sitokinlerin üretimini indükler. IL-6, IL-1β ve TNF-α; haptoglobin ve CRP gibi pozitif akut faz proteinleri ile albümin ve transferrin gibi negatif akut faz proteinlerinin sentezini modüle eder. Hücresel immün sistem, T lenfositleri ile makrofajlar/monositler arasındaki etkileşimleri içeren ancak antikorları içermeyen immün sistem kısmıdır. Hücresel immün yanıtın ilk adımı T lenfositlerin aktivasyonu ve IFN-γ, IL-2 gibi T lenfositik sitokinlerin üretilmesidir. Sonraki adım monositlerin/makrofajların aktivasyonuyla a) IL-1β gibi T lenfositleri aktive edecek diğer sitokinlerin ve b) Neopterin gibi T hücre aktivasyon belirteçlerinin üretilmesidir (153).

Triptofan kinürenin yolağındaki birçok enzim, inflamatuar mediatörlerin sıkı kontrolü altındadır (145). Proinflamatuar sitokinler, sitokinlere özgü taşıyıcılar ve yüksek geçirgenliğe sahip izole beyin bölgeleri olan sirkümventriküler organlar aracılığıyla KBB'yi kolayca geçerler ve hem periferde hem de SSS'de TKY'yi aktive ederler. İnflamasyonun SSS'de kinürenin üretimini artırdığına dair kanıtlar vardır (29). İnflamasyonla ilişkili proinflamatuar moleküllerin beyne girişi SSS'ye makrofaj infiltrasyonunu artırabilir. İnfiltre makrofajlar mikroglia ile karşılaştırıldığında yaklaşık 30 kat daha fazla QUIN üretme kapasitesine sahiptir. QUIN'in birikimi, glutamat reseptörlerini aşırı uyarabilir ve nöronal hasara yol açabilir (25). Beyindeki TKY'nin sitokinlerle aktivasyonu periferik dokuya yansıyabilir ve teorik olarak

QUIN veya KYNA gibi metabolitlerin periferik değerlendirmeleri beyin dokusundaki durumu dolaylı olarak gösterebilir (22). Sitokinler ve kinüreninler (TKY metabolitleri), beyin ile immün sistem arasındaki iletişimi düzenleyerek SSS'deki nöron ve/veya glial hücre aktivitesini ve immün sistem işleyişini değiştirebilirler (161). Nöroinflamatuar hastalıklarda proinflamatuar sitokinlerin salınması, TRP'nin TKY aracılığıyla bozunmasını artırarak QUIN miktarını artırır ve KYNA'yı azaltır (27).

TDO aktivitesindeki stabiliteye rağmen, IDO aktivitesi proinflamatuar sitokinler aracılığıyla monosit kökenli hücrelerde büyük ölçüde artırılmaktadır (27). İnflamatuar durumlarda artan proinflamatuar sitokinler ve kortizol sırasıyla IDO ve TDO'yu aktive eder ve TRP metabolizması TKY'ye kayar. Sonuç olarak, KYN oluşumu artar ve KYN'ler KBB'den geçebildiği için TKY beyindeki astrositlerde ve mikroglialarda da aktive olur (152). Sistemik inflamasyon sırasında KYN'nin SSS konsantrasyonundaki artışının beyne KYN taşınmasındaki artış gibi IDO bağımsız bir mekanizma ile olduğu gösterilmiştir (28). IFN-γ gibi proinflamatuar sitokinlerin beyinde ve periferde KMO üzerinde güçlü bir uyarıcı etkisi vardır (22). Bu nedenle, inflamatuar durumlar sırasında KYN metabolizması KYNA'dan 3-HK'ye kayar. 3-HK artışı, bir sonraki metabolit olan QUIN'in oluşumunu arttırır. Sonuç olarak inflamasyon, anksiyolitik ve nöroprotektif etkilere sahip olan KYNA ile anksiyojenik ve nörotoksik etkilere sahip olan 3-HK ve QUIN arasında bir dengesizliğe neden olur (152). Aktive immün sistem hücrelerinin daha fazla enerji gereksinimi olduğundan, kinürenin metabolizmasında inflamasyon sırasında QUIN/NAD yolunun tercih edildiği varsayılmaktadır (28).

IDO başlıca interferon gama reseptörü (IFN-γR) aracılığıyla etkinleştirilir. Ancak toll-benzeri reseptör 4 (TLR4), interlökin 1 beta reseptörü (IL-1R) ve tümör nekroz faktörü alfa reseptörü (TNFR) gibi IFN-γR'den bağımsız yollarla da aktive olabilir (28). IDO'nun başlıca indükleyicisi IFN-γ ve daha az etkili bir indükleyicisi ise IFN-α'dır. İlginç bir şekilde, IFN-γ'nin IDO'yu indükleme etkisi, tek başına herhangi bir etkiye sahip olmayan sentetik glukokortikoid deksametazon tarafından potansiyalize edilir (140). Bu nedenle, IDO durumunun proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinler arasındaki dengeye bağlı olduğu varsayılabilir (140). Çocuk ve ergenlerde klinik olmayan bir örneklemde bile yüksek düzeyde ölçülen CRP, sVCAM1 ve sICAM1 gibi inflamasyon belirteçlerinin KYN/TRP oranının pozitif prediktörü olduğu doğrulanmıştır (162). IDO'ya benzer şekilde KMO enzimi immün stimülasyon, inflamasyon ve hastalık durumunda aktive olur ve mikroglialarda KYN oksidatif metabolizmasının QUIN üretimine doğru yönelmesine katkıda bulunur. IDO ve KMO'dan farklı olarak, KAT enzimi inflamasyon nedeniyle aktive olmaz. Bu durum TKY metabolizma homeostazisinin korunması için kritik olan QUIN ve KYNA arasındaki dengeyi değiştirir (34).

İnflamasyon ve TKY arasında çift yönlü bir etkileşim olduğu düşünülmektedir (156). İnflamasyon TKY'yi etkilediği gibi TKY de doğrudan inflamasyonu ve immün sistemi etkiler (24). Antijen sunan hücrelerin IFN aracılı aktivasyonunun ardından IDO ve kinürenin sisteminin indüksiyonu, immün yanıtı modüle etmek için KYNA salınımı yoluyla homeostazisi sağlayan karşıt düzenleyici immünsupresif/antiinflamatuar bir etki uygular. IDO ve kinüreninlerin immünsupresif etkileri arasında T hücre fonksiyonlarının inhibisyonu, düzenleyici T (Treg) hücrelerinin aktivasyonu ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin inhibisyonu gibi

önemli faktörler bulunmaktadır (163, 164). KYNA antiinflamatuar (163) ve immunsupresif olarak kabul edilir (156). Toksik konsantrasyonlarda QUIN ise astrositlerde IL-1β ve IL-8 gibi birçok proinflamatuar sitokin ve kemokinin ekspresyonunu indükler. Proinflamatuar QUIN ile immünsupresif KYNA arasındaki rekabetin nöroinflamasyonla ilişkili belirli psikiyatrik bozuklukların inflamatuar durumunu ve/veya klinik tablosunu belirleyebileceği düşünülmektedir (156).

2.4.4. Triptofan kinürenin yolağı ve psikiyatrik bozukluklar

İmmün disregülasyon, birçok psikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Yarım asırdan fazla bir süredir immün disregülasyon ile psikiyatrik patoloji ve semptomatoloji arasındaki bağlantı olarak TKY önerilmektedir (22). TKY immün sistem ve inflamasyonla bağlantılı olduğu ve TKY ürünleri doğrudan ve dolaylı olarak dopamin, serotonin, GABA ve glutamat gibi birçok nörotransmitteri düzenlediği için psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde rol oynayabilir (25, 33, 165). Psikiyatrik bozukluklarda TKY'nin rolü triptofan tükenmesi ve azalan serotonin sentezi veya nöroaktif kinürenin metabolitlerinin artan seviyeleri bağlamında düşünülebilir (32). Mevcut modeller, psikiyatrik bozukluklarda yüksek proinflamatuar sitokinlerin IDO ve KMO'yu aktive ederek kinürenin metabolitlerinin dengesini nörotoksisite yönünde değiştirdiğini öne sürmektedir (38). Literatürde psikiyatrik hastalıklarda TKY'yi araştıracak çalışmalarda özellikle TRP, KYN, KYNA, QUIN ve 3-HK metabolitlerinin değerlendirilmesi tavsiye edilmiştir (22).

Erişkinlerde MDB, bipolar bozukluk (BB) ve şizofrenide TKY'yi inceleyen 101 çalışmanın meta-analizinde MDB, BB ve şizofrenide TRP ve KYN'nin azaldığı; duygudurum bozukluklarında KYNA ve KYNA/QUIN oranı azalırken, şizofrenide KYNA'nın değişmediği; MDB'de KYNA/3-HK oranı azalırken şizofrenide azalmadığı; MDB ve şizofrenide KYNA/KYN oranı azalırken KYN/TRP oranının arttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar MDB, BB ve şizofrenide triptofan metabolizmasında serotoninden TKY'ye doğru bir kayma olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Ek olarak, duygudurum bozukluklarında KYN metabolizmasının nöroprotektif KYNA yerine potansiyel olarak nörotoksik QUIN yönüne tercih edildiği ancak şizofrenide böyle olmadığı rapor edilmiştir (25). Hatta şizofrenide KYNA yönüne doğru bir kayma olduğu ve bunun şizofrenide sıkça gözlemlenen glutamaterjik hipofonksiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (163). Bir meta-analiz ise bipolar bozukluk hastalarında kontrol grubuna göre serum TRP ve KYN düzeyleri, KYN/TRP ve KYNA/QUIN oranları açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (38).

Çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozukluklarda TKY'yi araştıran çalışmalar erişkinlere göre kısıtlıdır. Bir çalışmada bipolar bozukluk tanısı alan çocuk ve ergenlerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük kinürenin düzeyi; bipolar bozukluk tanısı alan ebeveynlerin etkilenmemiş çocuklarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük TRP, KYN ve KYNA düzeyi saptanmıştır. Ayrıca her iki grupta daha düşük KYN düzeyi ile depresif belirti şiddeti arasında ilişki bulunmuştur (23). DEHB'de TKY metabolitlerini inceleyen güncel bir meta-analizde DEHB tanılı ilaç kullanmayan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre kanda daha yüksek triptofan ve KYN ve daha düşük nöroprotektif KYNA düzeyleri bulunmuş, KYN/TRP oranında

anlamlı bir fark bulunmamıştır (166). Ülkemizde OSB tanılı çocuklarda yapılan çalışmalardan birinde serum KYNA, KYN ve KYNA/QUIN düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (165). Diğer çalışmada OSB grubunda serum 3-HK ve KYNA konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş; TRP, KYN düzeyleri ve KYN/TRP, KYNA/3-HK oranlarında bir farklılık saptanmamıştır (41).

TKY enzimlerinin değişen aktiviteleri ve TKY metabolitlerinin değişen seviyeleri psikiyatrik bozukluklar dışında inflamasyon/immün bozukluklar, endokrin/metabolik, kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, otoimmün, nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklar ile de ilişkilendirilmiştir (24, 145, 150, 161). Yakın gelecekte kinüreninlerin fizyolojik ve patolojik rolleri temel alınarak ilaç geliştirme çalışmalarının artacağı düşünülmektedir. Belki de spesifik ajanlarla TKY hedef alınarak hastalıkların önlenmesi mümkün olacaktır (33).

2.4.4.1. Triptofan kinürenin yolağı ve major depresif bozukluk

TKY ile ilişkisi sıkça araştırılan psikiyatrik bozukluklardan biri MDB'dir. TKY'de IDO aktivasyonunun a) KYN ve QUIN gibi TKY metabolitlerinin depresif ve anksiyojenik etkileri; b) merkezi serotonin yollarını etkileyebilecek plazma triptofanının tükenmesi; c) TKY metabolitlerinin serbest radikaller, oksidatif stres ve dolayısıyla lipid peroksidasyonu üretme kapasitesi; d) TKY metabolitlerinin merkezi mitokondriyal enerji metabolizmasına zararlı etkileri; e) KYN ve QUIN gibi metabolitlerin nöroeksitatuar ve nörotoksik etkileri (bu etkiler beyin nörotransmitter fonksiyonlarını bozabilir ve nörodejenerasyona neden olabilir) ve f) özellikle

mikroglia varlığında QUIN'in proinflamatuar ve prooksidatif etkileri gibi sebeplerle depresif belirtilerin başlangıcıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (153).

Mevcut kanıtlar periferik TKY metabolitleri ile depresyon arasındaki ilişkiye işaret etmektedir ancak nedensellik konusunda sınırlı kanıt bulunmaktadır. MDB'de yapılan periferik araştırmalar TRP, KYN ve KYNA düzeylerinde ve KYNA/KYN, KYN/3-HK ve KYNA/QUIN oranlarında sağlıklı kontrollere göre bir azalma, QUIN'de bir artma olduğunu göstermektedir. Periferik TKY metabolizmasındaki değişikliklerin inflamasyon tarafından mı tetiklendiği yoksa tam tersinin mi olduğu belirsizdir (167, 168). Düşük KYNA düzeyleri MDB hastalarında bilişsel problemlerle ilişkilendirilmiştir (169). Ancak, sürekli NMDA reseptör antagonizması ile glutamat hipofonksiyonuna neden olan anormal şekilde yüksek KYNA'nın, MDB ve şizofrenide psikotik semptomlara ve bilişsel bozukluklara yol açabileceği de öne sürülmüştür (22). Yakın tarihli bir meta-analiz, erişkin MDB hastalarında daha düşük kinürenin (1408 MDB hastası ve 1316 kontrol) düzeyleri olduğunu bildirmiştir. MDB'de kinürenin düzeyinin düşük çıkması beklenmedik bir bulgu olarak yorumlanmış ve MDB etiyolojisinde farklı faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmüştür (38). Literatürdeki çelişkili sonuçlar MDB'nin heterojen doğasından kaynaklanmaktadır. Biriken kanıtlar en azından bazı MDB hastalarının (inflamatuar alt tip) nöroinflamatuar belirteçler ve artan TKY aktivasyonuna bağlı olarak azalan triptofan dahil olmak üzere kronik inflamatuar hastalıklara benzer özellikler gösterdiğini düşündürmektedir (170). Literatürde çocuk ve ergenlerde MDB ile TKY arasındaki ilişkinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çocuklarda ve ergenlerde kinürenin veya serotonin yolu metabolitleri ile depresif bozukluk arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır (171).

MDB tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçlar karaciğerde TDO'yu inhibe eder ancak ekstrahepatik IDO'yu etkilemezler. Bazı MDB hastalarında proinflamatuar sitokinler tarafından IDO indüklenmesine rağmen bu indüksiyonun etkisi muhtemelen daha sonraki TKY enzimlerindeki değişiklikler (özellikle de KMO) tarafından maskelenecek veya geçersiz kılınacaktır. KMO aktivasyonunun etkisi MDB'de önem kazanmaktadır. Birçok antidepresanın daha önce inflamasyonu azaltarak ve dolayısıyla IDO indüksiyonunun inhibisyonu ile etki ettiği öne sürülmüştür. Ancak ketamin, essitalopram ve sertralin ile gösterildiği gibi antidepresanların sitokinler tarafından aktive edilmiş KMO'yu inhibe ederek etki göstermeleri daha olasıdır. KMO inhibisyonu yoluyla glutamaterjik aktivitenin azaltılmasının serotonin fonksiyonunu geri getirebileceği düşünülmektedir (131).

2.4.4.2. Triptofan kinürenin yolağı ve obsesif kompulsif bozukluk

OKB etiyopatogenezinde immün disregülasyon ile hiposerotonerjik ve hiperglutameterjik durumların rol oynadığı düşünülmektedir. Bu iki ayrı etiyolojik faktör arasında bağlantı kurabilecek ve OKB etiyolojisinde yer alabilecek yol triptofan kinürenin yolağıdır (35). OKB ile TKY arasındaki olası ilişkinin MDB'ye benzer şekilde birbirinden bağımsız iki mekanizması olabilir. İlk olarak, TRP serotoninin başlıca öncülüdür ve TRP metabolizmasının inflamatuar durumlarda 5-HT üretiminden TKY'ye daha fazla kayması, beyinde serotonin azalmasına yol açabilir. TRP'nin çoğunluğu TKY'yi izlediğinden bu yolağın aktivitesindeki görece küçük değişiklikler, beyne TRP akışı üzerinde oldukça büyük bir etkiye sahip olabilir. İkinci olarak TKY'nin aktivasyonu glutamaterjik sistemi etkileyebilir ve

nöroprotektif NMDA antagonisti KYNA yerine nörotoksik NMDA agonisti QUIN'in artması nedeniyle eksitotoksisiteye yol açabilir (36, 141). OKB tanılı erişkinlerde TKY üzerine inflamasyon ve oksidatif stresin etkisini araştıran güncel bir çalışmada OKB'de kontrol grubuna göre IFN-γ ve TRP'nin daha düşük; IDO aktivitesinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (39). Bildiğimiz kadarıyla erişkin OKB'den ayrı bir gelişimsel alt tipi temsil ettiği varsayılan pediatrik OKB'de (3) TKY'yi inceleyen bir araştırmaya rastlanmamıştır.

2.5. Proinflamatuar Sitokinler, İnflamatuar Parametreler ve Nöroinflamasyon

2.5.1. Proinflamatuar sitokinler

Sitokinler, çeşitli uyarıcılara yanıt olarak immün sistem tarafından salgılanan küçük çözünür moleküllerdir. Özellikle hücresel immün ve inflamatuar yanıtın düzenlenmesi dahil olmak üzere bu moleküller hücre ve doku büyümesini, gelişimini, göçünü, farklılaşmasını ve ölümünü kontrol etme ve destekleme yeteneğine sahiptir (164, 172). Sitokinler genel olarak parakrin bir etkiye sahiptirler ancak inflamasyon ajanları tarafından aşırı derecede aktive edildiğinde kana salgılanır ve sistemik endokrin etki yaparlar. Etkilerini hedef hücrelerde bulunan reseptörler aracılığıyla gösterirler (17).

T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) hücreleri farklı sitokinler üretir; Th1 hücreleri özellikle tip-1 aktivasyon sitokinleri olan IL-2 ve IFN-γ üretir. Yalnızca Th1 hücreleri değil, aynı zamanda belirli monositler/makrofajlar ve diğer hücre tipleri de bu sitokinleri ürettiği için immün yanıt tip-1 immün yanıt olarak adlandırılır. Th2

hücreleri veya belirli monosit/makrofajlar özellikle IL-4, IL-10 ve IL-13 üretir ve tip-2 immün yanıtla ilişkilendirilir. Tip-1 sitokinler proinflamatuarken tip-2 sitokinler antiinflamatuardır (163). Proinflamatuar sitokinler grubunda en önemlileri IL-1β, IL-6, TNF-α ve IFN-γ 'dır (17). Yaşa bağlı Th1/Th2 dengesinde Th1 baskınlığına doğru bir kayma olduğu yaygın olarak bilinmektedir (173). Sitokinler ile kinürenin yolağı arasında yakın bir bağlantı vardır ve Th1/Th2 sitokin profili dengesizliği nörolojik veya psikiyatrik bozukluklara yol açabilir (163).

IFN-γ; T lenfositler tarafından salgılanır ve makrofajları etkin bir şekilde aktive eder. Virüsle enfekte hücrelerin proliferasyonunu engeller. Hem doğal hem de edinsel immünite için hayati öneme sahiptir. Hücresel immünitede artış ve humoral immünitede baskılanma yapar. TNF-α; Tümör Nekroz Faktörü Süper Ailesine ait bir moleküldür, akut inflamasyon sırasında monosit ve makrofajlar tarafından özellikle bakteri lipopolisakkaritlerinin uyarısı sonrasında üretilir ve hücre nekrozu veya apoptozisinde rol oynar. Kemik iliğinden nötrofillerin hızlı salınımını sağlayarak nötrofilleri aktive eder. IFN-γ ile birlikte major doku uygunluk kompleksi (MHC) I ve II'nin ekspresyonunu indükler. Sağlıklı SSS'de, TNF-α'nın sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek, uyku ve besin alımı gibi önemli fizyolojik süreçler üzerinde düzenleyici fonksiyonları vardır. IL-6; başlıca IL-1, interferonlar ve TNF-α, LPS ve virüsler tarafından indüklenen monositler ve makrofajlar tarafından üretilir. Pirojenik, akut faz yanıtı aracısıdır; prostaglandin üretimini, akut faz protein sentezini ve nötrofil üretimini uyarır. B lenfositlerin büyümesini ve farklılaşmasını destekler. TNF-α ve IL-6 hem proinflamatuar hem de immünsupresif etki gösterebilir (15, 17, 20).

Depresif bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde inflamatuar sitokinleri araştıran bir sistematik derleme ve meta-analizde TNF-α'da anlamlılığın altında bir yükseklik saptanmıştır (174). Komorbid tanıların ve psikotrop ilaç kullanımın dışlanmadığı çocuk ve ergen OKB hastalarında toplam monosit ve CD16+ monosit yüzdeleri, sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş ve alınan monositler LPS'ye maruz kaldıktan sonra sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek miktarlarda GM-CSF, IL-1β, IL-6, IL-8 ve TNF-α salgılamıştır. Bu sonuçlar, erken başlangıçlı OKB'nin etiyopatogenezinde artmış proinflamatuar doğal immün yanıtın rol oynadığını desteklemiştir (175).

Yakın zamanda keşfedilen Tümör Nekroz Faktörü ile İlişkili Zayıf Apoptoz İndükleyici (TWEAK), Tümör Nekroz Faktörü Süper Ailesine ait bir sitokindir ve beyin dahil olmak üzere birçok dokuda bulunduğu rapor edilmiştir. TWEAK seviyelerinin plazma TNF seviyeleri ile pozitif bir korelasyonu vardır. Sekrete edilen bir sitokin olarak uzak etkileri olduğu ve IL-8, IL-12 ve IFN-γ sentezini indükleyebildiği gösterilmiştir (18). TWEAK ayrıca IFN-γ ve hücresel immün yanıtın negatif düzenleyicisidir (176). TWEAK ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar henüz sınırlı sayıdadır (18, 177).

2.5.2. C-reaktif protein (CRP)

CRP, inflamasyonun iyi bilinen bir biyobelirtecidir (168). Akut ve kronik inflamasyona yanıt olarak üretilen akut faz proteinidir. Artan proinflamatuar sitokinler (IL-1 ve özellikle IL-6) ve lipopolisakkaritlerin etkisiyle üretilir (20). Yüksek CRP düzeyleri baskın proinflamatuar sitokin profiliyle ilişkilendirilmiştir.

Erişkinlerde MDB'de CRP düzeyleri kontollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (178). Çocuk ve ergenlerde depresyon ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştıran meta-analizde depresyon daha yüksek eş zamanlı CRP ve IL-6 düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (179). OKB hastalarında CRP'yi inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Turna ve arkadaşları erişkin OKB hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek plazma CRP seviyeleri ve bununla ilişkili daha şiddetli OKB bildirmiştir (180). Bir çalışmada OKB tanılı çocuk ve ergenlerin CRP düzeyleri kontrollere göre daha düşük olsa da bu farkın anlamlı olmadığı bulunmuştur (181).

2.5.3. Neopterin

Neopterin, T-lenfositler tarafından salınan IFN-γ ile uyarılan aktive monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerce guanozin trifosfattan (GTP) üretilir (182). İnflamasyon, yalnızca IDO aktivitesini ve TRP katabolizmasını değil aynı zamanda neopterin üretimini de uyarır (171). Dolayısıyla neopterin seviyeleri ve IDO aktivitesi Th1 tipi hücresel immün yanıtın önemli göstergeleridir (183). Ancak humoral immüniteyle ilgili hücreler (örn. B lenfositleri) ölçülebilir seviyelerde neopterin üretmez (184). Kronik inflamasyon ve oksidatif stres, neopterin-tetrahidrobiopterin (BH4) yolunu aktive ederek neopterin seviyelerini artırır ve BH4 seviyelerini azaltır. ROS'lerin artmış seviyeleri ile ilişkilendirilen neopterin aynı zamanda oksidatif stresin bir belirteci olarak da kabul edilir (185). BH4 ise monoamin nörotransmitterler olan dopamin, noradrenalin, adrenalin ve serotoninin sentezi için gerekli bir kofaktördür ve nitrik oksit sentaz için önemlidir. BH4,

doğrudan dopamin ve serotonin salınımını da uyarabilir (186). Neopterin psikiyatrik bozukluklarda immünolojik bir belirteç olarak araştırılmaktadır (184-186).

2.5.4. Çinko

Çinko (Zn) SSS'de serebral korteks, epifiz bezi ve hipokampustaki GABA ve glutamat gibi inhibitör ve uyarıcı nörotransmitterleri etkileyen bir eser elementtir (13). Besinlerle alınan Zn eksikliği, glutamaterjik nöronların uyarılabilirliği ile ilişkilendirilmiştir (187). Zn ayrıca triptofanın serotonine dönüştürülmesi için gerekli olan piridoksal fosfatın oluşumunda görev alır (188). İnsandaki Zn, hücre aracılı immünitede önemli bir rol oynar ve antioksidan ve antiinflamatuar bir ajandır (189). Süperoksit dismutazın kofaktörüdür, ROS'lerin üretimini sınırlar, glutatyon tükenmesini inhibe eder ve beyinde lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlar (187). Çinkonun ayrıca TKY'deki kinüreninaz enzimini inhibe ettiği bulunmuştur (190). Zn seviyeleri stres ve inflamasyon nedeniyle azaldığından, inflamasyonla ilişkili artan QUIN'in NMDA reseptörleri üzerindeki etkisini inhibe edemez ve potansiyel zararlı sonuçlar oluşabilir (191).

2.5.5. Nöroinflamasyon

İnflamasyon, immün sistemin çevresel etkenlere, strese ve yaralanmaya karşı doğal bir savunma tepkisidir ancak hiper ve hipoinflamatuar yanıtlar hastalıkları tetikleyebilir (192). Nöroinflamasyon ise sitokinlerin, kemokinlerin, ROS'lerin ve ikinci habercilerin üretimi ve kompleks etkileşimi ile karakterize SSS

inflamasyonudur (34). Beyin, strese bağlı inflamasyona karşı savunmasızdır (13). Birçok çalışma nöroinflamasyonun Alzheimer, Parkinson hastalığı, inme, travmatik beyin hasarında ve duygudurum bozuklukları, şizofreni, OSB gibi psikiyatrik hastalıklarda rol oynadığını bildirmiştir (34, 168). Nöroinflamasyonun mikroglial bileşeni ve KSTK devrelerdeki inflamatuar belirteçlerde yükselme OKB'de rol oynayabilir (13). PANDAS tanımlandığından beri, çocuklarda akut başlangıçlı OKB modellerinde postenfeksiyöz nöroinflamasyon suçlanmıştır (193).

Sitokinler beyindeki nöronlar, astrositler ve mikroglia tarafından üretilebilir. Ayrıca periferik olarak üretilen sitokinler beyne humoral, nöronal ve hücresel yollardan ulaşabilir (194). Sitokinlerin nöroinflamasyondaki ve psikiyatrik bozuklukların patofizyolojik mekanizmalarındaki rolü ilgi çekicidir (195). Nöronlar üzerinde sitokin reseptörlerinin varlığı, bunların nöron fonksiyonu üzerinde spesifik ve doğrudan etkilerinin olduğunu gösterebilir. Sitokinler, SSS'nin çeşitli bölgelerindeki monoaminerjik nörotransmitterlerin ve bunların metabolitlerinin konsantrasyonunu modüle edebilir (132). Bu nedenle inflamasyon, nöronlar arasındaki sinyal iletimini etkiler (13). Proinflamatuar sitokinler sinaptik iletim ve plastisitenin düzenlenmesinde rol oynar (132), beyin gelişiminde ve normal beyin fonksiyonunun desteklenmesinde önemlidir ancak güçlü bir şekilde aktive edilirlerse hafızayı, nöronal plastisiteyi ve nörogenezi olumsuz yönde etkileyebilir ve beyin için zararlı hale gelebilirler (195).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (GÜTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (ÇERSAH) polikliniklerinde Mart 2022 ile Aralık 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Deseni

Araştırmamız klinik temelli, tek merkezli, gözlemsel analitik ve kesitsel bir vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Araştırmanın örneklemi GÜTF ÇERSAH polikliniklerine başvuran, yalnızca OKB ve OKB ile birlikte MDB ek tanısı alan (OKB+MDB), 8-18 yaş aralığındaki vaka grubu ile GÜTF ÇERSAH polikliniklerine danışmanlık almak için başvurmuş olup herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan yaş ve cinsiyet olarak vaka grubu ile benzer sağlıklı kontrol grubundan oluşturulmuştur.

Çalışmanın vaka grubu için (OKB ve OKB+MDB grubu) GÜTF ÇERSAH polikliniklerine çalışmanın başladığı tarihten itibaren başvuran ve yalnızca OKB tanısı ve OKB+MDB tanıları olduğu düşünülen 8-18 yaş arası hastalar ve ebeveynleri çalışmanın amacı, uygulanacak ölçekler ve testler ile ilgili bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden vakalar araştırmacıya

yönlendirilmiştir. Araştırmacı tarafından uygulanan yarı yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme olan Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) ve DSM-5 temelli psikiyatrik değerlendirme ile OKB tanısı ve OKB+MDB tanıları doğrulanan ve çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya vaka grubu olarak dahil edilmiştir.

Çalışmanın kontrol grubu için GÜTF ÇERSAH polikliniklerine danışmanlık almak için başvurmuş, şimdi ve geçmişte herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almadığı düşünülen 8-18 yaş arası çocuklar ve ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllüler araştırmacıya yönlendirilmiştir. Araştırmacı tarafından uygulanan ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ve DSM-5 temelli psikiyatrik değerlendirme ile herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almadığı doğrulanan, çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterlerini karşılayan gönüllüler çalışmaya sağlıklı kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

3.3.1. Vaka grubunun (OKB ve OKB+MDB) çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 8-18 yaş arasında olması
- Klinik olarak normal zekâ düzeyinde olup kendisinin ve ebeveynin okuma ve yazma becerisinin olması
- Ebeveynin ve kendisinin çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam vermiş olması

- ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T'ye göre aktif yalnızca OKB tanısını ya da aktif OKB+MDB tanılarını almış olması

3.3.2. Vaka grubunun (OKB ve OKB+MDB) çalışmadan dışlanma kriterleri

- Zihinsel yetersizlik, OSB, bipolar bozukluk, tik bozukluğu, şizofreni gibi OKB, OKB+MDB ve özgül fobi dışında herhangi başka bir psikiyatrik bozukluk varlığı
- Bilinen fiziksel, kardiyolojik, nörolojik, metabolik, genetik, alerjik, romatolojik, inflamatuar veya otoimmün herhangi bir hastalık tanısı almış olması
- Son 3 ayda herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olması
- Son 1 ayda herhangi bir enfeksiyon geçirme öyküsü olması veya aktif enfeksiyon varlığı
- Enfeksiyon durumunu dışlamak için kanda CRP bakılmıştır. CRP düzeyinin normal aralık (0-5 mg/L) dışında saptanmış olması
- Son 1 ayda herhangi bir antiinflamatuar ilaç kullanımı
- Son 6 ayda immünsupresif tedavi almış olması
- Son 3 ayda alkol veya madde kullanımının olması
- PANDAS, PANS veya CANS için ciddi klinik şüphe olması

- Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre obezite varlığı (BMI (Vücut kitle indeksi) ≥ 95 persentil)

3.3.3. Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 8-18 yaş arasında olması
- Klinik olarak normal zekâ düzeyinde olup kendisinin ve ebeveynin okuma ve yazma becerisinin olması
- Ebeveynin ve kendisinin çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam vermiş olması
- ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ile yapılan klinik görüşme sonucu özgül fobi dışında herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almaması

3.3.4. Kontrol grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri

- Herhangi bir dönemde özgül fobi dışında psikiyatrik bozukluk tanısı almış ya da psikotrop ilaç kullanmış olması
- Bilinen fiziksel, kardiyolojik, nörolojik, metabolik, genetik, alerjik, romatolojik, inflamatuar veya otoimmün herhangi bir hastalık tanısı almış olması
- Son 1 ayda herhangi bir enfeksiyon geçirme öyküsü olması veya aktif enfeksiyon varlığı

- Enfeksiyon durumunu dışlamak için kanda CRP bakılmıştır. CRP düzeyinin normal aralık (0-5 mg/L) dışında saptanmış olması
- Son 1 ayda herhangi bir antiinflamatuar ilaç kullanımı
- Son 6 ayda immünsupresif tedavi almış olması
- Son 3 ayda alkol veya madde kullanımının olması
- Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre obezite varlığı (BMI (Vücut kitle indeksi) ≥ 95 persentil)

Örneklem büyüklüğü P00.5 güç analizi programı ile benzer çalışmalar referans alınarak belirlenmiştir (184, 185). Vaka grubu için değerlendirilen 2 kişi çalışmaya katılmaktan vazgeçtiğinden; 2 kişi ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T görüşmesinde halen OKB tanı ölçütlerini karşılamadığından, komorbid olarak 3 kişi YAB, 3 kişi AAB, 2 kişi SAB, 2 kişi DEHB, 1 kişi hafif düzeyde zihinsel yetersizlik, 1 kişi özgül öğrenme bozukluğu, 1 kişi tik bozukluğu, 1 kişi OSB tanısı aldığından; 1 kişi son 1 ayda enfeksiyon geçirme öyküsü, 1 kişi kolşisin kullanma öyküsü olduğundan; 1 kişi alerjik astım ve 1 kişi sistemik lupus eritamatozus tanısı aldığından ve 2 kişi serum CRP düzeyi 5 mg/L'nin üzerinde olduğundan çalışmaya dahil edilmemiştir. Kontrol grubu için değerlendirilen gönüllülerden DSM-5 temelli psikiyatrik değerlendirme sonucunda 1 kişi sınırda mental kapasite, ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T görüşmesinde 2 kişi DEHB ve 1 kişi depresif bozukluk tanısı aldığından; 1 kişi aktif üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiğinden, 1 kişi geçmişte alerjik rinit tanısı aldığından ve 2 kişi serum CRP düzeyi 5 mg/L'nin üzerinde olduğundan çalışmaya dahil edilmemiştir.

Elemeler sonucunda araştırmanın örneklemini 37 OKB, 32 OKB+MDB tanılı vaka ve 38 sağlıklı kontrol olmak üzere toplamda 107 kişi oluşturmuştur.

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Sosyodemografik ve klinik veri formu

Çalışmada yer alan çocuk ve ergenlerin yaşı, cinsiyeti, kardeş sayısı, anne ve baba yaşı, anne ve baba eğitim düzeyi, aile yapısı, ekonomik durumu gibi sosyodemografik özellikler ve boy, kilo, ek tıbbi hastalık ve psikiyatrik bozukluk öyküsü, hastalığın semptomlarının ne kadar süredir devam ettiği, ailede psikiyatrik ve tıbbi hastalık öyküsü gibi klinik özellikleri saptamak amacıyla araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur. Bu formun bir örneğine ekte yer verilmiştir (Ek-1).

3.4.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)

1997 yılında Kaufman ve arkadaşları tarafından oluşturulan (196) ve 2016 yılında DSM-5 tanı ölçütlerine göre güncellenen, 6-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde mevcut ve yaşam boyu tanıları belirleyen, ruhsal bozuklukların değerlendirilmesine yönelik standardize, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme çizelgesidir (197). İlk bölümde yapılandırılmamış bir başlangıç görüşmesi, ikinci bölümde her bir bozukluk için temel belirtileri sorgulayan tarama sorularının yer aldığı tanı amaçlı tarama görüşmesi ve üçüncü bölümde DSM-5 tanılarını doğrulamak için ek tamamlayıcı

kontrol listesi ve beş adet tanı eki yer alır. Tarama soruları 0-Bilgi yok, 1-Belirti yok, 2-Eşik altı, 3-Eşik şeklinde kodlanır. Bir çocuk/ergen, tarama görüşmesinde değerlendirilen belirtilerin herhangi birinden 3 puan alırsa, tarama görüşmesi tamamlandıktan sonra uygun ek uygulanır. Tanı eklerinde Depresyon ve Bipolar Bozukluklar, Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar, Anksiyete Bozuklukları, Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Travma İlişkili Bozukluklar, Nörogelişimsel, Yıkıcı ve Davranım Bozuklukları ve son olarak Yeme Bozuklukları ve Maddeye Bağlı Bozukluklar tanı eki bulunur. Ebeveynlerle ve çocuk/ergenle görüşme yoluyla uygulanır ve okuldaki öğretmenler dahil tüm kaynaklardan alınan bilgilerle değerlendirme gerçekleştirilir. ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ile obsesif kompulsif bozukluk ve major depresif bozukluk tanılarını da içeren toplamda 39 psikiyatrik bozukluk taranabilir (198, 199). Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması 2019 yılında Ünal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (199).

3.4.3. Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y)

Çocuk ve ergenlerde anksiyete bozuklukları ve depresyonun DSM-4 temelli belirtilerini taramak ve ölçmek amacıyla 2000 yılında geliştirilmiş, 47 maddeden oluşan bir ölçektir. Hem ebeveyn hem de çocuk formu mevcuttur. Çalışmamızda her iki formu da kullanılmıştır. Alt ölçekler ayrılık anksiyetesi bozukluğu (7 madde), yaygın anksiyete bozukluğu (6 madde), panik bozukluk (9 madde), sosyal fobi (9 madde), obsesif kompulsif bozukluk (6 madde) ve major depresif bozukluk (10 madde) olmak üzere 6 tanedir. Bu alt ölçek puanlarıyla birlikte total anksiyete ve total ölçek puanı (total anksiyete ve depresyon puanı) oluşmaktadır. Yanıtlar 0-hiçbir

zaman, 1-bazen, 2-sıklıkla, 3-her zaman şeklinde kodlanır (200). Ham puanlar ve hangi sınıfa gittiğine göre oluşan T puanları elde edilir. Her bir alt ölçek için 65 ve üzerindeki T puanları psikopatolojiler için sınırda klinik eşiğe işaret ederken, 70 puan ve üzerindeki T puanları psikopatolojiler için klinik eşiğin üzerini belirtir (201). Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması 8-17 yaş arası çocuk ve ergenlerle Görmez ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılmıştır (202).

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

Scahill ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilen, 8-17 yaş arası çocuk ve ergenlerde geçen hafta boyunca obsesif kompulsif belirti şiddetini ölçen yaygın olarak kullanılan, yarı yapılandırılmış klinisyen tarafından derecelendirilen bir ölçektir (203). OKB semptom şiddetini belirlemek için altın standart değerlendirme aracı olarak kabul edilir (204). Ölçek kompulsiyon ve obsesyon tarama listesinden ve puanlanabilir 19 maddeden oluşur. Ölçeğin ilk 10 maddesi 0 (hiç) ile 4 (ileri derecede) arasında derecelendirilir. İlk 5 madde kompulsiyon şiddetini (0-20 puan), 6-10. madde obsesyon şiddetini (0-20 puan) ölçer. Kompulsiyon ve obsesyon şiddet puanları toplamı, toplam şiddet puanını (0-40) verir (203). Toplam şiddet puanının 0-7; 8-15; 16-23; 24-31 ve 32-40 olmak üzere sırasıyla subklinik, hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli OKB düzeyini gösterdiği düşünülür (205). Hafif düzeyde OKB genellikle klinik olarak anlamlı kabul edilir ancak bazı araştırmalarda toplam şiddet puanının ≥16 olması OKB için dahil edilme kriteri olarak belirlenmiştir (206, 207). Toplam şiddet puanlamasına katılmayan kalan 9 madde OKB hakkında içgörü, kaçınma, kararsızlık, aşırı sorumluluk,

yavaşlık, patolojik kuşku, global ciddiyet, global düzelme ve güvenirlik ile ilgilidir. Türkçe güvenirlik çalışması 2006 yılında Yücelen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (208).

3.4.5. Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL)

MOKSL, OKB hastalarında ve sağlıklı bireylerde obsesif kompulsif belirtilerin türlerini ve şiddetini araştırmak amacıyla kullanılan bir öz bildirim ölçeğidir. Ölçeğin orijinal versiyonu Hodgson ve Rachman tarafından geliştirilmiştir. Doğru/yanlış ifadelerinin yer aldığı ölçeğin kontrol etme, temizlik, yavaşlık ve kuşku olmak üzere dört alt boyutu bulunmaktadır (209). MOKSL'in Türkçe uyarlamasına Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanterinden yedi madde eklenerek ruminasyon alt boyutu oluşturulmuştur. Toplamda 37 maddeden oluşan ölçeğin Türkçe versiyonunun yeterli geçerlik ve güvenirliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Ölçekten alınabilecek toplam puan 0-37 arasında değişmektedir ve kesme puanı hesaplanmamıştır. 9 yaş ve üzeri çocuk ve ergenlerde kullanılmaktadır (210).

3.5. Uygulama

Araştırmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatıldıktan sonra araştırmaya katılmayı kabul eden, çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterlerini karşılayan katılımcılardan ve ebeveynlerinden sözlü onam ve yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Tüm katılımcılarla öncelikle DSM-5 temelli psikiyatrik değerlendirme yapılmıştır. Olgu grubunda OKB tanısını ve OKB+MDB tanılarını

doğrulamak ve komorbid diğer psikiyatrik tanıları dışlamak; kontrol grubunda ise herhangi bir psikiyatrik bozukluk olmadığını doğrulamak amacıyla yarı yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme olan ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T uygulanmıştır. Tüm katılımcıların ebeveynlerine araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik ve klinik veri formunda yer alan sorular sorulmuş ve yanıtları kaydedilmiştir. Katılımcıların depresyon belirti şiddetinin belirlenmesi ve anksiyete belirti şiddetinin kontrol edilmesi amacıyla katılımcılar tarafından ÇADÖ-Y çocuk formu, katılımcıların ebeveynleri tarafından ÇADÖ-Y ebeveyn formu doldurulmuştur. OKB ve OKB+MDB grubunda OKB şiddeti ve özelliklerini belirlemek amacıyla klinisyen tarafından yarı yapılandırılmış bir görüşme olan ÇY-BOKÖ uygulanmıştır. Yine olgu grubuna OKB şiddeti ve özelliklerini belirlemek için MOKSL verilmiş ve bu öz bildirim ölçeği katılımcıların kendisi tarafından doldurulmuştur. 9 yaştan itibaren kullanılan MOKSL'ı 8-9 yaş arasındaki çocukların ebeveyni eşliğinde doldurması istenmiştir.

Tüm katılımcılarda serum triptofan, kinürenin, kinürenik asit, kinolinik asit, TNF-α, TWEAK, IFN-γ, neopterin, CRP, IL-6 ve çinko düzeylerinin belirlenebilmesi amacıyla psikiyatrik ve psikometrik değerlendirmenin yapıldığı günün ertesi gününde, 8 saatlik açlık sonrasında sabah 08:30-10:30 saatleri arasında sarı kapaklı antikoagülan içermeyen tüpe yaklaşık 10 ml venöz kan örnekleri alınmıştır. İçerisinde pıhtılaşmayı kolaylaştırıcı silika partikülleri olan tüplere alınmış kan örneği pıhtılaşma reaksiyonunun tamamlanması için yaklaşık 30 dakika oda sıcaklığında bekletilmiştir. Ardından 3400 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Serum CRP düzeyi kan örneğinin alındığı gün

çalışılmıştır. Diğer parametreler için elde edilen serum örneği, 1.5 mL'lik eppendorf tüplerine alınarak çalışma gününe kadar -80 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

3.6. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Serum CRP düzeyleri kan örneğinin alındığı gün çalışılmıştır. Serum triptofan, kinürenin, kinürenik asit, kinolinik asit, TNF-α, TWEAK, IFN-γ, neopterin, IL-6 ve çinko düzeylerinin ölçülmesi amacıyla eppendorf tüplerine alınan serum örnekleri çalışma gününden 1 gece önce derin dondurucudan çıkarılıp +4 °C'de çözünmesi için sabaha kadar bekletilmiştir. Çalışma günü numune bütünlüğünün sağlanması için örnekler oda sıcaklığına alınıp vorteks işlemi ile karıştırılmıştır.

Çalışma gününde serum örneklerinde triptofan, kinürenin, kinürenik asit, kinolinik asit, TWEAK, IFN-γ, neopterin ve TNF-α düzeyleri Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle analiz edilmiştir. Kullanılan ELISA kitlerinin çalışma prensibi sandviç immunoassay'e dayanmaktadır.

Triptofan (TRP) ticari ELISA kitinin (BT LAB, Cat. No: E4244hu, Zhejiang, China) alt ölçüm limiti 0,23 µg/mL; ölçüm aralığı 0,5-200 µg/mL; çalışma içi CV değeri <%8, çalışmalar arası CV değeri ise <%10 olarak verilmiştir.

Kinürenin (KYN) ticari ELISA kitinin (BT LAB, Cat. No: EA0098Hu, Zhejiang, China) alt ölçüm limiti 1,24 pmol/mL; ölçüm aralığı 3-900 pmol/mL; çalışma içi CV değeri <%10, çalışmalar arası CV değeri ise <%12 olarak verilmiştir.

Kinürenik asit (KYNA) ticari ELISA kitinin (BT LAB, Cat. No: E3982Hu, Zhejiang, China) alt ölçüm limiti 0,21 nmol/L; ölçüm aralığı 0,5-150 nmol/L; çalışma içi CV değeri <%8, çalışmalar arası CV değeri ise <%10 olarak verilmiştir.

Kinolinik asit (QUIN) ticari ELISA kitinin (BT LAB, Cat. No: E3983Hu, Zhejiang, China) alt ölçüm limiti 0,103 nmol/mL; ölçüm aralığı 0,2-60 nmol/mL; çalışma içi CV değeri <%8, çalışmalar arası CV değeri ise <%10 olarak verilmiştir.

TWEAK ticari ELISA kitinin (BT LAB, Cat. No: E1820Hu, Zhejiang, China) alt ölçüm limiti 5,51 mg/L; ölçüm aralığı 10-4000 mg/L; çalışma içi CV değeri <%8, çalışmalar arası CV değeri ise <%10 olarak verilmiştir.

IFN-γ ticari ELISA kitinin (BT LAB, Cat. No: E0105Hu, Zhejiang, China) alt ölçüm limiti 0,49 ng/mL; ölçüm aralığı 1-400 ng/mL; çalışma içi CV değeri <%8, çalışmalar arası CV değeri ise <%10 olarak verilmiştir.

Neopterin ticari ELISA kitinin (BT LAB, Cat. No: E3155Hu, Zhejiang, China) alt ölçüm limiti 0,061 nmol/L; ölçüm aralığı 0,1-38 nmol/L; çalışma içi CV değeri <%8, çalışmalar arası CV değeri ise <%10 olarak verilmiştir.

TNF-α ELISA kitinin (Diasource Immunoassays S.A., Cat. No: KAP1751, Louvain-la-Neuve, Belgium) alt ölçüm limiti 0,7 pg/mL; ölçüm aralığı 7-518 pg/mL; normal referans aralığı 4,6-12,4 pg/mL; çalışma içi CV değeri <%7, çalışmalar arası CV değeri ise <%5 olarak verilmiştir.

Çalışma triptofan, kinürenin, kinürenik asit, kinolinik asit, TWEAK, IFN-γ, neopterin ve TNF-α konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla hastalara ait serum örneklerine dilüsyon yapılmadan kit prospektuslarındaki aşamalar dikkate alınarak

gerçekleştirilmiştir. Çalışma sırasında yıkama işlemleri mikroplaka yıkayıcı (Combiwash Human Diagnostic Worldwide, Germany) ile, absorbans okumaları 450 nm dalga boyunda mikroplate okuyucu (Elx800 UV Universal Microplate Reader, Bio-Tec.Instruments, Inc., Vermont, USA) ile gerçekleştirilmiştir. Standartların absorbans değerleri ve konsantrasyonları kullanılarak çizilen standart eğri grafiklerinden elde edilen formüller kullanılarak triptofan, kinürenin, kinürenik asit, kinolinik asit, TWEAK, IFN-γ, neopterin ve TNF-α konsantrasyonları sırasıyla µg/mL, pmol/mL, nmol/L, nmol/mL, mg/L, ng/mL, nmol/L, pg/mL olarak hesaplanmıştır. Triptofan için elde edilen konsantrasyon değerleri çevirme faktörü olan 4,89 ile çarpılarak µg/mL yerine µmol/L birimi ile sunulmuştur. Kinürenin değerleri, başlangıçtaki pmol/mL birimiyle eşdeğer olan nmol/L birimiyle; kinolinik asit değerleri başlangıçtaki nmol/mL birimiyle eşdeğer olan µmol/L birimiyle sunulmuştur. Kalan parametrelerse başlangıçta hesaplanan birimlerle sunulmuştur. Tablo-2'de kullanılan ELISA kitlerinin özellikleri özetlenmiştir.

CRP konsantrasyonları nefelometrik yöntem kullanılarak IMMAGE 800 (Beckman Coulter Inc., California, USA) cihazı ile ölçülmüş olup; alt ölçüm limiti 1 mg/dL, normal referans aralığı 0-5 mg/dL olarak verilmiştir.

IL-6 konsantrasyonları elektrokemilüminesans immunoassay yöntemiyle Cobas 6000 (Elecsys, Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland) cihazında ölçülmüş olup; alt ölçüm limiti 1,5 pg/mL; ölçüm aralığı 1,5–5.000 pg/mL; normal referans aralığı <7 pg/mL olarak verilmiştir.

Çinko (Zn) konsantrasyonları Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi (Shimadzu AA7000, Kyoto, Japan) cihazı ile ölçülmüştür. Serum çinko düzeyinin normal referans aralığı 70-120 µg/dL olarak verilmiştir.

CRP ve IL-6 parametrelerinde alt ölçüm limitinin (LOD) altında çıkan (sırasıyla <1, <1,5) değerler için istatistiksel analizde LOD/√2 kullanılmıştır (211).

Tablo 2. ELISA Kitlerinin Özellikleri

Parametre	Duyarlılık	Ölçüm aralığı	Çalışma içi CV	Çalışmalar arası CV	Birim	Sunulan birim
TRP	0,23	0,5-200	<%8	<%10	µg/mL	µmol/L
KYN	1,24	3-900	<%10	<%12	pmol/mL	nmol/L
KYNA	0,21	0,5-150	<%8	<%10	nmol/L	nmol/L
QUIN	0,103	0,2-60	<%8	<%10	nmol/mL	µmol/L
TWEAK	5,51	10-4000	<%8	<%10	mg/L	mg/L
IFN-γ	0,49	1-400	<%8	<%10	ng/mL	ng/mL
Neopterin	0,061	0,1-38	<%8	<%10	nmol/L	nmol/L
TNF-α	0,7	7-518	<%7	<%5	pg/mL	pg/mL

3.7. Triptofan Kinürenin Yolağına İlişkin Oranların Hesaplanması

Triptofan kinürenin yolağındaki metabolitlere ilişkin literatürde yer alan 5 adet oran hesaplanmıştır.

$$\text{Serum kinürenin/triptofan oranı} = \frac{\text{Kinürenin (nmol/L)}}{\text{Triptofan (µmol/L)}} \text{ x100}$$

$$\text{Serum kinürenik asit/kinürenin oranı} = \frac{\text{Kinürenik asit (nmol/L)}}{\text{Kinürenin (nmol/L)}} \text{ x100}$$

$$\text{Serum kinürenik asit/kinolinik asit} = \frac{\text{Kinürenik asit (nmol/L)}}{\text{Kinolinik asit (nmol/L)}}$$

$$\text{Serum kinolinik asit/kinürenik asit} = \frac{\text{Kinolinik asit (nmol/L)}}{\text{Kinürenik asit (nmol/L)}} \text{ x100}$$

$$\text{Serum kinolinik asit/kinürenin} = \frac{\text{Kinolinik asit (nmol/L)}}{\text{Kinürenin (µmol/L)}} \text{ x100}$$

3.8. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma; median (minimum-maksimum) kullanılarak gösterilmiştir.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher'ın kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Bağımsız iki grupta normal dağılan sayısal verilerin karşılaştırılmasında Student's T testi, normal dağılmayan sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren ikiden fazla bağımsız grupta sayısal verilerin karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen ikiden fazla bağımsız grupta sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis test sonucu aralarında anlamlı fark bulunan grupların post hoc analizinde Mann Whitney-U testi kullanılmış ve dunn bonferoni düzeltmesi yapılmıştır. Normal dağılmayan sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile

incelenmiştir. Korelasyon ilişkileri: r=0,05-0,30 ise düşük korelasyon, r=0,30-0,40 ise düşük-orta derecede korelasyon, r=0,40-0,60 ise orta derecede korelasyon, r=0,60-0,70 ise iyi derecede korelasyon, r=0,70-0,75 ise çok iyi derecede korelasyon, r=0,75-1,00 ise mükemmel korelasyon olarak kabul edilmiştir.

Ayrıca normal dağılım göstermeyen parametrelerin analizi için logaritmik dönüşüm uygulanarak literatürde triptofan kinürenin yolağını etkileyebileceği bildirilen yaş (154), cinsiyet (212), BMI persentil (213) ve ÇADÖ-Y çocuk ve ebeveyn anksiyete T skorları (152) kovaryant olarak alınarak gruplar arasında MANCOVA testi ile karşılaştırılmıştır. MANCOVA testi ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanması sonrasında sonuç değişkenleri ile ANCOVA testi yapılmıştır. Gruplar arasında fark bulunan verilerin hangi gruplar arasında farklılaştığını bulmak için post-hoc analizde Bonferoni Testi uygulanmıştır.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

3.9. Etik Kurul Onayı ve Araştırmanın Bütçesi

Bu araştırma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 24/01/2022 tarih ve 52 sayılı kararınca etik açıdan uygun bulunmuştur (Ek-2). Araştırmanın bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2022-7651 proje numarası ile desteklenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 69 OKB tanılı çocuk ve ergen ve 38 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Total OKB tanılı hasta grubunun 32'sinde major depresif bozukluk (MDB) bulunmaktaydı. Kontrol grubu, OKB ve OKB+MDB grupları arasında sosyodemografik özelliklerin dağılımı Tablo 3'te sunulmuştur. OKB grubunun %51,4'ünü, OKB+MDB grubunun %59,4'ünü ve kontrol grubunun %52,6'sını kızlar oluşturmaktadır. OKB grubunun yaş ortalaması 12,9±3,2 (8-18); OKB+MDB grubunun 14,6±2,6 (9-18); kontrol grubunun ise 12,8±3,3 (8-18) yaştır. Gruplar arasında yaşın dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmiştir (p=0,029). Bu fark yaşın OKB+MDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (p<0,05). Cinsiyet, BMI, BMI persentil, COVID-19 geçirme ve sigara kullanımının gruplar arasında dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadığı belirlenmiştir (p>0,05). OKB ve OKB+MDB grubunda OKB hastalık süresi arasında istatistiki olarak fark kaydedilmemiştir (p>0,05).

Tablo 3. Gruplar Arasında Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

	Kontrol (n=38)	**OKB (n=37)**	**OKB+MDB (n=32)**	**Test Değeri**	**p**
Cinsiyet					
Kız	20 (52,6)	19 (51,4)	19 (59,4)	0,504*	0,777
Erkek	18 (47,4)	18 (48,6)	13 (40,6)		
Yaş (yıl)	13,0 (8-18) 12,8±3,3	14,0 (8-18) 12,9±3,2	15,5 (9-18) 14,6±2,6	7,103**	**0,029**
BMI (kg/m^2)	19,5(13,9-27,2)	19,8 (12,8-31,0)	20,3 (14,8-29,4)	0,718**	0,698
BMI persentil (%)	55,3 (1,1-94,9)	53,6 (1,2-94,9)	42,4 (1,0-94,9)	0,835**	0,659
COVID-19					
Evet	15 (39,5)	16 (43,2)	6 (18,8)	5,175*	0,075
Hayır	23 (60,5)	21 (56,8)	26 (81,2)		
Sigara Kullanımı					
Evet	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	-	-
Hayır	38 (100,0)	37 (100,0)	31 (96,9)		
Hastalık Süresi (ay)	-	12,0 (1-48)	22,0 (2-60)	1,212***	0,226

Mean±Standart Sapma, Median (min-max); n(%),

*: Pearson Ki-kareTesti, **: Kruskal Wallis Testi, ***: Mann Whitney U Testi

Çalışma grupları arasında ebeveyn özellikleri Tablo 4'te karşılaştırılmıştır. OKB+MDB olan hastalarda diğer gruplara göre lise üzeri anne eğitim düzeyinin anlamlı düzeyde daha düşük oranda görüldüğü belirlenmiştir (p=0,022). Diğer ebeveyn özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4. Gruplar Arasında Ebeveyn Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n=38)	**OKB (n=37)**	**OKB+MDB (n=32)**	**Test Değeri**	**p**
Anne-Baba					
Birlikte	31 (81,6)	32 (86,5)	27 (84,4)	0,340*	0,844
Ayrı	7 (18,4)	5 (13,5)	5 (15,6)		
Anne yaşı (yıl)	41,5 (31-55)	41,0 (26-58)	42,0 (34-59)	0,101**	0,904
Baba yaşı (yıl)	44,0 (30-58)	45,0 (31-64)	46,0 (34-59)	0,040**	0,961
Anne Eğitim					
Lise ve daha düşük	15 (39,5)	18 (48,6)	23 (71,9)	7,619*	**0,022**
Lise üstü	23 (60,5)	19 (51,4)	9 (28,1)		
Baba Eğitim					
Lise ve daha düşük	13 (34,2)	18 (48,6)	18 (56,2)	3,585*	0,167
Lise üstü	25 (65,8)	19 (51,4)	14 (43,8)		
Anne Mesleği					
Çalışmıyor	12 (31,6)	19 (51,4)	19 (59,4)	5,877*	0,053
Çalışıyor	26 (68,4)	18 (48,6)	13 (40,6)		
Baba Mesleği					
Memur	14 (36,8)	10 (27,0)	8 (25,0)	1,386*	0,500
Diğer	24 (63,2)	27 (73,0)	24 (75,0)		

n(%), Median (min-max)
*: Pearson Ki-kareTesti, **: Kruskal Wallis Testi

Çalışma grupları arasında aile özellikleri Tablo 5'te karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında ailede psikiyatrik hastalık ve OKB oranı istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklı tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla; p=0,001; p=0,024). Bu fark kontrol grubunda diğer OKB ve OKB+MDB grubuna göre ailede psikiyatrik hastalık ve OKB oranının anlamlı düzeyde düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Diğer aile özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 5. Gruplar Arasında Aile Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n=38)	OKB (n=37)	OKB+MDB (n=32)	Test Değeri	p
Toplam Kardeş Sayısı	2,0 (1-4)	2,0 (1-5)	2,0 (1-4)	0,826*	0,662
Kaçıncı Çocuk					
1	26 (68,4)	19 (51,4)	18 (56,2)		
2	7 (18,4)	14 (37,8)	10 (31,2)	3,592*	0,444
> 3	5 (13,2)	4 (10,8)	4 (12,5)		
Aylık Ortalama Gelir					
Asgari ücret ve daha az	8 (21,1)	5 (13,5)	6 (18,8)	0,760**	0,684
Asgari ücretten fazla	30 (78,9)	32 (86,5)	26 (81,2)		
Aile Tipi					
Çekirdek Aile	35 (92,1)	32 (86,5)	27 (84,4)	-	-
Diğer	3 (7,9)	5 (13,5)	5 (15,6)		
Ailede psikiyatrik hastalık					
Var	9 (23,7)	19 (51,4)	22 (68,8)	14,658**	**0,001**
Yok	29 (76,3)	18 (48,6)	10 (31,2)		
Ailede OKB					
Var	1 (2,6)	9 (24,3)	6 (18,8)	7,454**	**0,024**
Yok	37 (97,4)	28 (75,7)	26 (81,2)		
Ailede depresyon					
Var	3 (7,9)	6 (16,2)	7 (21,9)	2,741**	0,254
Yok	35 (92,1)	31 (83,8)	25 (78,1)		
Çekirdek ailede tıbbi hastalık					
Var	23 (60,5)	15 (40,5)	12 (37,5)	4,570**	0,102
Yok	15 (39,5)	22 (59,5)	20 (62,5)		
Çekirdek ailede otoimmün hastalık					
Var	10 (26,3)	7 (18,9)	4 (12,5)	2,120**	0,346
Yok	28 (73,7)	30 (81,1)	28 (87,5)		

Median (min-max), n(%)
*: Kruskal Wallis Testi, **:Pearson Ki-kareTesti

Çalışma grupları arasında tüm ÇADÖ-Y çocuk ve ebeveyn formu T skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark kaydedilmiştir (p<0,001) (Tablo 6).

Çocukların doldurduğu ÇADÖ-Y AAB T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p<0,001). ÇADÖ-Y YAB T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre; OKB grubunda OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla; p=0,006; p<0,001; p=0,003). ÇADÖ-Y panik bozukluk T skoru kontrol

grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre; OKB grubunda OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla; p=0,015; p<0,001; p<0,001). ÇADÖ-Y sosyal fobi T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre; OKB grubunda OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p<0,001). ÇADÖ-Y OKB T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p<0,001). ÇADÖ-Y depresyon T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre; OKB grubunda OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla; p=0,018; p<0,001; p<0,001). ÇADÖ-Y anksiyete T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre; OKB grubunda OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p<0,001). ÇADÖ-Y total T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre; OKB grubunda OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p<0,001).

Ebeveynlerin doldurduğu ÇADÖ-Y AAB T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p<0,001). ÇADÖ-Y YAB T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p<0,001). ÇADÖ-Y panik bozukluk T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre; OKB grubunda OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p<0,001; p=0,021). ÇADÖ-Y sosyal fobi T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre; OKB grubunda OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p<0,001; p=0,024). ÇADÖ-Y OKB T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p<0,001). ÇADÖ-Y depresyon T skoru kontrol grubunda OKB ve

OKB+MDB grubuna göre; OKB grubunda OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir ($p<0,001$). ÇADÖ-Y anksiyete T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre; OKB grubunda OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,003$). ÇADÖ-Y total T skoru kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre; OKB grubunda OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir ($p<0,001$).

Tablo 6. Gruplar Arasında ÇADÖ-Y Skorlarının Dağılımı

		Kontrol (n=38)[a]	OKB (n=37)[b]	OKB+MDB (n=32)[c]	Test Değeri	p	post-hoc
ÇADÖ-Y ÇOCUK	**ÇADÖ-Y AAB-T skor**	44,5 (36-68)	52,0 (38-80)	56,5 (42-80)	26,728*	**<0,001**	**a-b:<0,001; a-c:<0,001**
	ÇADÖ-Y YAB-T skor	42,13±7,44	49,95±10,38	59,53±11,44	28,283**	**<0,001**	**a-b: 0,006; a-c:<0,001; b-c:0,003**
	ÇADÖ-Y Panik bozukluk-T skor	41,0 (36-75)	50,0 (39-78)	70,5 (36-80)	35,740*	**<0,001**	**a-b: 0,015; a-c:<0,001; b-c<0,001**
	ÇADÖ-Y Sosyal fobi-T skor	39,0 (24-56)	42,0 (25-75)	57,5 (33-80)	35,369*	**<0,001**	**a-b:<0,001; a-c:<0,001; b-c<0,001**
	ÇADÖ-Y OKB-T skor	46,0 (29-62)	57,0 (37-80)	64,5 (46-80)	47,170*	**<0,001**	**a-b:<0,001; a-c:<0,001**
	ÇADÖ-Y Depresyon-T skor	42,5 (32-58)	49,0 (30-71)	72,0 (46-80)	56,056*	**<0,001**	**a-b: 0,018; a-c:<0,001; b-c<0,001**
	ÇADÖ-Y Anksiyete-T skor	40,0 (28-53)	53,0 (33-80)	66,0 (40-80)	52,351*	**<0,001**	**a-b:<0,001; a-c:<0,001; b-c<0,001**
	ÇADÖ-Y Total-T skor	41,0 (28-52)	52,0 (33-80)	68,5 (40-80)	57,600*	**<0,001**	**a-b:<0,001; a-c:<0,001; b-c<0,001**
ÇADÖ-Y EBEVEYN	**ÇADÖ-Y AAB-T skor**	45,5 (36-80)	56,0 (40-80)	58,5 (40-80)	28,175*	**<0,001**	**a-b:<0,001; a-c:<0,001**
	ÇADÖ-Y YAB-T skor	45,0 (36-64)	59,0 (37-80)	69,0 (42-80)	40,650*	**<0,001**	**a-b:<0,001; a-c:<0,001**
	ÇADÖ-Y Panik bozukluk-T skor	46,0 (40-65)	51,0 (40-80)	70,0 (41-80)	30,791*	**<0,001**	**a-b:<0,001; a-c:<0,001; b-c:0,021**
	ÇADÖ-Y Sosyal fobi-T skor	41,82±6,10	53,43±13,10	61,94±13,60	36,425**	**<0,001**	**a-b:<0,001; a-c:<0,001; b-c:0,024**
	ÇADÖ-Y OKB-T skor	46,0 (41-65)	75,0 (41-80)	80,0 (48-80)	59,810*	**<0,001**	**a-b:<0,001; a-c:<0,001**
	ÇADÖ-Y Depresyon-T skor	48,0 (39-61)	55,0 (37-80)	79,5 (38-80)	50,556*	**<0,001**	**a-b:<0,001; a-c:<0,001; b-c<0,001**
	ÇADÖ-Y Anksiyete-T skor	44,0 (36-59)	65,0 (35-80)	73,0 (37-80)	54,839*	**<0,001**	**a-b:<0,001; a-c:<0,001; b-c:0,003**
	ÇADÖ-Y Total-T skor	45,0 (36-60)	62,0 (36-80)	77,0 (36-80)	56,191*	**<0,001**	**a-b:<0,001; a-c:<0,001; b-c<0,001**

Median (min-max), Mean±Standart Sapma
*: Kruskal Wallis Testi, **:Welch Testi
AAB: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu, YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
ÇADÖ-Y: Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

OKB ve OKB+MDB hasta gruplarında ÇY-BOKÖ Obsesyon ve Kompulsiyon Tarama Listesindeki obsesyon ve kompulsiyon verilerinin dağılımı Tablo 7'de sunulmuştur. Obsesyon ve kompulsiyon verilerinin dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark kaydedilmemiştir ($p>0,05$). OKB grubunda en sık görülen obsesyonlar %64,9 (n=24) ile saldırganlık ve %59,5 (n=22) ile kirlenme; en sık görülen kompulsiyonlar %83,8 (n=31) ile kontrol etme ve %62,2 (n=23) ile yıkama/temizleme olarak belirlenmiştir. OKB+MDB grubunda ise en sık görülen obsesyonlar %68,8 (n=22) ile saldırganlık ve %65,6 (n=21) ile kirlenme; en sık görülen kompulsiyonlar %93,8 (n=30) ile kontrol etme ve %71,9 (n=23) ile yıkama/temizleme olarak belirlenmiştir. Her iki grupta da en şiddetli obsesyon en sık kirlenme ve en şiddetli kompulsiyon en sık yıkama/temizlemedir. Obsesyon sayısı ve kompulsiyon sayısı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 7. OKB ve OKB+MDB Hasta Gruplarında ÇY-BOKÖ Obsesyon ve Kompulsiyon Tarama Listesi Verilerinin Dağılımı

ÇY-BOKÖ Obsesyon ve Kompulsiyon Tarama Listesi					
		OKB (n=37)	**OKB+MDB (n=32)**	**Test Değeri**	**p**
OBSESYON	**Kirlenme**	22 (59,5)	21 (65,6)	0,278*	0,598
	Saldırganlık	24 (64,9)	22 (68,8)	0,117*	0,733
	Cinsel	5 (13,5)	5 (15,6)	0,062**	1,000
	Biriktirme/saklama	15 (40,5)	11 (34,4)	0,278*	0,598
	Büyüsel düşünce	8 (21,6)	9 (28,1)	0,391*	0,532
	Somatik	14 (37,8)	17 (53,1)	1,621*	0,203
	Dini	16 (43,2)	16 (50,0)	0,315*	0,575
	Diğer	19 (51,4)	18 (56,2)	0,166*	0,684
	Obsesyon Sayısı	4,0 (1-6)	3,0 (1-7)	0,607***	0,544
	En Şiddetli Obsesyon				
	Kirlenme	9 (24,3)	12 (37,5)		
	Saldırganlık	4 (10,8)	7 (21,9)		
	Cinsel	3 (8,1)	2 (6,2)	-	-
	Biriktirme/saklama	0 (0)	0 (0)		
	Büyüsel düşünce	2 (5,4)	2 (6,2)		
	Somatik	3 (8,1)	2 (6,2)		
	Dini	7 (18,9)	4 (12,5)		
	Diğer	9 (24,3)	3 (9,4)		
KOMPULSİYON	**Yıkama/temizleme**	23 (62,2)	23 (71,9)	0,728*	0,393
	Kontrol etme	31 (83,8)	30 (93,8)	1,663**	0,270
	Tekrarlayıcı törensel davranışlar	16 (43,2)	20 (62,5)	2,550*	0,110
	Sayma	6 (16,2)	11 (34,4)	3,047*	0,081
	Sıralama/düzenleme	11 (29,7)	10 (31,2)	0,019*	0,891
	Biriktirme/toplama	14 (37,8)	11 (34,4)	0,089*	0,765
	Aşırı batıl davranışlar	7 (18,9)	10 (31,2)	1,405*	0,236
	Diğer insanları içeren törensel davranışlar	13 (35,1)	8 (25,0)	0,833*	0,362
	Diğer	21 (56,8)	21 (65,6)	0,567*	0,452
	Kompulsiyon Sayısı	3,78±1,41 (1-7)	4,47±2,04 (1-9)	1,591****	0,117
	En Şiddetli Kompulsiyon				
	Yıkama/Temizleme	11 (29,7)	12 (37,5)		
	Kontrol etme	8 (21,6)	10 (31,2)		
	Tekrarlayıcı törensel davranışlar	5 (13,5)	0 (0,0)	-	-
	Sayma	1 (2,7)	2 (6,2)		
	Sıralama/düzenleme	3 (8,1)	3 (9,4)		
	Biriktirme/toplama	1 (2,7)	0 (0,0)		
	Aşırı batıl davranışlar	2 (5,4)	1 (3,1)		
	Diğer insanları içeren törensel davranışlar	1 (2,7)	1 (3,1)		
	Diğer	5 (13,5)	3 (9,4)		

n(%), Median (min-max), Mean±Standart Sapma

*: Pearson Ki-kare Testi, **: Fisher Exact Testi

: Mann Whitney U Testi, *: Bağımsız Gruplarda T Testi

ÇY-BOKÖ: Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği

OKB ve OKB+MDB hasta gruplarında ÇY-BOKÖ ölçek skorlarının dağılımı Tablo 8'de verilmiştir. ÇY-BOKÖ patolojik sorumluluk, genel ağırlık, obsesyon şiddeti, kompulsiyon şiddeti ve toplam şiddet skorları OKB+MDB grubunda OKB grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla; p=0,006; p=0,022; p=0,002; p=0,003; p=0,001). OKB grubunun %64,9'unda OKB+MDB grubunun %93,8'inde ÇY-BOKÖ toplam şiddet puanı 16 ve üzerinde olarak kaydedilmiştir. Bu hasta gruplarında ÇY-BOKÖ toplam skorunun 16 ve üzerinde olma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur (p=0,004). OKB hasta grubunun %45,9'unda (n=17) ÇY-BOKÖ orta şiddetli; OKB+MDB grubunun %50,0'sinde ÇY-BOKÖ şiddetli olarak gruplanmıştır.

Tablo 8. OKB ve OKB+MDB Hasta Gruplarında ÇY-BOKÖ profili

		OKB (n=37)	**OKB+MDB (n=32)**	**Test Değeri**	**p**
ÇY-BOKÖ	**İçgörü**	1,0 (0-3)	1,5 (0-3)	0,056*	0,955
	Kaçınma	1,0 (0-3)	2,0 (0-4)	1,673*	0,094
	Kararsızlık	2,0 (0-3)	2,0 (0-4)	1,748*	0,080
	Patolojik Sorumluluk	1,0 (0-3)	2,0 (0-4)	2,750*	**0,006**
	Yavaşlama	2,0 (0-4)	2,0 (0-3)	1,148*	0,251
	Patolojik Kuşku	2,0 (0-3)	2,0 (0-4)	1,332*	0,183
	Genel Ağırlık	3,0 (1-5)	4,0 (1-6)	2,290*	**0,022**
	ÇY-BOKÖ-Obsesyon Şiddeti	9,30±3,43	12,03±3,78	3,145**	**0,002**
	ÇY-BOKÖ-Kompulsiyon Şiddeti	9,0 (5-16)	11,0 (4-17)	2,962*	**0,003**
	ÇY-BOKÖ-Toplam Şiddet	18,32±6,09	23,34±6,27	3,364**	**0,001**
	ÇY-BOKÖ Toplam Şiddet ≥16	24 (64,9)	30 (93,8)	8,415***	**0,004**
	ÇY-BOKÖ Ağırlık Derecelendirmesi				
	Subklinik (0-7)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Hafif (8-15)	13 (35,1)	2 (6,2)	-	-
	Orta (16-23)	17 (45,9)	11 (34,4)		
	Şiddetli (24-31)	5 (13,5)	16 (50,0)		
	Çok Şiddetli (32-40)	2 (5,4)	3 (9,4)		

Median (min-max), Mean±Standart Sapma, n(%)
*: Mann Whitney U Testi, **: Bağımsız Gruplarda T Testi
***: Pearson Ki-kare Testi
ÇY-BOKÖ: Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği

OKB ve OKB+MDB hasta gruplarında MOKSL skorlarının dağılımı Tablo 9'da sunulmuştur. MOKSL kontrol etme, kuşku, ruminasyon ve toplam puan dağılımı OKB+MDB grubunda sadece OKB grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p=0,028; p=0,001; p=0,001).

Tablo 9. OKB ve OKB+MDB Hasta Gruplarında MOKSL Skorlarının Dağılımı

		OKB (n=37)	OKB+MDB (n=32)	Test Değeri	p
MOKSL	**Kontrol etme**	3,0 (0-8)	5,5 (0-8)	3,514*	**<0,001**
	Temizlik	3,59±2,00	4,28±2,64	1,201**	0,235
	Yavaşlık	1,0 (0-3)	2,0 (0-4)	1,053*	0,292
	Kuşku	4,0 (1-6)	5,0 (2-7)	2,195*	**0,028**
	Ruminasyon	3,0 (0-6)	5,0 (0-7)	3,215*	**0,001**
	Toplam	15,76±5,01	20,84±6,44	3,619**	**0,001**

Median (min-max), Mean±Standart Sapma
*: Mann Whitney U Testi, **: Bağımsız Gruplarda T Testi
MOKSL: Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi

Kontrol grubu ve tüm OKB olguları arasında biyokimyasal parametrelerin dağılımı Tablo 10'da sunulmuştur. OKB'li hasta grubunda kontrol grubuna göre TWEAK, QUIN/KYNA istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek; KYN/TRP, KYNA/QUIN parametreleri anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p=0,007; p=0,026; p=0,007). Diğer biyokimyasal parametrelerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 10. Kontrol Grubu ve Tüm OKB'li Hastalar Arasında Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

	Kontrol (n=38)	Tüm OKB olguları (n=69)	Test Değeri	p
CRP (mg/L)	2,0 (0,7-2,9)	1,7 (0,7-5,0)	0,609*	0,543
TNF-α (pg/mL)	8,47±3,44	8,36±2,91	0,183**	0,855
IL--6 (pg/mL)	2,3 (1,0-7,0)	2,1 (1,0-13,0)	0,349*	0,727
IFN-γ (ng/mL)	63,6 (38,0-188,5)	55,8 (1,0-405,0)	0,199*	0,843
TWEAK (mg/L)	1295,0 (735,4-2807,7)	1322,7 (693,8-7132,5)	3,676*	**<0,001**
Çinko (µg/dL)	101,0 (73,0-209,0)	97,3 (63,6-131,7)	0,422*	0,673
Neopterin (nmol/L)	3,5 (1,7-22,0)	3,0 (1,7-41,4)	1,813*	0,070
Triptofan (µmol/L)	210,1 (17,9-696,4)	295,4 (161,0-1416,8)	1,420*	0,156
Kinürenin (nmol/L)	62,7 (34,7-129,8)	43,7 (10,3-94,7)	1,769*	0,077
Kinürenik asit (nmol/L)	31,3 (19,7-72,5)	24,6 (5,0-205,3)	1,618*	0,106
Kinolinik asit (µmol/L)	11,9 (7,0-29,7)	11,9 (1,0-57,2)	0,620*	0,535
KYN/TRP	34,7 (8,7-304,0)	12,9 (1,1-55,3)	2,232*	**0,026**
KYNA/KYN	56,0 (23,6-152,5)	58,4 (9,6-877,1)	0,024*	0,981
KYNA/QUIN	2,4 (1,8-8,9)	2,2 (0,4-26,7)	2,696*	**0,007**
QUIN/KYNA	40,1 (11,1-54,8)	44,1 (3,7-221,3)	2,683*	**0,007**
QUIN/KYN	19,7 (6,4-46,0)	29,1 (1,6-252,1)	1,829*	0,067

Median (min-max), Mean±Standart Sapma
*: Mann Whitney U Testi, **: Bağımsız Gruplarda T Testi

Çalışma grupları arasında biyokimyasal parametreler Tablo 11'de karşılaştırılmıştır. Grafik gösterimi Şekil 2-4'te verilmiştir. Gruplar arasında TWEAK, KYN, KYNA, KYN/TRP, KYNA/KYN, KYNA/QUIN, QUIN/KYNA ve QUIN/KYN dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,047; p<0,001; P<0,001; P<0,001; P=0,005). TWEAK düzeyi OKB grubunda kontrol grubuna ve OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek (p değerleri sırasıyla; p=0,015; p<0,001); kinürenin düzeyi kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p=0,024); kinürenik asit düzeyi kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p<0,001); KYN/TRP düzeyi kontrol grubunda OKB

ve OKB+MDB hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p=0,006); KYNA/KYN düzeyi kontrol grubunda OKB+MDB hasta grubuna göre yüksek (p=0,049); KYNA/QUIN oranı OKB'li hasta grubunda kontrol ve OKB+MDB hasta grubuna göre düşük; kontrol grubunda OKB+MDB hasta grubuna göre yüksek (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p<0,001; p=0,021); QUIN/KYNA oranı OKB'li hasta grubunda kontrol ve OKB+MDB hasta grubuna göre yüksek; kontrol grubunda OKB+MDB hasta grubuna göre düşük (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p=0,021; p<0,001); QUIN/KYN oranı kontrol grubunda OKB'li hasta grubuna göre düşük (p=0,003) belirlenmiştir. Diğer biyokimyasal parametrelerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

İnflamatuar parametrelerden CRP, TNF-α, İnterlökin-6, IFN-γ, TWEAK, çinko ve neopterin düzeyleri cinsiyet, yaş ve BMI persentil, ÇADÖ-Y çocuk ve ebeveyn anksiyete skorları kovaryant olarak alınarak MANCOVA analizi ile tekrar gruplar arasında karşılaştırılmıştır. CRP, IL-6, INF-γ, TWEAK, çinko ve neopterin değerleri normal dağılmadığı için bu değişkenlere logaritmik dönüşüm yapılmıştır. MANCOVA testi sonucunda kovaryans matrisleri homojen değildi (Box's p=0,006). MANCOVA testinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (Pillai's trace Value= 0,418; F=3,060, p<0,001, ηp2=0,209). MANCOVA analizi sonucunda Log-TWEAK düzeyleri açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (F=4,000; p=0,022; ηp2=0,085). Log-TWEAK düzeyinin OKB olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p=0,027) görülmüş ve diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer inflamatuar

parametreler açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir (p>0,05).

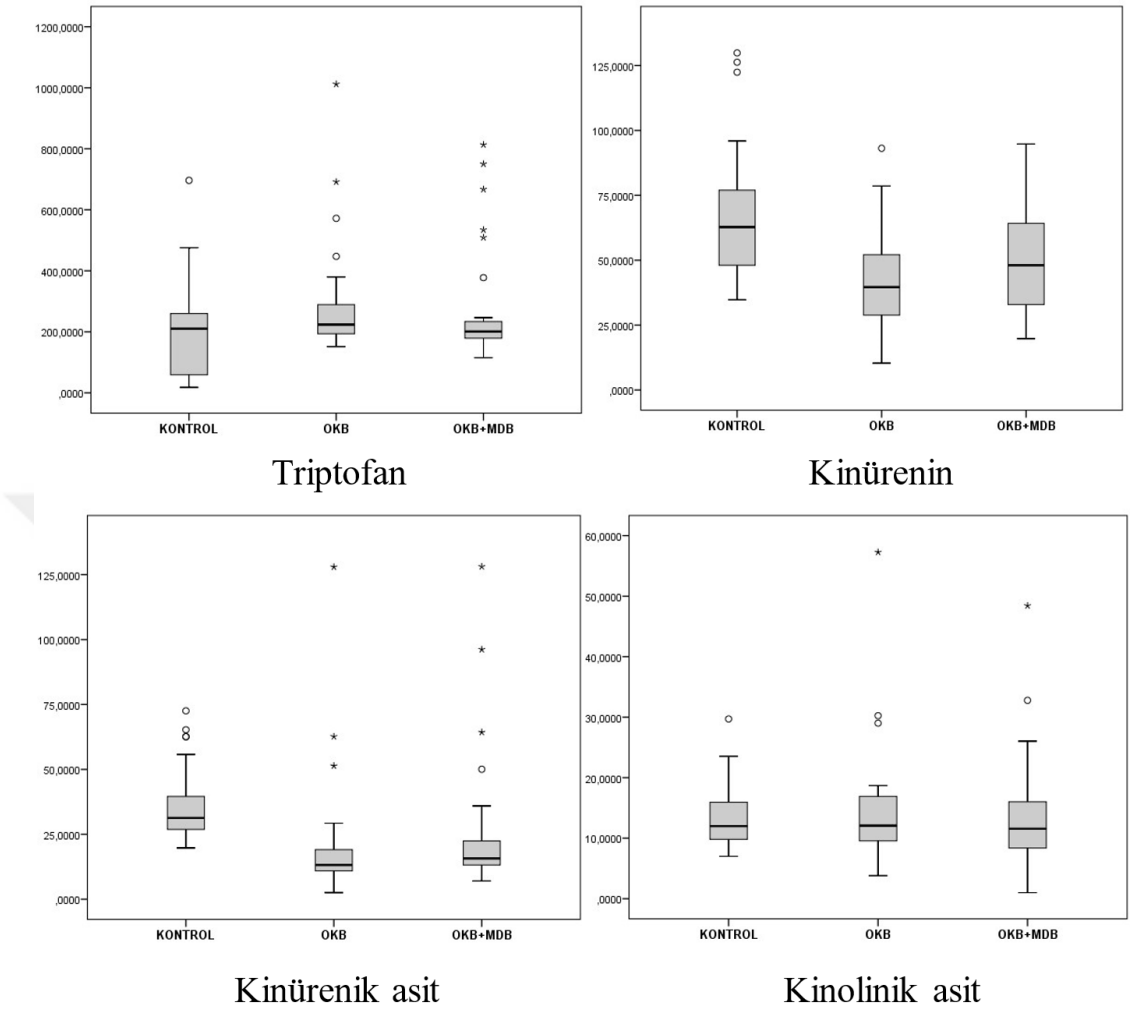
Triptofan kinürenin yolağı parametrelerinden triptofan, kinürenin, kinürenik asit, kinolinik asit, KYN/TRP, KYNA/KYN, KYNA/QUIN, QUIN/KYNA, QUIN/KYN düzeyleri cinsiyet, yaş ve BMI persentil, ÇADÖ-Y çocuk ve ebeveyn anksiyete skorları kovaryant olarak alınarak MANCOVA analizi ile tekrar gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Bu parametreler normal dağılmadığı için analiz öncesinde logaritmik dönüşüm yapılmıştır. MANCOVA testi sonucunda kovaryans matrisleri homojen değildi (Box's p<0,001). MANCOVA testinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (Pillai's trace Value= 0,618; F=4,568, p<0,001, ηp2=0,309). MANCOVA analizi sonucunda Log-Triptofan (F=3,376; p=0,038; ηp2=0,064); Log-Kinürenin (F=10,062; p<0,001; ηp2=0,169); Log-Kinürenik asit (F=12,372; p<0,001; ηp2=0,200); Log-KYN/TRP (F=10,884; p<0,001; ηp2=0,180); Log-KYNA/QUIN (F=13,371; p<0,001; ηp2=0,213); Log-QUIN/KYNA (F=13,386; p<0,001; ηp2=0,213); ve Log-QUIN/KYN (F=5,123; p=0,008; ηp2=0,094) düzeyleri açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Log-Triptofan düzeyinin OKB olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p=0,011) tespit edilmiş ve diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Log-Kinürenin düzeyinin OKB olan grupta kontrol grubuna (p<0,001) ve OKB+MDB grubuna (p=0,017) göre anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir. Log-Kinürenik asit düzeyinin kontrol grubunda OKB grubuna (p<0,001) ve OKB+MDB grubuna (p=0,007) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu kaydedilmiştir. Log-KYN/TRP düzeyinin kontrol grubunda OKB grubuna (p<0,001) ve OKB+MDB grubuna (p=0,042) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu

kaydedilmiştir. Log-KYNA/QUIN düzeyinin OKB grubunda kontrol grubuna ($p<0,001$) ve OKB+MDB grubuna ($p=0,006$) göre anlamlı düzeyde düşük olduğu kaydedilmiştir. Log-QUIN/KYNA düzeyinin OKB grubunda kontrol grubuna ($p<0,001$) ve OKB+MDB grubuna ($p=0,006$) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Log-QUIN/KYN düzeyinin OKB grubunda kontrol grubuna ($p=0,033$) ve OKB+MDB grubuna ($p=0,013$) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diğer inflamatuar parametreler açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

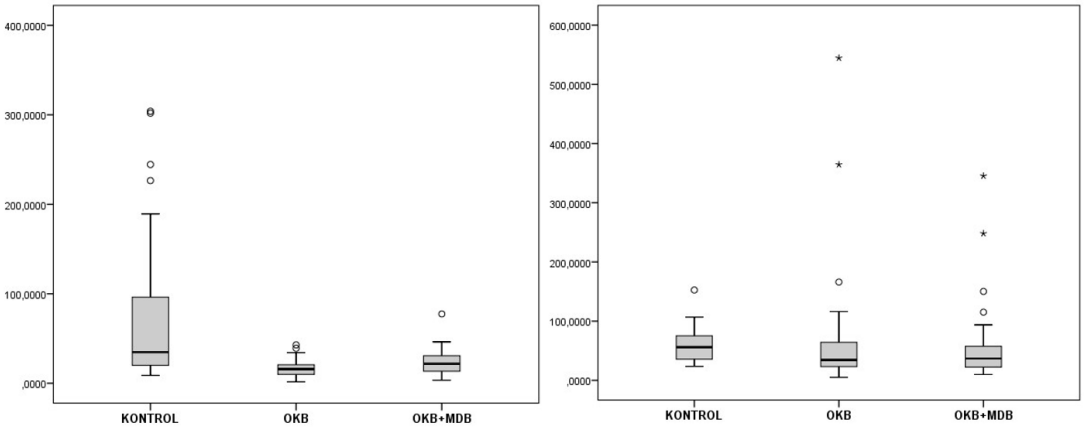
Tablo 11. Gruplar Arasında Biyokimyasal Parametrelerin Dağılımı

	Kontrol (n=38)[a]	**OKB (n=37)[b]**	**OKB+MDB (n=32)[c]**	**Test Değeri**	**p**	**post-hoc*****	**ANCOVA F**	**ANCOVA p**	**ANCOVA post-hoc******
CRP (mg/L)	2,0 (0,7-2,9)	1,6 (0,7-5,0)	1,8 (0,7-5,0)	0,903*	0,637		0,717	0,491	
TNF-α (pg/mL)	8,47±3,44	8,68±2,77	7,99±3,06	0,443**	0,643		0,483	0,619	
İnterlökin-6 (pg/mL)	2,3 (1,0-7,0)	2,2 (1,0-10,0)	1,9 (1,0-13,0)	0,340*	0,844		0,370	0,692	
IFN-γ (ng/mL)	63,6 (38,0-188,5)	59,9 (1,0-405,0)	55,4 (19,3-387,0)	4,618*	0,099		0,729	0,485	
TWEAK (mg/L)	1295,0 (735,4-2807,7)	1585,9 (854,5-7132,5)	1105,2 (693,8-6514,7)	16,037*	**<0,001**	**a-b=0,015 b-c<0,001**	4,000	**0,022**	**a-b=0,027**
Çinko (µg/dL)	101,0 (73,0-209,0)	101,0 (63,6-129,0)	95,3 (66,3-131,7)	1,801*	0,406		0,251	0,779	
Neopterin (nmol/L)	3,5 (1,7-22,0)	2,4 (1,7-41,4)	3,7 (1,7-37,9)	4,743*	0,093		1,243	0,294	
Triptofan (µmol/L)	210,1 (17,9-696,4)	223,5 (151,5-1012,0)	200,8 (11,0-813,4)	3,928*	0,140		3,376	**0,038**	**a-b=0,011**
Kinürenin (nmol/L)	62,7 (34,7-129,8)	39,6 (10,3-93,1)	48,0 (19,8-94,7)	22,161*	**<0,001**	**a-b<0,001 a-c=0,024**	10,062	**<0,001**	**a-b<0,001 b-c=0,017**
Kinürenik asit (nmol/L)	31,3 (19,7-72,5)	13,1 (2,5-127,9)	15,7 (7,0-128,1)	42,447*	**<0,001**	**a-b<0,001 a-c<0,001**	12,372	**<0,001**	**a-b=<0,001 a-c=0,007**
Kinolinik asit (µmol/L)	11,9 (7,0-29,7)	12,0 (3,8-57,2)	11,5 (1,0-48,4)	0,631*	0,729		0,792	0,456	
KYN/TRP	34,7 (8,7-304,0)	15,9 (1,6-42,8)	21,8 (3,4-77,4)	25,890*	**<0,001**	**a-b<0,001 a-c=0,006**	10,884	**<0,001**	**a-b<0,001 a-c=0,042**
KYNA/KYN	56,0 (23,6-152,5)	34,4 (5,0-544,5)	36,8 (9,9-345,3)	6,128*	**0,047**	**a-c= 0,049**	1,052	0,353	
KYNA/QUIN	2,4 (1,8-8,9)	1,1 (0,2-7,7)	1,4 (0,5-16,1)	42,304*	**<0,001**	**a-b<0,001 a-c<0,001 b-c=0,021**	13,371	**<0,001**	**a-b<0,001 b-c=0,006**
QUIN/KYNA	40,1 (11,1-54,8)	90,0 (12,9-440,0)	68,1 (6,1-169,9)	42,311*	**<0,001**	**a-b<0,001 a-c<0,001 b-c=0,021**	13,386	**<0,001**	**a-b<0,001 b-c=0,006**
QUIN/KYN	19,7 (6,4-46,0)	32,1 (9,2-252,1)	25,1 (1,6-117,7)	10,709*	**0,005**	**a-b=0,003**	5,123	**0,008**	**a-b=0,033 b-c=0,013**

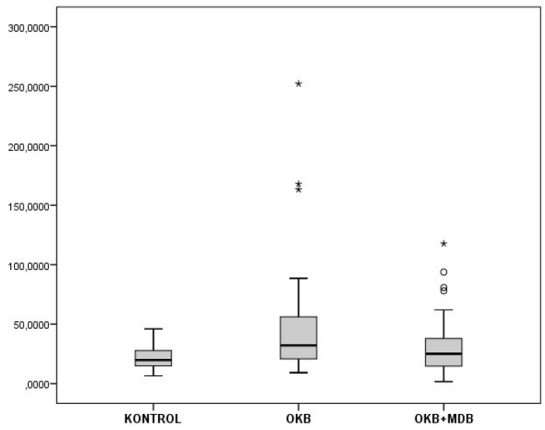
Median (min-max), Mean±Standart Sapma *: Kruskal Wallis Testi, **:One Way ANOVA Testi ***: Mann Whitney U Testi, ****: Bonferoni Testi



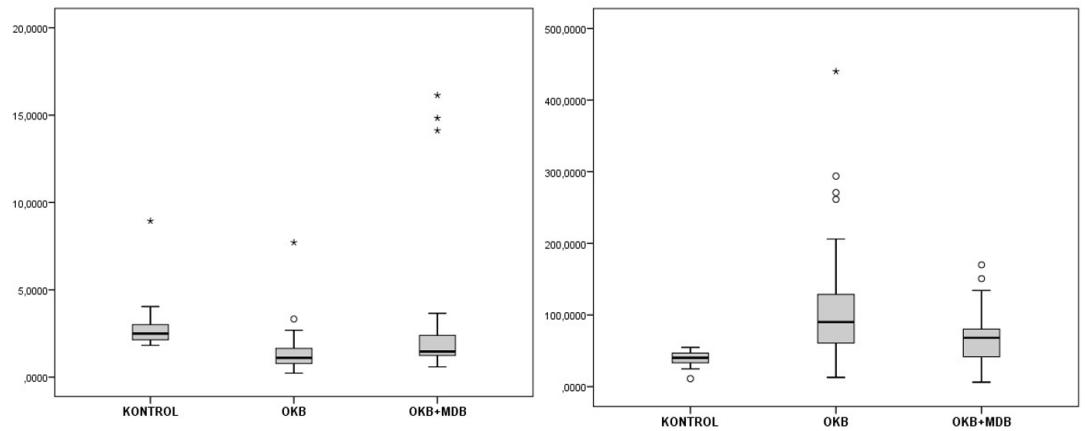
Şekil 2. Triptofan Kinürenin Yolağı Metabolitlerinin Serum Düzeylerinin Grafik Gösterimi



KYN/TRP*100 (IDO/TDO aktivitesi) KYNA/KYN*100 (KAT aktivitesi)

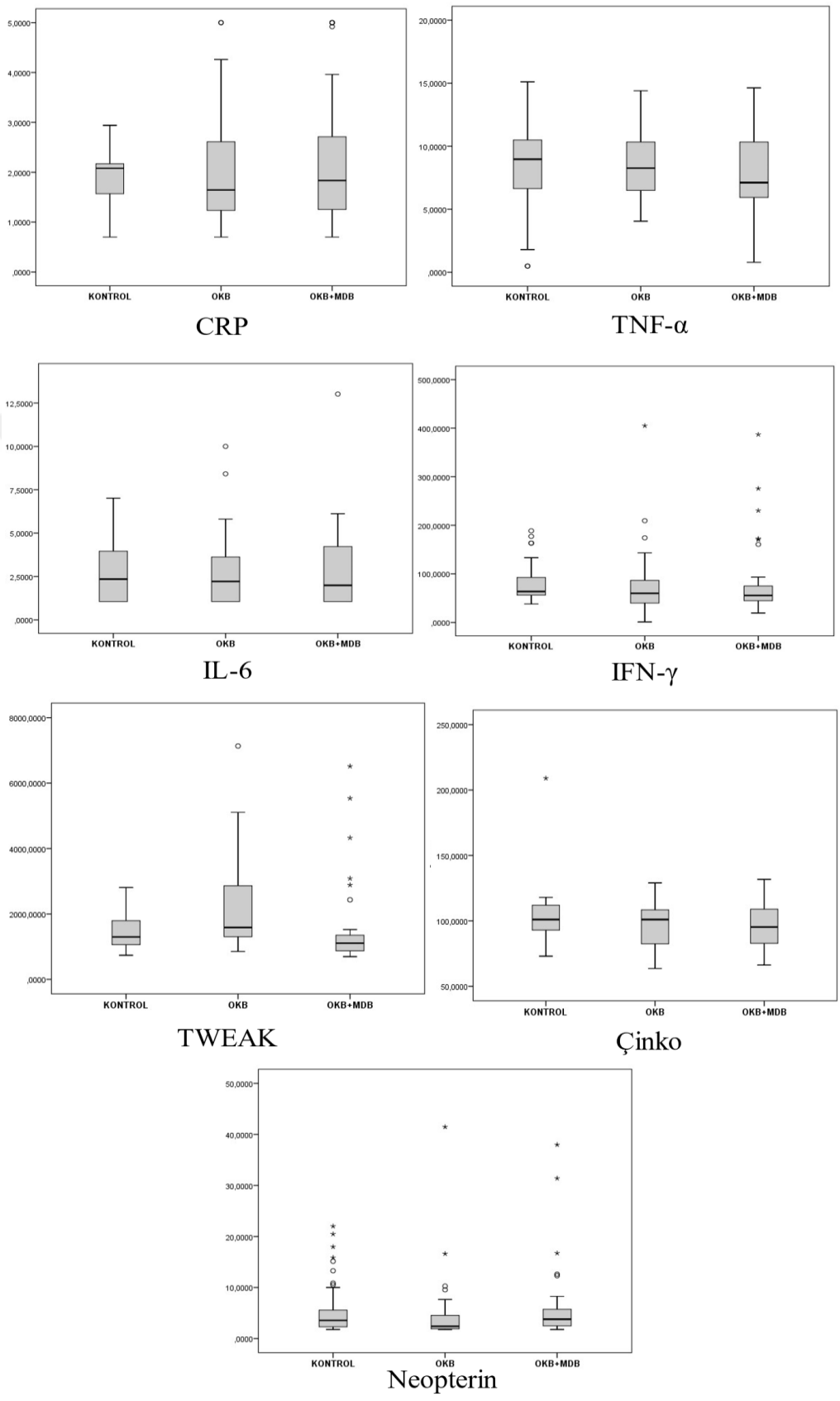


QUIN/KYN*100 (KMO aktivitesi)



KYNA/QUIN (Nöroprotektif) QUIN/KYNA*100 (Nörotoksik)

Şekil 3. Triptofan Kinürenin Yolağına İlişkin Oranların Grafik Gösterimi



Şekil 4. İnflamatuar Parametrelerin Serum Düzeylerinin Grafik Gösterimi

OKB'li hasta grubunda hastalık süresi, ÇY-BOKÖ ve MOKSL skorları ile biyokimyasal parametrelerin ilişkisi Tablo 10'da verilmiştir. OKB hasta grubunda MOKSL toplam skoru ile TNF-α, IFN-γ arasında pozitif yönde orta derecede; triptofan, KYNA/KYN, QUIN/KYN arasında pozitif yönde düşük-orta derecede; KYN/TRP arasında negatif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon belirlenmiştir (r ve p değerleri sırasıyla; r=0,478; p=0,003; r=0,419; p=0,010; r=0,349; p=0,034; r=0,358; p=0,030; r=0,364; p=0,027; r=-0,492; p=0,002). Diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 12. OKB Hasta Grubunda Hastalık Süresi, ÇY-BOKÖ, MOKSL ile Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisi

	OKB									
	Hastalık Süresi (ay)		**ÇY-BOKÖ-Obsesyon Şiddeti**		**ÇY-BOKÖ-Kompulsiyon Şiddeti**		**ÇY-BOKÖ-Toplam Şiddet**		**MOKSL Toplam**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
CRP	-0,114	0,510	0,012	0,944	0,034	0,845	0,026	0,881	0,075	0,666
TNF-α	0,023	0,893	0,011	0,950	-0,137	0,426	-0,063	0,716	0,478	**0,003**
İnterlökin-6	0,032	0,855	0,154	0,369	0,023	0,895	0,080	0,644	0,034	0,844
IFN-γ	0,043	0,802	-0,112	0,508	-0,029	0,863	-0,073	0,669	0,419	**0,010**
TWEAK	-0,096	0,573	-0,271	0,104	-0,113	0,505	-0,216	0,198	0,067	0,695
Çinko	0,096	0,583	0,013	0,941	0,220	0,205	0,145	0,406	0,112	0,523
Neopterin	-0,029	0,868	-0,209	0,220	-0,230	0,177	-0,247	0,146	0,172	0,317
Triptofan	-0,120	0,477	-0,204	0,227	-0,152	0,368	-0,201	0,233	0,349	**0,034**
Kinürenin	0,070	0,679	-0,110	0,516	0,131	0,438	0,019	0,913	-0,254	0,129
Kinürenik asit	0,165	0,329	0,160	0,343	0,202	0,231	0,157	0,353	0,163	0,334
Kinolinik asit	0,097	0,569	-0,029	0,865	0,043	0,802	0,006	0,973	0,303	0,069
KYN/TRP	0,124	0,463	0,112	0,511	0,224	0,182	0,189	0,263	-0,492	**0,002**
KYNA/KYN	0,076	0,653	0,184	0,276	0,100	0,557	0,124	0,464	0,358	**0,030**
KYNA/QUIN	0,204	0,227	0,238	0,157	0,145	0,391	0,163	0,336	0,149	0,380
QUIN/KYNA	-0,205	0,223	-0,246	0,142	-0,151	0,373	-0,171	0,313	-0,155	0,359
QUIN/KYN	-0,040	0,813	0,043	0,798	-0,011	0,949	0,016	0,927	0,364	**0,027**

r: Spearman korelasyon katsayısı

OKB+MDB'li hasta grubunda hastalık süresi, ÇADÖ-Y çocuk ve ebeveyn depresyon, ÇY-BOKÖ ve MOKSL skorları ile biyokimyasal parametrelerin ilişkisi Tablo 11'de verilmiştir. OKB+MDB hasta grubunda hastalık süresi ile İnterlökin-6 arasında negatif yönlü düşük-orta derecede anlamlı korelasyon belirlenmiştir (r=-0,367; p=0,039). OKB+MDB hasta grubunda hastalık süresi ile kinürenin ve KYN/TRP arasında negatif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon belirlenmiştir (r ve p değerleri sırasıyla; r=-0,503; p=0,003; r=-0,446; p=0,011). OKB+MDB hasta grubunda hastalık süresi ile QUIN/KYN arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon belirlenmiştir (r=0,487; p=0,005). ÇADÖ-Y ebeveyn depresyon skoru ile CRP arasında pozitif yönlü orta derecede istatistiki olarak anlamlı ilişki kaydedilmiştir (r=0,438; p=0,012). MOKSL toplam puanı ile çinko düzeyi arasında pozitif yönlü orta derecede istatistiki olarak anlamlı ilişki kaydedilmiştir (r=0,410; p=0,030). Diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 13. OKB+MDB Hasta Grubunda Hastalık Süresi, ÇADÖ-Y, ÇY-BOKÖ, MOKSL Skorları ile Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisi

	OKB+MDB													
	Hastalık Süresi (ay)		ÇADÖ-Y Çocuk Depresyon-T skor		ÇADÖ-Y Ebeveyn Depresyon-T skor		ÇY-BOKÖ-Obsesyon Şiddeti		ÇY-BOKÖ-Kompulsiyon Şiddeti		ÇY-BOKÖ-Toplam Şiddet		MOKSL Toplam	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
CRP	-0,003	0,986	0,227	0,212	0,438	**0,012**	0,062	0,734	-0,006	0,972	0,029	0,876	0,048	0,796
TNF-α	0,256	0,158	0,098	0,594	0,060	0,743	0,103	0,573	0,061	0,740	0,107	0,560	0,079	0,668
İnterlökin-6	-0,367	**0,039**	-0,165	0,366	-0,020	0,911	-0,142	0,439	-0,172	0,346	-0,172	0,348	-0,140	0,445
IFN-γ	-0,078	0,673	-0,219	0,228	-0,282	0,118	-0,119	0,516	0,088	0,632	-0,013	0,944	-0,243	0,181
TWEAK	0,113	0,537	-0,270	0,135	-0,163	0,372	-0,048	0,796	0,108	0,555	0,035	0,850	-0,130	0,480
Çinko	-0,369	0,054	0,083	0,676	-0,156	0,427	-0,001	0,997	0,068	0,731	0,020	0,918	0,410	**0,030**
Neopterin	-0,142	0,438	-0,143	0,436	-0,303	0,092	0,161	0,379	0,200	0,273	0,213	0,243	-0,045	0,806
Triptofan	0,123	0,501	-0,145	0,427	-0,239	0,189	-0,050	0,786	0,140	0,445	0,041	0,823	-0,181	0,320
Kinürenin	-0,503	**0,003**	-0,026	0,889	-0,068	0,713	-0,078	0,673	-0,194	0,288	-0,153	0,403	0,039	0,831
Kinürenik asit	0,040	0,828	0,044	0,812	-0,140	0,445	-0,106	0,571	-0,102	0,579	-0,105	0,569	0,034	0,854
Kinolinik asit	0,229	0,208	-0,167	0,362	-0,203	0,266	0,173	0,345	0,184	0,313	0,180	0,323	-0,127	0,489
KYN/TRP	-0,446	**0,011**	0,047	0,798	0,010	0,959	-0,002	0,990	-0,183	0,316	-0,11	0,546	0,193	0,290
KYNA/KYN	0,347	0,052	0,044	0,813	0,010	0,958	-0,036	0,844	0,047	0,798	0,012	0,949	-0,088	0,631
KYNA/QUIN	-0,163	0,372	0,201	0,271	0,126	0,490	-0,285	0,114	-0,205	0,261	-0,255	0,159	0,078	0,670
QUIN/KYNA	0,163	0,372	-0,201	0,271	-0,126	0,490	0,285	0,114	0,205	0,261	0,255	0,159	-0,078	0,670
QUIN/KYN	0,487	**0,005**	-0,143	0,437	-0,057	0,756	0,244	0,178	0,345	0,053	0,311	0,083	-0,036	0,845

r: Spearman korelasyon katsayısı

OKB'li hasta grubunda inflamatuar grup ile triptofan kinürenin yolağı parametrelerinin ilişkisi Tablo 13'te verilmiştir. TNF-α ile kinürenin arasında negatif yönde düşük-orta derece istatistiksel olarak anlamlı korelasyon belirlenmiştir (r=-0,351; p=0,036). IFN-γ ile triptofan düzeyi arasında pozitif yönde mükemmel derecede anlamlı ilişki belirlenmiştir (r=0,740; p<0,001). IFN-γ ile kinürenik asit, kinolinik asit ve KYNA/KYN arasında pozitif; KYN/TRP arasında negatif yönde orta derecede istatistiki olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir (r ve p değerleri sırasıyla; r=0,514; p=0,001; r=0,575; p<0,001; r=0,418; p=0,010; r=-0,499; p=0,002). IFN-γ ile QUIN/KYN arasında pozitif yönde düşük-orta derecede korelasyon izlenmiştir (r=0,383; p=0,019). TWEAK düzeyi ile triptofan düzeyi arasında pozitif yönde iyi derecede anlamlı ilişki belirlenmiştir (r=0,640; p<0,001). TWEAK ile kinürenik asit arasında pozitif düşük-orta; kinolinik asit ile pozitif yönde orta derecede istatistiki olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir (r ve p değerleri sırasıyla; r=0,371; p=0,024; r=0,420; p=0,010). Neopterin ile triptofan, kinolinik asit arasında pozitif yönde orta derecede istatistiki olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir (r ve p değerleri sırasıyla; r=0,552; p<0,001; r=0,430; p=0,009). Neopterin ile KYN/TRP arasında negatif yönde orta derecede istatistiki olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir (r=-0,450; p=0,006). Neopterin ile QUIN/KYN arasında pozitif yönde düşük-orta derecede korelasyon izlenmiştir (r=0,343; p=0,040). Diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 14. OKB Hasta Grubunda İnflamatuar Parametreler ile Triptofan Kinürenin Yolağı Parametrelerinin İlişkisi

	OKB													
	CRP		**TNF-α**		**İnterlökin-6**		**IFN-γ**		**TWEAK**		**Çinko**		**Neopterin**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Triptofan	0,106	0,538	0,057	0,741	0,065	0,709	0,740	**<0,001**	0,640	**<0,001**	0,081	0,644	0,552	**<0,001**
Kinürenin	0,206	0,229	-0,351	**0,036**	-0,092	0,592	-0,074	0,661	0,151	0,371	-0,068	0,700	-0,091	0,599
Kinürenik asit	-0,167	0,331	-0,045	0,795	-0,215	0,208	0,514	**0,001**	0,371	**0,024**	0,015	0,934	0,251	0,139
Kinolinik asit	-0,109	0,527	0,146	0,395	-0,247	0,146	0,575	**<0,001**	0,420	**0,010**	-0,002	0,993	0,430	**0,009**
KYN/TRP	0,094	0,587	-0,299	0,077	-0,028	0,873	-0,499	**0,002**	-0,238	0,156	-0,132	0,449	-0,450	**0,006**
KYNA/KYN	-0,167	0,330	0,135	0,432	-0,123	0,474	0,418	**0,010**	0,163	0,335	0,067	0,703	0,257	0,130
KYNA/QUIN	-0,046	0,789	-0,129	0,453	0,027	0,875	0,261	0,119	0,173	0,306	0,038	0,826	0,106	0,540
QUIN/KYNA	0,051	0,769	0,127	0,459	-0,027	0,875	-0,259	0,121	-0,166	0,328	-0,040	0,818	-0,096	0,577
QUIN/KYN	-0,207	0,226	0,308	0,068	-0,156	0,364	0,383	**0,019**	0,075	0,660	0,058	0,739	0,343	**0,040**

r: Spearman korelasyon katsayısı

OKB+MDB'li hasta grubunda inflamatuar parametreler ile triptofan kinürenin yolağı parametrelerinin ilişkisi Tablo 14'te verilmiştir. CRP ile kinolinik asit, QUIN/KYN arasında negatif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon belirlenmiştir (r ve p değerleri sırasıyla; r=-0,468; p=0,007; r=-0,435; p=0,013). CRP ile KYNA/QUIN arasında pozitif yönde; QUIN/KYNA arasında negatif yönde düşük-orta derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon belirlenmiştir (r ve p değerleri sırasıyla; r=0,396; p=0,025; r=-0,396; p=0,025). İnterlökin-6 düzeyi ile triptofan, QUIN/KYN arasında negatif yönde düşük-orta derece; KYN/TRP arasında pozitif yönde düşük-orta derecede korelasyon tespit edilmiştir (r ve p değerleri sırasıyla; r=-0,362; p=0,042; r=-0,357; p=0,045; r=0,389; p=0,028). IFN-γ ile triptofan düzeyi arasında pozitif yönde mükemmel derecede anlamlı ilişki belirlenmiştir (r=0,701; p<0,001). IFN-γ ile kinürenik asit, kinolinik asit arasında pozitif yönde iyi derecede istatistiki olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir (r ve p değerleri sırasıyla; r=0,612; p<0,001; r=0,696; p<0,001). IFN-γ ile KYN/TRP arasında negatif yönde; KYNA/KYN, QUIN/KYN arasında pozitif yönde orta derecede istatistiki olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir (r ve p değerleri sırasıyla; r=-0,553; p=0,001; r=0,544; p=0,001; r=0,577; p=0,001). TWEAK düzeyi ile triptofan, kinürenik asit, kinolinik asit düzeyi arasında pozitif yönde iyi derecede anlamlı ilişki belirlenmiştir (r ve p değerleri sırasıyla; r=0,673; p<0,001; r=0,622; p<0,001; r=0,619; p<0,001). TWEAK ile KYN/TRP arasında negatif yönde; KYNA/KYN, QUIN/KYN arasında pozitif yönde orta derecede istatistiki olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir (r ve p değerleri sırasıyla; r=-0,569; p=0,001; r=0,547; p=0,001; r=0,522; p=0,002). Neopterin ile triptofan, kinolinik asit arasında pozitif yönde orta derecede istatistiki olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir (r ve p değerleri sırasıyla;

r=0,507; p=0,003; r=0,435; p=0,013). Neopterin ile kinürenik asit arasında pozitif yönde düşük-orta derecede istatistiki olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir (r=0,387; p=0,029). Diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 15. OKB+MDB Hasta Grubunda İnflamatuar Parametreler ile Triptofan Kinürenin Yolağı Parametrelerinin İlişkisi

	OKB+MDB													
	CRP		TNF-α		İnterlökin-6		IFN-γ		TWEAK		Çinko		Neopterin	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Triptofan	-0,339	0,057	0,128	0,486	-0,362	**0,042**	0,701	**<0,001**	0,673	**<0,001**	-0,149	0,449	0,507	**0,003**
Kinürenin	0,270	0,136	0,049	0,792	0,256	0,157	-0,111	0,545	-0,109	0,554	0,036	0,856	0,326	0,069
Kinürenik asit	-0,161	0,379	0,304	0,090	-0,256	0,157	0,612	**<0,001**	0,622	**<0,001**	-0,168	0,394	0,387	**0,029**
Kinolinik asit	-0,468	**0,007**	0,205	0,259	-0,278	0,124	0,696	**<0,001**	0,619	**<0,001**	-0,171	0,383	0,435	**0,013**
KYN/TRP	0,289	0,109	-0,041	0,823	0,389	**0,028**	-0,553	**0,001**	-0,569	**0,001**	0,181	0,358	-0,169	0,355
KYNA/KYN	-0,145	0,428	0,130	0,480	-0,330	0,065	0,544	**0,001**	0,547	**0,001**	-0,198	0,311	0,131	0,474
KYNA/QUIN	0,396	**0,025**	-0,032	0,860	-0,015	0,936	0,104	0,572	0,184	0,314	-0,032	0,870	0,116	0,526
QUIN/KYNA	-0,396	**0,025**	0,032	0,860	0,015	0,936	-0,104	0,572	-0,184	0,314	0,032	0,870	-0,116	0,526
QUIN/KYN	-0,435	**0,013**	0,131	0,475	-0,357	**0,045**	0,577	**0,001**	0,522	**0,002**	-0,145	0,463	0,184	0,313

r: Spearman korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Obsesif kompulsif bozukluk etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı ve bu sürece nörokimyasal ve nöroinflamatuar mekanizmaların eşlik ettiği düşünülen bir psikiyatrik bozukluktur (16, 214). Pediatrik OKB'nin erişkin başlangıçlı OKB'ye benzer özellikler gösterse de ayrı bir gelişimsel alt tipi temsil ettiği varsayılmaktadır (3) ve OKB olgularına sıklıkla MDB eşlik etmektedir (7). Bu çalışmada 8-18 yaş arası herhangi bir ilaç kullanmayan yalnızca OKB tanısı alan (OKB grubu, n=37), OKB ile birlikte MDB tanısı alan (OKB+MDB grubu, n=32) ve herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan (kontrol grubu, n=38) çocuk ve ergenler arasında OKB ve MDB etiyolojisinde rol oynayabileceği düşünülen triptofan kinürenin yolağı ve inflamatuar parametrelerin serum düzeyi karşılaştırılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız pediatrik OKB'de triptofan kinürenin yolağını ve bu yolak üzerine komorbid MDB'nin etkisini inceleyen ilk araştırmadır. Çalışmamızdan elde edilen bulguların pediatrik OKB etiyopatogenezi, OKB'yi önleme, OKB'de erken tanı ve yeni tedavi seçenekleri açısından gelecekte yapılacak araştırmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

5.1. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda OKB tanılı çocuk ve ergenlerde cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür. Literatürde çocuklukta OKB'den erkekler kızlara göre daha sık etkilenirken (43), OKB'li gençlerde genel olarak kız

cinsiyetin baskın olduğu bildirilmiştir (45). Gruplar arasında yaş aralığı benzer olsa da yaş ortalaması OKB+MDB grubunda kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bu sonucun ergenlik dönemi boyunca MDB sıklığının artmasından (128) ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MDB komorbiditesi eşlik eden olgularda hastalık süresinin daha uzun olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda OKB ve OKB+MDB grubunda ailede herhangi bir psikiyatrik hastalık ve ailede OKB görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ailede depresyon görülme oranı da OKB ve OKB+MDB'de kontrol grubuna göre daha yüksektir ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olarak klinik örneklemde gerçekleştirilen bir araştırmada pediatrik OKB olgularının %79'unun ailesinde en az bir psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu rapor edilmiştir (215). OKB hastalarının birinci derece akrabalarında şizofreni, bipolar bozukluk, MDB, DEHB ve OSB gibi psikiyatrik bozuklukların görülme olasılığı yüksektir (216). Aile ve ikiz çalışmaları OKB gelişiminde genetik risk faktörlerinin önemli olduğunu göstermiştir (4). Kalıtılabilirlik oranı erişkin başlangıçlı OKB için %26; pediatrik başlangıçlı OKB içinse %43 olarak bildirilmiştir (217). OKB tanılı çocuk ve ergenlerin ailelerinde yüksek oranda psikiyatrik bozukluk ve OKB öyküsü göz önüne alındığında önemli bir ailesel faktör olan aile uyumu, çocuk ve ergenlerde OKB'nin seyrini ve prognozunu etkileyebileceğinden pediatrik OKB'nin tedavisinde hastaların ve ailelerinin bir bütün olarak ele alınması gerekmektedir (3, 4).

Çalışmamızda kullanılan ÇADÖ-Y çocuk ve ebeveyn ölçek puanları incelendiğinde; yapılan ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T'de anksiyete bozuklukları tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmemesine rağmen OKB ve OKB+MDB grubunda ÇADÖ-Y-ebeveyn ve çocuk anksiyete alt ölçek (AAB, YAB, sosyal fobi, panik bozukluk) ve total anksiyete puanlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik saptanmıştır. Bu durumun OKB ve anksiyete semptomları arasındaki örtüşme nedeni ile çocuk ve ebeveynlerce anksiyete ve obsesyonun benzer algılanmasından veya OKB ve OKB+MDB grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün daha fazla olması ve ebeveynlerde olası anksiyete belirtilerinin bulunması nedeniyle ebeveynlerin çocuklarının semptomlarını daha şiddetli değerlendirmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca OKB+MDB grubunda ÇADÖ-Y çocuk YAB, panik bozukluk, sosyal fobi ve total anksiyete puanlarının ve ÇADÖ-Y ebeveyn panik bozukluk, sosyal fobi ve total anksiyete puanlarının OKB grubundan daha yüksek olmasının; OKB+MDB grubunda OKB şiddetinin daha yüksek olmasından ve depresyon nedeniyle hastaların kendilerini daha olumsuz algılaması ve ebeveynlere daha olumsuz yansıtmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

ÇY-BOKÖ obsesyon ve kompulsiyon tarama listesi bulguları değerlendirildiğinde çalışmamızda OKB ve OKB+MDB grubunun her ikisinde de en sık görülen obsesyonlar sırasıyla saldırganlık (%64,9/%68,8), kirlenme (%59,5/%65,6) ve diğer (%51,4/%56,2) obsesyonlar; en sık görülen kompulsiyonlar sırasıyla kontrol etme (%83,8/%93,8), yıkama/temizleme (%62,2/%71,9) ve diğer (56,8/65,6) kompulsiyonlar olarak bulunmuştur. Her iki

grupta en şiddetli obsesyon en sık kirlenme; en şiddetli kompulsiyon ise en sık yıkama/temizlemedir. Ülkemizde 3. basamak bir klinikte yapılan bir araştırmada da çocuk ve ergenlerde en yaygın obsesyonlar kirlenme ve saldırganlık obsesyonları; en yaygın kompulsiyonlar ise yıkama/temizleme ve kontrol etme kompulsiyonları olarak belirlenmiştir (218). Yine benzer şekilde Çin'de öğrenciler arasında orta-şiddetli OKB'nin özelliklerini araştıran bir çalışmada da 6-18 yaş arası OKB tanılı çocuk ve ergenlerde görülen en yaygın semptomların saldırganlık obsesyonları (%72.5), dini obsesyonlar (%62.7), diğer obsesyonlar (%87.6); kontrol etme kompulsiyonları (%88.2), yıkama/temizleme kompulsiyonları (%47.7) ve diğer kompulsiyonlar (%75.2) olduğu rapor edilmiştir (207).

Çalışmamızda OKB ve OKB+MDB grubu obsesyon ve kompulsiyon türleri ve sayıları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte aşırı büyüsel/batıl davranışlar ve diğer insanları içeren törensel davranışlar kompulsiyonları haricinde tüm obsesyon ve kompulsiyon türlerinin OKB+MDB grubunda OKB grubuna göre oransal olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda pediatrik OKB'de daha fazla depresif belirti şiddeti; özellikle saldırgan, cinsel ve dini obsesyonları içeren yasak veya tabu düşünceler ve kontrol etme kompulsiyonları ile ilişkilendirilmiştir (8). Çalışmamıza benzer şekilde MDB'nin herhangi bir OKB belirti boyutuyla net bir ilişkisini bulamayan çalışmalar da mevcuttur (114).

ÇY-BOKÖ profili değerlendirildiğinde; patolojik sorumluluk, genel ağırlık, obsesyon şiddeti, kompulsiyon şiddeti ve toplam şiddet puanları

OKB+MDB grubunda, OKB grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir. ÇY-BOKÖ içgörü, kaçınma, kararsızlık, yavaşlama ve patolojik kuşku puanlarındaysa gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir. OKB+MDB grubunda hastalık şiddeti daha çok şiddetli düzeye (%50,0); OKB grubunda ise daha çok orta şiddetli düzeye (%45,9) yığılma göstermiştir. Ayrıca bazı araştırmalarda OKB için dahil edilme kriteri olarak kabul edilen ÇY-BOKÖ toplam şiddet puanının ≥16 olması (206, 207) oranı her iki grupta yüksek olmakla birlikte OKB+MDB grubunda (%93,8) OKB grubuna (%64,9) göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Yarı-yapılandırılmış ÇY-BOKÖ ile uyumlu olarak öz bildirim ölçeği olan MOKSL'ta kontrol etme, kuşku, ruminasyon alt boyutu puanları ve toplam puan OKB+MDB grubunda, OKB grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir. MOKSL temizlik ve yavaşlık alt boyutu puanları ise gruplar arasında farklılık göstermemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da OKB+MDB grubunun hastalık süresi OKB grubuna göre yüksek saptanmıştır. Literatürde OKB'ye komorbid depresyonun eşlik etmesi genellikle daha şiddetli OKB belirtileri, artan OKB hastalık süresi ve işlevsellikte daha fazla bozulmayla ilişkilendirilmiştir (8, 9, 109). Bu bulgular literatürle birlikte değerlendirildiğinde OKB'ye eşlik eden MDB'nin daha çok OKB'nin yol açtığı sıkıntı ve yük sonucu oluştuğu görüşünü desteklemektedir (11).

5.2. Triptofan Kinürenin Yolağına İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda öncelikle OKB ve OKB+MDB grupları tek bir hasta grubu olarak kabul edilip triptofan kinürenin yolağı metabolitlerinden serum TRP, KYN,

KYNA, QUIN düzeyleri ve triptofan kinürenin yolağına ilişkin KYN/TRP, KYNA/KYN, QUIN/KYN, KYNA/QUIN, QUIN/KYNA oranları açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Daha sonra katılımcıların triptofan kinürenin yolağını etkilediği kabul edilen yaş, cinsiyet, BMI persentil ve ÇADÖ-Y çocuk ve ebeveyn anksiyete skorları (anksiyete bozuklukları dışlanmasına rağmen eşik altı belirtiler için) kontrol edilerek OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu aynı biyokimyasal parametreler açısından birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda tüm OKB olguları TRP yıkım indeksi yani yolağın hız kısıtlayıcı TDO/IDO enzim aktivitesinin ve immün aktivasyonun bir göstergesi olarak kabul edilen KYN/TRP oranı (26) açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, KYN/TRP oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuş; TRP ve KYN düzeyleri açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık bulunmamıştır. OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu KYN/TRP oranı açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında, benzer şekilde kontrol grubunda KYN/TRP oranı OKB ve OKB+MDB grubuna göre daha yüksek; TRP açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında, TRP düzeyi OKB grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek; KYN açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında, KYN düzeyi OKB grubunda kontrol ve OKB+MDB grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca OKB grubunda TRP düzeyi hastalık şiddetini değerlendiren MOKSL toplam skoru ile pozitif, KYN/TRP oranı ise hastalık şiddetiyle negatif korelasyon göstermiştir. OKB+MDB grubunda KYN düzeyi ve KYN/TRP oranı hastalık süresiyle negatif korelasyon göstermiştir. Bu bulgular çalışmamızda çocukluk çağı OKB'sinde psikiyatrik bozukluklarla

ilişkilendirilen artmış IDO ve TKY aktivitesi olmadığını düşündürmektedir. Literatüre bakıldığında daha önce pediatrik OKB'de bu yolakla ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. OKB'de TRP ve KYN düzeyini inceleyen yalnızca 2 erişkin çalışmasına rastlanmıştır. Delen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmamızın bulgularından farklı olarak OKB grubunda kontrol grubuna göre TRP düzeyi anlamlı derecede düşük, KYN/TRP oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (39). Benzer şekilde şiddetli OKB tanılı ilaç kullanmayan erişkin hastalarda plazmada TRP ve N-formilkinürenin düzeylerini metabolomik teknoloji ile değerlendiren bir çalışmada TRP ve N-formilkinürenin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır. Yazarlar triptofan metabolizmasının, OKB hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede farklı olduğunu ve OKB patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiş ancak TRP'nin tanı için uygun bir biyobelirteç olmayabileceğini bildirmişlerdir (219). Küçük örneklemli bir çalışmada OKB+MDB'si olan grupta (n=12) yalnızca OKB'si olan gruba (n=12) göre TRP ve TRP/LNAA düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (158). Çalışmamızda da OKB ve OKB+MDB grubu arasında anlamlı farklılık olmasa da TRP düzeyi OKB+MDB grubunda OKB grubuna göre daha düşüktür. Yine çalışmamızın bulgularından farklı olarak ergenlerde MDB ile TKY ilişkisini inceleyen bir çalışmada MDB hastalarında TRP düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük; KYN/TRP oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (40). Çoğu çalışma depresyonda düşük plazma veya serum TRP seviyeleri bildirmesine rağmen bazı araştırmalar da tersini göstermektedir (144). Örneğin çalışmamıza benzer şekilde depresyonlu bireylerde kontrollere

göre plazma TRP konsantrasyonlarını daha yüksek, KYN konsantrasyonlarını daha düşük ve TRP/KYN oranını çok daha yüksek bulan bir çalışma mevcuttur (220). Ayrıca Davidson ve arkadaşları dikkat çekici bir şekilde, OKB ve DEHB gibi iki hastalığın aynı anda varlığının, TRP miktarını artırabileceğini belirtmiştir (27). MDB ile TKY ilişkisini araştıran çalışmalar arttıkça gerçekleştirilen meta-analizlerden birinde MDB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla plazma KYN düzeylerinde azalma olduğu ancak KYN/TRP oranlarında farklılık olmadığı bulunmuş ve MDB hastalarında KYN bulgularının heterojen olduğu öne sürülmüştür (38). Güncel bir sistematik derleme de psikiyatrik bozukluklarda IDO aktivitesini yansıtan KYN/TRP'yi inceleyen çalışmaların bulgularında tutarsızlık olduğunu bildirmiştir (221).

Beyin 5-HT'sinin yokluğunun OKB benzeri bir fenotip üretmesi, serotonerjik yolların OKB semptomlarının düzenlenmesinde merkezi olduğunu düşündürmektedir (70). OKB etiyolojisinde orbitofrontal korteksteki düşük serotonin düzeylerinin rol oynadığı gösterilmiştir (222). KBB kapillerlerinde bulunan taşıyıcılar aracılığıyla beyne taşınan TRP'nin plazma düzeyleri beyin 5-HT seviyelerini etkileyebilir (219). Çalışmamızda OKB grubunda katılımcıların fiziksel aktivite (223) ve diyet değişikliklerinden (154) etkilenebilen TRP düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek çıkması OKB etiyolojisindeki serotonin hipotezine (65) ters görünmektedir. Yalnızca serbest TRP fraksiyonlarının KBB'yi geçerek beyne ulaşma kapasitesine sahip olduğu (27) ve TRP'nin tek başına değil de TRP/LNAA oranının beyne geçişi daha iyi yansıttığı (224) bildirilmiştir. Serbest TRP'yi ölçemediğimiz ve TRP/LNAA oranını bilmediğimiz için OKB'de

serumda artmış TRP düzeyinin beyindeki artan serotonin düzeyini yansıtıp yansıtmadığını bilmiyoruz. Bu konuda yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın TRP ve KYN/TRP bulguları erişkin OKB çalışmalarının bulgularından (39, 219) farklılık göstermektedir. Bu farklılığın, psikiyatrik bozukluklarda TRP düzeylerinde erişkinler ile çocuklar arasında bildirilen değişkenlikten kaynaklanabileceği düşünülmüştür (154, 225). Erişkin ve ergen ilk atak MDB'de nörotransmitter metabolizmasını karşılaştıran bir çalışmada erişkinlerde, ergenlerden farklı olarak serumda TRP düzeyinin azaldığı bulunmuştur ve TRP'nin ergenlerden ziyade erişkinlerde MDB ile yakından ilişkili olduğu düşünülmüştür (225). Benzer şekilde erişkin DEHB ile TKY ilişkisini inceleyen bir araştırmada çocuk DEHB çalışmalarında kontrollere göre daha yüksek TRP düzeyi bulunmasının (226) aksine erişkin DEHB'de kontrollere göre daha düşük TRP düzeyi bulunmuştur (154). TKY ve enzimleri yaşa bağlı olarak önemli değişikliklere uğrar. Yaşlanma sürecinde değişen enzim aktivitesi, özellikle beyin içindeki immün sistem aktivitesiyle ilişkili adaptif değişiklikleri yansıtabilir (227). Yaşa bağlı Th1/Th2 dengesinde Th1 baskınlığına doğru bir kayma yaygın olarak bilinmektedir (173). Diyet, egzersiz gibi diğer değişkenlerin TRP'nin periferik kan düzeylerini etkileyebileceği göz önünde bulundurulmamış olsa da OKB tanılı çocuk ve ergenlerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek TRP düzeyi bulunmasının yaşla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak kesin sonuçlara varmak bu alandaki araştırmalardaki kısıtlılıktan kaynaklı mümkün değildir.

Çalışmamızda tüm OKB olguları KYNA ve QUIN düzeyleri ve KAT enzim aktivitesini yansıtan KYNA/KYN ve KMO enzim aktivitesini yansıtan QUIN/KYN oranları açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Nöroprotektif gösterge olarak kabul edilen KYNA/QUIN oranı (30) kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmış; nörotoksik gösterge olarak kabul edilen QUIN/KYNA oranı (31) ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Uyarıcı glutamat reseptörlerinin antagonisti olan KYNA antiinflamatuar, antioksidan ve nöroprotektif özellikler gösterirken; NMDA reseptör agonisti olan QUIN inflamatuar, oksidan ve nörotoksik özellikler gösterir (24, 150). OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu KYNA ve QUIN düzeyleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında, kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre KYNA daha yüksek saptanmış; QUIN düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Nöroprotektif olarak kabul edilen KYNA düzeyinin hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük çıkması çocukluk çağı OKB patogenezinde rol oynayabilecek anlamlı bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu KMO aktivitesini gösteren QUIN/KYN ve KAT aktivitesini gösteren KYNA/KYN oranları açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında, QUIN/KYN oranı OKB grubunda OKB+MDB ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. KYNA/KYN oranı OKB+MDB grubunda kontrollere göre daha düşük bulunmuşken bu anlamlılık kovaryantlar kontrol edildikten sonra kaybolmuştur. Nöropsikiyatrik bozuklukların temel olarak QUIN ve KYNA'nın oluşumundaki dengesizlikten kaynaklandığı

düşünülmektedir (27). KYNA ve QUIN, NMDA reseptörleri üzerinde zıt etkiler gösterdiğinden mutlak düzeylerinden ziyade birbirlerine oranlarının dikkate alınması daha yol gösterici olabilir (31). Çalışmamızda nöroprotektif KYNA/QUIN oranı OKB grubunda hem kontrol hem de OKB+MDB grubuna göre daha düşük saptanmıştır. KYNA/QUIN oranı kontrol grubunda OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekken kovaryantlar kontrol edildikten sonra bu farklılık anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Nörotoksik QUIN/KYNA oranı ise OKB grubunda kontrol ve OKB+MDB grubunda göre daha yüksek saptanmıştır. QUIN/KYNA oranı OKB+MDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekken kovaryantlar kontrol edildikten sonra bu farklılık anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Ayrıca, OKB grubunda KYNA/KYN ve QUIN/KYN oranı OKB şiddetini değerlendiren MOKSL toplam skoru ile pozitif korelasyon göstermiştir. Hastalık şiddeti arttıkça yolakta aşağı doğru akışın aktive edildiği düşünülmüştür. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde özellikle OKB grubunda kontrol grubuna göre KYN metabolizmasının nöroprotektif KYNA yerine potansiyel olarak nörotoksik QUIN yönüne doğru bozulduğu sonucuna varılmıştır. TKY metabolitlerini periferal olarak serumda ölçmüş olmamıza rağmen, kanıtlar kandaki TKY yolak aktivitesinin beyindeki yolak aktivitesi ile paralellik gösterdiğini öne sürmektedir (228). Örneğin Haroon ve arkadaşları MDB tanılı erişkin hastalarda yol analizini kullanarak plazma ile BOS; KYN, KYNA ve QUIN düzeyleri arasında bir korelasyon bulmuşlardır (229). QUIN'in nörotoksisitesi glial hücrelere ve nöronlara zarar verir, nöronal apoptozu hızlandırır, nöroplastisiteyi engeller (230). Çalışmamızda OKB

grubunda QUIN'in oransal olarak yüksek olması, hastalıkla ilişkili beyin bölgelerinde nörotoksik etkiler göstererek OKB'nin etiyolojisine katkıda bulunabilir (40). TKY aracılığıyla QUIN/KYNA oranının artması OKB patogenezinde rol oynayan eksitotoksik hiperglutamaterjik bir duruma neden olabilir (35). Sonuç olarak TKY'deki değişikliklerin ve KYN metabolizmasının çocukluk çağı başlangıçlı OKB'nin patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Literatüre bakıldığında daha önce OKB hastalarında QUIN ve KYNA düzeylerinin ve KYNA/KYN, QUIN/KYN, KYNA/QUIN oranlarının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bir çalışmada MDB'si olan ve ilaç kullanmayan ergenlerde sağlıklı kontrollere göre serum QUIN düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu, KYNA/QUIN oranının anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (40). Depresif bozuklukları olan hastalarda bazı çalışmalar sürekli olarak KYN ve TRP seviyelerinde önemli bir değişiklik olmaksızın daha aşağı TKY metabolitlerinin konsantrasyonlarında değişiklikler olduğunu tespit etmiştir (231). Erişkinlerde TKY ile MDB ilişkisini inceleyen bir meta-analizde (501 MDB hastası ve 527 kontrol) çalışmamızla uyumlu olarak MDB hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük KYNA düzeyleri olduğu bildirilmiştir (37). Erişkinlerde MDB'nin hem depresif döneminde hem de remisyon döneminde MDB hastalarında KYNA/QUIN oranının sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (232).

Çalışmamızın KYN/TRP oranı, QUIN/KYN ve QUIN/KYNA oranıyla birlikte değerlendirildiğinde; çalışmamızda kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek çıkan KYN/TRP oranının bu yazıda varsayıldığı gibi tamamen

IDO/TDO aktivitesini yansıtmak yerine, KYN'nin QUIN yönündeki aşağı doğru parçalanmasından da etkilenmiş olabileceği düşünülmüştür (162). KMO aktivitesindeki artış, dolaşım ve dokuda KYN'de bir azalmaya ve dolayısıyla KYN/TRP oranının düşmesine neden olabilir (143). KMO inhibisyonu ise KYN metabolizmasını sitoprotektif KYNA'ya yönlendirir (131).

Çalışmamızda OKB grubunda OKB+MDB grubuna göre KYN düzeyi ve KYNA/QUIN oranı daha düşük; QUIN/KYNA ve QUIN/KYN oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu bulguların nedenini açıklamak zor olsa da hastalığın daha erken dönemlerinde yolakta QUIN yönüne daha fazla bir kayma olduğuna işaret ettiği şeklinde yorumlanmıştır. TKY aktivitesindeki artış depresyonun başlangıcıyla ilişkilendirilmiştir (153). Çalışmamızda da benzer şekilde OKB'nin daha erken dönemlerinde KYN metabolizmasının KYNA yerine QUIN yönüne tercih edilmesi daha etkin bir rol oynuyor olabilir. Bu bulgu yüksek QUIN/KYN ve QUIN/KYNA ve düşük KYN düzeyi ve KYNA/QUIN oranlarının çocukluk çağı OKB'sinde hastalığın erken dönemlerinde biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür. Ancak OKB+MDB grubunda QUIN/KYN oranının hastalık süresiyle orta derecede pozitif korelasyon göstermesi bu durumla çelişmektedir. Çalışmamızda OKB+MDB grubu OKB'den ayrı bir biyokimyasal profil sergilemektedir. OKB'ye sekonder gelişen MDB görüşünün aksine OKB+MDB grubu; tıpkı OKB+tik bozukluğu, OKB+anksiyete bozukluğu gibi farklı bir grubu temsil ediyor da olabilir (138). Bu konuda yapılacak boylamsal araştırmalara ihtiyaç vardır.

Rosenberg ve arkadaşları yaptıkları görüntüleme çalışmasında ilaçsız bir pediatrik örneklemde OKB hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla kaudat nükleusta daha yüksek glutamat konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir (233). Çalışmamızda OKB grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek çıkan QUIN/KYNA oranı OKB'nin etiyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen hiperglutamaterjik durumla (35) triptofan kinürenin yolağının ilişkisi olduğunu düşündürmüştür. İlginç bir şekilde Rosenberg ve arkadaşlarının çalışmasında kaudattaki glutamat konsantrasyonlarının paroksetin tedavisinden sonra 12 haftada sağlıklı kontrollerle benzer hale geldiği bulunmuştur (233). Serotonin seviyelerindeki artışın, anormal olarak yüksek kaudat glutamat aktivitesini inhibe edebileceği öne sürülmüştür (67). Erişkinlerde glutamat modülatörü N-asetil-sisteinin OKB ve OKB ile ilişkili bozukluklarda etkisinin incelendiği meta-analizde N-asetil-sistein minimum yan etki profiliyle etkili bulunmuştur ancak bu konudaki araştırmalar başlangıç aşamasındadır (234). Çocuk ve ergenlerde kompülsivite ve impulsivite tedavisinde glutamaterjik ajanların kullanımını inceleyen meta-analizde glutamaterjik maddelerin çocuklarda ve ergenlerde potansiyel faydaya sahip olduğu hipotezini desteklemiştir. Mevcut sınırlı veriler, memantin ve N-asetilsisteinin OKB ve OSB tanısı olan çocuk ve ergenlerde gelecekteki klinik araştırmalar için en iyi risk-yarar profilini sergilediğini ortaya koymuştur (235). Çalışmamızda OKB grubunda yüksek çıkan QUIN/KYNA oranı çocuk ve ergenlerde OKB tedavisinde hastalığın daha erken dönemlerinde glutamaterjik ajanların etkinliğini araştıracak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür. Çalışmamızda OKB grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek

saptanan QUIN/KYN oranı ise artan KMO aktivitesinin OKB grubunda daha yüksek olduğunu ve hastalık etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. KMO inhibitörlerinin, nörotoksik QUIN düzeylerini düşürürken, nöroprotektif KYNA düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (236). Huntington ve Alzheimer Hastalığının fare modellerinde KMO inhibisyonu çeşitli yararlı etkiler göstermiştir (237). KMO inhibitörleri aracılığıyla nörotoksik KYN metabolitlerinin azaltılması ve nöroprotektif metabolitlerin yükseltilmesinin nöropsikiyatrik hastalıklar için önemli bir yeni tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir (238). Örneğin ketaminin antidepresan etkisinin hedefi ve biyobelirteci olarak NMDA reseptör agonisti olan QUIN önerilmiştir (238) ve ketaminin KMO'ya bağlanarak etki ettiği öne sürülmüştür (131). Çalışmamızın bulgularından yola çıkılarak gelecek araştırmalarda OKB tedavisinde KMO inhibisyonunun etkilerinin değerlendirilmesi önerilir. OKB'de SSGİ ve/veya BDT ilk sıra tercih edilen tedavi yöntemi olmasına rağmen hastaların %40'a kadarı tedaviye yanıt vermemektedir (239). Bu nedenle glutamat dengesizliği hipotezi göz önüne alındığında glutamaterjik ajanlar özellikle tedaviye dirençli OKB için ilgi odağı haline gelmiştir (67). Araştırmamızda QUIN/KYN, QUIN/KYNA gibi OKB'deki hiperglutamaterjik durumu yansıtabilecek belirteçlerle tedavi direnci ilişkisi değerlendirilmemiş olsa da çalışmamızın bulguları, gelecek araştırmalar için çocukluk çağı OKB'sinde mevcut markerlar ile tedavi direnci ilişkisinin değerlendirilmesi için ufuk açıcı olabilir.

5.3. İnflamatuar Parametrelere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda öncelikle OKB ve OKB+MDB grupları tek bir hasta grubu olarak kabul edilip serum proinflamatuar sitokin TNF-α, IL-6, IFN-γ ve TWEAK; hücresel immün yanıtın göstergesi olan neopterin, pozitif akut faz reaktanı CRP ve negatif akut faz reaktanı çinko düzeyleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Daha sonra katılımcıların inflamasyonu etkilediği kabul edilen yaş, cinsiyet, BMI persentil ve ÇADÖ-Y çocuk ve ebeveyn anksiyete skorları (anksiyete bozuklukları dışlanmasına rağmen eşik altı belirtiler için) kontrol edilerek OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu aynı biyokimyasal parametreler açısından birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda hem tüm OKB olguları ve kontrol grubu arasında yapılan hem de OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda serum CRP, TNF-α, IL-6 ve IFN-γ düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olarak 538 OKB vakasını ve 439 sağlıklı kontrolü içeren bir meta-analizde de iki grup arasında TNF-α, IL-6, IL-1β, IL-4, IL-10 ve IFN-γ gibi biyobelirteçlerde tutarlı bir fark bulunmadığından OKB hastalarında hastalığın seyri sırasında artmış periferik inflamasyon olduğu gösterilmemiştir (79). Bunun aksine OKB tanılı vakalarda kan sitokin düzeylerinin değerlendirildiği 12 bağımsız çalışmanın meta-analizi (i) OKB hastalarında düşük IL-1β (ii) daha önce tedavi görmemiş OKB hastalarında tedavi görmüşlere kıyasla yüksek IL-6 ve (iii) depresyonun eşlik ettiği OKB hastalarında yüksek TNF-α seviyeleri bildirmiştir (172). Çolak Sivri ve arkadaşları ilaç kullanmayan komorbiditenin dışlanmadığı OKB tanılı çocuk ve

ergenlerde serum CRP düzeylerinde anlamlı farklılık bulmamış ancak yüksek TNF-α ve düşük IL-12 düzeyleri bildirmiştir (181). IFN-γ ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; bir çalışmada erişkin OKB tanılı hastalarda serum IFN-γ düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuşken (39); diğerinde IFN-γ düzeyleri açısından kontrol grubundan farklılık bulunmamıştır (35). Erişkin bulguları değerlendirilirken sitokin üretiminin çocuklardakinden farklı olabileceği akılda tutulmalıdır (240). Literatürde meta-analizler erişkin MDB hastalarının serumunda CRP, IL-1, IL-6 ve TNF-α seviyelerinin anlamlı derecede arttığına dair güçlü kanıtlar bildirmiştir (168) ancak çocuk ve ergenlerde mevcut kanıtlar kısıtlıdır. Erişkinlerde MDB'de sitokin düzeylerini inceleyen 82 çalışmanın meta-analizinde MDB'si olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla IL-6, TNF-α, IL-13, IL-18, IL-12 düzeyleri yükselmişken, IFN-γ düzeyleri daha düşük bulunmuştur (241). Çocuk ve ergenler arasında gerçekleştirilen bir meta-analizde depresyon daha yüksek eş zamanlı CRP ve IL-6 düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (179). Çalışmamızla benzer şekilde Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada MDB tanılı ergenler ve kontrol grubu arasında serumda yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP), IL-6, IL-1β, IFN-γ düzeyleri açısından farklılık bulunmamıştır (40). Çalışmamızda CRP, TNF-α, IL-6 ve IFN-γ arasında farklılık saptanmamış olsa da OKB tanılı hastalarda OKB şiddetini değerlendiren MOKSL toplam skoru ile TNF-α ve IFN-γ arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon ve OKB+MDB grubunda MDB şiddetini gösteren ÇADÖ-Y ebeveyn depresyon skoru ile CRP arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon belirlenmiştir. Çalışmamızla uyumlu olarak güncel bir araştırmada şiddetli OKB

semptomları, çocuk ve ergenlerde tükürükteki IL-6, IL-1β ve TNF-α düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (242).

Çalışmamızda bir diğer proinflamatuar sitokin olan TWEAK düzeyleri incelendiğinde; tüm OKB olguları tek bir hasta grubu olarak ele alındığında sağlıklı kontrollere göre serum TWEAK düzeyi anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldığındaysa bu farklılığın OKB grubundan kaynaklandığı görülmüştür; TWEAK düzeyi OKB grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kovaryantlar kontrol edilmeden yapılan karşılaştırmada OKB grubunda OKB+MDB grubuna göre TWEAK düzeyleri yüksek bulunmuş ancak kovaryantlardan bağımsız değerlendirildiğinde bu anlamlılık kaybolmuştur. OKB ve OKB+MDB grubunda TWEAK ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Literatürde OKB'de TWEAK düzeylerini inceleyen bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız OKB'li çocuk ve ergenlerde serumda TWEAK düzeylerinin incelendiği ilk araştırmadır. TWEAK ile psikiyatrik bozuklukların ilişkisini değerlendiren çalışmalar çok yenidir ve bu konuda az ve tutarsız sonuçlar mevcuttur (18, 243). TWEAK reseptörü fibroblast büyüme faktörü-uyarılabilir 14 (Fn14)'e bağlanarak etki gösterir. TWEAK/Fn14 sinyal yolağının KBB'nin geçirgenliğinde artışa neden olduğu ve nöronal hasara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (244, 245). OKB etiyolojisinde artmış kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin rol oynayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (246). Yüksek TWEAK düzeylerinin KBB'yi bozarak OKB etiyopatogenezine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (247). Çalışmamızda

yalnızca OKB grubunda TWEAK düzeyinin yüksek çıkması hastalığın erken döneminde artmış bir inflamatuar yanıt olabileceğini düşündürmektedir. Çocukluk çağı OKB'sinin başlangıcında inflamasyonun tetikleyici bir rol oynaması ve süreç ilerledikçe kompansatuar mekanizmaların devreye girmesi olasıdır. Bu bulgular TWEAK'in çocukluk çağı OKB'sinde erken dönemde artış gösteren bir biyobelirteç olabileceği ya da TWEAK yüksekliği olan OKB'li olgularda sekonder MDB gelişme ihtimalinin daha düşük olabileceği şeklinde yorumlanabilir. MDB'li hastalarda TWEAK düzeyini düşük bulan bir çalışma mevcuttur. Bu bulgu, azalmış doku rejenerasyonu ve nörogenez ile ilişkilendirilmiştir (243). TWEAK ile ilgili daha geniş örneklemli boylamsal ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kronik inflamasyon ve oksidatif stres, hücresel immün yanıtın hassas bir göstergesi olarak kabul edilen neopterinin artan düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (185). Çalışmamızda hem tüm OKB olguları ve kontrol grubu arasında hem de OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda serum neopterin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca OKB ve OKB+MDB grubunda neopterin düzeyleri ile hastalık süresi ve şiddeti arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Literatürde psikiyatrik bozukluklarda neopterin düzeyini inceleyen çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak Özkan ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada OKB tanılı (ilaç kullanmayan) çocuk ve ergenlerde neopterin düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (185). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada OKB grubu ile kontrol grubu arasında serum

neopterin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ancak OKB+MDB grubunda neopterin düzeyleri, OKB grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmada OKB+MDB grubunda belirlenen daha düşük neopterin düzeylerinin, artan glukokortikoidlerin hücresel immünitenin baskılanmasına neden olması sonucu ortaya çıkabileceği düşünülmüştür (184). Erişkin hasta popülasyonunda yapılan güncel bir meta-analizdeyse depresyonda kan neopterin konsantrasyonları daha yüksek olarak bildirilmiştir (186). Çalışmamıza benzer şekilde depresif bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde yapılan bir çalışmada kontrollere kıyasla idrarda neopterin ve biopterin düzeylerinde farklılık bulunmamıştır (171).

Çalışmamızda hem tüm OKB olguları ve kontrol grubu arasında hem de OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda serum çinko düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. OKB grubunda hastalık süresi ve OKB şiddeti ile çinko düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamışken; OKB+MDB grubunda OKB şiddetini değerlendiren MOKSL toplam puanı ile çinko düzeyi arasında pozitif yönlü orta derecede istatistiki olarak anlamlı korelasyon kaydedilmiştir. Literatür incelendiğinde erişkin OKB'de kontrol grubuna kıyasla çinkonun serum konsantrasyonunun daha düşük olduğunu (248) ve tedavide adjuvan olarak kullanılabileceğini bildiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (249). Bir meta-analizde negatif akut faz reaktanı ve immün-inflamatuar bir belirteç olan çinkonun serum düzeyinin MDB'de önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (21). MDB tedavisinde SSGİ'ye eklenen çinko takviyesinin plasebodan üstün olduğu bulunmuştur (250). Ergenlik

dönemindeki kızlarda serum çinko düzeyi düşüklüğü ile depresyon ve anksiyete ilişkili bulunmuştur (251). Serum çinko düzeyine ilişkin mevcut literatürdeki az sayıda çalışma erişkin/ergen depresyonu ve erişkin OKB tanısı olan hastalarla yapılmıştır ve bulgular çalışmamızdan farklılık göstermektedir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız pediatrik OKB'de serum çinko düzeyini değerlendiren ilk araştırmadır ve çocukluk çağı başlangıçlı OKB'nin erişkin başlangıçlı OKB'den farklı klinik ve biyolojik özellikler gösterebileceği bilinmektedir (3). Serum çinko düzeyi ile pediatrik OKB arasındaki ilişkiyi anlamak için yapılacak ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.4. İnflamatuar Parametreler ile Triptofan Kinürenin Yolağı İlişkisinin Değerlendirilmesi

IL-6, TNF-α ve IFN-γ gibi inflamatuar sitokinlerin TKY'yi aktive ettiği gösterilmiştir (252). Mevcut patojenik modeller, yüksek proinflamatuar sitokinlerin IDO ve KMO'yu aktive ettiğini ve KYN metabolit dengesini nörotoksisiteye doğru değiştirerek MDB gibi psikiyatrik bozukluklara karşı duyarlılığın artmasına neden olduğunu ileri sürmektedir (38). Ancak bunun aksine geniş örneklemli bir erişkin MDB çalışmasında, CRP veya IL-6'nın KYN/TRP'nin aracılık ettiği depresif belirtiler üzerinde anlamlı dolaylı etkisi bulunamamıştır (253). Çalışmamızda OKB ve OKB+MDB gruplarında CRP, TNF-α, IL-6, IFN-γ, neopterin ve çinko gibi inflamatuar parametreler ile TKY'deki metabolit düzeyleri ve hesaplanan oranların arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. OKB grubuna bakıldığında; TRP düzeyi IFN-γ ile mükemmel derecede, TWEAK ile iyi

derecede ve neopterin ile orta derecede pozitif korelasyon göstermiştir. KYN düzeyi TNF-α ile düşük-orta derecede negatif korelasyon göstermiştir. IDO enzim aktivitesini yansıttığı kabul edilen KYN/TRP oranı IFN-γ ile orta derecede, neopterin ile orta derecede negatif korelasyon göstermiştir. OKB+MDB grubuna bakıldığında; TRP düzeyi IFN-γ ile mükemmel derecede, TWEAK ile iyi derecede, neopterin ile orta derecede pozitif korelasyon ve IL-6 ile düşük-orta derecede negatif korelasyon göstermiştir. KYN düzeyi inflamatuar parametrelerin düzeyiyle korelasyon göstermemiştir. KYN/TRP oranı IFN-γ ile orta derecede, neopterin ile orta derecede negatif korelasyon ve IL-6 ile düşük-orta derecede pozitif korelasyon göstermiştir. OKB tanılı çocuk ve ergenlerde TKY ile inflamatuar parametreler arasındaki ilişki daha önce değerlendirilmemiştir. Ayrıca çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozukluklarda TKY ile inflamatuar parametrelerin ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamızla benzer şekilde major depresif bozukluğu olan ergenlerde IFN-γ ile KYN/TRP arasında zayıf derecede negatif bir korelasyon bulunmuştur (40). Ilavská ve arkadaşlarının MDB'li ergenlerde yaptığı çalışmada ise idrarda neopterin ile TKY metabolitleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (171). Çalışmamızın bulgularının aksine bipolar depresyonda unipolar depresyona göre daha yüksek periferik proinflamatuar sitokin IL-1β ve TNF-α düzeyleri ile ilişkili daha yüksek KYN konsantrasyonu ve KYN/TRP oranı bulunmuştur (36). Kronik tıbbi durumlar için tedavi edilen hastalara uygulanan immün aktivasyon tedavilerinin TKY üzerine etkisini inceleyen bir meta-analizde IFN-α tedavisi TRP düzeylerinde azalma, KYN düzeylerinde artış ve KYN/TRP oranında artışla ilişkilendirilmiştir (238).

Haroon ve arkadaşları, ilaç kullanmayan erişkin depresyon hastalarında (n=72), plazma TNF ile plazma KYN ve KYN/TRP arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir (229). IDO özellikle IFN-γ tarafından olmak üzere LPS, ROS, IL-1β, IL-6, IL-2, IL-12, IFN-α, TGF-β ve TNF-α tarafından aktive edilirken; IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuar sitokinler tarafından inhibe edilir (34). Çalışmamızın bulguları bu sonuçlarla farklılık göstermektedir. Mevcut literatür bu farklılıkların nedenini açıklayacak henüz yeterli bilgi sunmasa da bu farklılıkların çocukluk döneminde TRP düzeylerinin erişkinlerden farklı olmasından (225) ve çalışmamızın kesitsel deseninden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca IDO enzim aktivitesini yansıttığı kabul edilen KYN/TRP oranı yerine IDO düzeylerinin doğrudan ölçülmesi ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda inflamatuar parametrelerin yolağın alt basamaklarındaki KYNA, QUIN düzeyleri ve KYNA/KYN, QUIN/KYN, QUIN/KYNA, KYNA/QUIN oranları ile korelasyonlarına bakıldığında; OKB grubunda KYNA düzeyi ile IFN-γ ve TWEAK arasında orta derecede pozitif korelasyon; QUIN düzeyi ile IFN-γ ve neopterin arasında orta derecede, TWEAK arasında düşük-orta derecede pozitif korelasyon belirlenmiştir. OKB grubunda KYNA/KYN ile IFN-γ arasında orta derecede, QUIN/KYN ile IFN-γ ve neopterin arasında düşük-orta derecede pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. OKB+MDB grubunda KYNA düzeyi ile IFN-γ ve TWEAK arasında iyi derecede, neopterin arasında düşük-orta derecede pozitif korelasyon belirlenmiştir. QUIN düzeyi ile IFN-γ ve TWEAK arasında iyi derecede, neopterin arasında orta derecede pozitif

korelasyon bulunmuşken; CRP arasında orta derecede negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. KYNA/KYN ve QUIN/KYN oranı IFN-γ ve TWEAK ile orta derecede pozitif korelasyon göstermişken; QUIN/KYN oranı CRP ile orta derecede, IL-6 ile düşük-orta derecede negatif korelasyon göstermiştir. KYNA/QUIN oranı ile CRP arasında düşük-orta derecede pozitif korelasyon bulunmuşken; QUIN/KYNA oranı ile CRP arasında düşük-orta derecede negatif korelasyon bulunmuştur. LPS, IFN-γ, IL-1β KMO'yu aktive, IL-4 inhibe ederken; IFN-γ, IL-1β, TNF-α KAT'ı inhibe eder (34, 163). Çalışmamızda da KMO enzim aktivitesini gösterdiği varsayılan QUIN/KYN ve nörotoksik gösterge olarak kabul edilen QUIN/KYNA ile IFN-γ arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir. KAT enzim aktivitesini gösteren KYNA/KYN'nin de IFN-γ ile pozitif korelasyon göstermesinin ise yolağın aşağı akışında IFN-γ ilişkili stimülasyon olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Geniş örneklemli bir çalışmada çalışmamızın bulgularından farklı olarak MDB tanısı olan erişkin hastalarda dolaşımdaki TNF ve CRP'nin yüksek konsantrasyonları, TKY aktivasyonu ile ilişkili olan daha yüksek KYN ve QUIN düzeyleri ve özellikle daha yüksek nörotoksik QUIN/KYN ve QUIN/KYNA oranları ve daha yüksek KYN/TRP oranı ile ilişkilendirilmiştir ve bu çalışmada depresyonda TKY düzensizliğinin belirli bir hasta alt grubuyla sınırlı olabileceği düşünülmüştür (254). Ayrıca KYN, KYNA ve QUIN düzeylerinin hsCRP ile korele olduğunu bildiren bir çalışma da mevcuttur (255)

Çalışmamızın bulgularını özetlemek gerekirse genellikle hasta grubunda yolağın alt basamaklarındaki metabolitlerin düzeyleri ve enzim aktivitelerini gösteren oranlar ile hücresel immüniteyle ilişkili IFN-γ, neopterin ve TWEAK

(176, 183, 256) arasında pozitif korelasyon görülmüşken humoral immünite belirteçleri olan CRP ve IL-6 (256, 257) arasında negatif korelasyon görülmüştür. Humoral yani antikor aracılı mekanizmalar OKB patofizyolojisine katkıda bulunabilmekle birlikte (15) OKB'nin etiyopatogenezinde hücresel immün süreçlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (258). Bununla ilişkili olarak OKB tanılı erişkinlerde tedavi sonrası bozulan CD4+/CD8+ T lenfosit oranının arttığı bildirilmiştir (121). OKB tanılı çocuk ve ergenlerin BOS'unda hücresel immüniteyle ilişkili sitokinlerin (örn. IL-2, IFN-γ) üstünlüğü olduğu rapor edilmiştir (259). Ayrıca TWEAK'in artan hücresel immüniteyi baskıladığı gösterilmiştir (260). Çalışmamızda da OKB grubunda TWEAK'in erken dönemlerde bozulduğu düşünülen hücresel immüniteye yanıt olarak arttığı ve hastalık etiyopatogenezinde rol oynayabilecek KBB bütünlüğünde bozulmaya neden olarak (245) da hastalık patogenezine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. İnflamasyona sekonder major psikiyatrik bozukluklarda KBB bütünlüğünün bozulduğu ve dolaşımdaki nörotoksik QUIN'in ve muhtemelen diğer TKY metabolitlerinin SSS'ye girişinin inflamasyonun derecesine bağlı olduğu düşünülmektedir (150). Depresyonda kortizol ilişkili hücresel immün yanıtın baskılanabileceği rapor edilmiştir (184). Bundan dolayı OKB grubunda çalışmamızda hücresel immün yanıtla ilişkili arttığı düşünülen TWEAK düzeyi ve QUIN/KYNA, QUIN/KYN oranları OKB+MDB grubuna göre daha yüksek olabilir. Çalışmamızın kesitsel bir deseni olduğu ve kortizol düzeyleri değerlendirilmediği için bu konuda neden-sonuç ilişkisi kurulamamış olup kesin yorumlar yapmak mümkün değildir. İleride yapılacak olan boylamsal çalışmalara

ihtiyaç vardır. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda OKB'nin erken döneminde arttığı düşünülen hücresel immnün yanıtın TKY yolağının alt basamaklarında parçalanmayı artırarak OKB'nin etiyopatogenezinde rol oynayabilecek artan nörotoksik QUIN/KYN ve QUIN/KYNA oranlarına yol açabileceği düşünülmüştür. Çocukluk çağı OKB'si patogenezinde bozulmuş TKY'nin rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarının çocukluk çağı OKB'si etiyopatogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve gelecekte yapılacak olan OKB'de yeni ilaç geliştirme çalışmalarına ışık tutacağına inanıyoruz.

5.5. Çalışmamızın Güçlü Yanları, Kısıtlılıkları ve Gelecek Çalışmalar için Öneriler

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla çocuk ve ergen OKB tanılı hastalarda psikiyatrik hastalıkların etiyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülen triptofan kinürenin yolağının ve aynı zamanda TKY üzerine etkileri olduğu bilinen inflamatuar parametrelerin değerlendirildiği ilk çalışmadır. OKB'ye sıklıkla eşlik etmesine rağmen MDB komorbiditesinin pediatrik örneklemde biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar çok nadirdir. Çalışmamızda OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu olmak üzere 3 grup olması; örneklem sayısının güç analizine göre belirlenmesi; ilaç kullanmayan OKB hastalarının dahil edilmesi; kronik hastalıkları, obezitesi, MDB haricinde komorbid psikiyatrik hastalıkları olan ve/veya aktif enfeksiyon varlığını dışlamak için CRP düzeyi 5 mg/L üzerinde saptanan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi;

dahil edilme ve dışlanma kriterlerinin katı bir şekilde uygulanması; çocuklar ve ebeveynleriyle yarı-yapılandırılmış görüşmeler yapılması; 8 saatlik açlık sonrası belirli bir zaman aralığında kan örneklerinin alınması; TKY'yi ve inflamasyonu etkileyebileceği bildirilen yaş, cinsiyet, BMI persentil ve anksiyete belirtilerinin etkisinin kontrol edilmesi çalışmamızın güçlü yanlarındandır.

Çalışmamızın güçlü yanları olmasına rağmen sonuçları belirli kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Diyet ve egzersiz alışkanlıklarının dolaşımdaki TRP düzeyleri üzerinde etkileri olabileceği bildirilmiştir (154, 223). Çalışmamızın kısıtlılıklarından bazıları diyet ve egzersiz alışkanlıklarının ve TRP düzeylerini etkileyebilecek vitamin B6 ve B2 düzeylerinin (154), kaynakların sınırlı olması nedeniyle TKY'de yer alan potansiyel olarak zararlı nöronal eksitotoksisiteye sahip bir metabolit olan 3-HK ve nöroprotektif pikolinik asit gibi diğer metabolitlerin ve ACMSD gibi diğer enzimlerin değerlendirilmemiş olmasıdır. IDO/TDO, KMO ve KAT enzim aktivitelerinin KYN/TRP, QUIN/KYN ve KYNA/KYN oranlarına bakılarak indirekt olarak değerlendirilmesi çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Farklı enzimler aynı metabolitleri üretebileceğinden ve bir metabolitin serum düzeyleri enzimatik aktivitede değişiklik olmaksızın artabileceğinden (140) TKY metabolitlerinin oranları, TKY enzimatik aktivitelerinin doğru bir ölçüsü olmayabilir (42). HPA aksına ilişkin kortizol düzeyi gibi potansiyel bir karıştırıcı faktörün ve serotonin, 5-hidroksitriptofan ve serotonin yıkım ürünü olan 5-HIAA düzeyleri gibi serotonin yolağına ilişkin metabolitlerin çalışılmaması da bir kısıtlılıktır. İleride yapılacak olan çalışmalarda pediatrik OKB'de triptofan düzeyini etkileyebilecek

diyet ve egzersiz alışkanlıklarının, vitamin B6 ve B2 düzeylerinin, yolaktaki 3-HK, pikolinik asit gibi diğer metabolitlerin, kortizol düzeylerinin ve serotonin yolağının da TKY ile birlikte değerlendirilmesi önerilir. Ayrıca çalışmamızda TKY metabolitlerinin düzeyi ELISA yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Kullanılan ELISA yöntemi yerine daha hassas sonuçlar elde edilebileceği bildirilen LC-MS/MS (Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi) gibi yöntemlerle bu bulguların tekrarlanması düşünülebilir (27, 261). Örneklemin tamamı tek bir merkezdeki çocuk psikiyatrisi polikliniklerine başvuran çocuk ve ergenlerden oluştuğu için sonuçlar genel popülasyonu yansıtmayabilir ve çalışmamız kesitsel bir tasarıma sahip olduğundan ilişki hakkında yorum yapabilmeyi sağlasa da nedensellik hakkında bilgi sağlayamamaktadır, bu amaçla ileride yapılacak olan geniş örneklemli boylamsal araştırmalara ihtiyaç vardır. TKY metabolitlerinin serumda çalışılması ve merkezi düzeyde değerlendirilememesi nedeniyle SSS'yi ne kadar yansıttığı bilinmese de yapılan bazı çalışmalarda kandaki TKY aktivitesinin beyindeki yolak aktivitesi ile paralellik gösterdiği öne sürülmüştür (228). Gelecekteki araştırmalarda BOS gibi örneklerde veya otopsi çalışmalarında santral kinürenin yolağı parametrelerinin değerlendirilmesinin bu yolağın pediatrik OKB'deki etkisine yönelik daha fazla bulgu ortaya koyacağı düşünülmüştür. Ancak psikiyatrik hastalıklarda periferik konsantrasyonlar merkezi ölçümleri birebir yansıtmasa da fenotipik özelliklerin ve tedavi yanıtlarının ilgili biyobelirteçleri olarak kıymetlidir (22).

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız pediatrik OKB'de triptofan kinürenin yolağını inceleyen ilk araştırmadır. Çalışmamızda OKB grubunda

OKB+MDB ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptanan QUIN/KYN, QUIN/KYNA ve daha düşük saptanan KYN ve KYNA/QUIN değerleri ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptanan TWEAK düzeylerinin çocukluk çağı OKB'sinin etiyopatogenezinde erken dönemde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ayrıca nörotoksik yolağın aktivitesini gösteren QUIN/KYN oranı hücresel immüniteyle ilişkili IFN-γ, TWEAK ve neopterin ile pozitif korelasyon gösterirken; humoral immüniteyle ilişkili CRP ve IL-6 ile negatif korelasyon göstermiştir. TWEAK, artan hücresel immün yanıtı kontrol eden bir proinflamatuar sitokindir ve KBB'de bozulmaya neden olabilir. Bu bulgular pediatrik OKB etiyolojisinde erken dönemde muhtemel bozulmuş hücresel immün yanıt ve immün disregülasyon ile ilişkili değişen triptofan kinürenin yolağının alt basamaklarında nörotoksik ve hiperglutamaterjik yöne doğru kaymanın hastalığın etiyopatogenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Çalışmamızın bulgularının pediatrik OKB etiyopatogenezini ve OKB'ye eşlik eden komorbid MDB'nin etkilerini daha iyi anlama ve OKB'de erken tanı ve yeni tedavi stratejileri geliştirme konusunda gelecek literatüre katkı sağlayacağına inanıyoruz. TRP metabolizması ve TKY metabolitlerinin OKB etiyopatogenezindeki olası rollerinin anlaşılması için daha büyük örneklemli boylamsal araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu arasında cinsiyet, BMI persentil, COVID geçirme durumu, sigara kullanımı, anne-babanın birlikte veya ayrı olma durumu, anne-baba yaşı, anne-baba mesleği, toplam kardeş sayısı, kaçıncı çocuk olduğu, aylık ortalama gelir ve aile tipi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu arasında yaş OKB+MDB grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek; anne eğitim düzeyi OKB+MDB grubunda diğer gruplara göre daha düşük belirlenmiştir.
- Ailede psikiyatrik hastalık ve ailede OKB öyküsü oranı kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür. Ailede depresyon ve çekirdek ailede tıbbi hastalık ve otoimmün hastalık açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur.
- OKB hastalık süresi OKB+MDB grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da OKB grubuna göre daha yüksektir.
- ÇADÖ-Y çocuk ve ebeveyn formunda tüm alt ölçek, anksiyete ve total ölçek puanları kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre daha düşük; OKB+MDB grubunda ÇADÖ-Y çocuk YAB, panik bozukluk, sosyal fobi, depresyon, anksiyete ve total ölçek puanları ve ÇADÖ-Y ebeveyn panik bozukluk, sosyal fobi, depresyon, anksiyete ve total ölçek puanları OKB grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

- OKB ve OKB+MDB grubu arasında görülen obsesyon ve kompulsiyon türleri, en şiddetli obsesyon ve kompulsiyon türleri ve obsesyon ve kompulsiyon sayıları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. OKB ve OKB+MDB grubunda en sık görülen obsesyonlar saldırganlık ve kirlenme; en sık görülen kompulsiyonlar kontrol etme ve yıkama/temizleme olarak belirlenmiştir. Her iki grupta en şiddetli obsesyon en sık kirlenme ve en şiddetli kompulsiyon en sık yıkama/temizlemedir.

- OKB+MDB grubunda OKB grubuna göre yarı yapılandırılmış ÇY-BOKÖ patolojik sorumluluk ve genel ağırlık puanı, hastalık şiddetini değerlendiren ÇY-BOKÖ obsesyon, kompulsiyon ve total şiddet puanı daha yüksek saptanmıştır. OKB hasta grubunun %45,9'unda hastalık şiddeti orta şiddetli; OKB+MDB grubunun %50,0'sinde hastalık şiddeti şiddetli olarak gruplanmıştır.

- OKB+MDB grubunda OKB grubuna göre MOKSL kontrol etme, kuşku, ruminasyon puanı ve hastalık şiddetini değerlendiren toplam puan daha yüksek belirlenmiştir.

- Tüm OKB'li hastalar TKY metabolitleri, oranları ve inflamatuar parametreler açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre TWEAK düzeyi ve QUIN/KYNA oranı anlamlı düzeyde yüksek, KYN/TRP ve KYNA/QUIN oranı anlamlı

düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

- OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu TKY metabolitleri, oranları ve inflamatuar parametreler açısından kovaryantlar kontrol edilmeden birbirleriyle karşılaştırıldığında;
    - OKB grubunda OKB+MDB ve kontrol grubuna göre TWEAK düzeyi daha yüksek
    - OKB ve OKB+MDB grubunda KYN, KYNA düzeyi ve KYN/TRP oranı kontrol grubuna göre daha düşük
    - OKB+MDB grubunda kontrol grubuna göre KYNA/KYN oranı daha düşük
    - KYNA/QUIN oranı; OKB grubunda hem kontrol hem de OKB+MDB grubuna göre, OKB+MDB grubunda kontrol grubuna göre daha düşük
    - QUIN/KYNA oranı; OKB grubunda hem kontrol hem de OKB+MDB grubunda göre, OKB+MDB grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek
    - QUIN/KYN oranı OKB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.
    - CRP, TNF-α, IL-6, IFN-γ, çinko ve neopterin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

- TRP ve QUIN düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

- OKB, OKB+MDB ve kontrol grubu TKY metabolitleri, oranları ve inflamatuar parametreler açısından kovaryantlar kontrol edilerek birbirleriyle karşılaştırıldığında;
  - OKB grubunda TWEAK ve TRP düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek
  - OKB grubunda OKB+MDB ve kontrol grubuna göre KYN düzeyi daha düşük
  - OKB ve OKB+MDB grubunda kontrol grubuna göre KYNA ve KYN/TRP düzeyi daha düşük
  - OKB grubunda OKB+MDB ve kontrol grubuna göre KYNA/QUIN oranı daha düşük; QUIN/KYNA ve QUIN/KYN oranı daha yüksek olarak belirlenmiştir.
  - CRP, TNF-α, IL-6, IFN-γ, çinko ve neopterin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir.
  - QUIN düzeyi ve KYNA/KYN oranı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

- OKB grubunda hastalık şiddetini değerlendiren MOKSL toplam skoru ile TNF-α ve IFN-γ düzeyi arasında pozitif yönlü orta derecede; TRP, KYNA/KYN, QUIN/KYN arasında pozitif yönlü düşük-orta derecede;

KYN/TRP arasında negatif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon belirlenmiştir. Hastalık süresi ile biyokimyasal parametreler arasında anlamlı düzeyde korelasyon belirlenmemiştir.

- OKB+MDB grubunda hastalık şiddetini değerlendiren MOKSL toplam skoru ile çinko düzeyi arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon belirlenmiştir. OKB hastalık süresi ile IL-6 arasında negatif yönlü düşük-orta derecede; KYN ve KYN/TRP arasında negatif yönlü orta derecede; QUIN/KYN arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon belirlenmiştir.
- OKB grubunda TRP düzeyi IFN-γ ile mükemmel derecede, TWEAK ile iyi derecede ve neopterin ile orta derecede pozitif korelasyon; KYN düzeyi TNF-α ile düşük-orta derecede negatif korelasyon; KYN/TRP oranı IFN-γ ile orta derecede ve neopterin ile orta derecede negatif korelasyon göstermiştir.
- OKB grubunda KYNA düzeyi ile IFN-γ ve TWEAK arasında orta derecede pozitif korelasyon; QUIN düzeyi ile IFN-γ ve neopterin arasında orta derecede, TWEAK arasında düşük-orta derecede pozitif korelasyon; KYNA/KYN ile IFN-γ arasında orta derecede, QUIN/KYN ile IFN-γ ve neopterin arasında düşük-orta derecede pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.
- OKB+MDB grubunda TRP düzeyi IFN-γ ile mükemmel derecede, TWEAK ile iyi derecede, neopterin ile orta derecede pozitif korelasyon

ve IL-6 ile düşük-orta derecede negatif korelasyon; KYN/TRP oranı IFN-γ ile orta derecede, neopterin ile orta derecede negatif korelasyon ve IL-6 ile düşük-orta derecede pozitif korelasyon göstermiştir.

- OKB+MDB grubunda KYNA düzeyi ile IFN-γ ve TWEAK arasında iyi derecede, neopterin arasında düşük-orta derecede pozitif korelasyon; QUIN düzeyi ile IFN-γ ve TWEAK arasında iyi derecede, neopterin arasında orta derecede pozitif korelasyon, CRP arasında orta derecede negatif korelasyon; KYNA/KYN ve QUIN/KYN oranı ile IFN-γ ve TWEAK arasında orta derecede pozitif korelasyon; QUIN/KYN oranı ile CRP arasında orta derecede, IL-6 arasında düşük-orta derecede negatif korelasyon; KYNA/QUIN oranı ile CRP arasında düşük-orta derecede pozitif korelasyon; QUIN/KYNA oranı ile CRP arasında düşük-orta derecede negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Krebs G, Heyman I. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Archives of disease in childhood. 2015;100(5):495-9.

2. Ivarsson T, Jensen S, Højgaard DR, Hybel KA, Torp NC, Melin K, et al. Remission and Relapse Across Three Years in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder Following Evidence-Based Treatments. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2023.

3. Geller DA, Homayoun S, Johnson G. Developmental considerations in obsessive compulsive disorder: comparing pediatric and adult-onset cases. Frontiers in Psychiatry. 2021;12:678538.

4. Liu X, Fan Q. Early Identification and Intervention in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. Brain Sciences. 2023;13(3):399.

5. Murphy DL, Moya PR, Fox MA, Rubenstein LM, Wendland JR, Timpano KR. Anxiety and affective disorder comorbidity related to serotonin and other neurotransmitter systems: obsessive–compulsive disorder as an example of overlapping clinical and genetic heterogeneity. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2013;368(1615):20120435.

6. Huang L-C, Tsai K-J, Wang H-K, Sung P-S, Wu M-H, Hung K-W, Lin S-H. Prevalence, incidence, and comorbidity of clinically diagnosed obsessive–compulsive disorder in Taiwan: A national population-based study. Psychiatry research. 2014;220(1-2):335-41.

7. Sharma E, Sharma LP, Balachander S, Lin B, Manohar H, Khanna P, et al. Comorbidities in obsessive-compulsive disorder across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in psychiatry. 2021;12:703701.

8. Brown H, Lester K, Jassi A, Heyman I, Krebs G. Paediatric obsessive-compulsive disorder and depressive symptoms: Clinical correlates and CBT treatment outcomes. Journal of abnormal child psychology. 2015;43:933-42.

9. Storch EA, Lewin AB, Larson MJ, Geffken GR, Murphy TK, Geller DA. Depression in youth with obsessive-compulsive disorder: clinical phenomenology and correlates. Psychiatry Research. 2012;196(1):83-9.

10. Storch EA, Merlo LJ, Larson MJ, Geffken GR, Lehmkuhl HD, Jacob ML, et al. Impact of comorbidity on cognitive-behavioral therapy response in pediatric obsessive-compulsive disorder. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2008;47(5):583-92.

11. Bolhuis K, McAdams T, Monzani B, Gregory AM, Mataix-Cols D, Stringaris A, Eley TC. Aetiological overlap between obsessive–compulsive and depressive symptoms: a longitudinal twin study in adolescents and adults. Psychological Medicine. 2014;44(7):1439-49.

12. Teixeira AL, Rodrigues DH, Marques AH, Miguel EC, Fontenelle LF. Searching for the immune basis of obsessive-compulsive disorder. Neuroimmunomodulation. 2014;21(2-3):152-8.

13. Bhatt S, Anitha K, Chellappan DK, Mukherjee D, Shilpi S, Suttee A, et al. Targeting inflammatory signaling in obsessive compulsive disorder: a promising approach. Metabolic Brain Disease. 2023:1-12.

14. Nezgovorova V, Ferretti CJ, Pallanti S, Hollander E. Modulating neuroinflammation in COVID-19 patients with obsessive-compulsive disorder. Journal of psychiatric research. 2022;149:367-73.

15. Lamothe H, Baleyte J-M, Smith P, Pelissolo A, Mallet L. Individualized immunological data for precise classification of OCD patients. Brain Sciences. 2018;8(8):149.

16. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2024;9(1):1-32.

17. Miłkowska P, Popko K, Demkow U, Wolańczyk T. Pro-inflammatory cytokines in psychiatric disorders in children and adolescents: a review. 2017.

18. Karadag H, Saygili G, Yuksel R, Baris Usta M, Topcuoglu C, Erzin G. Serum TNF-Related Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK), TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) Levels in Patients With Bipolar Depression, Major Depression and a Healthy Control Group. Psychiatria Danubina. 2021;33(br 3):314-9.

19. Mangge H, Summers KL, Meinitzer A, Zelzer S, Almer G, Prassl R, et al. Obesity□related dysregulation of the Tryptophan–Kynurenine metabolism: Role of age and parameters of the metabolic syndrome. Obesity. 2014;22(1):195-201.

20. Park JH. Potential Inflammatory Biomarker in Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(21):13054.

21. Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, Goldberger K, Harimoto T, Lanctôt KL. Zinc in depression: a meta-analysis. Biological psychiatry. 2013;74(12):872-8.

22. Skorobogatov K, De Picker L, Verkerk R, Coppens V, Leboyer M, Mueller N, Morrens M. Brain versus blood: A systematic review on the concordance between peripheral and central kynurenine pathway measures in psychiatric disorders. Frontiers in Immunology. 2021;12:716980.

23. Benevenuto D, Saxena K, Fries GR, Valvassori SS, Kahlon R, Saxena J, et al. Alterations in plasma kynurenine pathway metabolites in children and adolescents with bipolar disorder and unaffected offspring of bipolar parents: A preliminary study. Bipolar Disorders. 2021;23(7):689-96.

24. Török N, Tanaka M, Vécsei L. Searching for peripheral biomarkers in neurodegenerative diseases: the tryptophan-kynurenine metabolic pathway. International journal of molecular sciences. 2020;21(24):9338.

25. Marx W, McGuinness AJ, Rocks T, Ruusunen A, Cleminson J, Walker AJ, et al. The kynurenine pathway in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: a meta-analysis of 101 studies. Molecular psychiatry. 2021;26(8):4158-78.

26. Comai S, Bertazzo A, Vachon J, Daigle M, Toupin J, Côté G, et al. Tryptophan via serotonin/kynurenine pathways abnormalities in a large cohort of aggressive inmates: markers for aggression. Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry. 2016;70:8-16.

27. Davidson M, Rashidi N, Nurgali K, Apostolopoulos V. The role of tryptophan metabolites in neuropsychiatric disorders. International journal of molecular sciences. 2022;23(17):9968.

28. Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. Molecular psychiatry. 2020;25(1):131-47.

29. Fujigaki H, Yamamoto Y, Saito K. L-Tryptophan-kynurenine pathway enzymes are therapeutic target for neuropsychiatric diseases: Focus on cell type differences. Neuropharmacology. 2017;112:264-74.

30. Savitz J, Dantzer R, Wurfel BE, Victor TA, Ford BN, Bodurka J, et al. Neuroprotective kynurenine metabolite indices are abnormally reduced and positively associated with hippocampal and amygdalar volume in bipolar disorder. Psychoneuroendocrinology. 2015;52:200-11.

31. Bryleva EY, Brundin L. Kynurenine pathway metabolites and suicidality. Neuropharmacology. 2017;112:324-30.

32. Więdłocha M, Marcinowicz P, Janoska-Jaździk M, Szulc A. Gut microbiota, kynurenine pathway and mental disorders–Review. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2021;106:110145.

33. Schwarcz R, Stone TW. The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. Neuropharmacology. 2017;112:237-47.

34. Mithaiwala MN, Santana-Coelho D, Porter GA, O'connor JC. Neuroinflammation and the kynurenine pathway in CNS disease: molecular mechanisms and therapeutic implications. Cells. 2021;10(6):1548.

35. Rao NP, Venkatasubramanian G, Ravi V, Kalmady S, Cherian A, Yc JR. Plasma cytokine abnormalities in drug-naïve, comorbidity-free obsessive–compulsive disorder. Psychiatry Research. 2015;229(3):949-52.

36. Comai S, Melloni E, Lorenzi C, Bollettini I, Vai B, Zanardi R, et al. Selective association of cytokine levels and kynurenine/tryptophan ratio with alterations in white matter microstructure in bipolar but not in unipolar depression. European Neuropsychopharmacology. 2022;55:96-109.

37. Ogyu K, Kubo K, Noda Y, Iwata Y, Tsugawa S, Omura Y, et al. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2018;90:16-25.

38. Arnone D, Saraykar S, Salem H, Teixeira AL, Dantzer R, Selvaraj S. Role of Kynurenine pathway and its metabolites in mood disorders: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2018;92:477-85.

39. Delen E, Kucukali CI, Karaaslan Z, Yuceer H, Punar S, Hakan MT, et al. Investigation of the effects of oxidative stress, inflammation on the pathway of tryptophan/kynurenine in OCD. Acta Neuropsychiatrica. 2023:1-11.

40. Öztürk M, Yalın Sapmaz Ş, Kandemir H, Taneli F, Aydemir Ö. The role of the kynurenine pathway and quinolinic acid in adolescent major depressive disorder. International journal of clinical practice. 2021;75(4):e13739.

41. Bilgic A, Abuşoğlu S, Sadıç Çelikkol Ç, Oflaz MB, Akça ÖF, Sivrikaya A, et al. Altered kynurenine pathway metabolite levels in toddlers and preschool children with autism spectrum disorder. International Journal of Neuroscience. 2022;132(8):826-34.

42. Sağlam E, Bilgiç A, Abuşoğlu S, Ünlü A, Sivrikaya A. The role of tryptophan metabolic pathway in children with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid oppositional defiant disorder and conduct disorder. Psychiatry Research. 2021;298:113770.

43. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.): American Psychiatric Association; 2022.

44. Schuyler M, Geller DA. Childhood Obsessive–Compulsive Disorder. Psychiatric Clinics. 2023;46(1):89-106.

45. Browne HA, Hansen SN, Buxbaum JD, Gair SL, Nissen JB, Nikolajsen KH, et al. Familial clustering of tic disorders and obsessive-compulsive disorder. JAMA psychiatry. 2015;72(4):359-66.

46. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardıc U, Yuce D, Karacetın G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). Nordic journal of psychiatry. 2019;73(2):132-40.

47. 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.

48. Rosenberg D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. In: Brent D, Friedman M, editors. UpToDate: Wolters Kluwer. (Accessed on January 31, 2024.); 2023.

49. Sharma E, Jacob P, Dharmendra A, Reddy YJ, Seshadri SP, Girimaji SC, Vijaysagar KJ. Preschool-onset OCD: A review of literature and clinical experience. Bulletin of the Menninger Clinic. 2021;85(3):298-315.

50. Lee PH, Anttila V, Won H, Feng Y-CA, Rosenthal J, Zhu Z, et al. Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. Cell. 2019;179(7):1469-82. e11.

51. Gazzellone MJ, Zarrei M, Burton CL, Walker S, Uddin M, Shaheen S, et al. Uncovering obsessive-compulsive disorder risk genes in a pediatric cohort by high-resolution analysis of copy number variation. Journal of neurodevelopmental disorders. 2016;8(1):1-10.

52. Sinopoli VM, Erdman L, Burton CL, Easter P, Rajendram R, Baldwin G, et al. Serotonin system gene variants and regional brain volume differences in pediatric OCD. Brain Imaging and Behavior. 2020;14:1612-25.

53. Gruenblatt E, Marinova Z, Roth A, Gardini E, Ball J, Geissler J, et al. Combining genetic and epigenetic parameters of the serotonin transporter gene in obsessive-compulsive disorder. Journal of psychiatric research. 2018;96:209-17.

54. Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. Archives of general psychiatry. 2006;63(7):769-76.

55. Gassó P, Ortiz AE, Mas S, Morer A, Calvo A, Bargalló N, et al. Association between genetic variants related to glutamatergic, dopaminergic and neurodevelopment pathways and white matter microstructure in child and adolescent patients with obsessive–compulsive disorder. Journal of affective disorders. 2015;186:284-92.

56. de Alvarenga PG, Mastrorosa RS, do Rosário MC. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health2012.

57. Albert U, Baffa A, Maina G. Family accommodation in adult obsessive–compulsive disorder: clinical perspectives. Psychology Research and Behavior Management. 2017:293-304.

58. Waters TL, Barrett PM. The role of the family in childhood obsessive–compulsive disorder. Clinical Child and Family Psychology Review. 2000;3:173-84.

59. Çelik FGH, Hocaoglu C. Role of Glutamatergic Modulators in the Treatment of Obsessive Compulsive and Related Disorders. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.16(3):383-400.

60. Brennan BP, Rauch SL, Jensen JE, Pope Jr HG. A critical review of magnetic resonance spectroscopy studies of obsessive-compulsive disorder. Biological psychiatry. 2013;73(1):24-31.

61. Maia TV, Cooney RE, Peterson BS. The neural bases of obsessive–compulsive disorder in children and adults. Development and psychopathology. 2008;20(4):1251-83.

62. Kong X-Z, Boedhoe PS, Abe Y, Alonso P, Ameis SH, Arnold PD, et al. Mapping cortical and subcortical asymmetry in obsessive-compulsive disorder: findings from the ENIGMA consortium. Biological psychiatry. 2020;87(12):1022-34.

63. Weeland CJ, White T, Vriend C, Muetzel RL, Starreveld J, Hillegers MH, et al. Brain morphology associated with obsessive-compulsive symptoms in 2,551 children from the general population. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2021;60(4):470-8.

64. Sassano-Higgins SA, Pato MT. Obsessive-compulsive disorder: diagnosis, epidemiology, etiology, and treatment. Focus. 2015;13(2):129-41.

65. Viol K, Schiepek G, Kronbichler M, Hartl A, Grafetstätter C, Strasser P, et al. Multi-level assessment of obsessive-compulsive disorder (OCD) reveals relations between neural and neurochemical levels. BMC psychiatry. 2020;20:1-12.

66. 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.

67. Jalal B, Chamberlain SR, Sahakian BJ. Obsessive□compulsive disorder: Etiology, neuropathology, and cognitive dysfunction. Brain and Behavior. 2023:e3000.

68. 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.

69. Delorme R, Betancur C, Callebert J, Chabane N, Laplanche J-L, Mouren-Simeoni M-C, et al. Platelet serotonergic markers as endophenotypes for obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology. 2005;30(8):1539-47.

70. Hood SD, Broyd A, Robinson H, Lee J, Hudaib A-R, 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.

71. 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.

72. Grant JE, Hook R, Valle S, Chesivoir E, Chamberlain SR. Tolcapone in obsessive compulsive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. International clinical psychopharmacology. 2021;36(5):225.

73. 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.

74. Pankratz B, Feige B, Runge K, Bechter K, Schiele MA, Domschke K, et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with obsessive–compulsive disorder, Tourette syndrome, and PANDAS: A systematic literature review. Brain, Behavior, and Immunity. 2023.

75. Ortiz AE, Gassó P, Mas S, Falcon C, Bargalló N, Lafuente A, Lázaro L. 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. Simpson HB, Shungu DC, Bender J, Mao X, Xu X, Slifstein M, Kegeles LS. Investigation of cortical glutamate–glutamine and γ-aminobutyric acid in obsessive–compulsive disorder by proton magnetic resonance spectroscopy. Neuropsychopharmacology. 2012;37(12):2684-92.

77. Marazziti D, Baroni S, Giannaccini G, Catena-Dell"Osso M, Piccinni A, Massimetti G, Dell"Osso L. Plasma oxytocin levels in untreated adult obsessive-compulsive disorder patients. Neuropsychobiology. 2015;72(2):74-80.

78. 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.

79. Cosco TD, Pillinger T, Emam H, Solmi M, Budhdeo S, Matthew Prina A, et al. Immune aberrations in obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. Molecular neurobiology. 2019;56:4751-9.

80. Endres D, Pollak TA, Bechter K, Denzel D, Pitsch K, Nickel K, et al. Immunological causes of obsessive-compulsive disorder: is it time for the concept of an “autoimmune OCD” subtype? Translational psychiatry. 2022;12(1):5.

81. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. The American journal of psychiatry. 1998; 155(2):264–71.

82. Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2018;86:51-65.

83. Prato A, Gulisano M, Scerbo M, Barone R, Vicario CM, Rizzo R. Diagnostic approach to pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): a narrative review of literature data. Frontiers in Pediatrics. 2021;9:746639.

84. Schrag A, Gilbert R, Giovannoni G, Robertson M, Metcalfe C, Ben-Shlomo Y. Streptococcal infection, Tourette syndrome, and OCD: is there a connection? Neurology. 2009;73(16):1256-63.

85. Zhang T, Brander G, Isung J, Isomura K, Sidorchuk A, Larsson H, et al. Prenatal and early childhood infections and subsequent risk of obsessive-compulsive disorder and tic disorders: a nationwide, sibling-controlled study. Biological Psychiatry. 2023;93(11):1023-30.

86. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). Pediatr Therapeut. 2012;2(2):113.

87. Singer HS, Gilbert DL, Wolf DS, Mink JW, Kurlan R. Moving from PANDAS to CANS. The Journal of pediatrics. 2012;160(5):725-31.

88. Gerentes M, Pelissolo A, Rajagopal K, Tamouza R, Hamdani N. Obsessive-compulsive disorder: autoimmunity and neuroinflammation. Current psychiatry reports. 2019;21:1-10.

89. Lüleyap HÜ, Karacaoğlan G, Tahiroğlu A, Yaman A, Pazarci P, Cetiner S, et al. Determination of the relationship between major histocompatibility complex alleles andchildhood onset obsessive-compulsive disorder. Turkish Journal of Medical Sciences. 2022;52(2):456-62.

90. Attwells S, Setiawan E, Wilson AA, Rusjan PM, Mizrahi R, Miler L, et al. Inflammation in the neurocircuitry of obsessive-compulsive disorder. JAMA psychiatry. 2017;74(8):833-40.

91. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2008;11(6):851-76.

92. Ozkan Y, Kandemir H, Sapmaz SY, Taneli F, Ozdemir H, Ozkan OG. Thiol/disulfide homeostasis in medication-naive children and adolescents with obsessive–compulsive disorder. Journal of Psychiatric Research. 2021;140:159-64.

93. Maia A, Oliveira J, Lajnef M, Mallet L, Tamouza R, Leboyer M, Oliveira□ Maia A. Oxidative and nitrosative stress markers in obsessive–compulsive disorder: a systematic review and meta□analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2019;139(5):420-33.

94. Doğan Y. Obsesif Kompulsif Bozukluk. In: Ercan ES, Bilaç Ö, Perçinel Yazıcı İ, Kütük MÖ, Işık Ü, Kılıçoğlu AG, et al., editors. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Güncel Yaklaşımlar ve Temel Kavramlar. Ankara: Akademisyen Kitabevi 2020. p. 449-60.

95. Bridley A, Daffin L. Fundamentals of Psychological Disorders (formerly Abnormal Psychology) 2023. Available from: https://opentext.wsu.edu/abnormal-psych/chapter/module-9-obsessive-compulsive-and-related-disorders/#9.4.

96. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics 2023 [Available from: https://icd.who.int/browse11/l-m/en#http://id.who.int/icd/entity/1582741816.

97. Gillan CM, Sahakian BJ. Which is the driver, the obsessions or the compulsions, in OCD? Neuropsychopharmacology. 2015;40(1):247.

98. Karaman D, Durukan İ, Erdem M. Çocukluk çağı başlangıçlı obsesif kompulsif bozukluk. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2011;3(2):278-95.

99. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. Focus. 2015;13(2):232-43.

100. Dell'Osso B, Benatti B, Hollander E, Fineberg N, Stein DJ, Lochner C, et al. Childhood, adolescent and adult age at onset and related clinical correlates in obsessive–compulsive disorder: a report from the International College of Obsessive–Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS). International journal of psychiatry in clinical practice. 2016;20(4):210-7.

101. Selles RR, Storch EA, Lewin AB. Variations in symptom prevalence and clinical correlates in younger versus older youth with obsessive–compulsive disorder. Child Psychiatry & Human Development. 2014;45:666-74.

102. Nakatani E, Krebs G, Micali N, Turner C, Heyman I, Mataix□Cols D. Children with very early onset obsessive□compulsive disorder: Clinical features and treatment outcome. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2011;52(12):1261-8.

103. Neal M, Cavanna AE. "Not just right experiences" in patients with Tourette syndrome: complex motor tics or compulsions? Psychiatry research. 2013;210(2):559-63.

104. Mataix-Cols D, Nakatani E, Micali N, Heyman I. Structure of obsessive-compulsive symptoms in pediatric OCD. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2008;47(7):773-8.

105. Terzioğlu M, Çakaloz B, Ünlü G, editors. Clinical features of obsessive compulsive disorder and comorbid disorders in child and adolescent. Yeni Symposium; 2018: Istanbul Universitesi.

106. Rajith RK, Krishnakumar P. Clinical profile of obsessive-compulsive disorder in children. Journal of Family Medicine and Primary Care. 2022;11(1):251.

107. Efe A, Açıkel SB, Uygun SD, Canlı M, Temeltürk RD, Gürel Y, et al. A Retrospective Evaluation on Demographic, Phenomenological, and Comorbidity Features of Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. The Journal of Nervous and Mental Disease. 2022;210(1):6-25.

108. Storch EA, Bussing R, Jacob ML, Nadeau JM, Crawford E, Mutch PJ, et al. Frequency and correlates of suicidal ideation in pediatric obsessive–compulsive disorder. Child Psychiatry & Human Development. 2015;46:75-83.

109. Pellegrini L, Maietti E, Rucci P, Casadei G, Maina G, Fineberg NA, Albert U. Suicide attempts and suicidal ideation in patients with obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. Journal of affective disorders. 2020;276:1001-21.

110. Stiede JT, Spencer SD, Onyeka O, Mangen KH, Church MJ, Goodman WK, Storch EA. Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. Annual review of clinical psychology. 2023;10.1146/annurev-clinpsy-080822-043910. Advance online publication.

111. Selles RR, Højgaard DR, Ivarsson T, Thomsen PH, McBride NM, Storch EA, et al. Avoidance, insight, impairment recognition concordance, and cognitive-behavioral therapy outcomes in pediatric obsessive-compulsive disorder. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2020;59(5):650-9. e2.

112. American Psychiatric Association D, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013.

113. Peris TS, Bergman RL, Asarnow JR, Langley A, McCracken JT, Piacentini J. Clinical and cognitive correlates of depressive symptoms among youth with obsessive compulsive disorder. Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology. 2010;39(5):616-26.

114. Quarantini LC, Torres AR, Sampaio AS, Fossaluza V, de Mathis MA, Do Rosário MC, et al. Comorbid major depression in obsessive-compulsive disorder patients. Comprehensive psychiatry. 2011;52(4):386-93.

115. Ortiz A, Morer A, Moreno E, Plana M, Cordovilla C, Lázaro L. Clinical significance of psychiatric comorbidity in children and adolescents with obsessive–compulsive disorder: subtyping a complex disorder. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2016;266:199-208.

116. Geller DA, Wagner KD, Emslie G, Murphy T, Carpenter DJ, Wetherhold E, et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2004;43(11):1387-96.

117. 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.

118. 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.

119. Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. StatPearls: StatPearls Publishing; 2023.

120. Walker FR. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? Neuropharmacology. 2013;67:304-17.

121. Marazziti D, Mungai F, Masala I, Baroni S, Vivarelli L, Ambrogi F, et al. Normalisation of immune cell imbalance after pharmacological treatments of patients suffering from obsessive-compulsive disorder. Journal of psychopharmacology. 2009;23(5):567-73.

122. Kotapati VP, Khan AM, Dar S, Begum G, Bachu R, Adnan M, et al. The effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment of obsessive-compulsive disorder in adolescents and children: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in psychiatry. 2019;10:523.

123. Melin K, Skarphedinsson G, Thomsen PH, Weidle B, Torp NC, Valderhaug R, et al. Treatment gains are sustainable in pediatric obsessive-compulsive disorder: three-year follow-up from the NordLOTS. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2020;59(2):244-53.

124. 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.

125. Liu J, Cui Y, Yu L, Wen F, Wang F, Yan J, et al. Long-term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 2021;31(2):95-101.

126. Beck A, Dryburgh N, Bennett A, Shaver N, Esmaeilisaraji L, Skidmore B, et al. Screening for depression in children and adolescents in primary care or non-mental health settings: a systematic review update. Systematic Reviews. 2024;13(1):48.

127. Rey J, Bella-Awusah T, Jing L. Depression in children and adolescents. In: Rey J, editor. IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.2015.

128. Walter HJ, Abright AR, Bukstein OG, Diamond J, Keable H, Ripperger-Suhler J, Rockhill C. Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with major and persistent depressive disorders. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2023;62(5):479-502.

129. Marx W, Penninx BW, Solmi M, Furukawa TA, Firth J, Carvalho AF, Berk M. Major depressive disorder. Nature Reviews Disease Primers. 2023;9(1):44.

130. Tomasetti C, Montemitro C, Fiengo AL, Santone C, Orsolini L, Valchera A, et al. Novel pathways in the treatment of major depression: focus on the glutamatergic system. Current Pharmaceutical Design. 2019;25(4):381-7.

131. Badawy AA, Dawood S, Bano S. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism in pathophysiology and therapy of major depressive disorder. World Journal of Psychiatry. 2023;13(4):141.

132. Brundin L, Erhardt S, Bryleva E, Achtyes ED, Postolache T. The role of inflammation in suicidal behaviour. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2015;132(3):192-203.

133. Amidfar M, Réus GZ, de Moura AB, Quevedo J, Kim Y-K. The role of neurotrophic factors in pathophysiology of major depressive disorder. Major Depressive Disorder: Rethinking and Understanding Recent Discoveries. 2021:257-72.

134. Więdłocha M, Marcinowicz P, Krupa R, Janoska-Jaździk M, Janus M, Dębowska W, et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers–A meta-analysis. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2018;80:217-26.

135. Paul I, Sinha VK, Sarkhel S, Praharaj SK. Co-morbidity of obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders with child and adolescent mood disorders. East Asian archives of psychiatry. 2015;25(2):58-63.

136. Langley AK, Lewin AB, Bergman RL, Lee JC, Piacentini J. Correlates of comorbid anxiety and externalizing disorders in childhood obsessive compulsive disorder. European Child & Adolescent Psychiatry. 2010;19:637-45.

137. Jones PJ, Mair P, Riemann BC, Mugno BL, McNally RJ. A network perspective on comorbid depression in adolescents with obsessive-compulsive disorder. Journal of anxiety disorders. 2018;53:1-8.

138. Højgaard DR, Hybel KA, Mortensen EL, Ivarsson T, Nissen JB, Weidle B, et al. Obsessive-compulsive symptom dimensions: Association with comorbidity profiles and cognitive-behavioral therapy outcome in pediatric obsessive-compulsive disorder. Psychiatry research. 2018;270:317-23.

139. Zitterl W, Demal U, Aigner M, Lenz G, Urban C, Zapotoczky H-G, Zitterl-Eglseer K. Naturalistic course of obsessive compulsive disorder and comorbid depression: longitudinal results of a prospective follow-up study of 74 actively treated patients. Psychopathology. 2000;33(2):75-80.

140. Badawy AA. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects. International journal of tryptophan research. 2017;10:1178646917691938.

141. Höglund E, Øverli Ø, Winberg S. Tryptophan metabolic pathways and brain serotonergic activity: a comparative review. Frontiers in endocrinology. 2019:158.

142. Correia AS, Vale N. Tryptophan metabolism in depression: A narrative review with a focus on serotonin and kynurenine pathways. International journal of molecular sciences. 2022;23(15):8493.

143. Badawy AA, Guillemin G. The plasma [kynurenine]/[tryptophan] ratio and indoleamine 2, 3-dioxygenase: time for appraisal. International Journal of Tryptophan Research. 2019;12:1178646919868978.

144. Sorgdrager F, Doornbos B, Penninx B, de Jonge P, Kema IP. The association between the hypothalamic pituitary adrenal axis and tryptophan metabolism in persons with recurrent major depressive disorder and healthy controls. Journal of affective disorders. 2017;222:32-9.

145. Campbell BM, Charych E, Lee AW, Möller T. Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. Frontiers in neuroscience. 2014;8:12.

146. Almulla AF, Vasupanrajit A, Tunvirachaisakul C, Al-Hakeim HK, Solmi M, Verkerk R, Maes M. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in schizophrenia: meta-analysis reveals dissociations between central, serum, and plasma compartments. Molecular Psychiatry. 2022;27(9):3679-91.

147. Myint AM. Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders. The FEBS journal. 2012;279(8):1375-85.

148. Schröcksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. Clinica chimica acta. 2006;364(1-2):82-90.

149. Tanaka M, Bohár Z, Martos D, Telegdy G, Vécsei L. Antidepressant-like effects of kynurenic acid in a modified forced swim test. Pharmacological Reports. 2020;72:449-55.

150. Muneer A. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neuropsychiatric disorders: pathophysiologic and therapeutic considerations. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2020;18(4):507.

151. Wang Q, Liu D, Song P, Zou M-H. Tryptophan-kynurenine pathway is dysregulated in inflammation, and immune activation. Front Biosci (Landmark Ed). 2015;20(7):1116-43.

152. Kim Y-K, Jeon SW. Neuroinflammation and the immune-kynurenine pathway in anxiety disorders. Current neuropharmacology. 2018;16(5):574-82.

153. Maes M, Leonard B, Myint A, Kubera M, Verkerk R. The new '5-HT'hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2, 3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry. 2011;35(3):702-21.

154. Aarsland TIM, Landaas ET, Hegvik T-A, Ulvik A, Halmøy A, Ueland PM, Haavik J. Serum concentrations of kynurenines in adult patients with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a case–control study. Behavioral and Brain Functions. 2015;11(1):1-12.

155. Majewski M, Kozlowska A, Thoene M, Lepiarczyk E, Grzegorzewski W. Overview of the role of vitamins and minerals on the kynurenine pathway in health and disease. J Physiol Pharmacol. 2016;67(1):3-19.

156. Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia—a systematic review. Journal of Neuroinflammation. 2020;17(1):1-17.

157. Comai S, Bertazzo A, Brughera M, Crotti S. Tryptophan in health and disease. Advances in clinical chemistry. 2020;95:165-218.

158. Bellodi L, Erzegovesi S, Bianchi L, Lucini V, Conca R, Lucca A. Plasma tryptophan levels and tryptophan/neutral amino acid ratios in obsessive-compulsive patients with and without depression. Psychiatry research. 1997;69(1):9-15.

159. Savitz J. Blood versus cerebrospinal fluid: Kynurenine pathway metabolites in depression. Brain, Behavior, and Immunity. 2022;101:333-4.

160. Kita T, Morrison PF, Heyes MP, Markey S. Effects of systemic and central nervous system localized inflammation on the contributions of metabolic precursors to the L□kynurenine and quinolinic acid pools in brain. Journal of neurochemistry. 2002;82(2):258-68.

161. Tsuji A, Ikeda Y, Yoshikawa S, Taniguchi K, Sawamura H, Morikawa S, et al. The Tryptophan and Kynurenine Pathway Involved in the Development of Immune-Related Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(6):5742.

162. Michels N, Clarke G, Olavarria-Ramirez L, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Marcos A, et al. Psychosocial stress and inflammation driving tryptophan breakdown in children and adolescents: A cross-sectional analysis of two cohorts. Psychoneuroendocrinology. 2018;94:104-11.

163. Mándi Y, Vécsei L. The kynurenine system and immunoregulation. Journal of neural transmission. 2012;119:197-209.

164. Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML, Greco G, Furlan R. Neuroinflammation in bipolar depression. Frontiers in Psychiatry. 2020;11:71.

165. Yildirim V, Simsek S, Cetin I, Dokuyucu R. Kynurenine, Kynurenic Acid, Quinolinic Acid and Interleukin-6 Levels in the Serum of Patients with Autism Spectrum Disorder. Medicina. 2023;59(11):1906.

166. Cavaleri D, Crocamo C, Morello P, Bartoli F, Carrà G. The Kynurenine Pathway in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Blood Concentrations of Tryptophan and Its Catabolites. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(2):583.

167. Brown SJ, Huang X-F, Newell KA. The kynurenine pathway in major depression: What we know and where to next. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2021;127:917-27.

168. Tanaka M, Tóth F, Polyák H, Szabó Á, Mándi Y, Vécsei L. Immune influencers in action: metabolites and enzymes of the tryptophan-kynurenine metabolic pathway. Biomedicines. 2021;9(7):734.

169. Wu Y, Mai N, Zhong X, Wen Y, Zhou Y, Li H, et al. Kynurenine pathway changes in late-life depression with memory deficit. Psychiatry Research. 2018;269:45-9.

170. Kunugi H, Hori H, Ogawa S. Biochemical markers subtyping major depressive disorder. Psychiatry and clinical neurosciences. 2015;69(10):597-608.

171. Ilavská L, Morvová M, Muchová J, Ďuračková Z, Trebatická J. The kynurenine and serotonin pathway, neopterin and biopterin in depressed children and adolescents: an impact of omega-3 fatty acids, and association with markers related to depressive disorder. A randomized, blinded, prospective study. Frontiers in Psychiatry. 2024;15:1347178.

172. Gray SM, Bloch MH. Systematic review of proinflammatory cytokines in obsessive-compulsive disorder. Current psychiatry reports. 2012;14:220-8.

173. Xia Y, Yang J, Wang G, Li C, Li Q. Age-related changes in DNA methylation associated with shifting Th1/Th2 balance. Inflammation. 2016;39:1892-903.

174. D'Acunto G, Nageye F, Zhang J, Masi G, Cortese S. Inflammatory cytokines in children and adolescents with depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Journal of child and adolescent psychopharmacology. 2019;29(5):362-9.

175. Rodríguez N, Morer A, González-Navarro EA, Serra-Pages C, Boloc D, Torres T, et al. Inflammatory dysregulation of monocytes in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. Journal of neuroinflammation. 2017;14:1-11.

176. Maecker H, Varfolomeev E, Kischkel F, Lawrence D, LeBlanc H, Lee W, et al. TWEAK attenuates the transition from innate to adaptive immunity. Cell. 2005;123(5):931-44.

177. Yirün MC, Yirün O, Ünal K, Yüksel RN, Altunsoy N, Yaylaci ET, et al. Serum TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) levels of patients with bipolar disorder in manic episode, in remission and healthy controls. Psychiatry Research. 2017;257:338-45.

178. Zhang Y, Wang J, Ye Y, Zou Y, Chen W, Wang Z, Zou Z. Peripheral cytokine levels across psychiatric disorders: A systematic review and network meta-analysis. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2023;125:110740.

179. Colasanto M, Madigan S, Korczak DJ. Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. Journal of affective disorders. 2020;277:940-8.

180. Turna J, Grosman Kaplan K, Anglin R, Patterson B, Soreni N, Bercik P, et al. The gut microbiome and inflammation in obsessive□compulsive disorder patients compared to age□and sex□matched controls: a pilot study. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2020;142(4):337-47.

181. Çolak Sivri R, Bilgiç A, Kılınç İ. Cytokine, chemokine and BDNF levels in medication-free pediatric patients with obsessive–compulsive disorder. European child & adolescent psychiatry. 2018;27:977-84.

182. Eisenhut M. Neopterin in diagnosis and monitoring of infectious diseases. Journal of biomarkers. 2013;2013.

183. Ünüvar S, Erge D, Kılıçarslan B, Gözükara Bağ HG, Çatal F, Girgin G, Baydar T. Neopterin levels and indoleamine 2, 3-dioxygenase activity as biomarkers of immune system activation and childhood allergic diseases. Annals of Laboratory Medicine. 2019;39(3):284-90.

184. Kuloğlu M, Atmaca M, Önal S, Geçici Ö, Bulut V, Tezcan E. Neopterin levels and dexamethasone suppression test in obsessive–compulsive disorder. Psychiatry research. 2007;151(3):265-70.

185. Özkan Y, Kandemir H, Sapmaz ŞY, Taneli F. TGF-β1, neopterin, tetrahydrobiopterin, and nitric oxide levels in pediatric obsessive–compulsive disorder. Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders. 2021;29:100649.

186. Cavaleri D, Bartoli F, Capogrosso CA, Guzzi P, Moretti F, Riboldi I, et al. Blood concentrations of neopterin and biopterin in subjects with depression: A systematic review and meta-analysis. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2023;120:110633.

187. Sarris J, Byrne GJ, Oliver G, Cribb L, Blair-West S, Castle D, et al. Treatment of refractory obsessive–compulsive disorder with nutraceuticals (TRON): a 20-week, open label pilot study. CNS spectrums. 2022;27(5):588-97.

188. DiGirolamo AM, Ramirez-Zea M. Role of zinc in maternal and child mental health. The American journal of clinical nutrition. 2009;89(3):940S-5S.

189. Prasad AS. Zinc: an antioxidant and anti-inflammatory agent: role of zinc in degenerative disorders of aging. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2014;28(4):364-71.

190. Li D, Li N. Tryptophan metabolism: Mechanism-oriented therapy for neurological and psychiatric disorders. Frontiers in Immunology. 2022;13:985378.

191. Petrilli MA, Kranz TM, Kleinhaus K, Joe P, Getz M, Johnson P, et al. The emerging role for zinc in depression and psychosis. Frontiers in pharmacology. 2017;8:414.

192. Yuan N, Chen Y, Xia Y, Dai J, Liu C. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. Translational psychiatry. 2019;9(1):233.

193. Vreeland A, Thienemann M, Cunningham M, Muscal E, Pittenger C, Frankovich J. Neuroinflammation in Obsessive-Compulsive Disorder: Sydenham Chorea, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections, and Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric Syndrome. Psychiatric Clinics. 2023;46(1):69-88.

194. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MA, Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions. Frontiers in psychiatry. 2019;10:423189.

195. Fabricius RA, Sørensen CB, Skov L, Debes NM. Cytokine profile of pediatric patients with obsessive-compulsive and/or movement disorder symptoms: A review. Frontiers in Pediatrics. 2022;10:893815.

196. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. 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.

197. Kaufman J, Birmaher B, Axelson D, Perepletchikova F, Brent D, Ryan N. K-SADS-PL DSM-5 November 2016. Yale University: Advanced Center for Intervention and Services Research (ACISR) for Early Onset Mood and Anxiety Disorders-Western Psychiatric Institute and Clinic Child and Adolescent Research and Education (CARE) Program. 2016.

198. Kolaitis G, Zaravinos-Tsakos F, Rokas I-M, Syros I, Tsakali A, Belivanaki M, Giannakopoulos G. Navigating young minds: reliability and validity of the Greek version of kiddie–schedule for affective disorders and schizophrenia–present and lifetime DSM-5 version (K-SADS-PL-GR-5). BMC psychiatry. 2023;23(1):614.

199. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, Çengel Kültür SE, AKDEMİ D, Foto Özdemir D, et al. Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). Turkish journal of psychiatry. 2019;30(1).

200. 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.

201. Chorpita BF, Ebesutani C, Spence S. Revised children's anxiety and depression scale. Hämtad från. 2015.

202. Gormez V, Kılınçaslan A, Orengul AC, Ebesutani C, Kaya I, Ceri V, et al. Psychometric properties of the Turkish version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale–Child Version in a clinical sample. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 2017;27(1):84-92.

203. Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, et al. Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale: reliability and validity. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 1997;36(6):844-52.

204. Rapp AM, Bergman RL, Piacentini J, McGuire JF. Evidence-based assessment of obsessive–compulsive disorder. Journal of central nervous system disease. 2016;8:JCNSD. S38359.

205. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. The yale-brown obsessive compulsive scale: II. Validity. Archives of general psychiatry. 1989;46(11):1012-6.

206. Novara C, Pardini S, Cardona F, Pastore M. Comparing Models of the Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) in an Italian Clinical Sample. Frontiers in Psychiatry. 2020;11:615.

207. Luo L, Feng B, Yang S, Zhang N, Qiu S. Clinical characteristics of moderate–severe obsessive–compulsive disorder in children and adolescents in China. Journal of International Medical Research. 2020;48(5):0300060520922679.

208. 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.

209. Hodgson RJ, Rachman S. Obsessional-compulsive complaints. Behaviour research and therapy. 1977;15(5):389-95.

210. 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.

211. Verbovšek T. A comparison of parameters below the limit of detection in geochemical analyses by substitution methods Primerjava ocenitev parametrov pod mejo določljivosti pri geokemičnih analizah z metodo nadomeščanja. RMZ Mater Geoenvironment. 2011;58:393-404.

212. Deac OM, Mills JL, Shane B, Midttun Ø, Ueland PM, Brosnan JT, et al. Tryptophan catabolism and vitamin B-6 status are affected by gender and lifestyle factors in healthy young adults. The Journal of nutrition. 2015;145(4):701-7.

213. Lischka J, Schanzer A, Baumgartner M, de Gier C, Greber-Platzer S, Zeyda M. Tryptophan metabolism is associated with BMI and adipose tissue mass and linked to metabolic disease in pediatric obesity. Nutrients. 2022;14(2):286.

214. Lewin AB, Storch EA, Geffken GR, Goodman WK, Murphy TK. A neuropsychiatric review of pediatric obsessive-compulsive disorder: etiology and efficacious treatments. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2006;2(1):21-31.

215. Tanidir C, Adaletli H, Gunes H, Kilicoglu AG, Mutlu C, Bahali MK, et al. 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.

216. Huang M-H, Cheng C-M, Tsai S-J, Bai Y-M, Li C-T, Lin W-C, et al. Familial coaggregation of major psychiatric disorders among first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder: a nationwide study. Psychological Medicine. 2021;51(4):680-7.

217. Davis LK, Yu D, Keenan CL, Gamazon ER, Konkashbaev AI, Derks EM, et al. Partitioning the heritability of Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder reveals differences in genetic architecture. PLoS genetics. 2013;9(10):e1003864.

218. Cifter A, Erdogdu AB. Phenomenology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Sample from a tertiary care center in Istanbul, Turkey. World Journal of Methodology. 2022;12(1):54.

219. Li Z, Gao J, Lin L, Shi D, Wang Z. Untargeted metabolomics analysis in drug-naïve patients with severe obsessive–compulsive disorder. Frontiers in Neuroscience. 2023;17:1148971.

220. Pompili M, Lionetto L, Curto M, Forte A, Erbuto D, Montebovi F, et al. Tryptophan and kynurenine metabolites: are they related to depression? Neuropsychobiology. 2018;77(1):23-8.

221. Fellendorf FT, Bonkat N, Dalkner N, Schönthaler E, Manchia M, Fuchs D, Reininghaus EZ. Indoleamine 2, 3-dioxygenase (Ido)-activity in severe psychiatric disorders: a systemic review. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2022;22(25):2107-18.

222. Maia TV, Cano-Colino M. The role of serotonin in orbitofrontal function and obsessive-compulsive disorder. Clinical Psychological Science. 2015;3(3):460-82.

223. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. Science. 2017;357(6349):eaaf9794.

224. Almulla AF, Thipakorn Y, Tunvirachaisakul C, Maes M. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in autism spectrum disorder; a systematic review and meta□analysis. Autism Research. 2023;16(12):2302-15.

225. Wang L, Yang P, Yang C, Yang D, Wu X, Cao T, et al. Disturbance of neurotransmitter metabolism in drug-naïve, first-episode major depressive disorder: A comparative study on adult and adolescent cohorts. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2022;272(7):1283-96.

226. Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ, Myint A-M. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism-effects of medication. Behavioral and Brain Functions. 2010;6:1-14.

227. Tan L, Yu J-T, Tan L. The kynurenine pathway in neurodegenerative diseases: mechanistic and therapeutic considerations. Journal of the neurological sciences. 2012;323(1-2):1-8.

228. Bradley KA, Case JA, Khan O, Ricart T, Hanna A, Alonso CM, Gabbay V. The role of the kynurenine pathway in suicidality in adolescent major depressive disorder. Psychiatry research. 2015;227(2-3):206-12.

229. Haroon E, Welle JR, Woolwine BJ, Goldsmith DR, Baer W, Patel T, et al. Associations among peripheral and central kynurenine pathway metabolites and inflammation in depression. Neuropsychopharmacology. 2020;45(6):998-1007.

230. Gong X, Chang R, Zou J, Tan S, Huang Z. The role and mechanism of tryptophan–kynurenine metabolic pathway in depression. Reviews in the Neurosciences. 2023;34(3):313-24.

231. Sheibani M, Shayan M, Khalilzadeh M, Soltani ZE, Jafari-Sabet M, Ghasemi M, Dehpour AR. Kynurenine pathway and its role in neurologic, psychiatric, and inflammatory bowel diseases. Molecular Biology Reports. 2023;50(12):10409-25.

232. Savitz J, Drevets WC, Wurfel BE, Ford BN, Bellgowan PS, Victor TA, et al. Reduction of kynurenic acid to quinolinic acid ratio in both the depressed

and remitted phases of major depressive disorder. Brain, behavior, and immunity. 2015;46:55-9.

233. 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.

234. Oliver G, Dean O, Camfield D, Blair-West S, Ng C, Berk M, Sarris J. N-acetyl cysteine in the treatment of obsessive compulsive and related disorders: a systematic review. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2015;13(1):12.

235. Mechler K, Häge A, Schweinfurth N, Glennon JC, Dijkhuizen RM, Murphy D, et al. Glutamatergic agents in the treatment of compulsivity and impulsivity in child and adolescent psychiatry: a systematic review of the literature. Zeitschrift für Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. 2017.

236. Chiarugi A, Cozzi A, Ballerini C, Massacesi L, Moroni F. Kynurenine 3-mono-oxygenase activity and neurotoxic kynurenine metabolites increase in the spinal cord of rats with experimental allergic encephalomyelitis. Neuroscience. 2001;102(3):687-95.

237. Zwilling D, Huang S-Y, Sathyasaikumar KV, Notarangelo FM, Guidetti P, Wu H-Q, et al. Kynurenine 3-monooxygenase inhibition in blood ameliorates neurodegeneration. Cell. 2011;145(6):863-74.

238. Hunt C, e Cordeiro TM, Suchting R, de Dios C, Leal VAC, Soares JC, et al. Effect of immune activation on the kynurenine pathway and depression symptoms–a systematic review and meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2020;118:514-23.

239. Marinova Z, Chuang D-M, Fineberg N. Glutamate-modulating drugs as a potential therapeutic strategy in obsessive-compulsive disorder. Current neuropharmacology. 2017;15(7):977-95.

240. Şimşek Ş, Yüksel T, Çim A, Kaya S. Serum cytokine profiles of children with obsessive-compulsive disorder shows the evidence of autoimmunity. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2016;19(8):pyw027.

241. Köhler CA, Freitas TH, Maes Md, De Andrade N, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta□analysis of 82 studies. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2017;135(5):373-87.

242. Westwell-Roper C, Best JR, Naqqash Z, Au A, Lin B, Lu C, et al. Severe symptoms predict salivary interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor-α levels in children and youth with obsessive-compulsive disorder. Journal of Psychosomatic Research. 2022;155:110743.

243. Schmidt FM, Koch J, Nowak C, Holdt LM, Teupser D, Hegerl U, Himmerich H. Ligands and receptors of the TNF superfamily are decreased in major depression and during early antidepressant therapy. Journal of psychiatric research. 2019;119:116-21.

244. Stephan D, Sbai O, Wen J, Couraud P-O, Putterman C, Khrestchatisky M, Desplat-Jégo S. TWEAK/Fn14 pathway modulates properties of a human microvascular endothelial cell model of blood brain barrier. Journal of neuroinflammation. 2013;10:1-14.

245. Wen J, Doerner J, Weidenheim K, Xia Y, Stock A, Michaelson JS, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis promotes blood brain barrier disruption and increases neuronal cell death in MRL/lpr mice. Journal of autoimmunity. 2015;60:40-50.

246. Işık Ü, Aydoğan Avşar P, Aktepe E, Doğuç DK, Kılıç F, Büyükbayram Hİ. Serum zonulin and claudin-5 levels in children with obsessive–compulsive disorder. Nordic journal of psychiatry. 2020;74(5):346-51.

247. Artık A, Öztelcan Gündüz B, Mızrak S, Işık Ü. Increased serum levels of tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in children with autism spectrum disorder. International Journal of Developmental Disabilities. 2023;69(4):611-6.

248. Shohag H, Ullah A, Qusar S, Rahman M, Hasnat A. Alterations of serum zinc, copper, manganese, iron, calcium, and magnesium concentrations and the complexity of interelement relations in patients with obsessive–compulsive disorder. Biological trace element research. 2012;148:275-80.

249. Sayyah M, Olapour A, shahhosseini Saeedabad Y, Parast RY, Malayeri A. Evaluation of oral zinc sulfate effect on obsessive-compulsive disorder: a randomized placebo-controlled clinical trial. Nutrition. 2012;28(9):892-5.

250. Ranjbar E, Kasaei MS, Mohammad-Shirazi M, Nasrollahzadeh J, Rashidkhani B, Shams J, et al. Effects of zinc supplementation in patients with major depression: a randomized clinical trial. Iranian journal of psychiatry. 2013;8(2):73.

251. Tahmasebi K, Amani R, Nazari Z, Ahmadi K, Moazzen S, Mostafavi S-A. Association of mood disorders with serum zinc concentrations in adolescent female students. Biological trace element research. 2017;178:180-8.

252. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2012;36(2):764-85.

253. Quak J, Doornbos B, Roest AM, Duivis HE, Vogelzangs N, Nolen WA, et al. Does tryptophan degradation along the kynurenine pathway mediate the association between pro-inflammatory immune activity and depressive symptoms? Psychoneuroendocrinology. 2014;45:202-10.

254. Milaneschi Y, Allers KA, Beekman AT, Giltay EJ, Keller S, Schoevers RA, et al. The association between plasma tryptophan catabolites and depression: The role of symptom profiles and inflammation. Brain, behavior, and immunity. 2021;97:167-75.

255. Schefold JC, Zeden J-P, Fotopoulou C, von Haehling S, Pschowski R, Hasper D, et al. Increased indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) activity and elevated serum levels of tryptophan catabolites in patients with chronic kidney disease: a possible link between chronic inflammation and uraemic symptoms. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009;24(6):1901-8.

256. Hashimoto K. Inflammatory biomarkers as differential predictors of antidepressant response. International journal of molecular sciences. 2015;16(4):7796-801.

257. Goyal S, Srivastava K, Kodange C, Bhat PS. Immunological changes in depression. Industrial psychiatry journal. 2017;26(2):201-6.

258. Rotge J, Aouizerate B, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P, Guehl D. The glutamate-based genetic immune hypothesis in obsessive-compulsive disorder. An integrative approach from genes to symptoms. Neuroscience. 2010;165(2):408-17.

259. Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950). 1997;159(6):2994-9.

260. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. Cell. 2020;183(4):968-81. e7.

261. Kabala Sİ, Çelik S. Tıbbi Laboratuvarlarda Kullanılan Elisa ve LC-MS Cihazlarının Analiz Ölçümleri Üzerinden Karşılaştırılması. Kırklareli Üniversitesi Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi. 2022;8(2):427-38.

8. ÖZET

Major Depresif Bozukluğu Olan ve Olmayan Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Triptofan Kinürenin Yolağının, Neopterin ve Proinflamatuar Sitokin Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) etiyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Mevcut literatür, triptofan kinürenin yolağının (TKY) psikiyatrik bozuklukların özellikle de major depresif bozukluğun (MDB) etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak çocukluk çağı OKB'sinde TKY'nin potansiyel rolü henüz araştırılmamıştır. Çalışmamızda OKB ve OKB+MDB tanılı çocuk ve ergenlerde TKY metabolitlerinin, yolağa ilişkin oranların ve inflamatuar parametrelerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca tüm bu biyokimyasal parametrelerin OKB hastalık süresi ve hastalık şiddetiyle ilişkisinin ve inflamatuar parametrelerin TKY ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın örneklemini Gazi Üniversitesi çocuk psikiyatri polikliniğine başvuran 8-18 yaş arası ilaç kullanmayan ve yapılan yarı yapılandırılmış görüşmede yalnızca OKB (n=37), OKB+MDB (n=32) tanısı alan ve herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan (n=38) çocuk ve ergenler oluşturmaktadır. Tüm katılımcıların bilgileri sosyodemografik ve klinik veri formuna kaydedilmiştir. Katılımcılar ve ebeveynleri tarafından sırasıyla Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği çocuk ve ebeveyn formu doldurulmuştur. Hasta grubuna Yale-Brown OKB Ölçeği uygulanmış ve çocuklar Maudsley OKB Soru Listesini doldurmuştur. Tüm katılımcılardan venöz kan örnekleri alınmıştır. Tüm TKY metabolitleri ve neopterin, TNF-α, IFN-γ ve TWEAK düzeyleri

enzyme-linked immunosorbent assay; IL-6 elektrokemilüminesans immunoassay, CRP nefelometrik ve çinko düzeyi atomik absorbsiyon yöntemi ile analiz edilmiştir. OKB grubunda OKB+MDB ve kontrol grubuna göre QUIN/KYN, QUIN/KYNA oranı yüksek, KYN düzeyi düşük; kontrol grubunda OKB ve OKB+MDB grubuna göre KYNA düzeyi ve KYN/TRP oranı yüksek; OKB grubunda kontrol grubuna göre TRP ve TWEAK düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. QUIN düzeyi ve KYNA/KYN oranı ve CRP, TNF-α, IL-6, IFN-γ, çinko ve neopterin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca OKB ve OKB+MDB grubunda hastalık süresi ve/veya şiddeti ile bazı biyokimyasal parametreler ve TKY ile bazı inflamatuar parametreler arasında korelasyonlar saptanmıştır. Araştırma sonuçları immün disregülasyon ile ilişkili değişen TKY'nin pediatrik OKB patofizyolojisinde özellikle erken dönemde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: çocuk ve ergen, obsesif kompulsif bozukluk, major depresif bozukluk, triptofan kinürenin yolağı, neopterin, proinflamatuar sitokin

9. SUMMARY

Comparison of Tryptophan Kynurenine Pathway, Neopterin, and Proinflammatory Cytokine Levels in Children and Adolescents Diagnosed with Obsessive Compulsive Disorder with and without Major Depressive Disorder to the Control Group

Obsessive-compulsive disorder (OCD) etiology remains uncertain. Current literature suggests that the tryptophan kynurenine pathway (TKP) may play a role in the etiopathogenesis of psychiatric disorders, particularly major depressive disorder (MDD). However, the potential role of TKP in childhood OCD has not been investigated. We aimed to compare TKP metabolites, pathway-related ratios, and inflammatory parameters in children and adolescents diagnosed with OCD and OCD comorbid with MDD to healthy controls. Additionally, the aim was to evaluate the relationship between all these biochemical parameters with the duration and severity of OCD and the association of inflammatory parameters with TKP. The sample of our study consists of children and adolescents aged 8-18 who applied to the Gazi University child psychiatry outpatient clinic, did not use medication, and were diagnosed with OCD only (n=37), OCD+MDD (n=32), and did not receive a diagnosis of any psychiatric disorders (n=38) in the semi-structured interview. Participants' information was recorded in sociodemographic and clinical data forms. The Revised Child Anxiety and Depression Scale child and parent forms were completed by participants and their parents. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale was administered to the patient group, and they completed the Maudsley Obsessive-Compulsive Questionnaire. Venous

blood samples were obtained from all participants. All TKP metabolites, neopterin, TNF-α, IFN-γ, and TWEAK levels were analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay. IL-6, CRP, and zinc levels were analyzed using electrochemiluminescence immunoassay, nephelometric and atomic absorption method, respectively. In the OCD group, the QUIN/KYN and QUIN/KYNA ratios were higher, while the KYN level were lower compared to both the OCD+MDD and control groups. KYNA level and KYN/TRP ratio were higher in the control group compared to both the OCD and OCD+MDD groups. TRP and TWEAK levels were higher in the OCD group compared to the control group. No significant differences were observed in QUIN level, KYNA/KYN ratio, CRP, TNF-α, IL-6, IFN-γ, zinc, and neopterin levels among the groups. Additionally, correlations were detected between disease duration and/or severity and some biochemical parameters, and between TKP and some inflammatory parameters in the OCD and OCD+MDD groups. Research results suggest that altered TKP associated with immune dysregulation may play a role in the pathophysiology of pediatric OCD, especially in the early stages.

Keywords: child and adolescent, obsessive compulsive disorder, major depressive disorder, tryptophan kynurenine pathway, neopterin, proinflammatory cytokine

10. EKLER

Ek-1 Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Tarih: …….

SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU

Adı-Soyadı:
Telefon Numarası:
T.C. Kimlik No:
Bilgiyi veren:

1) Yaşı:
2) Cinsiyeti: a. Kız b. Erkek
3) Kaçıncı sınıf:
4) Boy: …… Kilo: ……. BMI: …… Persentil: ……
5) Doğum tarihi:
6) Doğum yeri:
7) Yaşadığı semt ve il:
8) Eğitim durumu:
a. İlköğretim b. Ortaöğretim c. Lise
9) Anne ve baba:
a. Birlikte b. Boşanmış c. Boşanmamış ancak ayrı yaşıyorlar
d. Anne vefat etmiş e. Baba vefat etmiş f. Anne ve baba vefat etmiş
10) Anne adı-soyadı:
11) Baba adı-soyadı:
12) Anne yaşı:
13) Baba yaşı:
14) Anne eğitim durumu:
a. İlkokul b. Ortaokul c. Lise
d. Yüksek okul e. Üniversite f. İleri eğitim
15) Baba eğitim durumu:
a. İlkokul b. Ortaokul c. Lise
d. Yüksek okul e. Üniversite f. İleri eğitim
16) Anne mesleği:
a. Çalışmıyor b. İşçi c. Çiftçi
d. Esnaf/Tüccar e. Memur f. Diğer:
17) Baba mesleği:
a. Çalışmıyor b. İşçi c. Çiftçi
d. Esnaf/Tüccar e. Memur f. Diğer:
18) Aylık ortalama gelir:
a. Asgari ücretin altında
b. Asgari ücret
c. Asgari ücretin 2 katı
d. Asgari ücretin 3 katı ve daha fazlası
19) Kardeş sayısı (toplam):
a. tek çocuk b. 2 c. 2-5 d. 5'ten fazla
20) Kaçıncı çocuk:
21) Diğer kardeşlerin yaşları:

22) Ailenizin tipi:
a. Çekirdek aile (anne, baba ve çocuklar) b. Geniş aile c. Boşanmış aile d. Ölüm
23) Çocuğunuz şimdiye kadar herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı aldı mı?
a. Evet
Yanıt evet ise hastalığı, en son ne zaman psikiyatrik başvuru yaptığını ve psikiyatrik ilaç tedavisi alıp almadığını belirtiniz.
……...
b. Hayır
24) Çocuğunuzun geçmişte intihar girişimi öyküsü var mı?
a. Evet
b. Hayır
25) Çocuğunuzun bilinen kronik herhangi bir hastalığı var mı?
a. Evet……
b. Hayır
26) Çocuğunuz son 1 ay içerisinde herhangi bir ilaç kullandı mı?
Yanıt evet ise ilacın adını ve süresini belirtiniz.
a. Evet……
b. Hayır
27) Çocuğunuz son 6 ayda immün sistemi etkileyen herhangi bir ilaç kullandı mı?
a. Evet
b. Hayır
28) Çocuğunuz 3 ay öncesine kadar herhangi bir psikofarmakolojik tedavi aldı mı?
a. Evet
b. Hayır
29) Çocuğunuz son 1 ay içerisinde herhangi bir enfeksiyöz rahatsızlık geçirdi mi?
a. Evet
b. Hayır
30) Çocuğunuz Covid-19'a yakalandı mı?
a. Evet b. Hayır
31) Çocuğunuzun herhangi bir alışkanlığı var mı?
a. Sigara b. Alkol c. Madde
32) Sigara, alkol ya da madde kullanıyorsa en son ne zaman aldı?
……....
33) OKB hastalığının semptomları ne kadar süredir devam ediyor?
…….
34) Ailenizde psikiyatrik hastalığı olan var mı? Var ise hangi hastalığı olduğunu ve kimde olduğunu belirtiniz.
a. Evet
…….
b. Hayır
35) Ailenizde kronik tıbbi hastalığı olan var mı?
Cevabınız evet ise lütfen hastalığın adını ve hangi aile bireyinde olduğunu belirtiniz.
a. Evet …….....
b. Hayır

Ek-2 Etik Kurul Onay Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Major Depresif Bozukluğu Olan ve Olmayan Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Triptofan/Kinürenin Yolağının, Neopterin ve Proinflamatuar Sitokin Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Dr. Öğr. Üyesi Yasemin TAŞ TORUN**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Doç. Dr. Kübranur Ünal,Arş. Gör. Dr.Zeynep Kübra Kurt,Arş. Gör. Dr. Leyla Mammadova			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Diğer: Ölçekler kullanılarak yapılacak araştırma- Uzmanlık tezi-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05.01.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	05.01.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ

Karar No: 52 **Toplantı tarihi: 24.01.2022**

Major Depresif Bozukluğu Olan ve Olmayan Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Triptofan/Kinürenin Yolağının, Neopterin ve Proinflamatuar Sitokin Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmayla ilişkisi		Katılım	
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Nöroloji BD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Kliniği AD.	Sağ.Bil.Üniv .Ankara Eğt Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr.Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğr. Gör. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İpek GÜVENÇ ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

Ek-3 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formları

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
"GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR" DA
YER ALACAK "ÇOCUKLAR" İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Major Depresif Bozukluğu Olan ve Olmayan Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Triptofan/Kinürenin Yolağının, Neopterin ve Proinflamatuar Sitokin Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması
Sorumlu Araştırıcının Adı: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Taş Torun
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş. Gör. Dr. Zeynep Kübra Kurt, Doç. Dr. Kübranur Ünal, Arş. Gör. Dr. Leyla Mammadova
Destekleyici (varsa):

Sevgili……
Benim adım Dr. Yasemin. Senin şu andaki hastalığın olan, obsesif kompulsif bozukluk konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın sebebini daha iyi anlamak ve senin gibi bu hastalığa sahip olan çocuklara daha fazla yardımcı olabilmektir.

Araştırmaya ben, Dr. Zeynep ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavin için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Tedavin sırasında zaten alınacak olan kan örneğinden obsesif kompulsif bozukluk ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz maddelerin kan düzeylerine bakılarak ve tedavin sırasında zaten sana yapılacak olan psikiyatrik değerlendirme ve uygulanacak ölçekler ile bu araştırma yürütülecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.
Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası: Tarih:

Annesinin adı-soyadı: Babasının adı- soyadı:

Annesinin imzası: Tarih: Babasının imzası: Tarih:

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Taş Torun
Adres: GÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı
İmza:

BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	1/1

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK OLAN
"*GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR*"
İÇİN "EBEVEYN" BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Major Depresif Bozukluğu Olan ve Olmayan Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Triptofan/Kinürenin Yolağının, Neopterin ve Proinflamatuar Sitokin Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması
Sorumlu Araştırıcının Adı: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Taş Torun
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş. Gör. Dr. Zeynep Kübra Kurt, Doç. Dr. Kübranur Ünal, Arş. Gör. Dr. Leyla Mammadova
Destekleyici (varsa):

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan "Major Depresif Bozukluğu Olan ve Olmayan Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Triptofan/Kinürenin Yolağının, Neopterin ve Proinflamatuar Sitokin Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması" isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni obsesif kompulsif bozukluk tanısı almış olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) çocuk ve ergenlerdeki sıklığının yaklaşık %1-3 olduğu bildirilmektedir. OKB, çocuk ve ergenlerde ciddi sosyal, ailesel, akademik ve psikolojik sorunlara yol açarak işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır. OKB çocukların yaşam kalitesini, akademik başarısını, akran ilişkilerini olumsuz etkiler ve ayrıca depresyon gibi diğer psikiyatrik komorbiditelerin gelişmesine zemin hazırlar. Çocukluk döneminde işlevselliği önemli ölçüde etkileyen bu bozukluğa yol açan nedenler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmanın amacı obsesif kompulsif bozukluğa yol açan faktörlerin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasına katkı sağlamaktır. Çalışmaya obsesif kompulsif bozukluk tanılı 80 ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturmak üzere 40 çocuğun dahil edilmesi planlanmıştır.

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı?

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çalışma yalnızca, tedavisi sırasında zaten ondan alınacak olan 10 ml kan örneğinden obsesif kompulsif bozukluk ile ilgili olduğu düşünülen maddelerin kan düzeylerine bakılarak ve çocuğunuzun tedavisi sırasında zaten ona yapılacak olan psikiyatrik değerlendirme ve uygulanacak ölçekler ile yürütülecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

1. Araştırma tedavi öncesinde zaten ondan alınacak kan örneği üzerinden yapılacağı ve müdahale içermediği için çocuğunuz için risk taşımamaktadır.
2. Araştırmadan dolayı çocuğunuzun göreceği olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi müdahale tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan üstlenilecektir.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alması obsesif kompulsif bozuklukla ilişkili olduğu düşünülen faktörlerin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasına katkı sağlayacaktır.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorununuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Yasemin Taş Torun
GÖREVİ: Dr. Öğr. Üyesi

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)

GÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Yasemin Taş Torun ve arkadaşları tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr. Yasemin Taş Torun'u, GÜTF Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalından ve 05069220060 numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Annesinin adı-soyadı: Babasının adı- soyadı:

Annesinin imzası: Tarih: Babasının imzası: Tarih

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Taş Torun
Adres: GÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı

İmza:

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
"*GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR*" DA **YER ALACAK**
"SAĞLIKLI ÇOCUKLAR" İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Major Depresif Bozukluğu Olan ve Olmayan Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Triptofan/Kinürenin Yolağının, Neopterin ve Proinflamatuar Sitokin Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması
Sorumlu Araştırıcının Adı: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Taş Torun
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş. Gör. Dr. Zeynep Kübra Kurt, Doç. Dr. Kübranur Ünal, Arş. Gör. Dr. Leyla Mammadova
Destekleyici (varsa):

Sevgili……
Benim adım Dr. Yasemin, senin yaşlarında olup da obsesif kompulsif bozukluğu olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın sebebini daha iyi anlamak ve bu hastalığa sahip olan çocuklara daha fazla yardımcı olabilmektir.

Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra onların yaşlarına yakın olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Araştırmaya ben, Dr. Zeynep ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen bu araştırmada ve gelecek araştırmalarda kullanılmak üzere alınacak olan kan örneğinden obsesif kompulsif bozukluk ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz maddelerin kan düzeylerine bakılarak bu araştırma yürütülecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.
Eğer bu çalışmaya katılırsan hasta çocukların daha güvenilir ve doğru bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksın.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez.
Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası: Tarih:

Annesinin adı- soyadı: Babasının adı- soyadı:

Annesinin imzası: Tarih: Babasının imzası: Tarih

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Taş Torun

İmza:

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN
"*GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR*" DA YER ALACAK
"SAĞLIKLI ÇOCUĞUN EBEVEYNİNE" YÖNELİK
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Major Depresif Bozukluğu Olan ve Olmayan Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Triptofan/Kinürenin Yolağının, Neopterin ve Proinflamatuar Sitokin Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması
Sorumlu Araştırıcının Adı: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Taş Torun
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş. Gör. Dr. Zeynep Kübra Kurt, Doç. Dr. Kübranur Ünal, Arş. Gör. Dr. Leyla Mammadova
Destekleyici (varsa):

Benim adım Dr. Zeynep. Sizin çocuğunuzun yaşlarında olup da obsesif kompulsif bozukluk tanısı alan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın sebebini daha iyi anlamak ve bu hastalığa sahip olan çocuklara daha fazla yardımcı olabilmektir.

Bu araştırmayı sürdürebilmek ve sonuçları doğru değerlendirilebilmek için obsesif kompulsif bozukluk tanısı alan çocukların aynı yaş gruplarında sağlıklı çocuklarla karşılaştırılmalarına gereksinim vardır.

Araştırmaya ben Dr. Zeynep ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sizin çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmasını isterseniz çocuğunuzdan istenen tek şey bu araştırmada ve gelecek araştırmalarda kullanılmak üzere alınacak olan 10 ml kan örneğinden obsesif kompulsif bozukluk ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz maddelerin kan düzeylerine bakılması olacaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak sizin çocuğunuzun adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.
Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirseniz obsesif kompulsif bozukluk tanısı alan akranlarının daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız. Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim aşağıda bulunmaktadır.

Çocuğunuzun Dr. Zeynep Kübra Kurt'a ait bu tez çalışmasına katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası: Tarih:

Annesinin adı- soyadı: Babasının adı- soyadı:

Annesinin imzası: Tarih: Babasının imzası: Tarih

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı: Arş. Gör. Dr. Zeynep Kübra Kurt
Adres: GÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı

İmza:

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Zeynep Kübra

Soyadı: KURT

Bilimsel Etkinlikleri:

Yayınları:

- Çevik, Z.K., & Taş Torun, Y., (2020). Çocuk ve Ergenlerde Somatik Belirtiler ve İlişkili Bozukluklara Acil Yaklaşım. In: İşeri, E., & İçen, S., (eds). Çocuk ve Ergenlerde Psikiyatrik Aciller (pp.91-106), Ankara: Akademisyen Kitabevi.
- Kurt, Z. K., Demir Hacıosmanoğlu, G., Yıldırım, M., & Özaslan, A. (2023). Adolescent smoking patterns: Associations with sociodemographic factors, cyberbullying, and psychiatric diagnoses in an outpatient clinical sample. Journal of Ethnicity in Substance Abuse, 1-19.

Bildirileri:

- Akay, O., Aksu, M. H., Yaprak, F., & Kurt, Z. K., (2022). Atipik Psikoz Tanısı ile Takip Edilen Bir Frontotemporal Demans Öyküsü. 58. Ulusal Psikiyatri Kongresi (pp.75). İzmir, Türkiye.
- Kurt Z.K., Demir G., Yıldırım M., & Özaslan A., (2023). Klinik Örneklemde Ergenlerin Sigara Kullanım Durumu ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi. 32. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, İstanbul, Türkiye.

Diğer Kurslar ve Eğitimleri:

- Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi–Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu örneğinde "Yapılandırılmış Görüşme Teknikleri'' Kursu, Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği. 16 Ağustos 2020.

- Oyun Terapisi Uygulayıcı Eğitimi, EMDR ve Psikoterapiler Derneği. Eylül-Ekim 2021.
- Çocuk ve Ergenlerde Bilişsel Davranışçı Terapi Kurumsal Eğitimi (80 saat), Vahdet Görmez. Eylül 2021-Ocak 2022.
- Çocuk ve Ergenlerde Bilişsel Davranışçı Terapi Süpervizyon Eğitimi (72 saat), Vahdet Görmez. Mayıs-Aralık 2022.
- Dikkat Testleri Uygulayıcı Eğitimi (8 saat), Sirel Karakaş, Sevil Turgut Turan. 2022.
- Tıpta Uzmanlık İletişim Becerileri Temel Eğitimi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2022.
- Clinical and Research Training Course of The Autism Diagnostic Observation Schedule-Second Edition (ADOS-2) (Modules 1-4 and Toddler Module), Onur Burak Dursun. 17th-18th June 2023.