

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**“OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK” TANILI 7-18 YAŞ ARASI**  
**ÇOCUK ve ERGENLERDE GALECTİN-1, GALECTİN-3, NGAL (LİPOCALİN-2)**  
**ve GDNF DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MELEK BOZDOĞAN KILIÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2024**



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**“OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK” TANILI 7-18 YAŞ ARASI**  
**ÇOCUK ve ERGENLERDE GALECTİN-1, GALECTİN-3, NGAL (LİPOCALİN-2)**  
**ve GDNF DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MELEK BOZDOĞAN KILIÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: PROF. DR. ÖMER FARUK AKÇA**

**KONYA, 2024**

## TEŞEKKÜR

*Tez çalışmamın yürütülmesinde ve değerlendirmesinde katkı ve desteklerini esirgemeyen, çalışkanlığı, sabrı, topluma faydalı faaliyetleriyle örnek aldığım, uzmanlık eğitimi sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım ve kıymetli hocam Prof. Dr. Ömer Faruk Akça'ya;*

*Uzmanlık eğitimim süresince öğretti ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ayhan Bilgiç, Doç. Dr. Necati Uzun, Doç. Dr. Semih Erden, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Coşkun ve Dr. Öğr. Üyesi Hurşit Ferahkaya'ya;*

*Asistanlık süresi boyunca çalışma ortamını güzelleştiren, desteklerini esirgemeyen kıymetli doktor arkadaşlarım Seçil, Zeynep, Elif, Ayşegül, Esra, Büşra ve birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma, sekreterimize, personelimize;*

*Tez çalışmama katılan tüm çocuklara ve ailelerine;*

*Konya'ya taşındığım andan beri her zaman yanımda olan ve yardıma koşan sevgili halam Berrin Akbulut ve kuzenim Süreyya Çakıcı'ya;*

*Desteklerini sıkça hissettiğim arkadaşlarım Büşra Öktem, Ebru Ünverdi, Aybike Gani'ye;*

*Anlayış, sabır ve desteğini benden esirgemeyen, yüzümü güldüren, asistanlık sürecindeki en büyük iyiki'm, eşim Fatih Kılıç'a;*

*Uzmanlık eğitimi süresince varlıklarıyla ve samimiyetleriyle bana güç veren sevgili ailem, başta çok şey öğrendiğim, her zaman örnek aldığım canım babam Adnan Bozdoğan'a, yurt dışında olmasına rağmen yanımda olduğunu hissettiğim canım kardeşim Sevde'ye ve en zorlu anlarda dahi gülümsetebilen canım kardeşim Ayşenil'e, hikayelerinden bolca ders aldığım ve hayatta düşecek zaman olmayabileceğini bana gösteren bilge babanneme;*

*Okumanın, meslek sahibi olmanın ne kadar önemli olduğunu her zaman vurgulayan, emeklerinden ötürü minnettarlık duyduğum, nezaketiyle bana örnek olan canım annem merhum Sıdika Bozdoğan'a;*

*Bütün içtenliğimle teşekkür ederim.*

*Eylül, 2024*

*Dr. Melek Bozdoğan Kılıç*

## ÖZET

### “OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK” TANILI 7-18 YAŞ ARASI ÇOCUK ve ERGENLERDE GALECTİN-1, GALECTİN-3, NGAL (LİPOCALİN-2) ve GDNF DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MELEK BOZDOĞAN KILIÇ, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2024

**Amaç:** OKB (Obsesif Kompulsif Bozukluk) kişinin işlevselliğinde bozulmaya ve sıkıntı hissine sebebiyet veren; obsesyon, kompulsiyon veya her ikisinin varlığıyla kendini gösteren bir bozukluktur. OKB'nin gelişiminde pek çok etmen rol oynar ve karışık bir patofizyolojiye sahiptir. OKB'nin patofizyolojisinde son zamanlarda immünolojik ve inflamatuvar süreçlerin yer aldığına dair kanıtlar artmaktadır. Amacımız nöroinflamasyonla ilişkili olduklarına dair bazı kanıtlar bulunan galectin-1, galectin-3, NGAL (lipokalin-2) ve GDNF'nin seviyelerini araştırarak konuyla ilgili literatüre katkı sağlamaktır.

**Yöntem:** OKB tanılı 40 çocuk ve ergen ve 40 sağlıklı kontrol kriterlerimiz doğrultusunda çalışmaya alınmıştır. Katılımcıların OKB şiddetini saptamak amacıyla Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) ve Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇYBOKÖ) kullanılmış olup galectin-1, galectin-3, NGAL ve GDNF seviyelerinin çalışılması amacıyla tüm katılımcıların serumlarından numune elde edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda sağlıklı kontrollere kıyasla OKB grubunda serum galectin-1 seviyesi anlamlı derecede düşük saptandı. Serum galectin-3, NGAL ve GDNF yönünden anlamlı bir fark tespit edilmedi. Semptom şiddetini ölçme amacıyla kullandığımız ÇYBOKÖ ve MOKSL skorlarıyla serum galectin-1, galectin-3, NGAL, GDNF molekülleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir.

**Sonuç:** Çalışmamız sonucu bulduğumuz düşük galectin-1 seviyesi, OKB'nin etiyopatogenezinde yer alan nöroinflamasyona karşı nöroprotektif mekanizmaların yetersizliğini vurguluyor olabilir. Galectin-1, galectin-3, NGAL ve GDNF gibi nöroinflamasyona işaret eden moleküllerin OKB etiyopatogenezindeki rolünü netleştirmek için daha büyük örneklemde yapılacak uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** OKB, nöroinflamasyon, galectin-1, galectin-3, NGAL, GDNF

## ABSTRACT

### EVALUATION of GALECTIN-1, GALECTIN-3, NGAL (LIPOCALIN-2) and GDNF LEVELS in CHILD and ADOLESCENT AGED 7-18 YEARS DIAGNOSED with “OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER”

MELEK BOZDOĞAN KILIÇ, DISSERTATION, KONYA 2024

**Objective:** OCD (Obsessive Compulsive Disorder) causes a disruption in a person’s functionality and a feeling of distress. It is a disorder characterized by the presence of obsession, compulsions or both. Many factors play a role in OCD and it has a complex pathophysiology. Recently, there has been an increasing amount of data covering a wide range of immunological and inflammatory issues in the pathophysiology of OCD. Our aim is contribute to the literature on neuroinflammation by investigating the levels of galectin-1, galectin-3, NGAL (lipocalin-2) and GDNF, which have been shown to be associated with this condition.

**Methods:** 40 children and adolescent diagnosed with OCD and 40 healthy controls were included in the study according to our criteria. To assess the severity of OCD in the participants, the Maudsley Obsessive-Compulsive Questionnaire (MOCS) and the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale for Children (YB-BOCS) were used. Serum samples were obtained from all participants to analyze the levels of galectin-1, galectin-3, NGAL and GDNF.

**Results:** In our study, serum galectin-1 levels were found to be significantly lower in the OCD group compared to healthy controls. No significant difference was detected in terms of serum galectin-3, NGAL and GDNF. Additionally, no significant correlation was found between serum galectin-1, galectin-3, NGAL, GDNF molecules and the scores from the YB-BOCS and MOCS.

**Conclusion:** Our study suggests that the galectin-1 molecule may play a role in the pathophysiology of OCD during childhood and adolescence. Further longitudinal studies with larger sample sizes are needed to clarify the role of molecules indicating neuroinflammation, such as galectin-1, galectin-3, NGAL and GDNF, in the pathophysiology of OCD.

**Keywords:** OCD, neuroinflammation, galectin-1, galectin-3, NGAL, GDNF

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
KISALTIMA VE SİMGELER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. OBSESSİF KOMPULSİF BOZUKLUK.....	6
2.1.1. Tanı Kriterleri.....	6
2.1.2. Tarihçe.....	8
2.1.3. Epidemiyoloji.....	9
2.1.4. Etiyoloji.....	10
2.1.5. Komorbidite.....	13
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	13
2.1.7. Gidiş ve Sonlanım.....	14
2.1.8. Tedavi.....	15
2.2. MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ VE İNFLAMASYON.....	16
2.2.1. Mikroglialar.....	16
2.2.2. Nöroinflamasyon.....	18
2.3. PSİKIYATRİK BOZUKLUKLAR VE İNFLAMASYON.....	18
2.3.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İnflamasyon.....	18
2.4. GALEKTİNLER.....	20
2.4.1. Galectin-1.....	21
2.4.2. Galectin-3.....	24
2.5. NGAL.....	27

2.6.	<b>GNF.....</b>	<b>30</b>
2.7.	<b>ÇALIŞMANIN HİPOTEZLERİ.....</b>	<b>32</b>
3.	<b>YÖNTEM VE ARAÇLAR.....</b>	<b>33</b>
3.1.	<b>ÖRNEKLEM.....</b>	<b>33</b>
3.2.	<b>YÖNTEM.....</b>	
3.3.	<b>VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....</b>	<b>35</b>
3.3.1.	Sosyodemografik Veri Formu.....	35
3.3.2.	Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ).....	36
3.3.3.	Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL).....	36
3.3.4.	Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Yenilenmiş (ÇADÖ-Y).....	36
3.4.	<b>UYGULAMA.....</b>	<b>37</b>
3.5.	<b>BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....</b>	<b>37</b>
3.6.	<b>ETİK.....</b>	<b>39</b>
3.7.	<b>İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....</b>	<b>39</b>
4.	<b>BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
5.	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>53</b>
6.	<b>SONUÇ.....</b>	<b>61</b>
7.	<b>KAYNAKÇALAR.....</b>	<b>62</b>

## TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

**Tablo 1.** OKB ve Kontrol Grubu Bireylerin Sosyo-Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

**Tablo 2.** OKB Tanılı Hasta Bireyler ile Kontrol Grubu Bireylerin ÇADÖ-Y Çocuk Formu Puanlarının Karşılaştırılması

**Tablo 3.** OKB Tanılı Hasta Bireyler ile Kontrol Grubu Bireylerin ÇADÖ-Y Ebeveyn Formu Puanlarının Karşılaştırılması

**Tablo 4.** OKB Tanılı Hasta Bireyler ile Kontrol Grubu Bireylerin Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) Puanlarının Karşılaştırılması

**Tablo 5.** OKB Tanılı Hasta Bireylerin Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) Puanlarının Değerlendirilmesi

**Tablo 6.** OKB Tanılı Hasta Bireyler ile Kontrol Grubu Bireylerin Serum Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması

**Tablo 7.** Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Galectin-1 Düzeylerinin Gruplara Göre İncelenmesi

**Tablo 8.** Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Galectin-3 Düzeylerinin Gruplara Göre İncelenmesi

**Tablo 9.** Hasta ve Kontrol Grubunun Serum NGAL Düzeylerinin Gruplara Göre İncelenmesi

**Tablo 10.** Hasta ve Kontrol Grubunun Serum GDNF Düzeylerinin Gruplara Göre İncelenmesi

**Tablo 11.** OKB Tanılı Olguların Serum Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF Düzeylerinin ÇY-BOKÖ, MOKSL, ÇADÖ-Y-Çocuk Formu, ÇADÖ-Y-Ebeveyn Formu Toplam Puan ve Alt Ölçeklerle İlişkisi

**Tablo 12.** OKB Tanılı Olguların Cinsiyet, Yaş, ve VKİ'leri Sabit Tutularak (Kontrol Edilerek) Serum Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF Düzeylerinin ÇY-BOKÖ, MOKSL, ÇADÖ-Y-Çocuk Formu, ÇADÖ-Y-Ebeveyn Formu Toplam Puan ve Alt Ölçeklerle İlişkisi

**Tablo 13.** OKB Tanısı Olan Hasta Bireylerin Galectin-1 Düzeylerini Yordayan Parametrelerin Belirlenmesi

## **KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ**

<b>5-HTR2A</b>	5-hidroksitriptamin reseptör 2A
<b>5-HTTLPR</b>	5-hidroksitriptamin taşıyıcıya bağlı promotör bölge
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik Hormon
<b>AGBHS</b>	A Grubu Beta-Hemolitik Streptokok
<b>BDNF</b>	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
<b>BDT</b>	Bilişsel Davranışçı Terapi
<b>BOS</b>	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BPRS</b>	Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği
<b>COMT</b>	Katekol-O-metiltransferaz
<b>CRH</b>	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
<b>ÇADÖ-Y</b>	Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri Ebeveyn ve Çocuk Formu
<b>ÇY-BOKÖ</b>	Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği
<b>DAT1</b>	Dopamin taşıyıcısı 1
<b>DEHB</b>	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DRD3</b>	Dopamin reseptör D3
<b>DSM</b>	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
<b>ESM</b>	Ekstraselüler matris
<b>GDNF</b>	Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör
<b>HPA</b>	Hipotalamik-Hipofiz Adrenal
<b>KBB</b>	Kan Beyin Bariyeri
<b>KSTK</b>	Kortiko-striato-talamo-kortikal KSTK modeli
<b>LAMP-2</b>	Lizozomla ilişkili membran proteini 2
<b>MAO-A</b>	Monoamin Oksidaz A
<b>MAPK</b>	Mitojen Aktif Protein Kinaz
<b>MMP-9</b>	Matriks Metalloproteinaz-9
<b>MOKSL</b>	Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi

<b>MSS</b>	Merkezi Sinir Sistemi
<b>NGAL</b>	Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
<b>NF-κB</b>	Nükleer faktör-Kappa B
<b>OKB</b>	Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>OSB</b>	Otizm Spektrum Bozukluğu
<b>PANDAS</b>	Çocukluk çağı Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk
<b>PANS</b>	Çocukluk çağı akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendrom
<b>PI3K</b>	Fosfoinositid-3-kinaz
<b>SSGİ</b>	Selektif Serotonin Geri alım İnhibitörleri
<b>TLR</b>	Toll benzeri reseptör
<b>TNF- α</b>	Tümör nekrozis faktör alfa
<b>TREM2</b>	Miyeloid hücrelerde eksprese edilen tetikleyici reseptör 2
<b>TS</b>	Tourette Sendromu
<b>TSPO</b>	Translokator Protein
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesyon (saplantı), sürekli ve yineleyici yapıda olup kişide belli bir zihinsel içeriğin rahatsız edici olarak tekrarı anlamına gelir. Bu zihinsel içerik; imge, dürtü, düşünce, itki veya bunların birlikteliği niteliğinde olabilir. Bu zihinsel deneyimler kişide anksiyete ve huzursuzluğa sebebiyet verebilir. Ego-distonik (benliğe yabancı), bilinçli olarak uzaklaştırılmayan ve inatçı şekilde kendini gösterebilir. Kompulsiyon ya da bir diğer deyişle zorlantı ise obsesyonların yol açtığı tedirginlik ve kaygıyı azaltmak amacıyla yapılan yineleyici nitelikte zihinsel süreçler, eylemler ya da ritüellerdir. Obsesyonların sebebiyet verdiği huzursuzluğu yatıştırmak için başlayan kompulsiyonların zamanla dizginlenemeyecek durumlara gelebildiği bilinmektedir. Bu saplantı ve zorlantılar engellenmek istenen durumlarla gerçekçi bir şekilde ilişkili değildir ya da aşırı seviyede meydana gelmektedir (American Psychiatric Association, 2013).

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), daha önceki sınıflama sistemlerinde “Anksiyete Bozuklukları” başlığı altında yer alırken, DSM-5’te “Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar” başlığı içerisinde beden dismorfik bozukluğu, saç yolma bozukluğu, biriktiricilik bozukluğu, cilt yolma bozukluğuyla beraber yer almıştır (American Psychiatric Association, 2013). OKB, ergenliğin son dönemleri-genç erişkinlik çağı (19-23 yaş) ve çocukluk çağı (6-11 yaş) olmak üzere genellikle iki pik yapmaktadır. Erkek cinsiyete, ailede OKB öyküsüne ve Tourette sendromuna erken başlangıçlı olgularda sıklıkla rastlanılmaktadır. (Delorme vd., 2005)

OKB’nin etiyolojisi günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik, nöroanatomik, nöroendokrin, immünolojik, nörokimyasal gibi pek çok faktörün etiyolojide yer alabildiği düşünülmektedir. Son yıllarda en güncel araştırmalar arasında yer alarak OKB konusundaki çalışmaların odak noktası haline gelen sinir sistemi ile immün sistem arasındaki ilişki, OKB patofizyolojisinde immün sistemin de etkili olduğunu düşündüren çalışmaların önünü açmıştır. İmmünite ve OKB arasındaki ilişkinin aydınlatılmaya çalışılması ise streptokok enfeksiyonlarıyla ilişkili olan pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozuklukların (PANDAS) tanımlanmasıyla beraber başlamıştır. 1998’de “PANDAS” olarak literatürde yer eden tabloyu 2012’de kriterlerinde herhangi bir etiyolojik etken belirtilmeyen pediatrik akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendrom (PANS) izlemiştir. Dramatik, ani obsesif-kompulsif

semptomlarla başlangıç gösteren PANS'ta immünoterapi, antibiyoterapi gibi tedavi yöntemleri ile obsesif-kompulsif belirtilerde ve klinik tabloda iyileşme gözlenmektedir (Swedo vd., 2012; Swedo vd., 1998). Obsesif kompulsif belirtilerin etiyolojisinde immünolojik farklılıkların varlığı hipotezi, inflamasyonun arttığı hastalıklarda OKB prevalansının sıklığı ele alındığında daha da anlam arz etmiştir (Alsheikh & Alsheikh, 2021; Mataix-Cols vd., 2018; Perez-Vigil vd., 2016). Yapılan birçok çalışmada OKB hastalarında proinflamatuvar belirteçlerin yükseldiği ortaya koyulmuştur (Fluitman vd., 2010; Westwell-Roper vd., 2022). İnflamasyonla olan ilişkisi yönünde araştırmaların artırılmasının ilaç tedavilerinin güçlendirilmesine olanak sağlayabileceği belirtilmiştir (M. L. Murphy & Pichichero, 2002; Teixeira vd., 2014).

Nöroinflamasyon, asıl olarak mikroglialar aracılığıyla gerçekleşmekte olup nöral dokunun inflamasyonunu sınırlandırmayı; hücrel artıkları, hatalı katlanan proteinleri ve patojenleri elimine etmeyi amaçlar. (Masgrau vd., 2017). Mikroglialın aktif formunun genel olarak iki farklı pozisyonda bulunabileceği kabul edilmektedir. M1 mikroglial aktivasyon olarak tanımlanan klasik aktivasyon, serbest oksijen radikal çeşitleri ve inflamatuvar sitokinlerin üretimi ile karakterizedir (Colton, 2009). M1'in aktivasyonu, genellikle patojen veya doku hasarının sınırlandırılmasının ardından düşürülür; eğer inflamasyon düzensiz veyahut kronik paternde olursa doku yıkımı oluşabilir (Perry & Teeling, 2013). Yeterli olmayan M2 yanıtı da inflamasyonun onarıcı mekanizmasında başarısızlığa yol açabilir. M2 mikroglia yanıtındaki yetersizlik ayrıca, M2 mikroglialardan salınan beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) ve benzeri nöroproteksiyon belirteçlerinin düzeylerinde azalmayı da beraberinde getirir (Cherry vd., 2014).

İnflamatuvar ve immün yanıtların regülasyonunda önemli rol alan galektinler,  $\beta$ -galaktosid bağlayıcı lektin grubunda yer alırlar (Chen vd., 2014). Galectin-1, galektin ailesinin bir üyesi olup MSS'de mikroglia inhibisyonu aracılığıyla nöral proteksiyona katkı sağlar ve NF- $\kappa$ B sinyal yolunu düzenleyerek M2 mikroglial fenotipine dönüşümü sağlar (Starossom vd., 2012). MSS hasarının ardından mikroglia proliferasyonunun ve aktivasyonunun önemli indükleyicilerinden biri olduğu gösterilen galectin-3'ün, mikroglialdaki TLR-2 reseptör etkileşimiyle nöroinflamasyon başlangıcında rol aldığı belirtilmektedir (Kajitani vd., 2014). Reaktif mikroglialardan salınan galectin-3'ün ayrıca TLR-4 ile de etkileşerek çevredeki diğer immün sistem hücrelerinin parakrin yolla aktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir (Burguillos vd., 2015). Psikiyatrik bozukluklarla

galektinlerin ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Kajitani ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, kontrollere oranla şizofreni grubunda galectin-3 seviyelerinin istatistiksel anlamlı Şekilde arttığı saptanmıştır (Kajitani vd., 2017). Galektinlerin şizofreniyle bağlantısalılığını araştıran bir başka araştırmada ise, şizofrenili bireyler, şizofrenili bireylerin sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontroller arasında galectin düzeyleri karşılaştırılmış; galectin-1 değerleri hem hastalar hem de kontrollerle kıyaslandığında, sağlıklı kardeşlerde anlamlı daha yüksek bulunmuştur (Yuksel vd., 2020). DEHB fare modelinde yapılan bir çalışmada galectin-3 düzeylerinin DEHB'li farelerde daha düşük olduğu bildirilmiştir (L. Wu vd., 2010). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna göre galectin-3 düzeyi yüksek bulunmuştur (Isik vd., 2020). Kronik stresle beraber depresif örüntüler gözlenen ratlarda serum galectin-1 seviyeleri yüksek saptanmış olup, biyolojik strese cevap olarak hem periferik dokular hem de santral sinir sisteminde galectin-1 seviyelerinin arttığı n görülmüştür (Iwamoto vd., 2010). Bildiğimiz kadarıyla literatürde obsesif kompulsif bozukluğu olan çocuklarda galectin düzeylerini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

NGAL (lipocalin-2, LCN-2); proinflamatuvar bir molekül olarak nötrofillerin geç granüllerinde keşfedilmiştir (Borregaard vd., 1993; S. Y. Xu vd., 1994). MSS'de TNF- $\alpha$  uyarımının ardından nöronlarda, mikroglialarda ve astrositlerde NGAL salınabildiği bildirilmiştir. Salınan NGAL; Tümör nekrozis faktör reseptör 2 aracılı nroproteksiyonu inhibe etmektedir (Z. L. Wu et vd., 2006). Ratlarda yapılan bir çalışmada iskemik ve travmatik beyin hasarıyla ilişkili olarak NGAL'in nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu azalttığı ve nöroinflamasyonu ise arttırdığı bildirilmiştir (Kim et vd., 2023). LCN-2 nakavt yabancı farelerin inflamasyona yanıtlarını değerlendirilen bir çalışmada inflamatuvar hastalıklarla beraber görülen depresif belirtilere NGAL'nin eşlik ettiğine dair bulgulara saptanmıştır (Vichaya vd., 2019). Benzer sonuçlar insanlarda yapılan çalışmalarda da gözlenmiştir (Naude vd., 2014). Bir alışmada NGAL düzeyi erişkin OKB'li hastalarda ölçülmüş olup hasta grubunda yüksek saptanmış, semptom Şiddetiyle ise ilişki bulunamamıştır (Raposo-Lima vd., 2021). Bildiğimiz kadarıyla literatürde obsesif kompulsif bozukluğu olan ocuklarda NGAL düzeyini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Nörotrofik faktörlerden biri olan GDNF, nöral hücrelerin farklılaşmasında, proliferasyonunda ve göçünde rol alır (Airaksinen & Saarma, 2002). Bazı araştırmalar, MSS'de meydana gelen inflamasyon ve benzeri bir takım patolojik durumlarda GDNF

ekspresyonunun mikroglialar ve astrositlerde arttığını bulmuştur (Bresjanac & Antauer, 2000; P. E. Hughes vd., 1999). GDNF ve reseptörlerinin orta beyindeki dopaminerjik nöronlara pozitif etkileri saptanmış olup, çoğu Parkinson tedavisinde olmak üzere GDNF reseptörlerinin beyin birçok bölgesinde olduğunun idrakıyla beraber psikiyatri alanında da araştırmaların önünü açmıştır (Drinkut vd., 2016; Ibanez & Andressoo, 2017). Yapılan bir çalışmada GDNF'nin iki gen varyantının insanlarda anksiyete ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Kotyuk vd., 2013). Serum GDNF düzeylerinin depresyonlu bireylerde azaldığını bildiren çalışmalar ağırlıktadır (Diniz vd., 2012; Tseng vd., 2013). Fluoksetin tedavisi ile GDNF proteinin hipokampusta arttığı Ubhi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bildirilmiştir (Ubhi vd., 2012). Bir kohort çalışmasında DEHB hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum GDNF düzeylerinin arttığı saptanmıştır (Shim vd., 2015). Şizofrenide hastalık süresi arttıkça GDNF düzeylerinin azaldığı bir çalışmada bildirilmiştir (Tunca vd., 2015). Bir çalışmada, antipsikotik tedavi sonrası GDNF düzeylerinin arttığı saptanmıştır (Xiao vd., 2016). Bir çalışmada, bipolar duygudurum bozukluğuna (BPB) sahip bireylerde manik atak döneminde önemli derecede artan serum GDNF seviyeleri saptanmıştır. Obsesif kompulsif bozukluğu olan bireylerde serum GDNF düzeyleriyle antidepressan tedavisi arasında pozitif korelasyon yine aynı çalışmada bildirilmiştir (Tunca vd., 2015). OKB'li bireyler ve sağlıklı kontroller kıyaslandığında plazma GDNF seviyelerinde anlamlı fark saptanmadığı Fontanelle ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Fontanelle vd., 2012). Başka bir çalışmada ise kontrollerle karşılaştırıldığında OKB'li bireylerde yükselen GDNF seviyeleri saptanmıştır (Pedrotti Moreira vd., 2018). OKB'li çocuklarda nöroinflamasyonla bir nöroproteksiyon belirteci olan GDNF ilişkisini araştıran bir çalışma bildiğimiz kadarıyla literatürde bulunmamaktadır.

Bu projede 7-18 yaş arası 40 obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanısı olan bireyle 40 kontrol grubunun galectin-1, galectin-3, NGAL (Lipocalin-2, LCN-2) ve GDNF düzeyleri açısından serumda bakılarak karşılaştırılması amaçlanmıştır. Literatürde OKB'de serum galectin-1 ve galectin-3 düzeyini araştıran, NGAL ve GDNF düzeylerini ise obsesif kompulsif bozukluğu bulunan çocuk hasta grubunda araştıran çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK

#### 2.1.1 Tanım ve Tanı Kriterleri

DSM-5'te OKB, "Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar" grubunda yer edinmiş ve tanı kriterleri aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur (American Psychiatric Association, 2013):

A. Zorlantıların (kompulsiyonların), takıntıların (obsesyonların) veya her ikisinin beraber var olması:

Takıntılar (obsesyonlar), (1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Zaman zaman zorla ve istemsiz oluyor gibi duyumlanan, çoğu bireyde belirgin bir huzursuzluğa ya da kaygıya sebep olan, sürekli ve yineleyici düşünceler, dürtüler veya imgeler.

2. Birey, bu düşüncelere, itkilere veya imgelere aldırılmamaya veya bunları suprese etmeye çabalar ya da bunları bir başka düşünce ya da eylemle nötralize etme (bir zorlantıyı gerçekleştirerek) davranışlarını gösterir.

Zorlantılar (kompulsiyonlar) (1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Bireyin takıntısına tepki şeklinde veya katı biçimde uyulması gerekli kurallara göre gerçekleştirmeye zorlanmış gibi hissettiği tekrarlayıcı fiiller (örn. el yıkama, denetleyip durma, düzenleme) veya zihinsel eylemler (örn. Sayı sayma, dini anlamları olan sözler söyleme, sessiz şekilde sözcükleri tekrarlama).

2. Bu fiiller ya da zihinsel eylemler, hissedilen sıkıntıdan veya kaygıdan korunma veya bunları azaltma veya korku hissedilen bir olay veya durumdan kaçınma nedeniyle yapılır; fakat bu fiiller ya da zihinsel eylemler, nötralize edilebileceği veya korunulacağı tasarlanan tablolarla gerçekçi şekilde ilişkili değildir veya açıkça aşırı bir düzeydedir.

Not: Küçük çocuklar sözü edilen fiillerin veya zihinsel eylemlerin amaçlarını-sebeplerini dile getiremeyebilirler.

B. Takıntılar ya da zorlantılar bireyin vaktini alır (örneğin bir gün içinde 1 saatten fazla zamanını alır) veya klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya veya işle ilgili alanlarda ya da toplumsal alanlarda veya diğer önem arz eden işlevsellik alanlarında belirgin kötüleşmeye sebep olur.

C. Takıntı-zorlantı semptomları, bir maddenin (kötüye kullanma potansiyeli olan bir madde, bir ilaç) veya başka bir sağlık durumunun fizyolojisiyle ilgili durumlara bağlanamaz.

D. Bu bozukluk bir başka ruhsal bozukluğun semptomlarıyla açıklanamaz (örnek olarak aşırı endişe durumu gözlenen yaygın kaygı bozukluğu; dış görüntüsüyle alakalı aşırı uğraşı gözlenen beden algısı bozukluğu; sahip olduğu eşyaları elden çıkartmakta veya onlarla ilişkisini sonlandırmakta güçlük çekmeyle kendini gösteren istifleme bozukluğu, saçını yolma gözlenen trikotillomani; deri yolma davranışı gözlenen deri yolma bozukluğu; basmakalıp davranışlar gözlenen basmakalıp davranış bozukluğu; törensel yeme davranışı gözlenen yeme bozuklukları; maddeleri ve kumarı sürekli düşünme gözlenen madde ile ilişkili bağımlılık bozuklukları; bir hastalığın olduğunu düşünmeyle kendini gösteren hastalık kaygısı bozukluğu; cinsel dürtüler veya düşlemler gözlenen cinsel sapkınlık bozuklukları; benzer dürtüler gözlenen yıkıcı bozukluklar, dürtü denetimi ve davranım bozuklukları; suçlulukla ilişkili zihinsel uğraşlar gözlenen majör depresif bozukluk; düşünce girişmesi ya da sanrısız uğraşlar gözlenen şizofreni kapsamında ve psikoza giden diğer bozukluklar; yinelemeli davranış örüntüleri gözlenen otizm spektrum bozukluğu gibi).

Varsa belirtiniz:

- *İçgörüsü iyi veya oldukça iyi:* Birey, obsesif-kompulsif bozukluk inanışlarının büyük ihtimalle ya da kesinlikle yanlış olduğunu ya da belki doğru belki de yanlış olduklarının farkındadır.

- *İçgörüsü kötü:* Birey, obsesif-kompulsif bozukluk inanışlarının muhtemel olarak doğru olduğunu düşünür.

- *İçgörüsü yok/sanrısız inanışlar:* Birey, obsesif-kompulsif bozukluk inanışlarının gerçekliğine kesin olarak inanmaktadır.

Varsa belirtiniz:

- *Tikle ilişkili*: Bireyin o sırada veya geçmişte bir tik bozukluğu anamnezi vardır.

### 2.1.2. OKB Tarihçe

İnsanlık tarihinde kompulsif davranışlarla veya obsesyonlarla sıklıkla karşılaşılması oldukça doğal bir durumdur. Çok eski mistik yazıtlarda ve eserlerde dahi takıntılı davranışlara denk gelinmektedir. Bir Shakespeare eseri olan Macbeth'te Lady Macbeth'in el yıkama şeklindeki 5 kompulsif eylemi bulunmaktadır. 20. yüzyılda ise bir Fransız doktor olan Pierre Janet; "psikastenî" adını uygun gördüğü başlıkta fobi-obsesyon-kompulsiyon tablolarını toplamıştır. Obsesyon ve kompulsiyonları fobi davranışlarından ayıran Sigmund Freud ise bu belirtilerin farklı mekanizmalarla oluştuğunu öne sürmüştür.

DSM-I'de ilk kez söz edilen obsesyon ve kompulsiyonlar (American Psychiatric Associations, 1952); hezeyan, ruminasyon ve diğer zihinsel meşguliyetlerden ilk kez DSM-III'te ayrılmıştır (American Psychiatric Associations, 1980). Çalışmalardan edinilen bulgular biriktikçe, kavramsal tanımlamalar DSM'de daha çok ayrıntılandırılmıştır. 1989'a gelindiğinde, Goodman ve arkadaşları tarafından oluşturulan Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ), spesifik ve standart bir araç olarak semptomların şiddetini ölçmek için tasarlanmıştır. Ölçeğin dışında 8 temel obsesyon ve 7 temel kompulsiyon temasıyla 'Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği-Belirti Listesi (YBOKÖ-BL) meydana getirilmiştir (Goodman vd., 1989). YBOKÖ belirti şiddetini saptamada ve izlemde klinisyenlere kolaylık sağlasa da 1990'lara değin içerik ve biçim açısından homojen subgrupların tanımlanması sorunu sürmüştür. Bu amaçla faktör analizi metotları kullanılmış; hem alt tipleri tanımlamak, hem de bu alt tiplerin komorbid durumlar ile ilişkisini ortaya çıkarmak amacıyla 107 hastalık örneklem grubu oluşturulmuştur (Baer, 1994). Belirtilere yönelik boyutsal yaklaşımın nörobiyolojik, genetik incelemeler ve eş tanı, tedaviye cevap çalışmaları ile değerlendirilebileceği gösterilmiştir (Leckman vd., 2009; Leckman vd., 2007; Mataix-Cols vd., 2007). OKB semptom boyutlarını tanımlayan araştırmalarda rapor edilen faktör sayısı üç ile altı arasında değişmektedir (Pinto vd., 2008). Beş bin OKB hastasını ele alan 21 çalışmanın meta-analizi dört faktör boyutlu çözümlemesini meydana getirmiştir (Bloch vd., 2008). Biriken literatür ile desteklenen boyutsal yaklaşım, değerlendirme araçları gereksinimini ortaya çıkarmıştır. Boyutsal Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (BYBOKÖ), obsesyon ve kompulsiyon belirtilerinin boyutsallığını

kapsayabilecek bir değerlendirme aracı olarak bu gereksinime yönelik olarak oluşturulmuştur (Rosario-Campos vd., 2006). OKB'li hem yetişkin, hem de çocuklarda her bir semptom grubunun düzeyinin değerlendirilmesi BYBOKÖ ile mümkün olmuştur. 2013 yılında DSM V ile 'Anksiyete Bozuklukları' grubundan ayrılan OKB, 'Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar' tanı kategorisi oluşturularak bu gruba alınmıştır (American Psychiatric Association, 2013). OKB'nin anksiyete bozukluklarından ayrımını gösteren çalışmalar neticesinde bu düzenleme meydana gelmiştir (Phillips vd., 2010).

### 2.1.3. OKB Epidemiyolojisi

1980'lerden önce OKB'nin nadir rastlanan bir psikiyatrik bozukluk olduğuna inanılıyordu. Özellikle Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş çaplı toplum araştırmalarında, OKB'ye sanılandan daha çok rastlandığı ortaya konuldu. Yapılan çalışmalarda OKB'nin prevalansı %2.5-3 civarında bulunmasının yanısıra cinsiyet yönünden belirgin bir ayrım söz konusu olmadığı gösterilmiştir (Merikangas, 2005). Çeşitli kültürlerden ve kıtalardan yapılan araştırmalarda OKB prevalansının kültürel faktörlerle ilişkisiz olduğu belirtilmiştir (Scahill vd., 2003). OKB'nin çocuk popülasyonunda ya hiç olmayacağını ya da çok nadir bulunacağına ilişkin görüşler mevcut olmasına rağmen zamanla yapılan çalışmalar sonucu bu durumun olmadığı ve erişkin OKB hastalardan elde edilen raporlarda da görüldüğü gibi semptomların çocukluk döneminde başlayabileceği gösterilmiştir. Ergenlerde yapılan bir prevalans araştırmasında OKB'nin prevalansının %0.38 olduğu, subklinik vakalarına yaygınlığının %2.7 olduğu gösterilmiştir (Brynska & Wolanczyk, 2005). Ülkemizde 6-13 yaş arası çocuklarda olan psikiyatrik hastalıkların yaygınlığının araştırıldığı çok merkezli bir epidemiyoloji araştırmasında ise çocuklarda işlevselliği etkileyen OKB sıklığının %0.4, işlevselliği bozmayan OKB sıklığıysa %1.48 olarak saptanmıştır (Ercan vd., 2019). OKB belirtileri, çalışmalarda da gösterildiği üzere erken yaşlarda başlamaktadır. Çocukluk çağında başlayan OKB'nin erkek cinsiyeti olanlarda daha fazla olduğu (Albert vd., 2002; Fontenelle vd., 2003; Mancebo vd., 2008; Taylor, 2011), ailesel geçişe daha fazla sahip olduğu (Chabane vd., 2005; do Rosario-Campos vd., 2005; Nestadt vd., 2000) ve genetik etkilenmenin %45-65 civarında olduğu bildirilmiştir (van Grootheest vd., 2005). Pek çok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi çalışmalarda metodolojik farklılıklar olması ve psikiyatrik bozuklukların birbirleriyle komorbidite gösterebilmesi

sebebiyle OKB'nin sıklığının doğru olarak tespit edilebilmesinin oldukça güç olduğu görülmektedir.

#### 2.1.4. OKB Etiyoloji

OKB etiolojisinde pek çok etmen rol oynamakla beraber, günümüze dek bu konuda sayısız görüş ve araştırma ortaya çıkmıştır. Temel olarak OKB'nin meydana gelmesinde yapısal, davranışsal, nöroanatomik, nörokimyasal, kalıtsal ve immünolojik birçok faktörün beraber rol aldığı düşünülmektedir. Biyolojik araştırmalardan önce OKB'nin psikodinamik ve psikojenik faktörler sebebiyle oluştuğu fikri daha yaygın olarak kabul görürdü. Günümüzde ise nörobiyolojik kanıtların çoğalmasıyla beraber bu görüş daha arka planda kalmıştır fakat OKB'nin birçok etmeden oluşan karmaşık bir tablo olduğu görüşü devam etmiştir. Psikoanalitik kuramda Freud'un görüşü, obsesyonlar ve kompulsiyonların “çocukluk döneminde yaşanmış olan cinsel travmaların bir sonucu olarak ebeveynlere yönelik düşmanca olan impulsiyonlarla baş etme” amacıyla ortaya çıktığıdır. Ayrıca ödipal karmaşalardan meydana gelen kaygının OKB dinamiğinde ana etmen olduğu savunulur. Bastırılan düşüncelerin yüzeye çıkmaması için OKB'li bireyin ego düzeni izolasyon, yap-boz, yer değiştirme ve karşıt tepki kurma gibi savunma düzeneklerini sık sık kullanmaktadır (Bayraktar, 1997a).

Davranışçı yaklaşım açısından irdelendiğinde, saplantılar ve fobiler klasik ve edimsel koşullanmayı beraber içeren 2 aşamadan oluşan bir modelle gösterilmiştir. Bu modelde, kişide kaygı organizasyonunun oluşmasında, klasik koşullanma ile korku nesnesi kazanılıp edimsel koşullanma süreçleriyle ise devam ettirilmektedir. Yansız düşünce ve nesnelere anksiyete ve bireyde stres yaratan uyaranlar ile şartlanmasıyla obsesyonlar meydana gelebilmektedir. İkinci aşamada ise anksiyete uyandıran obsesif düşünceler, anksiyeteyi yok etmek amacıyla kompulsif eylemi aktifleştirir ve anksiyetenin azalması bu eylemler için pozitif bir pekiştiricidir (Salkovskis, 1996).

Bilişsel Davranışçı Kuram'da ise obsesyonların patolojisinde istemsiz ve benliği zorlayıcı itkiler, düşünceler ve dürtülerin başlangıç aşamasında yer aldığı belirtilir. Belirli bir tetikleyici faktörle benliğe yabancı olan bu zorlayıcı düşünceler harekete geçer. Bu sürecin nasıl işlemlendirildiğiyle alakalı olarak bu tür zorlayıcı düşünceler obsesyon halini

alır (Rachman & de Silva, 1978). Zorlayıcı düşüncelerin kusurlu değerlendirilmesi ve olumsuz neticelerinin yansız şekle getirilmesiyle istemsiz zorlayıcı düşüncelerin takıntıya dönüşümünde kritik bir rol edinebilmektedir. Obsesif düşünceler, bilişsel anlamda kusurlu analiz edildiğindeyse artan anksiyeteyele bağdaştırılır ve sorumluluktan kaçmak için çeşitli davranışlarla nötrleştirme yanıtları başlatılmaktadır (R Tükel, 2017). Bilişsel davranışçı görüşe yaygın olarak inanılmasına rağmen literatürde bu görüşü çocuk ve ergenlerde ele alan sistematik çalışmalar kısıtlıdır.

OKB’de serotonin, glutamat ve dopamin, üzerinde durulan nörokimyasal etmenlerdir. OKB’de selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanılmasının üzerine semptomların remisyonuyla beraber serotonerjik nöronal dizgenin önemi anlaşılmıştır. OKB üzerinde serotonerjik ajanlar oldukça etkili bulunurken nöradrenarjik antidepresanlarla benzer yanıt oranı elde edilememiştir (Dell’Osso vd., 2006; J Zohar, 2003). Patofizyolojiyi açıklamada, serotonerjik sistemde bir tür anormallik olarak postsinaptik 5-hidroksitriptamin reseptörlerinde hipersensitivite durumu öne sürülmüştür. Ayrıca, OKB’li bireylerin beyin omurilik sıvısı, serotonin ve serotoninin bir yıkım ürünü 5-hidroksi-indolasetik asit seviyeleri açısından araştırıldığında ve serotonin reseptör çalışmalarıyla serotonerjik genlere ilişkin yapılan çalışmalar sonucu elde edilen bulgular, serotonerjik sistemin etkisine dayanak oluşturmaktadır (Stein & Lochner, 2006). OKB’li bireylerde dopaminin rolünü göstermek amacıyla yapılan araştırmalarda tutarlı sonuçlar elde edilmemekle birlikte genel bakıldığında OKB belirtilerinde artan dopamin nörotransmisyonunun etkisi olabileceği belirtilmektedir (Denys vd., 2004). OKB’de üzerinde durulan bir nörotransmitter de glutamat olup yapılan bir deneysel araştırmada ön beyinde artan glutamat iletilisinin obsesyonlar ve tiklerle ilintili olabileceği gösterilmiştir (McGrath vd., 2000).

Kalıtımın psikiyatrik bozukluklarda önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Yapılan ikiz çalışmaları sonucu OKB’de de kalıtımın önemli rol aldığı gösterilmiştir. Obsesif kompulsif semptomların kalıtılma oranının orta derece olduğu ve genetik faktörlerin %27-47 oranında yer aldığı erişkinlerle yapılan ikiz çalışmalarında saptanmış ve kalan %53-73’lük oran çevresel faktörlerle açıklanmıştır (Pauls vd., 2014). Aile içinde en az 2’si çocukluk başlangıçlı OKB olgusunun yer aldığı 33 aileden 245 tane kişinin katıldığı bir çalışmanın sonucunda ön plana çıkan kromozom bölgeleri 1p36, 2p14, 5q13, 6p25 ve 10p13 kromozom bölgeleri olup en güçlü kanıt gösterilen bölge 1p36.33-p36.32. kromozom bölgesidir (Shugart vd., 2006). OKB için pek çok aday gen çalışması yayınlanmıştır. OKB’nin,

serotonin sisteminde yer alan iki gen 5-HTR2A ve 5-HTTLPR'deki polimorfizmlerin yanısıra erkeklerde MAO-A ve COMT genlerindeki varyasyonlarla ilişkili olduğu bir meta-analiz çalışmasında bulunmuştur. Dopaminerjik sistemle ilişkili DRD3 ile DAT1 ve glutamaterjik sistemle ilişkili bir gen olan SLC1A1 geninde istatistiksel olarak önemi bulunmayan polimorfizmler saptanmıştır (Mathews vd., 2012). Kısaca OKB'de genetik faktörlerin kısmen yeri olmasının yanı sıra epigenetik etkileri olan çevresel faktörlerin de OKB gelişiminde rol aldığı görülmektedir.

OKB'li bireylerde ayrıca bir takım nöroanatomik farklılıklar tespit edilmiştir. Orbitofrontal korteks, bazal gangliyonlar, anterior singulat korteks ve talamusta yapılan beyin görüntüleme çalışmaları sonucu bazı anormallikler saptanmış olup OKB halkası (kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK)) denilen model ortaya çıkmıştır (Taner, 2019). İndirekt ve direkt yolağın yer aldığı bu modelde sağlıklı kişilerde uyarıcı etkisi olan direkt yolağın, indirekt yolağın engelleyici etkisi tarafından modüle olduğu belirtilmiştir. Sistemin aktivasyonu için gereken eşik noktanın düşmesiyle birlikte indirekt yolağın direkt yolağın üzerinde aşırı bir aktiviteye yol açtığı insan ve hayvan deneyleri sonucu ortaya çıkmıştır (Pauls vd., 2014). Obsesyonların meydana gelmesinde orbitofrontal korteks hiperaktivasyonunun da rol aldığı öne sürülmüştür (Saxena & Rauch, 2000). OKB'si olan erişkin ve pediatrik bireylerde yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında medial ve lateral orbitofrontal kortekste anormal derecede artmış aktivasyon varlığı saptanmıştır (Fitzgerald vd., 2011). Orbitofrontal korteks disfonksiyonunun OKB'li kişilerin hastalıktan etkilenmemiş akrabalarında da mevcut olduğu saptanmıştır (Chamberlain vd., 2008). Erişkin ve pediatrik OKB'li grupta yapılan bazı çalışmalarda bildirilen başka bir bulgu da bilateral kaudat çekirdeğin baş kısmının hiperaktivitesidir (Baxter vd., 1988; Menzies vd., 2008; Whiteside vd., 2004). OKB'li hastalarda, pariyetal loblar ve dorsolateral prefrontal korteks dahil olmak üzere beynin diğer bölgelerinde de fonksiyonel anormallikler gösterilmiştir (Nakao vd., 2009; S. E. Swedo vd., 1989). Kontrollerle kıyaslandığında, ilaçsız takip edilen pediatrik hasta grubunun talamus hacminin fazla, erişkin OKB'li bireylerin ise daha büyük pallidum ve daha küçük hipokampus hacimlerinin olduğu bir meta-analiz çalışmasında gösterilmiştir. OKB'deki bu nörogelişimsel farklılıkların önemi bu araştırmalarda vurgulanmış olmakla birlikte OKB'de nöroplastisite üzerine yapılan araştırmaların artmasının faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (Boedhoe vd., 2017).

### 2.1.5 Komorbidite

OKB'li çocuk ve ergen hastalara, yüksek oranda en az bir psikiyatrik bozukluk eşlik etmektedir. Büyük örneklemliler bir çalışmada, bir psikiyatrik bozukluğun %75 oranında OKB'ye eşlik ettiği ve tik bozuklukları ve major depresyonun psikiyatrik hastalıklar arasında OKB'ye en sık komorbid bulunabildiği gösterilmiştir (Rapoport & Shaw, 2015). Diğer yapılan araştırmalarda, OKB'li çocuk hastaların %39'unda ve ergen hastaların %62'sinde hastalığın prognozu süresince depresyon semptomlarının da eş zamanlı görüldüğü belirtilmiştir. Anksiyete bozukluğu olan çocuk ve ergen hastalarda OKB komorbiditesinin %31 oranında olduğu görülmektedir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) varlığında çocuk ve ergenlerde OKB'nin görülme sıklığı daha yüksektir (D. Geller vd., 2000; D. A. Geller, 2006). OKB'ye dürtü kontrol bozuklukları arasındaysa en sık %12,8'lik oranla patolojik cilt yolma ve %10'luk oranla tırnak yeme bozuklukları eşlik etmektedir (Grant vd., 2010).

### 2.1.6 Ayrırcı Tanı

OKB, hezeyanların olmamasıyla şizofreniden ve ayrıca obsesif-kompulsif belirti veren psikotik hastalardan ayrılır. Obsesif düşünceler ve kompulsiyonlar ergenlik döneminde şizofrenik bozukluğu olan hastalarda gözlenebilir veya bu hastalarda şizofreni OKB'ye benzer bir şekilde başlayabilir. Şizofrenideki davranışlar genellikle garip ve stereotipik özellikte olup obsesyonları benlikle uyumludur. Bu hastalar künt duygulanım gösterir ve ayrıca anksiyeteleri nispeten daha azdır. Anksiyete, OKB'de belirgin olarak yoğundur. Şizofreni hastaları takıntı ve zorlantıların çok sıkıntı yaşattığını ya da yaşamını kısıtladığını düşünmez ve bunları önlemek için genellikle bir uğraşıda bulunmaz. TS'lu hastaların %90'ında ağır kompulsif belirtiler gözlenir ve yaklaşık üçte ikisine yanlış olarak OKB tanısı konulur. OKB ile benzer özellik gösteren kumar, kompulsif aşırı yemek yeme, alkol ve madde bağımlılıkları ve piromani, kleptomani gibi dürtü kontrol bozukluklarında haz alma duygusu yaşanırken OKB'de rahatsızlık duygusu hakimdir (Öztürk, 1994). Depresif bozukluklara da bazen obsesif düşünceler eşlik ettiği gözlenirse de depresyona özgü vejetatif ve diğer semptomlar OKB 'de gözlenmez. Fakat dikkat gerektiren esas durum bu vakaların yaklaşık üçte ikisinde gözlenen OKB'ye eşlik eden depresyondur (Öztürk, 1994). Kompulsiyon ile obsesyonlar arasındaki bağı farklı olmasıyla OKB ve fobik bozukluk

birbirinden ayrılır. Fobide obsesyon gibi değerlendirilebilecek olan bir durumdan veya objeden takıntılı bir biçimde korkma, ayrıca korkulan durumdan veya objeden kaçınma tipiktir. Dismorfofobi, hipokondriazis, trikotillomani vakaları da OKB ile benzer özellikler taşıyabilir. Trikotillomanideki saç yolma davranışı, saçlı deride kel bölge oluşturacak kadar dirençli şekilde saçla uğraşma ve yolma davranışı biçimindedir. Hipokondriaziste de yine kişi aksi kanıtlanırsa bile bir hastalığa sahip olduğunu düşünür ve bu takıntısını bırakmaz (Öztürk, 1994). Obsesif kompulsif belirtiler ayrıca temporal lob epilepsisi, postensefalitik komplikasyonlar, atipik antipsikotikler başta olmakla birlikte bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak veya kafa travması sebebiyle ortaya çıkabilir (Öztürk, 1994).

### **2.1.7. OKB’de Gidiş ve Sonlanım**

OKB tedaviye yanıt verebilse de sıklıkla stresli yaşam olayları ile semptomlarda artış yaşanan, dalgalı seyir izleyen kronik bir bozukluktur (Pişgin, 2010). OKB’li çocukların yaklaşık yarısının 3,5 senenin sonunda tanı devamlılığını koruduğu, bunların 1/3’ünün döngüsel, 2/3’lük bölümününse kronik seyrettiği yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (Thomsen & Mikkelsen, 1993). Klomipramin tedavisi alan OKB’li 54 çocukla yürütülen bu takip çalışmasında ortalama 3,5 yılın ardından olguların %43’ünün halen tanı aldığı, %6’sının iyileştiği ve diğer olgularınsa eşik altı belirtilerinin mevcut olduğu bildirilmiştir (Thomsen & Mikkelsen, 1993). Erken başlangıç, dinsel ve cinsel obsesyonların olması, klomipramin tedavisinde beşinci haftaya gelindiğinde ciddi düzeyde OKB belirtilerinin devam etmesi, babada ya da annede eklen bir bozukluk anamnezi mevcudiyeti, hastada tik bozukluğu anamnezi, hastanın çocukluk çağındaki semptomlarının ağırlığı, iç görünümün yokluğu, başka psikiyatrik eştanıların mevcudiyeti, hastaneye yatış anamnezi olması ve şizotipal kişilik bozukluğunun mevcut olması kötü gidişat belirteçleri olarak bildirilmiştir. Komorbid depresyon, OKB’nin ciddi seviyede olması, yıkama kompulsiyonları ve farklı kompulsiyonların, cinsel obsesyonların varlığı olarak SSRI’lara direnç göstergeleri olarak kabul edilmiştir (Leonard vd., 1992).

### **2.1.8. OKB’nin Tedavisi**

Çocuk ve ergenlerde OKB tedavisinde temel olarak farmakoterapi, psikoterapi veya her ikisi kombine kullanılır. OKB'nin tedavisinde ilk tercih edilen tedavi seçeneği bilişsel-davranışçı terapi (BDT) olarak kabul edilmektedir. OKB'nin etkilerinden rahatsızlık yaşayan, obsesyonlarına dair farkındalığı yüksek ve bunlardan kurtulmaya çabalayan çocuk ve ergenler BDT seçeneği için iyi aday olabilirler. BDT'de sıklıkla kullanılan teknikler ise maruz bırakma-tepki önleme olduğu bilinmektedir. Maruz bırakmayla anksiyete hissettiği uyararla karşılaştırılan olgunun tekrarlayan uygulamalarla beraber anksiyetesinde düşme beklenir. Bu metotla bireyin kaçınma davranışlarına ve ritüellerine engel olması gerekir ve bu evrede tepkiyi önleme uygulaması yapılır. Hastadan anksiyete oluşturan durumlarla ilgili liste oluşturması ve en düşük seviyede anksiyete hissettiren uyarılarla başlanıp, git gide daha zor durumlara geçiş yapılır (Bayraktar, 1997b). OKB'li bireylerde BDT'nin etkili olduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında BDT'nin tek başına ya da SSGİ'yle kombine kullanılması SSGİ'nin yalnız kullanılmasına üstündür (Sanchez-Meca vd., 2014). SSGİ, BDT'den sonraki ilk seçenek olmakla beraber yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar gösterilmiştir. Farmakoterapi seçenekleri olarak; SSGI grubu içinden fluoksetin, fluvoksamin ve sertralin, trisiklik antidepresanlar grubu içinden yüksek serotonerjik etkinliğiyle klomipramin sıklıkla tercih edilen ajanlardır. SSGİ'lerin, antidepresan etkinliklerinden bağımsız olarak, obsesyonların tedavisindeki etkisinin daha uzun sürelerde ve daha yüksek dozlarda uygulanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tedaviye cevap için 12-16 hafta süre verilmesi gerektiği bildirilmekte ve tedaviye beklenen yanıt alınmadığında ise başka bir SSGİ'ye geçilmesi veya SSGİ+klomipramin kombinasyonunun tercihi önerilmektedir (Masi vd., 2009). Klomipramin daha ucuz ve bazı dirençli vakalarda daha etkin olması nedeniyle, yan etkilerine rağmen tercih edilebilir bir ajandır. Tedaviye dirençli olgularda sıklıkla yeğlenen güçlendirme ajanları antipsikotiklerdir. SSGI tedavisine cevapsız OKB olgularıyla yapılan bir çalışmada, atipik bir antipsikotikle güçlendirme kullanıldığında %58,1'inin tedaviye cevap verdiği gösterilmiştir (Masi vd., 2009). Antipsikotiklerle güçlendirmenin, komorbid hastalığı olan, standart tedavi seçeneklerine direnç gösteren ve içgörüsü zayıf olgularda özellikle faydalı olabileceği belirtilmektedir (McDougle vd., 2000).

## **2.2. MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ VE İNFLAMASYON**

### 2.2.1. Mikroglialar

Mikroglia hücreleri, MSS'ndeki glial hücrelerin yaklaşık %20'sini oluşturmak üzere daha çok bulunduğu yerler bazal gangliyonlar, gri cevher ve hipokampüstür. Temel görevleri doğal immüniteyi aktifleştirerek inflamatuvar cevabı sağlamaktır. İnflamasyon durumu yokken mikroglialar down regülasyonda veya istirahat halindeyken inflamatuvar durumlarda mikroglialar aktive olurlar. Aktive mikroglialar, çeşitli reseptörlerin sentezini indüklerken proinflamatuvar sitokinlerin de salıverilmesini belirgin bir şekilde arttırırlar (Gimsa vd., 2013; Meyer, 2011). TLR-2, -4 ve -9'un mikroglial ekspresyonu, mikrogliaların aktivasyonu ve nörotoksikasyon ile ilişkilendirilmiştir ve nöropatolojide edindikleri rollerini vurgulamaktadır (Lehnardt, 2010). Mikroglialının aktif formunun genel olarak iki farklı pozisyonda bulunabileceği kabul edilmektedir. M1 mikroglial aktivasyon olarak tanımlanan klasik aktivasyon, reaktif oksijen çeşitlerinin ve inflamatuvar sitokinlerin üretimi ile karakterizedir (Colton, 2009). M1 aktivasyonu genellikle patojen veya doku hasarı sınırlandırıldıktan sonra azaltılır; bazen uzun süren, kronik veya düzensiz inflamasyon doku yıkımına sebep olabilir (Perry & Teeling, 2013). Başarılı olmayan M2 yanıtı da inflamasyonun onarıcı yanıtında yetersizlik yaratabilir. M2 mikroglia yanıtındaki yetersizlik, inflamasyonu kontroldeki başarısızlık dışında, M2 mikroglialardan salınan beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) gibi nöroproteksiyon belirteçlerinin düzeylerinde azalma anlamına da gelir (Cherry vd., 2014). Anormal mikroglia aktivitesi Alzheimer ve Parkinson gibi nörolojik bozukluklarda izlenen semptomlarla ilişkili olabilir (Tejera & Heneka, 2016; Joe vd., 2018). Ayrıca kronik stres yaşanması halinde anormal mikroglia aktivitesi depresyon ve/veya anksiyete bozukluklarıyla ilişkili olabilir (Z. Li vd., 2014; Ramirez vd., 2017; Stein vd., 2017; McKim vd., 2018; Y. L. Wang vd., 2018).

### 2.2.2. Nöroinflamasyon

MSS'nin farmakolojik ve immünolojik yönden ayrıcalıklı bir bölge olduğu düşünülmektedir. KBB (kan beyin bariyeri), sistemik dolaşımdan MSS'ye bağışıklık hücrelerinin ve mediyatörlerin intikalini sınırlandırarak bu ayrıcalıkta rol oynamaktadır (Muldoon vd., 2013). Son veriler MSS'deki meningeal alanda lenfatik drenaj sistemi

bulunduğunu ve immün hücreleri, büyük molekülleri derindeki boyun lenf nodlarına drene ettiğini göstermektedir (Louveau vd., 2015). KBB ayrıca sitokinlerin geçişine izin verme yoluyla da periferik dolaşım ve MSS arasındaki etkileşime imkan oluşturmaktadır (Louveau vd., 2015). İmmün hücrelerin benzer şekilde sağlıklı MSS’de tespiti yine MSS’nin immünolojik yönden ayrıcalıklı olduğunu gündeme getirmiştir (Gimsa vd., 2013).

KBB bulunmayan alanlardan direkt geçiş, aktif transportla KBB bulunan alanlardan geçiş, aktive monosit/makrofaj, T-lenfositler vb. birtakım periferik immün sistem elemanlarının MSS’ye giriş izniyle beraber inflamatuvar sitokinleri salıvermesi, perivasküler makrofajlar ve endotelyal hücreler gibi KBB elemanlarının uyarılıp inflamatuvar sitokinleri salgılamasıyla periferik sitokinlerin MSS’ye transportu mümkün olmaktadır (Felger & Lotrich, 2013). Mikroglialar M1 ve M2 formlarına inflamatuvar sitokinlerin tetiklemesiyle dönüşürler ve reaktif nitrojen ve oksijen ürünleri, kemokin ve sitokin üretimine sebebiyet vererek halihazırdaki inflamasyonun etkisini büyütürler. Bu değişiklikler yoluyla astrogliozis tetiklenir ve bir enzim olan glial indolamin 2,3 dioksijenazla nörotoksik özellikli kynurenine metabolitleri ve ayrıca quinolinic asit açığa çıkar (Felger & Lotrich, 2013; Maletic & Raison, 2009; A. H. Miller vd., 2009; Savitz vd., 2013). Astrositlerdeki bu değişimle nöroproteksiyon azalır, ayrıca inflamatuvar sitokinlerle glutamat düzeyinde artış gerçekleşir. Artan glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri yoluyla beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) sentezi supresyonu ve proapoptotik kaskat indüklenmesi gerçekleşir (Maletic & Raison, 2014). Proinflamatuvar sitokin düzeylerinde gerçekleşen bu artış, dopamin ve serotonin taşıyıcı proteinlerinin indüklenmiş ekspresyonuna ve kusurlu monoamin sinyal iletimine neden olur (Felger & Lotrich, 2013; Felger & Miller, 2012). Yapılan çalışmalarda sistemik inflamasyon durumunda beynin bazı alanlarının aktivitesinde değişiklik olduğu bildirilmiştir (Inagaki vd., 2012). Özetle, MSS'nin inflamatuvar olaylardan etkilendiği; bazı tıbbi hastalıkların ve psikiyatrik hastalıkların birlikte görüldüğü tablolarda inflamasyonun ortak bir yolak olabileceği düşünülebilir (Eaton vd., 2010).

### **2.3. PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR VE İNFLAMASYON**

Son yıllarda inflamasyonun psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi önem kazanmıştır. İnflamatuvar sitokin enjekte edilen hayvan modellerinde “hastalık davranışı” olarak ifade edilen oral alımda azalma, azalmış lokomotor aktivite, sosyal içe çekilme gibi belirtiler gözlenmiştir (Dantzer vd., 2008). İnflamatuvar mekanizmanın altında yatan bir etken olarak HPA aksındaki aktivasyon artışı gösterilmiştir. İnflamasyon ya da stres durumunda artan TNF alfa ve IL-6, “kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)”, “adrenokortikotropik hormon (ACTH)” ve kortizol salınımında artışa yol açarak aksta düzensizliğe neden olur. Nöropsikiyatrik hastalığa sahip olan kişilerde ve bu bireylerin hastalıktan etkilenmemiş akrabalarında otoimmün-inflamatuvar hastalıkların nispeten daha sık görüldüğü bilinmektedir. Şizofreni, duygudurum bozuklukları, OKB gibi bozukluklarda MSS’nin yanısıra serumda da artan sitokin seviyeleri tespit edilmiştir (Najjar vd., 2013).

### **2.3.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İnflamasyon**

İnflamatuvar sitokinlerin, dopaminerjik, serotoninerjik ve glutamaterjik nörotransmisyon yolları dahil olmak üzere beyinde pek çok alanı etkilediği ve inflamatuvar durumların nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu bilinmektedir (Dunn vd., 1999; A. H. Miller vd., 2013; Schaefer vd., 2003). Son çalışmalar, inflamatuvar süreçler yaşayan hastalarda OKB komorbiditesinin görüldüğünü bildirmektedir. Çocuklarda, Streptococcus pyogenes (A grubu beta-hemolitik streptokok; AGBHS) enfeksiyonları; immün sistem reaksiyonları, romatizmal ateş, Sydenham koresi gibi nörolojik semptomlar ve psikiyatrik bozukluklarla (tik bozukluğu, OKB gibi) ilişkilendirilmiştir (Marazziti vd., 2018). ARA (akut romatizmal ateş) atakları esnasında obsesif kompulsif belirtiler meydana gelmektedir (T. K. Murphy vd., 2006). OKB’li bireylerde yapılan çalışmalarda azalmış periferik T-hücre seviyeleri ve yükselmiş anti-bazal ganglion antikoru semptom şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (Konuk vd., 2007; Nicholson vd., 2012; Sayyah vd., 2011). Periferik dolaşımdaki sitokinlerle OKB tanısı arasındaki potansiyel korelasyon yapılan çalışmalar sonucu gösterilmiştir (Marazziti vd., 2018). Bir sistematik çalışmada, OKB’li bireylerde proinflamatuvar sitokinler incelenmiş ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ )’nın yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir (Cosco vd., 2019). Ek olarak, tedavi almayan OKB’li bireylerde, tedavi alan akranlarına göre inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek düzeylerde

olduğu gösterilmiştir (Paydary vd., 2016). İnflamatuvar değişikliklerin mevcutiyeti hem yetişkin OKB'li bireyler hem de çocuk OKB'lerde gösterilmiştir. Ayrıca, sitokinler, interlökinler ve monositler gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin üretim yolaklarında da anormallikler tespit edilmiştir (Attwells vd., 2017). Bir çalışma, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların OKB'li çocuk hastaların psikoaktif tedavisine eklenmesinin belirtileri iyileştirebileceğini göstermiştir (Spartz vd., 2017).

OKB hastalarında nöroinflamatuvar süreçlerin varlığı bazı çalışmalarda vurgulanmıştır (Attwells vd., 2017; Bhattacharyya vd., 2009). OKB'li yetişkin hastaların ve idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan zihinsel açıdan sağlıklı kontrol grubu bireylerin BOS'nu karşılaştıran bir çalışmada OKB grubunun BOS'nda daha fazla protein tespit edilmiş olup ayrıca OKB grubundaki bazı bireylerin BOS'nda pleositoz, oligoklonal bantlar ve artmış IgG indeksi gibi inflamatuvar belirteçlerin varlığı kaydedilmiştir (Pankratz vd., 2023).

Farklı beyin bölgelerinde bir tür mikroglial aktivasyon indeksi olan translokator protein (TSPO) yoğunluğunun ölçüldüğü bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla OKB'li yetişkin hastalarda TSPO yoğunluğunun, orbitofrontal korteks, dorsal kaudat, ventral striatum, talamus, anterior singulat korteks ve dorsal putamen dahil beyin çeşitli alanlarında önemli seviyede arttığını bulmuşlardır (Attwells vd., 2017). Bu bulgunun yanı sıra orbitofrontal korteks ve dorsal kaudattaki TSPO yoğunluğu kompulsyonlarla ilişkili sıklıkla pozitif korelasyon göstermiştir (Attwells vd., 2017).

Serumu ve BOS'u incelenen 23 OKB hastasının, 23 sağlıklı bireyinkine kıyasla BOS otoantikorlarının bazal gangliyon ve talamus dokularına daha fazla bağlandığı gözlemlenmiştir (Bhattacharyya vd., 2009). Nörolojik veya otoimmün komorbiditesi bulunmayan OKB'li 844 çocuk ve yetişkini içeren yedi vaka kontrol çalışmasınının gözden geçirildiği bir meta-analizde OKB ve anti bazal ganglion antikör seropozitifliği arasında önemli bir korelasyon olduğunu ortaya konulmuş ve bu korelasyon sadece pediatrik hastalar dikkate alındığında daha da yüksek saptanmıştır (Pearlman vd, 2014).

## 2.4. GALEKTİNLER

İnflamatuvar ve immün yanıtın regülasyonunda önemli rol alan galektinler,  $\beta$ -galaktosit bağlayıcı lektin grubunda yer alırlar. CRD olarak adlandırılan büyük ölçüde korunmuş karbonhidrat tanıma bölgeleri içerirler (Barondes vd., 1994; R. Y. Yang vd., 2008). Galektinler hücre yüzeyinde, hücre çekirdeğinde, sitoplazmada bulunabildikleri gibi ekstraselüler alanda da bulunabilirler. Hem sitoplazmayla veya çekirdekle (hücre içi yollar) etkileşerek hem de lektin-karbonhidrat bağlanmasıyla hücre zarıyla veya matrikste ilgili alanlara bağlanarak hücrelerde yanıt oluşturabilir (Elola vd., 2007; J. He & Baum, 2006).

Galektinler'in;

- Apoptozisin indüklenmesi veya inhibisyonu,
- Hücre göçünü indükleme,
- Hücre adezyonunun regülasyonu,
- Hücre büyümesinin regülasyonu
- Anjiyogenezis
- İnflamasyon
- Tümör oluşumu ve seyrini etkilemek gibi immünolojiyle ilgili olabilecek pek çok süreçte görevleri bulunur (Rabinovich vd., 2002; van den Brule vd., 2002).

Galektinlerin, aktif mikroglia/infiltratör makrofajlar ve astrositler tarafından, ayrıca KBB'ni oluşturan mikrovasküler endotel hücreleri tarafından da eksprese edildikleri gösterilmiştir (Parikh vd., 2015). Galektinler, MSS ve nöroinflamasyonun homeostazına katılan önemli modülatörlerdir. İnflamatuvar yanıtı kontrol altına alarak veya hasarlı MSS dokularını yeniden şekillendirerek MSS patofizyolojisine katkıda bulunurlar. Sağlıklı fizyolojik durumlarda galektinler, kök hücrelerin çoğalması, nöronal miyelinasyon ve nöronal hücrelerin içindeki apikal keseciklerin transport edilmesi gibi işlemlere katılarak MSS balansının sürdürülmesinde azımsanamayacak önemde rol oynarlar (Rabinovich vd., 2007). Multiple skleroz, Alzheimer, demans gibi nörolojik hastalıklarda inflamasyonla ilişkili nörodejenerasyonu modüle etmede önemli görev edindikleri bildirilmiştir (Chen vd., 2014). Galektinlerin son zamanlarda, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon bağlamında

psikiyatrik hastalıkların gelişimi ve seyrinde etkisinin olabileceği yönünde gittikçe yaygınlaşan bir inanış vardır. Psikiyatrik hastalarda galectin-1 ve galectin-3'le yapılan çalışmalar aşağıda ilgili bölümde anlatılmaktadır.

#### **2.4.1. Galectin-1**

Prototip galectin ailesinden olan galectin-1 LGALS1 geni tarafından kodlanır ve 135 aminoasit uzunluğundadır (Camby vd., 2006; Liao vd., 1994). Basit bir yapıya sahiptir ve genellikle dimer formunda yalnızca bir karbonhidrat tanıma alanı (CRD) bulunur (Tsai vd., 2019). Galectin-1, çok farklı tür dokularda ve hücre tiplerinde yaygın biçimde eksprese olur ve fonksiyonlarını hem hücrenin içinde, hem de hücrenin dışında gösterebilir (R. Y. Yang vd., 2008). Galectin-1'in hücre içi sinyal yollarında görevleri olduğu bildirilmiştir (Dhirapong vd., 2009). Hücre dışı galectin-1 tipik şekilde indirgenmiş durumda bulunur ve karbonhidrat tanıma alanları CRD aracılığıyla işlevini yürütür. Hücre dışındaki formu çapraz bağlı heterodimerler oluşturarak, hücre-hücre ile hücre-ekstraselüler matris arasındaki etkileşimleri kolaylaştırabilir (Rabinovich & Croci, 2012; Thijssen & Griffioen, 2014). Galectin-1'in hücre büyümesi ve migrasyonu, inflamasyon, anjiyogenez, nöronal hücre gelişimi, tümör gelişimi ve seyri, kaslarda farklılaşma, hücre adezyonu ve erken gebelikte immün tolerans gibi farklı türde fizyolojik ve patolojik süreçlere aracılık ettiği gösterilmiştir (Barrientos vd., 2014; Ramirez Hernandez vd., 2020; Tirado-González vd., 2013; R. Y. Yang vd., 2008).

Galectin-1, akciğer, karaciğer, kalp, ince bağırsak ve böbrek dahil olmak üzere pek çok normal dokuda ekspresyonu gerçekleşmektedir. Ayrıca sinir sistemi elemanlarında, dentritik hücrelerde, endotelial hücrelerde, fibroblastlarda ve makrofoljarda da ekspresyonun olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Kanseri türlerinden akciğer, meme, karaciğer, pankreas, mide vb. kanserlerde yüksek oranda ekspresyonu gösterilmiştir (Espelt vd., 2011; X. J. He vd., 2014; Orozco vd., 2018; Patrick & Eglund, 2019). Bunların yanısıra galectin-1'in obeziteli çocuklarda vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Acar vd., 2017). Dahası, sağlıklı olgularda kilo vermeyele ekspresyonu azalırken aynı kişiler yemek yeme miktarını arttırdıkça ekspresyonu artmaya başlamıştır (Fryk vd., 2016). Fryk ve arkadaşları tip 2 diyabetle ve metabolik sendromla galectin-1

ilişkinin araştırıldığında ise galectin-1 düzeyinin VKİ (vücut kitle indeksi)'den ve metabolik sendromla ilgili diğer belirteçlerden bağımsız olarak tip 2 diyabetle negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (Fryk vd., 2019).

Galectin-1'in antiinflamatuvar ve proanjiyojenik etkileri bilinmektedir (Hsieh vd., 2008). Örneğin, Rabinovich ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, arı zehri fosfolipaz A(2) ile indüklenen akut inflamasyonun, sıçan arka pençe ödemi testinde galectin-1 tarafından zayıflatıldığını gösterilmiştir (Rabinovich, vd. 2000).

Galectin-1, p38MAPK-, CREB- ve NF-κB bağımlı sinyal yollarının aktivasyonunu hedefleyerek ve iNOS, TNF-α gibi proinflamatuvar moleküllerin salınımını baskılayarak mikroglial aktivasyonu düzenler, nörodejenerasyonu kısıtlar ve böylece nöroinflamasyonda önemli terapötik etkilere sahiptir (Nakao vd., 2009; Starossom vd., 2012). BDNF üretimi ve NMDA reseptör ekspresyonunun modülasyonu yaparak glutamat toksisitesinin inhibisyonu aracılığıyla astrositlere olan etkisi de gösterilmiştir (Sasaki vd., 2004; Endo, 2005; Lekishvili vd., 2006). Bir çalışmada metamfetaminle nöroinflamasyon indüklenmiş ve galectin-1'in sıkı bağlantı proteinlerinden zonulin-1, klaudin-3 ve bir adezyon molekülü olan ICAM-1 ekspresyonunu artırma yolu ile KBB'nin sağlamlığının sürdürülmesine aracılık ettiği ve bu sonucun uyuşturucu bağımlılığı ve diğer nörolojik durumların tedavisinde önemli bir terapötik ajan/hedef olabileceği belirtilmiştir (Parikh vd., 2015).

Bir çalışmada, parkinsonlu bireylerin BOS'undaki galectin-1 seviyesinin nörolojik herhangi bir hastalığı olmayan bireylere kıyasla az olduğunu bulunmuştur (Marques vd., 2019). ALS hastalarında kutanöz galectin-1 immün reaktivitesinin azaldığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Wada vd., 2003) Bir çalışmada da galectin-1'in nöronal hücrelerdeki nöroprotektif etkisinin Nrf2 ekspresyonunun aktivasyonu ile ilişkili olabileceği ve bu sebeple Parkinson hastalığı için umut verici olabileceği bildirilmiştir (H. B. Liu vd., 2022). Alzheimer hastalığının 5XFAD fare modelinde yapılan bir çalışmada, aksonal şaftlarda ve hipokampal nöronların terminallerinde galectin-1'in ifadesi azaldığı ve hipokampal nöronlarda galectin-1'in aşırı ekspresyonunun hafıza eksikliklerini düzelttiğini ve aksonal rejenerasyonu indüklediği gösterilmiştir (X. Yang & Tohda, 2023). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada galectin-1 tedavisinin antioksidan stres etkisi araştırılmış ve beyinde iskemi/reperfüzyon yaralanması oluşturulan fare modelinde antioksidan etkiye bulunarak iskemik alanı azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca iskemik serebral hemisferindeki

mikroglia ekspresyonunu ve IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerini azalttığı bulunmuştur (Zhao vd., 2024)

Ratlarla yapılan bir araştırmanın sonucu, galectin-1 in hipokampüsteki ekspresyonu aracılığıyla öğrenme ve hafıza işlevlerinde rolünün olabileceğini düşündürmüştür (Sakaguchi vd., 2011). Şizofrenili hastaların serumlarında galectin-1 seviyesi bir çalışmada araştırılmış fakat anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (Kajitani vd., 2017). Ülkemizde yapılan bir çalışmada galectin-1 düzeyleri şizofrenili bireylerin sağlıklı kardeşlerinde, hem kontrol grubundan hem şizofrenili hastalar grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Yuksel vd., 2020). Stres altındaki depresif davranışlar gösteren ratlarda gal-1'in yükseldiği, fiziksel ve psikolojik stresin önlenmesi açısından galectin-1'in önemli olduğu, aynı zamanda galectin-1'in stres için yeni bir biyobelirteç olabileceği Iwamoto ve arkadaşlarının bir çalışmasında belirtilmiştir (Iwamoto vd., 2010). Bipolar bozukluklu bireylerde kliniğe yatışlarının ilk günü ve tedavi altındaki üçüncü haftada galectin-1 düzeyleri ölçülmüş ve her iki ölçümde de sağlıklı gruptan yüksek bulunmuştur (Aytekin vd., 2024). Bipolar bozukluklu bireylerde yapılan başka bir çalışmada galectin-1 düzeyleri hasta grubunda anlamlı azaldığı gösterilmiş olup galectin-1 seviyesinin, bipolar bozukluğu olan bireylerin bilişsel performanslarıyla pozitif korelasyon oluşturduğu saptanmıştır (Selahaddin vd., 2024).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde OKB'li hastalarda galectin-1 düzeylerini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

#### **2.4.2. Galectin-3**

Galectin-3, lektin olmayan uzun bir N-terminal alt birimle birleşmiş tek bir C-terminal CRD'den oluşan benzersiz bir kimerik yapısıyla diğer galectinlerden ayrılır ve bu özellik onun hem glikanlara hem de peptid motiflerine bağlanmasını sağlar (Ippel vd., 2016). Galectin-3'ün monomerik formda, CRD'sinin karbonhidrat bağlayıcı 6 dizgili S yüzeyinden ve zıt 5 dizgili F yüzeyinden oluşan bir  $\beta$ -sandviç düzeninde olduğunu gösterilmiştir (Seetharaman vd., 1998; Vander Zanden vd., 2023).

Hücre yapışması, hücre aktivasyonu, hücre büyümesi, apoptoz, hücre farklılaşması ve hücre döngüsü vb. çeşitli biyolojik olaylardaki fizyolojik işlevlerinin yanı sıra, hücreden

hücreye bağlantılarda da kritik rollere sahiptir ( Dumić vd., 2006; Di Lella vd., 2011; Hisrich vd., 2020). Üretimini sitoplazmadaki serbest ribozomlarda tamamladıktan sonra hücre yüzeyinde, çekirdekte veya ESM'de yer edinebilir (R. C. Hughes, 1999; J. L. Wang vd., 2004). Galectin-3'ün hem intraselüler hem de hücre dışı bölgelerde ligandları mevcuttur. Hücre içi ligandlarına bcl-2, gemin 4, beta-katenin; ekstraselüler alanda ise fibronektin, laminin, CD29, CD66, galectin-3 bağlayıcı protein örnek verilebilir (Krzyszak & Lipinska, 2004; Ahmed & AlSadek, 2015; Sciacchitano vd., 2018). Galectin-3'ün, diğer galectinlerin aksine endoplazmik retikulum translokasyonunu yönlendirecek bir sinyal dizisinden yoksundur, yani salgılanması klasik olmayan bir şekilde gerçekleşir (R. C. Hughes, 1999). Galectin-3'ün fonksiyonu, hangi dokuda yer edindiğine, hücrenin neresinde lokalize olduğuna ve patolojik durumun türüne göre farklılaşır. Çalışmalarda fibrozisle giden renal, karaciğer ve akciğer hastalıklarında galectin-3 düzeylerinin yükseldiği ve galectin-3 yokluğunun myofibroblastların aktivasyonuna engel olduğu bulunmuştur (Henderson vd., 2006; Henderson vd., 2008; Mackinnon vd., 2012). Çeşitli kalp hastalıklarında (van Kimmenade vd., 2006; de Boer vd., 2009; Lok vd., 2010) ve kanserde de (Newlaczyl & Yu, 2011) de yine ekspresyonunun arttığı keşfedilmiştir.

Galectin-3'ün mikrogliaların çoğalmasında, göçünde ve sağ kalımında önemli bir madde olduğu yapılan çalışmalar sonucu anlaşılmıştır (Hisamatsu vd., 2016). Galectin-3'ün, mikroglial M1 fenotipi aktivasyonunu ve dolayısıyla nöroinflamasyonu teşvik ettiği gösterilmiştir (Burguillos vd., 2015). Galectin-3, reaktif mikroglia/makrofajlarda TLR4 gibi patern tanıma reseptörlerinin (Burguillos vd., 2015; H. B. Liu vd., 2022) ve de miyeloid hücrelerde eksprese edilen tetikleyici reseptör 2 (TREM2) dahil olmak üzere çöpçü reseptörlerinin sinyalizasyonunda (Boza-Serrano vd., 2022) potansiyel olarak rol oynamaktadır. Ayrıca, nöroinflamasyonun, mikroglialardan salıverilen galectin-3 düzeylerini arttırdığı ve TLR-4 reseptörü yoluyla diğer mikrogliaları aktive ettiği gösterilmiştir (Burguillos vd., 2015).

Anjiyogenez ve nörogenesi de uyardığı gösterilen galectin-3, iskemik hasar sonrası beyin dokusunun yeniden yapılanması işleminde azımsanamayacak bir rol oynar (Shin, 2013; Y. P. Yan vd., 2009). Glial hücrelerden salınan galectin-3'ün, oligodendrosit farklılaşmasını uyardığı, miyelinleşmeye katkısı bulunduğu ve demiyelinizasyonu sınırlayabildiği gösterilmiştir (Hoyos vd., 2014; Pasquini vd., 2011)

Nörolojik hastalıklarda araştırılan galectin-3'ün bir fare deneyinde, hipokampüste hasarlanmanın ardından ekspresyonunun anlamlı şekilde arttığı ve galectin-3 düzeyinin BOS'ta yükseldiği bulunmuştur (Yip vd., 2017). Travmatik beyin hasarı olan bireylerde, galectin-3 seviyelerinin plazma CRP düzeyleri ve Glaskow koma skalasıyla gösterdiği pozitif korelasyon, yapılan bir çalışma sonucu bildirilmiştir (Shen vd., 2016).

Galectin-3'ün prion hastalıklarındaki rolünün araştırıldığı bir çalışmada, galectin-3 azalmasının PrpSc (anormal katlanmış prion proteini) ve gliozisi etkilemediği fakat LAMP-2 (lizozomla ilişkili membran proteini 2) düzeyini düşürerek sağ kalımda artış sağladığı belirtilmiştir (Mok vd., 2007). Deneysel otoimmün ensefalomyelitte, multiple sklerozu (MS) modelleyen oksitlenmiş fosfatidilkolin lezyonlarında ve MS beyin lezyonlarında galectin-3 seviyelerinin, reaktif mikroglia/makrofajlarla ilişkili olarak yükseldiği bildirilmiştir (Xue vd., 2023). Alzheimer hastalarının frontal lobunda Galectin-3 ekspresyonunun arttığıyla ilişkili olarak, serum Galectin-3 seviyelerinin hafıza kaybının şiddetiyle de pozitif korelasyonu olduğu ortaya konulmuştur (Tao vd., 2020). Yine bu hastalarda, BOS'ta yükselen galectin-3; çözümlenmiş TREM-2, glial fibriler asidik protein ve kitinaz-3 benzeri protein 1 gibi nöroinflamatuvar biyobelirteçlerin daha yüksek ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (Boza-Serrano vd., 2022). Parkinson hastalığında, galectin-3'ün  $\alpha$ -sinüklein, Lewy cisimcikleri ve bozulmuş lizozomlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (García-Revilla vd., 2023). Huntington hastalarının plazmalarında ve beyinde (Siew vd., 2019), frontotemporal demanslı bireylerin beyinde (Huang vd., 2020) ve ALS hastalarının BOS'unda ve omuriliğinde (J. Y. Zhou vd., 2010) galectin-3'ün artmış seviyeleri tespit edilmiştir.

Bir takım davranış deneylerinde de araştırılan galectin-3; özellikle sirkadiyen ritimle ilgili lökomotor aktivite değişiklikleriyle ilişkili bulunmuş ve bu ilişkinin 6-7 aylık nispeten yaşlı farelerde, genç farelere göre daha güçlü olduğu bulunmuştur (Chaudoin & Bonasera, 2018). Sartim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, galectin-1 ve galectin-3 nakavt ratlarda akut stres sonucu obsesif kompulsif fenotip benzeri olduğunu düşündüren tekrarlayıcı davranışlar gözlenmiştir (Sartim vd., 2020). Yine ratlarda gerçekleştirilen bir deneyde, galectin-3'ün normal koşullarda ve inflamasyon durumunda tam ters etkiler gösterdiği; bazal koşullarda hipokampal BDNF düzeyinin ve GABA-A ekspresyonunun artışıyla eş zamanlı anksiyolitik etkide bulunurken, inflamasyon durumunda anksiyetede artışla ilişkilendirilmiştir (Stajic vd., 2019).

Şizofreni hastalarında Galektin-3 serum seviyelerinin, sağlıklı kontrollere göre arttığı ve BPRS'deki pozitif semptom skoruyla pozitif yönde; negatif semptom skoruyorsa negatif yönde korelasyonu olduğu gösterilmiştir (Kajitani vd., 2017). Şizofrenide nöroinflamasyonu araştıran bir çalışmada Galektin-3 seviyesinin remisyonda yüksek olduğunu fakat alevlenme döneminde seviyesinin tam aksine düşük olduğu gösterildiği çalışmada şizofrenin başlangıcında galectin-3'ün yeri olabileceği belirtilmiştir (Borovcanin vd., 2018). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada salivalarında galectin-3 seviyelerine bakılan şizofrenili bireylerin serumdaki galectin-3 seviyeleriyle pozitif korele biçimde yükseldiği, salivanın bu bireylerde tanısal amaçlı kullanılabilmesi belirtilmiştir (Shoukat vd., 2024). Bipolar bozukluklu bireylerde kliniğe yatışlarının ilk günü ve tedavi altındaki üçüncü haftada galectin-3 düzeyleri ölçülmüş; yatışın ilk günü anlamlı fark saptanmazken tedavinin 3. haftasında yatışının ilk gününe göre galectin-3 seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur (Aytekin vd., 2024).

Ülkemizde yapılan ve OSB'li çocuklar üzerinde yürütülen bir çalışmada galectin-3 seviyeleri OSB grubunda kontrollere göre yüksek saptanmıştır fakat semptom şiddetiyle korelasyon bulunamamıştır (Artık vd., 2023). Çin'de gerçekleştirilen bir çalışmada, galectin-3 ekspresyonunun DEHB grubunda anlamlı biçimde azaldığı bulunmuştur (L. H. Wu vd., 2015). Işık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaysa galectin-3 seviyeleri (Çin'deki çalışmanın aksine) DEHB grubunda yükseldiği saptanmıştır (Isik vd., 2020).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde OKB'li hastalarda galectin düzeylerini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

## 2.5. NGAL

LCN-2 geni tarafından kodlanan bir glikoprotein olan NGAL (nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin); lipocalin-2, siderokalin, onkogen 24p3 ve uterokalin isimleriyle de anılmaktadır (Kjeldsen vd, 1993; Chan vd., 1994; Cowland & Borregaard, 1997; Chakraborty vd., 2012). NGAL'e; disülfit bağlı homodimer (inflamatuvar yanıtta nötrofillerden salınan formu), matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9)'la disülfit bağlı heterodimer (fibrozisle ilişkili formu) ya da 25 kDa (böbrek tübüllerinden salınan formu) monomer formlarında rastlanmaktadır (Goldberg vd., 1992; Triebel vd., 1992; Kjeldsen vd.,

1993; Axelsson vd., 1995; L. Yan vd., 2001; Gupta vd., 2007). Reseptörlerin membrana tutunabilmesini ve dolayısıyla büyük moleküller oluşturmalarını sağlayan kaliks adında ligand bağlama bölgesi vardır (Goetz vd., 2000). NGAL, insan nötrofillerinden ilk izole edildiğinde, ratlardaki  $\alpha 2$ -mikroalbuminlere homolojisi sebebiyle,  $\alpha 2$ -mikroalbuminle ilişkili protein tanımlamasıyla bilinmiştir (Goldberg vd., 1992; Triebel vd., 1992).

NGAL'in işlevi ilk kez, bakteriyel enfeksiyon esnasında nötrofillerin azurofilik granüllerinden salınan bir çeşit akut faz reaktanı bağlamında keşfedilmiştir (Baxter vd., 1988). Sonraki çalışmalarda, sekonder granüllerinden laktoferrinle beraber salgılandığı gösterilmiştir (S. Y. Xu vd., 1994). Bir takım enflamatuvar uyarıcı (PAF, IL-8, GM-GSF, LTB-4, C5a, formil peptitler gibi) ardından granüllerden ekzozitozu olduğu bildirilmiştir (Kjeldsen vd., 1994). İnflamatuvar sitokin uyarımıyla sadece nötrofillerden değil; aynı zamanda epitel hücrelerinde ve hepatositlerde de NGAL ekspresyonu indüklenmektedir (Cowland vd., 2003; Kjeldsen vd., 1994; Luchtefeld vd., 2011). Enfeksiyonlar esnasında; karaciğer, mide, akciğer veya intestinallerdeki epitel hücrelerindeki yaralanma, plazma NGAL konsantrasyonlarında artışa sebebiyet vermektedir (Alpizar-Alpizar vd., 2009; H. Wu vd., 2010; Yoo do et al., 2013; M. J. Xu vd., 2015).

NGAL'in iki tür reseptörü olduğu keşfedilmiştir: 24p3R (lipocalin-2 reseptörü) ve megalin reseptörü. Hücre içi demir konsantrasyonunu ayarlama 24p3R görevli olup bunun yanı sıra miyokarditte ekspresyonu arttığı, düz kas hücre proliferasyonunda yer aldığı, kardiyak yeniden modellenme ve fibroziste görevleri olduğu gösterilmiştir (Buonafine vd., 2018; Ding vd., 2010). Megalin reseptörlerinin işlevi tam olarak çözülmemiş olmakla birlikte NGAL'e diğer lipokalinlerden daha yüksek afinitesi olduğu belirtilmiştir (Hvidberg vd., 2005). Bazı kanser türlerinde ekspresyonunun olduğu ve migrasyon, proliferasyon, anjiyogenez, ilaç direnci gibi bir takım kanserle ilgili süreçlere dahil olduğu gösterilmiştir (Bauvois & Susin, 2018). İmmün kompleks veya süpresör T hücre aracılı otoimmün patolojilerle ilişkili olabileceği düşünülse de bu konudaki rolü netliğe kavuşmamıştır.

Bakteriler tarafından salınan bir bileşik olan sideroforlar; bakteriler tarafından hücrenel süreçleri için gerekli olan demir tedarikini sağlamak üzere salınırlar (Kramer vd., 2020). Nötrofillerden salınan NGAL'in; pek çok çeşit bakteriyel siderefora bağlanabildiği gösterilmiştir (Bao vd., 2010; Goetz vd., 2002; Holmes vd., 2005). Bakteri kültürüne ilave edilen NGAL, demir/siderofor bağlama kabiliyetleri aracılığıyla bakterilerin büyümesini engeller (Goetz vd., 2002).

NGAL'in antibakteriyel etkisinde demir aracılı rolü dışında başka etkileri de olduğu gösterilmiştir. NGAL eksikliğinde nötrofil fonksiyonlarında bozulma olduğu ve bunun inflamatuvar hücrelerin kemotaksisi, migrasyonu ve adezyonu gibi fonksiyonlarını gerçekleştirmelerinde NGAL'in rolüyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Z. Liu vd., 2013). Ayrıca T hücre fonksiyonlarıyla da ilişkisi gösterilmiştir (Floderer vd., 2014). Sepsis eşlik eden akut böbrek yetmezliği olan bireylerde, sistemik enflamasyon cevabının ağırlığı düzeyinde NGAL'in yükseldiği gösterilmiştir (Lentini vd., 2012). Mantar hastalıklarından kandidiaziste (M. C. Ferreira vd., 2014) ve viral olarak HPV ve rotavirüs enfeksiyonlarında NGAL ekspresyon artışı gösterilmiştir (Vijay-Kumar vd., 2005; Akgul vd., 2011). Ayrıca HIV hastalarında nötrofil disfonksiyonuyla ilişkili olarak NGAL seviyesi düşük bulunmuştur (Landro vd., 2008).

NGAL'in gebeliğin ilk birkaç haftasından itibaren birkaç insan fetal dokularında eksprese olduğu gösterilmiştir (Mallbris vd., 2002). Akciğer, kemik iliği, böbrek, karaciğer, yağ dokusu, makrofajlar, timus, prostat, trake ve ince bağırsaklar dahil olmak üzere birçok normal dokuda ifade edilen NGAL'e; sağlıklı kalp, beyin, dalak, kolon, over, ve testis gibi organlarda saptanmamasına rağmen, patolojik koşullarda bu organlarda da eksprese edildiği gösterilmiştir (Cowland & Borregaard, 1997; Furutani vd., 1998; Cowland vd., 2003; Moreno-Navarrete vd., 2010).

NGAL'in MSS'deki rolünü de araştıran bir takım çalışmalar mevcuttur. TNF- $\alpha$ 'nın uyarıcı etkisiyle MSS'de nöronlardan, mikroglialardan ve astrositlerden NGAL üretildiği gösterilmiştir (Naude vd., 2012). Bir çalışmada sistemik LPS verilmesinin ardından NGAL'in MSS'de üretiminin arttığı gösterilmiştir. NGAL'in ayrıca sinaptik plastisite ve nöronal uyarılabilirlikle de ilişkili olduğu ratlarda yapılan bir çalışma sonucu gösterilmiştir. Bu çalışmada NGAL'in nakavtiyle beraber ratların depresif davranışları ve kaygısı artmış olup bunların yanı sıra kognitif becerileri de hafif düzeyde düşmüştür (A. C. Ferreira vd., 2013).

NGAL'in ayrıca, hemorajik ve iskemik inme, spinal kord zedelenmesi ve travmatik beyin hasarı gibi akut beyin hastalıklarında, bunların yanı sıra Parkinson, vasküler demans, Alzheimer gibi yaşlanmayla ilgili beyin hastalıklarında düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (Suk, 2016; Dekens vd., 2021; Kim vd., 2023). İnme sonucu MSS'de oluşan lokal iskemi ve hipoksi sonucu aktive olan astrositlerden NGAL salınır ve NGAL; otokrin olarak astrogliozisi, parakrin olarak mikrogliaların M1 polarizasyonuna neden olur. Aktive olan bu

hücrelerden salınan sitokin ve kemokinler sonuç olarak KBB’de geçirgenliğe, nöronal ölüme ve demiyelinizasyona sebebiyet vermektedir (Jin vd., 2014; Kim vd., 2023; G. Wang vd., 2020; G. Wang vd., 2015).

LCN-2 nakavt ratların anksiyete, depresyon benzeri davranış sergiledikleri; üstelik HPA eksen aktivitesinin artışıyla ve hipokampüsün morfolojik değişiklikleriyle korele olarak uzamsal öğrenme yeteneklerinde bozukluk olduğu gösterilmiştir (A. C. Ferreira vd., 2013). Strese yanıt sonucu oluşan hipokampus hem de amigdaladaki nöronal morfoloji ve uyarılabilirliğin regülasyonunda NGAL’in rol oynadığı düşünülmektedir (Mucha vd., 2011; Skrzypiec vd., 2013). LCN-2 nakavt farelerde gözlenen hem morfolojik hem de davranışsal değişikliklerin, kronik strese maruz kaldıktan veya uzun süreli eksojen glukokortikoid uygulamasından sonra gözlenenlerle benzer olduğu belirtilmiştir (A. J. Rodrigues vd., 2011).

Psikiyatrik hastalıklarda da araştırılan NGAL’in şizofreni hastalarında araştırıldığı bir çalışmada, başvuru esnasında ve tedavinin dördüncü haftasında NGAL düzeyi ölçülmüş ve tedavi sonrasında NGAL’de düşüş gözlemlenmiştir (Gul Cakil vd., 2023). İleri yaş depresif bozukluğu olan bireyler, bir ay önceki durumuna göre depresif belirtilerinde kısmi düzelme olan bireyler ve sağlıklı bireylerin NGAL düzeyi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada depresif hastalarda NGAL düzeyinin daha fazla olduğu saptanmıştır (Naude vd., 2013). Bir çalışmada depresif hastalarda essitalopram tedavisine yanıt düzeyiyle NGAL seviyesinin korele olduğu gösterilmiştir (J. Zhou vd., 2021). Sağlıklı kontrol grubu, bipolar bozukluk, unipolar depresyon, şizofreni, anksiyete bozukluğunun bazı inflamatuvar belirteçler açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada NGAL’in şizofrenide anlamlı yükselmiş ve gruplar arasında da en yüksek şizofrenide saptanmıştır (Wei vd., 2018). İlaç kullanmayan şizofreni hastalarının antipsikotik tedavisi altında remisyonunda olan şizofreni hastalarının NGAL ve TNF alfa düzeyleri açısından karşılaştırıldığı yakın zamanda yapılan bir çalışmada ilaçsız şizofreni hastalarında NGAL düzeyi anlamlı düşük saptanmıştır (Çiftci vd., 2024). Bir çalışmada NGAL düzeyi erişkin OKB’li hastalarda ölçülmüş olup hasta grubunda yüksek saptanmış ve semptom şiddetiyle ilişki bulunamamıştır (Raposo-Lima vd., 2021).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde obsesif kompulsif bozukluğu olan çocuklarda NGAL düzeyini araştırın çalışma bulunmamaktadır

## 2.6. GDNF

Trofik faktörlerden biri olan GDNF (glia kökenli nörotrofik faktör), 134 amino asitten meydana gelen bir proteindir. İki adet GDNF monomerinin disülfid köprüsüyle birbirine tutunduğu dimerik bir yapıdan oluşmaktadır (Lin vd., 1993). GDNF'nin, birkaç farklı reseptörle etkileştiği bilinmektedir (Sariola & Saarma, 2003). Bunlardan biri Ret (reseptör tirozin kinaz)'ın aktivasyonunu sağlayan GDNF ailesi reseptörü  $1\alpha$  (GFR1 $\alpha$ ) ile olan etkileşimidir (Airaksinen & Saarma, 2002). RET; PI3K ve MAPK gibi hücre içi sinyal yollarını uyararak nöronal sağ kalım, nöronal büyüme ve sinaptik plastisiteyi teşvik eder (Hayashi vd., 2000; Soler vd., 1999; Worby vd., 1996). GDNF'nin DA nöronlarında protektif rolü kanıtlanmış olup, Parkinson hastalığıyla meydana gelen dopaminerjik nöron hasarında nigrostriatal DA nöronlarının yaşatılması için gerekli olduğu düşünülmektedir (Ibanez & Andressoo, 2017; Lin vd., 1993; Pascual vd., 2011).

Çalışmalar GDNF'nin beyin farklı alanlarında pek çok çeşit işlevinin olabileceğine işaret etmektedir. Rat deneylerinde GDNF'nin artan ekspresyonun, bilişsel işlevleri iyileştirmede etkili olabileceği bildirilmiştir (Bakshi vd., 2006; Pertusa vd., 2008; J. Zhang vd., 2014). KBB'nin sağlamlığının korunmasında da etkilerinin mevcut olduğu bildirilmiştir (Igarashi vd., 2000; Shimizu vd., 2012). İnflamasyonda astrosit ve mikroglialardan GDNF salınımının arttığı; GDNF'nin mikroglia aktivitesini regüle ettiği ve nöroinflamasyonun inhibisyonunda rol aldığı gösterilmiştir (Rocha vd., 2012).

Kronik hafif stresin bir takım epigenetik mekanizmalar yoluyla GDNF ekspresyonunu baskılayabileceği ve depresyona yatkınlık yaratabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (Uchida vd., 2011). Çalışmalarda kronik stresle indüklenmiş depresyon benzeri davranışlar sergileyen ratların hipokampuslarındaki GDNF ekspresyonunda anlamlı düşme saptanmıştır (Q. Liu vd., 2012). Bir çalışmada, deksametazon uygulanan ratların astrositlerinde GDNF ekspresyonunda azalma olduğu, fluoksetin verilmesinin ardından eski seviyelerine geri dönmediği bulunmuştur (Henkel vd., 2014).

İn vitro yapılan bir deneyde, GDNF'nin serotonerjik nöronların gövdelerinde büyüme ve aksonlarının ise sayısında ve uzunluğunda artma yönünde etkisi gözlenmiştir (Ducray vd., 2006). Bir çalışmada GDNF'nin striatumda dopamin seviyelerini arttırarak

ratların lokomotor aktivitesinde artışa, kataleptik ifadeye azalmaya ve obsesif kompulsif stereotipik davranışta artışa yol açtığı gözlemlenmiştir (Semenova vd., 2013).

Bir çalışmada bipolar bozukluğu olan bireylerin manik ve depresif ataklarında, GDNF seviyesinin yükseldiği (Rosa vd., 2006), başka bir çalışmada tam aksine azaldığı bulunmuştur (X. Zhang vd., 2010). Bir çalışmada BB ötimik dönemde GDNF düzeyinin arttığı (Barbosa vd., 2010); başka bir çalışmada tam aksine azaldığı saptanmıştır (Takebayashi vd., 2006). Depresyon hastalarıyla yapılan bir çalışmada hastaların plazmalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artan GDNF seviyeleri elde edilmiştir (X. Wang vd., 2011). Yapılan bir çalışmada, OSB'li bireylerde GDNF düzeyinin kontrol grubuyla benzer olduğu bulunmuştur (D. H. Rodrigues vd., 2014). Antipsikotik tedavisi sonucu şizofreni hastalarında GDNF düzeylerinin yükseldiği Xiao ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışma sonucu saptanmıştır (Xiao vd., 2016). Tourette sendromunda D vitamini eksikliğinin ve D vitamini takviye alınmasının etkilerinin araştırıldığı, Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tourette sendromlu ratlarda GDNF mRNA ekspresyonunun düşük olduğu; D vitamini takviye alan Tourette sendromlu ratlarda nispeten daha yüksek olduğu, en düşük ekspresyonun olduğu grubun ise D vitamini eksikliği olan Tourette sendromlu ratlar olduğu keşfedilmiştir (H. H. Li vd., 2024).

OKB'li bireylerde GDNF'nin araştırıldığı çalışma sayısı kısıtlı olup Fontenelle ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, OKB'li bireyler ve sağlıklı kontroller kıyaslandığında plazma GDNF seviyelerinde anlamlı fark saptanmadığı; fakat GDNF seviyelerinin yıkama şiddetiyle pozitif korele olduğu saptanmıştır (Fontenelle vd., 2012). Obsesif kompulsif bozukluğu olan bireylerde serum GDNF düzeylerinin, antidepresan tedavi dozajıyla pozitif korelasyon gösterdiği, Tunca ve arkadaşlarının çalışmasında saptanmıştır (Tunca vd., 2015). Anksiyete bozukluklarında GDNF seviyesini araştıran bir çalışmada OKB'li bireylerde de GDNF düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (Pedrotti Moreira vd., 2018).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde obsesif kompulsif bozukluğu olan çocuklarda GDNF düzeyini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

## **2.7. ÇALIŞMANIN HİPOTEZLERİ**

1. Obsesif kompulsif bozukluk tanılı 7-18 yaş arası çocuk ve ergenler ile 7-18 yaş arası sağlıklı kontrol grubu Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF düzeyleri açısından birbirlerinden farklıdır.
2. Obsesif kompulsif bozukluğunda, periferik dolaşımdaki Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF seviyeleriyle OKB'li bireylerin semptom şiddeti koreledir.
3. OKB'de nöroinflamasyon belirteçleri Galectin-1, Galectin-3, NGAL ile nöroproteksiyon belirteci GDNF arasında bir korelasyon mevcuttur.

### **3. YÖNTEM VE ARAÇLAR**

#### **3.1. ÖRNEKLEM**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran obsesif kompulsif bozukluk tanısı konan, başka fiziksel hastalığı veya psikiyatrik bozukluğu bulunmayan 7-18 yaş arası 40 olgu, hasta örnekleme dahil edilmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı – Çocuk Kardiyoloji polikliniğine başvuran 7-18 yaş arası fiziksel bir hastalığı veya psikiyatrik bozukluğu bulunmayan 40 olgu ise kontrol örnekleme dahil edilmiştir.

#### **Çalışma Grubunun Dahil Olma Kriterleri**

1. Katılımcının 7-18 yaş aralığında olması
2. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-5) tanı ölçütlerine göre katılımcının OKB tanısı almış olması
3. Katılımcının babası ve/veya annesi ile görüşmeye gelmiş olması
4. Katılımcıdan ve ebeveyninden çalışmaya dahil olması için yazılı ve sözlü onam alınmış olması
5. Katılımcının babası veya annesinin okur-yazar olması ve verilen ölçekleri doğru doldurabilecek entelektüel düzeyde olması

#### **Çalışma Grubunun Dışlanma Kriterleri**

1. DSM 5 'e göre katılımcıya DEHB, OSB, entelektüel yetiyitimi, bipolar bozukluk, majör depresyon ve şizofreni gibi herhangi psikiyatrik bir bozukluk tanısı konulmuş olması

2. Beden kitle indeksi (BMI) persentili  $\geq$ %90 olması; son 6 ayda immün sistemi etkileyen bir ilaç veya kortikosteroid kullanması; son bir ay içinde veya aktif olarak enfeksiyon geçirmesi; PANS veya PANDAS'ın klinik şüphesi bulunması
3. Kronik bir bedensel, genetik, metabolik, respiratuar, muskuler, endokrin, akut/kronik gastrointestinal sistem hastalığı veya nörolojik hastalık bulunması (Ör: Epilepsi, Serebral Palsi, Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, Çölyak vb.)
4. OKB ve/veya bir başka psikiyatrik bozukluk sebebiyle son 6 aylık periyotta psikiyatrik ilaç kullanımı öyküsü

### **Kontrol Grubu Dahil Olma Kriterleri**

1. Katılımcının 7-18 yaş aralığında olması
2. Katılımcının babası ve/veya annesi ile görüşmeye gelmiş olması
3. Katılımcıdan ve ebeveyninden çalışmaya dahil olması için yazılı ve sözlü onam alınmış olması
4. Katılımcının babası veya annesinin okur-yazar olması ve verilen ölçekleri doğru doldurabilecek entelektüel düzeyde olması

### **Kontrol Grubu Dışlanma Kriterleri**

1. Kronik bir bedensel, genetik, metabolik, respiratuar, muskuler, endokrin, akut/kronik gastrointestinal sistem hastalığı veya nörolojik hastalık bulunması (Ör: Epilepsi, Serebral Palsi, Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, Çölyak vb.)
2. DSM-5'e göre OKB başta olmak üzere herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı konulmuş olması
3. Beden kitle indeksi (BMI) persentili  $\geq$ %90 olması; son 6 ayda immün sistemi etkileyen bir ilaç veya kortikosteroid kullanması; son bir ay içinde veya aktif olarak enfeksiyon geçirmesi; ve PANS veya PANDAS'ın klinik şüphesi bulunması

4. Aileden alınan öykü ve yapılan psikiyatrik değerlendirme sonucu DSM-5 tanı kriterlerine göre son bir ay içinde psikiyatrik bozukluğunun olması

### **3.2. YÖNTEM**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine Temmuz 2023 - Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran, obsesif kompulsif bozukluk tanısı konan, başka fiziksel hastalığı veya psikiyatrik bozukluğu bulunmayan, 7-18 yaş arası 40 olgu hasta örnekleme dahil edilmiştir. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı – Çocuk Kardiyoloji polikliniğine Temmuz 2023 - Aralık 2023 tarihleri arasında masum üfürüm, holter ve EKG’de aritmi saptanmayan çarpıntı, spor yapabilmek için kardiyoloji raporu istemi gibi nedenlerle başvuran 7-18 yaş arası fiziksel bir hastalığı veya psikiyatrik bozukluğu bulunmayan 40 çocuk kontrol örnekleme olarak çalışmaya alınmıştır. Sosyodemografik veri formu katılımcıların sosyodemografik özelliklerini tespit etmek için kullanılmış olup, katılımcının kendi doldurduğu öz bildirim ölçeği olan Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) ve klinisyenin uyguladığı yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeği olan Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) OKB belirti şiddetini ölçmek için, depresyon ve anksiyete semptom şiddetlerinin kontrolü amacıyla ise Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri Ebeveyn ve Çocuk Formu (ÇADÖ-Y) kullanılmıştır. Katılan tüm çocuklardan serum galectin-1, galectin-3, NGAL ve GDNF düzeylerinin tespit edilmesi amacı ile 5 ml venöz kan örnekleri alınmış olup santrifüj sonrası serum örneği elde edildi. Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak biyokimyasal parametrelerin örneklerdeki seviyeleri belirlendi.

### **3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI**

#### **3.3.1. Sosyodemografik veri formu**

Çocuğun yaşı, cinsiyeti, aile yapısı, ekonomik durum, kardeş sayısı gibi sosyodemografik özellikleri, çocukların detaylı tıbbi ve gelişimsel öyküleri, özgeçmiş, ailede psikiyatrik bozukluk ve soygeçmiş gibi klinik özellikler araştırmacılar tarafından hazırlanan formda belirlenmiştir.

### **3.3.2. Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ)**

Çocuklarda OKB belirti düzeyini ölçmek için kullanılan ölçeklerden biridir. Klinisyenlerce uygulanan yarı yapılandırılmış bir görüşme üzere hazırlanan bu ölçek çocuk ve ergenlerde kullanıma uygundur. Her bir madde için hasta gözlenerek bir haftanın ortalamasına göre değerlendirilerek yapılmalıdır. Obsesyon veya kompulsiyonlar bir haftadan daha önce mevcutsa geçmişte diye kodlanır. Elde edilen yanıtlara göre 0 ile 4 arasında puan verilerek bu skorların toplanmasıyla toplam puan hesaplanır. Hastanın şiddet düzeyine göre obsesyon ve kompulsiyon semptom kümelerini sıralaması istenerek obsesyon ve kompulsiyon için hedef semptom listesi oluşturulur. Çocuk ve ergenlerde güvenli ve geçerli olduğu saptanmıştır. Yücelen ve arkadaşları Türkçeye uyarlamasını, ayrıca geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını yapmışlardır (Yucelen vd., 2006).

### **3.3.3. Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL)**

Bir öz bildirim ölçeği olan MOKSL, psikiyatrik hasta grupları ve sağlıklı kişilerde obsesif-kompulsif semptomların yaygınlığını ve türünü ölçme maksadıyla kullanılır. Totalde 4 alt ölçeği bulunur ve 37 madde içerir. Ölçüm doğru/yanlış yanıt seçenekleriyle yapılmaktadır. Kesme puanı geçerlilik güvenilirlik araştırmasında hesap edilmemiştir. Çocuklarda uygulanan yaş aralığı 9 yaş ve üzeridir. Ülkemizde bu ölçeğin uyarlamasını Erol ve arkadaşları yapmıştır (Neşe Erol, 1988).

### **3.3.4. Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)**

Çocuk ve ergenlerde DSM-IV'te yer alan kaygı ve depresif bozuklukları taramak için uygulanan, ebeveyn ve çocuk formu bulunan bir ölçektir. Panik bozukluk (9 madde), sosyal kaygı bozukluğu (9 madde), ayrılık kaygısı bozukluğu (7 madde), yaygın kaygı bozukluğu (6 madde), obsesif-kompulsif bozukluk (6 madde), majör depresif bozukluk (10 madde) olmak üzere toplamda 47 madde ve 6 alt ölçekten oluşmaktadır. Her bir madde için 0 ile 3 arası puan verilmektedir. Görmez ve arkadaşları ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını yapmışlardır (Görmez vd., 2017).

### 3.4. UYGULAMA

Araştırmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran dahil edilme ve ayrıca dışlanma ölçütlerini sağlayan olgulara ve ailelerine araştırma ile ilgili gerekli bilgi verilerek çalışmaya katılmak için rızası olan olguların ve ailelerinin onamları yazılı ve sözel olarak alınmıştır. Sosyodemografik veri formunu, her iki grup için de klinisyen tarafından doldurmuştur. Katılımcıların OKB şiddetini saptamak amacıyla klinisyen tarafından uygulanan, Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇYBOKÖ), katılımcılara uygulanmıştır. Katılımcılardaki OKB yaygınlığını ve türünü değerlendirmek amacıyla Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL); anksiyete ve depresyon belirti şiddetlerinin kontrol edilmesi için Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri-Çocuk Formunu (ÇADÖ-Y) katılımcılar kendileri doldürmüşlardır. Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri-Ebeveyn Formunu (ÇADÖ-Y) ise ebeveynleri doldürmüşlardır. Katılımcı bütün çocuk ve ergenlerden, serum galectin-1, galectin-3, NGAL ve GDNF seviyelerinin çalışılması amacıyla 5 ml venöz kan örnekleri alınıp santrifüj yapılmıştır. Elde edilen serum örneklerindeki biyokimyasal parametreler, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışılmıştır.

### 3.5. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

#### **Kan Örneklerinin Saklanması**

Elde ettiğimiz kan örnekleri, pıhtı aktivatör içeren jelli tüplere aktarıldı. Serum örneklerimiz, Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) markalı santrifüj cihazında 4 °C'de, 1.000 g hızda, 10 dakika santrifüj uygulanarak ayrıldı. Galectin-1, galectin-3, NGAL ve GDNF analizleri için çalıştırılmaya dek, New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında, -80 °C' de örneklerimiz muhafaza edilmiştir.

#### **Laboratuvar Analizleri**

Elde ettiğimiz numunelerdeki galectin-1, galectin-3, NGAL ve GDNF analizleri, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

## **Serum Parametlerinin Ölçümü**

### **Serum Galectin-1 Düzeyinin Ölçümü**

Serum galectin-1 düzeyinin ölçümü amacıyla insan galectin-1 ELISA (SEA321Hu, USCN Life Science Inc., Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Galectin-1 seviyeleri, üretici talimatlarına uygun biçimde çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkanmasında ise Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerdeyse, Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre galectin-1 sonuçları “ng/mL” cinsinden hesaplandı.

### **Serum Galectin-3 Düzeyinin Ölçümü**

Serum galectin-3 düzeyinin ölçümü amacıyla insan galectin-3 ELISA (201-12-1666-96T, Sunred Biological Technology Co. Ltd., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. Galectin-3 seviyeleri, üretici talimatlarına uygun biçimde çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkanmasında ise Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerdeyse, Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre galectin-3 sonuçları “ng/mL” cinsinden hesaplandı.

### **Serum NGAL Düzeyinin Ölçümü**

Serum NGAL düzeyinin ölçümü amacıyla insan NGAL ELISA (201-12-1720-96T, Sunred Biological Technology Co. Ltd., Shanghai, China) kiti kullanıldı. NGAL seviyeleri, üretici

talimatlarına uygun biçimde çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkanmasında ise Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerdeyse, Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre NGAL sonuçları “ng/mL” cinsinden hesaplandı.

### **Serum GDNF Düzeyinin Ölçümü**

Serum GDNF düzeyinin ölçümü amacıyla insan GDNF ELISA (201-12-0123-96T Sunred Biological Technology Co. Ltd., Shanghai, China) kiti kullanıldı. GDNF seviyeleri, üretici talimatlarına uygun biçimde çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkanmasında ise Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerdeyse, Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre GDNF sonuçları “ng/mL” cinsinden hesaplandı.

### **3.6. ETİK**

Araştırmayı uygulamaya koymadan önceki süreçte, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi - İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.07.2023 tarih ve 2023/4423 numaralı karar sayısı ile onay alınmıştır. Araştırmamıza dahil olan katılımcılara ve ebeveynlerine araştırmamızla ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapılmış olup, ayrıca yazılı onam formları da alınmıştır. Çalışmamızda kullandığımız galectin-1, galectin-3, NGAL ve GDNF ELISA kitlerinin satın alımı için maddi destek ise Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 23TU18015 numaralı proje kapsamında sağlanmıştır.

### **3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmamızda istatistik analizler ve veriler için IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 Statistics Paket Programı kullanılmıştır. Kategorik veriler yüzde (%) ve frekans (N), nicel veriler ise dağılım şeklinde göre ortalama (mean)  $\pm$  standart sapma (SS) veya medyan (ortanca) şeklinde ifade edilmiştir. Nicel verilerin normallik sayıltısını karşılayıp karşılamadıkları; histogram analizleri, basıklık ve çarpıklık değerleri, Q-Q plots, Kolmogrov- Smirnov ve Shapiro-Wilk Testleri birlikte ele alınarak irdelenmiştir (Can, 2014). Yapılan inceleme neticesinde anne yaşı, baba yaşı, kilo ve VKİ dışındaki değişkenlerin normal dağılım sergilemedikleri gözlenmiştir. Verilerin normallik sayıltısını karşılama durumlarına göre uygun testler kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren ikili grupların analizinde Independent Samples T Testi (Bağımsız Gruplar İçin T Testi), göstermeyen ikili grupların puanlarının karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Bağımlı değişken ve bağımsız değişkenlerin incelemesinde, kovaryansların kontrol altına alınabilmesi için Tek Yönlü Kovaryans Analizi (ANCOVA) analizi gerçekleştirilmiştir. ANCOVA analizi öncesi normal dağılmayan parametreler için (Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF) logaritmik transformasyon gerçekleştirilmiştir. Kategorik parametrelerin kıyaslanmasında ise Ki-Kare Analizi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman Testleri kullanılmıştır. Ayrıca cinsiyet, yaş ve VKİ kontrol edilerek nicel parametrelerin, Parsiyel (Kısmi) Korelasyon analizleri de yapılmıştır. Korelasyon katsayısı; 0.00-0.30 arası düşük, 0.30-0.70 arası orta ve 0.70-1.00 arası ise yüksek düzeyde bir ilişki olarak değerlendirilmiştir (Büyüköztürk, 2020). OKB tanısı olan hasta bireylere ait VKİ, cinsiyet, yaş, ÇMDB-E (ÇADÖ-Y Ebeveyn ölçeği majör depresif bozukluk alt skoru), ÇANK-E (ÇADÖ-Y Ebeveyn ölçeğinin toplam anksiyete alt ölçeği skorundan ebeveyn ölçeği OKB alt ölçeği skoru çıkarılarak hesaplanmıştır) ve ÇOKB-E (ÇADÖ-Y Ebeveyn ölçeği OKB alt skoru) değişkenlerinin, Galectin-1 düzeyleri üzerindeki etkisi Hiyerarşik Regresyon Analizi ile incelenmiştir. Çalışmamızda Tip-1 hata ( $\alpha$ ) değeri 0.05 (%5) ve p anlamlılık düzeyi  $<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Yapmış olduğumuz çalışmaya; 7-18 yaş aralığında, Obsesif Kompulsif Bozukluğu (OKB) olan 40 hasta (23 kız, 17 erkek) ve 40 sağlıklı birey (23 kız, 17 erkek) kontrol grubu olarak katılmıştır. OKB hastası ve kontrol grubu bireylerin; cinsiyet, yaş, anne yaşı, baba yaşı, anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, kardeş sayısı, ekonomik düzey, VKİ, boy ve kilo dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (sırasıyla;  $p=1,000$   $\chi^2=0,000$ ,  $p=0,716$   $z=0,363$ ,  $p=0,220$   $t=1,235$ ,  $p=0,103$   $t=1,648$ ,  $p=0,413$   $z=-0,819$ ,  $p=0,622$   $z=-0,493$ ,  $p=0,891$   $z=-0,138$ ,  $p=0,694$   $\chi^2=0,731$ ,  $p=0,823$   $t=-0,224$ ,  $p=0,516$   $z=-0,650$ ,  $p=0,604$   $t=-0,521$ ). OKB ve kontrol grubunda eşit oranlarda kız/erkek bulunmaktadır. OKB grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması  $13,93\pm 2,67$ , kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması  $13,63\pm 2,89$ 'dur. Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin karşılaştırması Tablo 1'de gösterilmiştir.

OKB grubunda yer alan bireylerin anne yaşı ortalaması  $41,33\pm 5,80$ , kontrol grubunda yer alan bireylerin anne yaşı ortalaması  $39,83\pm 5,04$ 'dür. OKB grubunda yer alan bireylerin baba yaşı ortalaması  $45,23\pm 6,92$ , kontrol grubunda yer alan bireylerin baba yaşı ortalaması  $42,95\pm 5,33$ 'dür. OKB tanılı bireylerin anne eğitim düzeyleri ortalama ( $3,10\pm 1,24$ ) olarak ortaokula yakın iken kontrol grubundaki bireylerin anne eğitim düzeyleri de ortalama ( $3,30\pm 1,26$ ) olarak ortaokula yakındır. OKB tanılı bireylerin baba eğitim düzeyleri ortalama ( $3,45\pm 1,30$ ) olarak ortaokula yakın iken kontrol grubundaki bireylerin baba eğitim düzeyleri de ortalama ( $3,60\pm 1,13$ ) olarak liseye yakındır. OKB grubunda yer alan bireylerin kardeş sayısı ortalaması  $2,90\pm 1,32$ , kontrol grubunda yer alan bireylerin kardeş sayısı ortalaması  $2,78\pm 0,80$ 'dir. OKB grubunda yer alan bireylerin %80,0'i yüksek gelir ve %20,0'i orta düzey gelire sahip iken kontrol grubunda yer alan bireylerin %72,5'i yüksek gelir, %22,5'i orta düzey gelir %5'inin düşük gelire sahip olduğu görülmektedir. OKB grubunda yer alan bireylerin VKİ ortalaması  $21,02\pm 4,06$ , kontrol grubunda yer alan bireylerin VKİ ortalaması  $21,21\pm 3,60$ 'dır. OKB grubunda yer alan bireylerin boy ortalaması  $156,85\pm 14,94$ , kontrol grubunda yer alan bireylerin boy ortalaması  $159,00\pm 16,45$ 'dir. OKB grubunda yer alan bireylerin kilo ortalaması  $53,25\pm 16,85$ , kontrol grubunda yer alan bireylerin kilo ortalaması  $55,20\pm 16,63$ 'dür.

**Tablo 1. OKB ve Kontrol Grubu Bireylerin Sosyo-Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

Değişkenler	OKB (n: 40)		Kontrol (n: 40)		İstatistiksel Analiz	
	n	%	N	%	$\chi^2$	p
<b>Cinsiyet</b>						
Kız	23	57,5	23	57,5	0,000	1,000
Erkek	17	42,5	17	42,5		
<b>Ekonomik Düzey</b>						
Düşük	1	2,5	2	5,0	0,731	0,694
Orta	7	17,5	9	22,5		
Yüksek	32	80,0	29	72,5		
	<b>Ort.±S.s.</b>		<b>Ort.±S.s.</b>		<b>t/z</b>	<b>p</b>
<b>Yaş**</b>	13,93±2,67		13,63±2,89		-0,363	0,716
<b>Anne Yaşı*</b>	41,33±5,80		39,83±5,04		1,235	0,220
<b>Baba Yaşı*</b>	45,23±6,92		42,95±5,33		1,648	0,103
<b>Anne Eğitim Düzeyi**</b>	3,10±1,24		3,30±1,26		-0,819	0,413
<b>Baba Eğitim Düzeyi**</b>	3,45±1,30		3,60±1,13		-0,493	0,622
<b>Kardeş Sayısı**</b>	2,90±1,32		2,78±0,80		-0,138	0,891
<b>VKİ*</b>	21,02±4,06		21,21±3,60		-0,224	0,823
<b>Boy**</b>	156,85±14,94		159,00±16,45		-0,650	0,516
<b>Kilo*</b>	53,25±16,85		55,20±16,63		-0,521	0,604

n: Olgu Sayısı, %: Olgu Yüzdesi, Ort: Ortalama, S.s.: Standart Sapma,  $\chi^2$ : Ki-Kare Analizi, \*: Independent Samples T Testi, \*\*:Mann-Whitney U Testi

OKB olan hasta çocuklar ile kontrol grubundaki çocukların ÇADÖ-Y Çocuk Formu toplam puanı ve alt ölçek puanlarının karşılaştırması Tablo 2’de gösterilmiştir. OKB tanılı çocukların, kontrol grubundaki çocuklara göre; SAB ( $z=-6,751$ ,  $p<0,001$ ), PB ( $z=-5,367$ ,  $p<0,001$ ), MDB ( $z=-6,889$ ,  $p<0,001$ ), AAB ( $z=-5,595$ ,  $p<0,001$ ), YAB ( $z=-6,484$ ,

$p<0,001$ ), OKB ( $z=-7,641$ ,  $p<0,001$ ), TA ( $z=-7,127$ ,  $p<0,001$ ) ve GT puanlarının ( $z=-7,130$ ,  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı şekilde ( $p<0,001$ ) daha yüksek olduğu bulunmuştur.

**Tablo 2. OKB Tanılı Hasta Bireyler ile Kontrol Grubu Bireylerin ÇADÖ-Y Çocuk Formu Puanlarının Karşılaştırılması**

Değişken	OKB (n: 40)	Kontrol (n: 40)	İstatistiksel Analiz	
	Ort.±S.s.	Ort.±S.s.	Z	P
ÇSAB-Ç	11,15±5,83	2,00±1,81	-6,751	<0,001
ÇPB-Ç	6,25±4,24	1,78±2,03	-5,367	<0,001
ÇMDB-Ç	10,25±5,44	1,85±1,66	-6,889	<0,001
ÇAAB	5,85±3,95	1,55±1,52	-5,595	<0,001
ÇYAB-Ç	6,98±3,32	1,65±1,76	-6,484	<0,001
ÇOKB-Ç	9,52±3,94	0,98±1,37	-7,641	<0,001
ÇTA-Ç	39,75±17,43	7,95±6,22	-7,127	<0,001
ÇTG-Ç	49,95±22,01	9,80±7,51	-7,130	<0,001

ÇTG-Ç: Çocuk formu genel toplam puan, ÇTA-Ç: Çocuk formu toplam anksiyete alt ölçeği, ÇSAB-Ç: Çocuk formu sosyal fobi alt ölçeği, ÇPB-Ç: Çocuk formu panik bozukluk alt ölçeği, ÇYAB-Ç: Çocuk formu yaygın anksiyete bozukluğu alt ölçeği, ÇAAB-Ç: Çocuk formu ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçeği, ÇMDB-Ç: Çocuk formu major depresif bozukluk alt ölçeği, ÇOKB-Ç: Çocuk formu OKB alt ölçeği, z: Mann-Whitney U Testi

OKB olan hasta bireyler ile kontrol grubundaki bireylerin ÇADÖ-Y Ebeveyn Formu toplam puanı ve alt ölçek puanlarının karşılaştırması Tablo 3'te gösterilmiştir. OKB tanılı bireylerin, kontrol grubundaki bireylere göre; SAB ( $z=-6,889$ ,  $p<0,001$ ), PB ( $z=-5,183$ ,  $p<0,001$ ), MDB ( $z=-6,021$ ,  $p<0,001$ ), AAB ( $z=-4,940$ ,  $p<0,001$ ), YAB ( $z=-6,027$ ,  $p<0,001$ ), OKB ( $z=-6,974$ ,  $p<0,001$ ), TA ( $z=-6,912$ ,  $p<0,001$ ) ve GT ( $z=-6,871$ ,  $p<0,001$ ) puanlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde ( $p<0,001$ ) daha yüksek olduğu bulunmuştur.

**Tablo 3. OKB Tanılı Hasta Bireyler ile Kontrol Grubu Bireylerin ÇADÖ-Y Ebeveyn Formu Puanlarının Karşılaştırılması**

Değişken	OKB (n: 40)	Kontrol (n: 40)	İstatistiksel Analiz	
	Ort.±S.s.	Ort.±S.s.	Z	p
ÇSAB-E	10,88±5,90	1,90±1,91	-6,889	<0,001
ÇPB-E	7,35±6,34	1,62±1,58	-5,183	<0,001
ÇMDB-E	10,45±6,78	2,10±2,16	-6,021	<0,001
ÇAAB-E	6,35±5,35	1,38±1,46	-4,940	<0,001
ÇYAB-E	6,40±3,99	1,53±1,54	-6,027	<0,001
ÇOKB-E	7,78±4,34	0,90±1,26	-6,974	<0,001
ÇTA-E	38,75±22,41	7,33±5,40	-6,912	<0,001
ÇTG-E	49,20±28,19	9,43±6,68	-6,871	<0,001

ÇTG-E: Ebeveyn Formu genel toplam puan, ÇTA-E: Ebeveyn formu toplam anksiyete alt ölçeği, ÇSAB-E: Ebeveyn formu sosyal fobi alt ölçeği, ÇPB-E: Ebeveyn formu panik bozukluk alt ölçeği, ÇYAB-E: Ebeveyn formu yaygın anksiyete bozukluğu alt ölçeği, ÇAAB-E: Ebeveyn formu ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçeği, ÇMDB-E: Ebeveyn formu major depresif bozukluk alt ölçeği, ÇOKB-E: Ebeveyn formu OKB alt ölçeği, z: Mann-Whitney U Testi

**Tablo 4. OKB Tanılı Hasta Bireyler ile Kontrol Grubu Bireylerin Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) Puanlarının Karşılaştırılması**

Değişken	OKB (n: 40)	Kontrol (n: 40)	İstatistiksel Analiz	
	Ort.±S.s.	Ort.±S.s.	Z	p
KONT-M	5,10±2,12	0,80±0,99	-6,903	<0,001
TEM-M	5,13±2,29	1,13±1,16	-7,022	<0,001
YAV-M	3,15±1,73	0,63±0,95	-6,214	<0,001
KUŞ-M	4,52±1,58	0,55±0,93	-7,591	<0,001
RUM-M	5,40±2,09	0,80±0,97	-7,199	<0,001
<b>MAUDSLEY-TOPLAM</b>	<b>19,55±5,56</b>	<b>3,30±3,11</b>	<b>-7,612</b>	<b>&lt;0,001</b>

Maudsley Toplam: Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) Toplam Puanı, KONT-M: Kontrol Etme Alt Ölçeği, TEM-M: Temizlik Alt Ölçeği, YAV-M: Yavaşlık Alt Ölçeği, KUŞ-M: Kuşku Alt Ölçeği, RUM-M: Ruminasyon Alt Ölçeği, z: Mann-Whitney U Testi

OKB olan hasta bireyler ile kontrol grubundaki bireylerin Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) toplam puanı ve alt ölçek puanlarının karşılaştırması

Tablo 4'te gösterilmiştir. OKB tanılı bireylerin, kontrol grubundaki bireylere göre; Kontrol Etme Alt Ölçeği ( $z=-6,903$ ,  $p<0,001$ ), Temizlik Alt Ölçeği ( $z=-7,022$ ,  $p<0,001$ ), Yavaşlık Alt Ölçeği ( $z=-6,214$ ,  $p<0,001$ ), Kuşku Alt Ölçeği ( $z=-7,591$ ,  $p<0,001$ ), Ruminasyon Alt Ölçeği ( $z=-7,199$ ,  $p<0,001$ ) ve Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) toplam puanlarının ( $z=-7,612$ ,  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur.

**Tablo 5. OKB Tanılı Hasta Bireylerin Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) Puanlarının Değerlendirilmesi**

Değişken	OKB (n: 40)		
	Ort.±S.s.	Min.	Max.
YALE-GKP	9,93±0,54	0	21
YALE-GOP	10,28±0,53	0	17
YALE-GTP	20,30±0,89	9	38

*YALE-GKP: Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Genel Kompulsiyon Alt Puanı, YALE-GOP: Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Genel Obsesyon Alt Puanı ve YALE-GTP: Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Genel Toplam Puanı, Min.:Minimum, Max.: Maximum*

OKB olan hasta bireylerin ÇY-BOKÖ alt ölçekleri olan; Yale Genel Kompulsiyon Puanı (YALE-GKP), Yale Genel Obsesyon Puanı (YALE-GOP) ve Yale Genel Toplam Puanları (YALE-GTP) değerlendirilmiş olup Tablo 5'te gösterilmiştir. OKB tanılı bireylerin, YALE-GKP ortalamaları 9,93±0,54, YALE-GOP ortalamaları 10,28±0,53 ve YALE-GTP ortalamaları 20,30±0,89 olduğu saptanmıştır.

**Tablo 6. OKB Tanılı Hasta Bireyler ile Kontrol Grubu Bireylerin Serum Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Değişken	OKB (n: 40)	Kontrol (n: 40)	İstatistiksel Analiz	
	Ort.±S.s.	Ort.±S.s.	Z	p
Galectin-1	0,97±0,49	1,36±0,78	-3,874	<0,001
Galectin-3	2,44±2,02	2,63±2,04	-1,434	0,152
NGAL	132,65±74,27	133,12±66,42	-0,717	0,473
GDNF	2,89±1,38	2,89±1,24	-0,303	0,762

OKB tanılı hasta bireyler ile kontrol grubu bireylerin serum Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF düzeyleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 6). Biyokimyasal parametrelere ait veriler normal dağılım göstermediği için non-parametrik (*Mann-Whitney U*) testler kullanılmıştır.

Tablo 6’da yapılan analizlerde elde edilen sonuçlara bakıldığında; OKB tanılı hasta bireylerin Galectin-1 seviyelerinin ( $z=-3,874$ ,  $p<0,001$ ), kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Öte yandan serum Galectin-3 ( $z=-1,434$ ,  $p=0,152$ ), NGAL ( $z=-0,717$ ,  $p=0,473$ ) ve GDNF ( $z=-0,303$ ,  $p=0,762$ ) düzeylerinde OKB tanılı hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Galectin-1 Düzeylerinin Gruplara Göre İncelenmesi**

Değişkenler	OKB (n: 40)	Kontrol (n: 40)	ANCOVA <sup>†</sup>		
	Dağılım (Ort±S.s.)		F	P	$\eta_p^2$
<b>Galectin-1</b> (ng/mL)*	-0,046±0,15	0,088±0,18	11,313	<b>0,001</b>	0,131

<sup>†</sup> Analizde kovaryant olarak Cinsiyet (=1,58), Yaş (=13,78) ve VKİ (=21,1165) değişkenleri kullanılmıştır. Ort.: Ortalama, S.s.: Standart sapma, n: frekans,  $\eta_p^2$ : parsiyel eta kare

\*ANCOVA analizi öncesinde logaritmik transformasyon işlemi uygulanmıştır.

ANCOVA analizinde çoklu varyantlar (covariants) olarak cinsiyet, yaş ve VKİ verileri kullanılmış ve etki düzeylerinin ana hipoteze olan etkisine bakılmış; ayrı ayrı olmak üzere bağımlı değişkenlere ANCOVA analizi gerçekleştirilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet, yaş ve VKİ değişkenleri kontrol edilerek Galectin-1 düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla gerçekleştirilen ANCOVA analizinde; Galectin-1 ( $F(1,76)=11,635$ ,  $p=0,001$ ,  $\eta_p^2=0,133$ ) düzeyleri arasında anlamlı bir farklılığın olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Başka bir anlatımla serum Galectin-1 düzeyinin, OKB tanısı ile ilişkisi vardır. Grupların düzeltilmiş Galectin-1 ortalamalarının karşılaştırması Tablo 7’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlarda; hasta bireylerin Galectin-1 düzeyleri (Ort.=-0,046),

kontrol grubundaki bireylere ( $Ort. = 0,088$ ) göre daha düşük çıkmıştır. Tablo 6’da verilen *bağımsız test* sonuçları ile Tablo 7’de verilen *ANCOVA* analiz verilerinin birbirleriyle örtüştüğü ve kullanılan kovaryansların (cinsiyet, yaş ve VKİ) Galectin-1 üzerinde anlamlı bir etki veya belirgin bir değişiklik yaratmadığı sonucu elde edilmiştir.

**Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Galectin-3 Düzeylerinin Gruplara Göre İncelenmesi**

Değişkenler	OKB (n: 40)	Kontrol (n: 40)	ANCOVA <sup>f</sup>		
	Dağılım (Ort±S.s.)		F	P	$\eta_p^2$
<b>Galectin-3</b> (ng/mL)*	0,307±0,23	0,352±0,22	0,794	0,376	0,10

<sup>f</sup> Analizde kovaryant olarak Cinsiyet (=1,58), Yaş (=13,78) ve VKİ (=21,1165) değişkenleri kullanılmıştır.

Ort.: Ortalama, S.s.: Standart sapma, n: frekans,  $\eta_p^2$ : parsiyel eta kare

\*ANCOVA analizi öncesinde logaritmik transformasyon işlemi uygulanmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet, yaş ve VKİ değişkenleri kontrol edilerek Galectin-3 düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla gerçekleştirilen *ANCOVA* analizinde; Galectin-3 ( $F(1,76)=0,824$ ,  $p=0,367$ ,  $\eta_p^2=0,011$ ) düzeyleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Başka bir anlatımla serum Galectin-3 düzeyinin, OKB tanısı ile ilişkisi yoktur. Grupların düzeltilmiş Galectin-3 ortalamalarının karşılaştırması Tablo 8’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlarda; hasta bireylerin Galectin-3 düzeyleri ( $Ort. = 0,307$ ), kontrol grubundaki bireylere ( $Ort. = 0,352$ ) göre daha düşük çıkmıştır. Tablo 6’da verilen *bağımsız test* sonuçları ile Tablo 8’de verilen *ANCOVA* analiz sonuçlarının birbirleriyle örtüştüğü ve kullanılan kovaryansların (cinsiyet, yaş ve VKİ) Galectin-3 üzerinde anlamlı bir etki veya belirgin bir değişiklik yaratmadığı sonucu elde edilmiştir.

**Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum NGAL Düzeylerinin Gruplara Göre İncelenmesi**

Değişkenler	OKB (n: 40)	Kontrol (n: 40)	ANCOVA <sup>f</sup>		
	Dağılım (Ort±S.s.)		F	P	$\eta_p^2$

<b>NGAL (ng/mL)*</b>	2,072±0,20	2,083±0,18	0,079	0,780	0,001
----------------------	------------	------------	-------	-------	-------

† Analizde kovaryant olarak Cinsiyet (=1,58), Yaş (=13,78) ve VKİ (=21,1165) değişkenleri kullanılmıştır.

Ort.: Ortalama, S.s.: Standart sapma, n: frekans,  $\eta_p^2$ : parsiyel eta kare

\*ANCOVA analizi öncesinde logaritmik transformasyon işlemi uygulanmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet, yaş ve VKİ değişkenleri kontrol edilerek NGAL düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla gerçekleştirilen ANCOVA analizinde; NGAL ( $F(1,76)=0,075$ ,  $p=0,786$ ,  $\eta_p^2=0,001$ ) düzeyleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Başka bir anlatımla serum NGAL düzeyinin, OKB tanısı ile ilişkisi yoktur. Grupların düzeltilmiş NGAL ortalamalarının karşılaştırması Tablo 9’da verilmiştir. Elde edilen sonuçlarda; hasta bireylerin NGAL düzeyleri ( $Ort.=2,072$ ), kontrol grubundaki bireylere ( $Ort.=2,083$ ) göre daha düşük çıkmıştır. Tablo 6’da verilen *bağımsız test* sonuçları ile Tablo 9’da verilen ANCOVA analiz sonuçlarının birbirleriyle örtüştüğü ve kullanılan kovaryansların (cinsiyet, yaş ve VKİ) NGAL üzerinde anlamlı bir etki veya belirgin bir değişiklik yaratmadığı sonucu elde edilmiştir.

**Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum GDNF Düzeylerinin Gruplara Göre İncelenmesi**

Değişkenler	OKB (n: 40)	Kontrol (n: 40)	ANCOVA <sup>†</sup>		
	Dağılım (Ort±S.s.)		F	P	$\eta_p^2$
<b>GDNF (ng/mL)*</b>	0,423±0,17	0,429±0,16	0,028	0,869	0,000

† Analizde kovaryant olarak Cinsiyet (=1,58), Yaş (=13,78) ve VKİ (=21,1165) değişkenleri kullanılmıştır.

Ort.: Ortalama, S.s.: Standart sapma, n: frekans,  $\eta_p^2$ : parsiyel eta kare

\*ANCOVA analizi öncesinde logaritmik transformasyon işlemi uygulanmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet, yaş ve VKİ değişkenleri kontrol edilerek GDNF düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla gerçekleştirilen ANCOVA analizinde; GDNF ( $F(1,76)=0,017$ ,  $p=0,896$ ,  $\eta_p^2=0,000$ ) düzeyleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Başka bir anlatımla serum GDNF düzeyinin, OKB tanısı ile ilişkisi yoktur. Grupların düzeltilmiş GDNF ortalamalarının karşılaştırması Tablo 10’da verilmiştir. Elde edilen sonuçlarda; hasta bireylerin GDNF düzeyleri ( $Ort.=0,423$ ), kontrol grubundaki bireylere ( $Ort.=0,429$ ) göre daha düşük çıkmıştır. Tablo 6’da verilen *bağımsız test* sonuçları ile Tablo 10’da verilen ANCOVA analiz sonuçlarının birbirleriyle örtüştüğü ve kullanılan kovaryansların (cinsiyet, yaş ve VKİ) GDNF üzerinde anlamlı bir etki veya belirgin bir değişiklik yaratmadığı sonucu elde edilmiştir.

**Tablo 11. OKB Tanılı Olguların Serum Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF Düzeylerinin ÇY-BOKÖ, MOKSL, ÇADÖ-Y-Çocuk Formu, ÇADÖ-Y-Ebeveyn Formu Toplam Puan ve Alt Ölçeklerle İlişkisi**

Çift Yönlü Korelasyon Analiz Modeli (Spearman's)									
	Değişkenler	Galectin-1		Galectin-3		NGAL		GDNF	
		r	P	r	P	r	P	R	p
<b>Lab. Parametreleri</b>	Galectin-1 (ng/ml)	1	-	0,387	<b>0,014</b>	0,528	<b>&lt;0,001</b>	0,445	<b>0,004</b>
	Galectin-3 (ng/ml)	0,387	<b>0,014</b>	1	-	0,763	<b>&lt;0,001</b>	0,713	<b>&lt;0,001</b>
	NGAL (ng/ml)	0,528	<b>&lt;0,001</b>	0,763	<b>&lt;0,001</b>	1	-	0,742	<b>&lt;0,001</b>
	GDNF (ng/ml)	0,445	<b>0,004</b>	0,713	<b>&lt;0,001</b>	0,742	<b>&lt;0,001</b>	1	-
<b>Ölçekler</b>	YALE-GKP	0,077	0,635	0,101	0,536	0,035	0,831	0,092	0,571
	YALE-GOP	-0,086	0,597	0,003	0,986	-0,172	0,288	-0,073	0,655
	YALE-GTP	-0,039	0,811	0,044	0,790	-0,125	0,441	-0,022	0,893
	MAUDSLEY-TOPLAM	0,199	0,219	0,167	0,302	0,092	0,571	0,126	0,439
	ÇSAB-Ç	-0,095	0,559	0,100	0,539	-0,126	0,439	-0,025	0,877
	ÇPB-Ç	0,113	0,487	0,284	0,076	0,125	0,444	0,170	0,294
	ÇMDB-Ç	0,101	0,534	0,333	<b>0,036</b>	0,233	0,148	0,214	0,184
	ÇAAB-Ç	-0,053	0,746	0,211	0,191	0,065	0,691	0,124	0,447
	ÇYAB-Ç	0,247	0,124	0,143	0,378	0,025	0,878	0,047	0,774
	ÇOKB-Ç	-0,046	0,777	-0,009	0,956	-0,077	0,636	0,063	0,701
	ÇTA-Ç	0,005	0,975	0,167	0,302	-0,027	0,870	0,077	0,637
	ÇGT-Ç	0,015	0,924	0,208	0,199	0,037	0,822	0,114	0,483
	ÇSAB-E	0,288	0,071	0,324	<b>0,042</b>	0,310	0,052	0,277	0,083
	ÇPB-E	0,284	0,075	0,316	<b>0,047</b>	0,277	0,083	0,186	0,250
	ÇMDB-E	0,202	0,211	0,202	0,212	0,189	0,242	0,114	0,485
	ÇAAB-E	0,246	0,126	0,134	0,408	0,189	0,242	0,040	0,808
	ÇYAB-E	0,454	<b>0,003</b>	0,175	0,280	0,170	0,293	0,200	0,216
ÇOKB-E	0,419	<b>0,007</b>	0,075	0,647	0,109	0,503	0,044	0,789	
ÇTA-E	0,369	<b>0,019</b>	0,247	0,125	0,254	0,114	0,181	0,263	
ÇGT-E	0,326	<b>0,004</b>	0,257	0,110	0,252	0,117	0,195	0,227	
<b>Demografik Değişkenler</b>	Cinsiyet	0,072	0,661	-0,004	0,980	-0,117	0,471	-0,126	0,438
	Yaş	-0,008	0,962	-0,069	0,672	0,002	0,992	-0,115	0,481
	VKİ	0,047	0,776	-0,070	0,667	-0,054	0,741	-0,158	0,329

r: Korelasyon Katsayısı (Spearman's), YALE-GTP: Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Toplam Puanı,, YALE-GKP: Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Kompulsiyon Alt Puanı, YALE-GOP: Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Obsesyon Alt Puanı, MAUDSLEY-TOPLAM: Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi Toplam Puanı ÇTG-Ç: Çocuk formu genel toplam puan, ÇTA-Ç: Çocuk formu toplam anksiyete alt ölçeği, ÇSAB-Ç: Çocuk formu sosyal fobi alt ölçeği, ÇPB-Ç: Çocuk formu panik bozukluk alt ölçeği, ÇYAB-Ç: Çocuk formu yaygın anksiyete bozukluğu alt ölçeği, ÇAAB-Ç: Çocuk formu ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçeği, ÇMDB-Ç: Çocuk formu major depresif bozukluk alt ölçeği, ÇOKB-Ç: Çocuk formu OKB alt ölçeği ÇTG-E: Ebeveyn Formu genel toplam puan, ÇTA-E: Ebeveyn formu toplam anksiyete alt ölçeği, ÇSAB-E: Ebeveyn formu sosyal fobi alt ölçeği, ÇPB-E: Ebeveyn formu panik bozukluk alt ölçeği, ÇYAB-E: Ebeveyn formu yaygın anksiyete bozukluğu alt ölçeği, ÇAAB-E: Ebeveyn formu ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçeği, ÇMDB-E: Ebeveyn formu major depresif bozukluk alt ölçeği, ÇOKB-E: Ebeveyn formu OKB alt ölçeği

OKB tanısı olan hasta bireylerin serum Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF parametrelerinin birbiriyle ve ölçek puanları ile korelasyon analizleri yapılmış ve parametrelerin arasında bir korelasyon ilişkisi bulunup bulunmadığı ve bulunuyorsa ne

yönde olduğuna bakılmıştır. Laboratuvar parametrelerine ait veriler normal dağılım göstermediği için *Spearman's Korelasyon Analizi* uygulanmış olup Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11 incelendiğinde; OKB tanılı hasta bireylerin, Galectin-1 düzeyleri ile Galectin-3 ( $r=0,387$ ,  $p=0,014$ ), NGAL ( $r=0,528$ ,  $p<0,001$ ) ve GDNF ( $r=0,445$ ,  $p=0,004$ ) düzeyleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Öte yandan OKB tanılı bireylerin Galectin-1 düzeyleri ile ÇYAB-E ( $r=0,454$ ,  $p=0,003$ ), ÇOKB-E ( $r=0,419$ ,  $p=0,007$ ), ÇTA-E ( $r=0,369$ ,  $p=0,019$ ) ve ÇGT-E ( $r=0,326$ ,  $p=0,04$ ) düzeyleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). OKB tanılı bireylerin Galectin-3 düzeyleri ile NGAL ( $r=0,763$ ,  $p<0,001$ ) ve GDNF ( $r=0,713$ ,  $p<0,001$ ) düzeyleri arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde ve anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Öte yandan OKB tanılı bireylerin Galectin-3 düzeyleri ile ÇMDB-Ç ( $r=0,333$ ,  $p=0,036$ ), ÇSAB-E ( $r=0,324$ ,  $p=0,042$ ) ve ÇPB-E ( $r=0,316$ ,  $p=0,047$ ) düzeyleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). OKB tanılı bireylerin NGAL düzeyleri ile GDNF ( $r=0,742$ ,  $p<0,001$ ) düzeyleri arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde ve anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Serum Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF moleküllerinin diğer ölçek, ölçek alt faktörleri ve demografik değişkenler ile aralarında anlamlı korelasyonlarının olmadığı gözlenmiştir ( $p>0,05$ ).

OKB tanısı olan hasta bireylerin cinsiyet, yaş ve VKİ'leri sabit tutularak (kontrol edilerek) serum Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF parametrelerinin birbiriyle ve ölçek puanları ile korelasyon analizleri yapılmış ve parametrelerin arasındaki pozitif veya negatif yönde anlamlı bir korelasyon ilişkisinin olup olmadığı incelenmiştir. *Parsiyel Korelasyon Analizi* uygulanmış olup Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12 incelendiğinde; OKB tanılı hasta bireylerin, başlangıçta Galectin-1 düzeyleri ile Galectin-3, NGAL ve GDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki varken cinsiyet, yaş ve VKİ sabit tutularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonucunda; Galectin-1 düzeyleri ile Galectin-3 ( $r=-0,004$ ,  $p=0,982$ ), NGAL ( $r=0,049$ ,  $p=0,771$ ) ve GDNF ( $r=0,108$ ,  $p=0,523$ ) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir ( $p>0,05$ ). Korelasyon katsayısı ve anlamlı ilişki açısından gözlenen bu değişimin sebebi; cinsiyet, yaş ve VKİ değişkenlerinin Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF değişkenleriyle olan

ilişkisiyle açıklanabilir. Öte yandan OKB tanılı bireylerin başlangıçta Galectin-1 düzeyleri ile ÇYAB-E, ÇOKB-E, ÇTA-E ve ÇGT-E düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki varken cinsiyet, yaş ve VKİ kontrol edilerek yapılan parsiyel korelasyon analizi sonucunda; Galectin-1 düzeyleri ile ÇYAB-E ( $r=0,348$ ,  $p=0,035$ ) düzeyleri arasında yine pozitif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki olduğu görülürken ( $p<0,05$ ), korelasyon katsayısında, değişkenlerin cinsiyet, yaş ve VKİ değişkenleri ile olan ilişkisi sebebiyle bir düşüş olduğu gözlenmiştir. Galectin-1 düzeyleri ile ÇOKB-E ( $r=0,322$ ,  $p=0,052$ ), ÇTA-E ( $r=0,225$ ,  $p=0,181$ ) ve ÇGT-E ( $r=0,193$ ,  $p=0,253$ ) düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

OKB tanılı bireylerin başlangıçta Galectin-3 düzeyleri ile NGAL ve GDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki varken cinsiyet, yaş ve VKİ düzeyleri sabit tutularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonucunda; Galectin-3 düzeyleri ile NGAL ( $r=0,885$ ,  $p<0,001$ ) ve GDNF ( $r=0,792$ ,  $p<0,001$ ) düzeyleri arasında yine pozitif yönlü, yüksek düzeyde ve anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Korelasyon katsayılarındaki artışın sebebi; cinsiyet, yaş ve VKİ'nin kontrol edilerek analizin tekrarlanmasıdır. Üç değişkenin kontrol edilmesi Galectin-3 ile NGAL ve GDNF molekülleri arasındaki ilişki düzeyinin yükselmesini sağlamıştır. Öte yandan OKB tanılı bireylerin başlangıçta Galectin-3 düzeyleri ile ÇMDB-Ç, ÇSAB-E ve ÇPB-E düzeyleri arasında anlamlı ilişki varken cinsiyet, yaş ve VKİ kontrol edilerek yapılan parsiyel korelasyon analizi sonucunda; Galectin-3 düzeyleri ile ÇMDB-Ç ( $r=0,212$ ,  $p=0,207$ ), ÇSAB-E ( $r=0,230$ ,  $p=0,171$ ) ve ÇPB-E ( $r=0,128$ ,  $p=0,449$ ) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). OKB grubunda başlangıçta NGAL düzeyleri ile GDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki varken, cinsiyet, yaş ve VKİ'nin sabit tutularak parsiyel korelasyon analizi yapılması sonucunda; NGAL düzeyleri ile GDNF ( $r=0,879$ ,  $p<0,001$ ) düzeyleri arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde ve anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Başlangıçta olduğu gibi serum Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF moleküllerinin diğer ölçek, ölçek alt faktörleri ve demografik değişkenler ile aralarında anlamlı korelasyonlarının olmadığı gözlenmiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12. OKB Tanılı Olguların Cinsiyet, Yaş ve VKİ'leri Sabit Tutularak (Kontrol Edilerek) Serum Galectin-1, Galectin-3, NGAL ve GDNF Düzeylerinin ÇY-BOKÖ, MOKSL, ÇADÖ-Y-Çocuk Formu, ÇADÖ-Y-Ebeveyn Formu Toplam Puan ve Alt Ölçeklerle İlişkisi**

		Parsiyel Korelasyon Analiz Modeli							
		Galectin-1		Galectin-3		NGAL		GDNF	
Değişkenler		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Lab. Parametreleri	Galectin-1 (ng/ml)	1	-	-0,004	0,982	0,049	0,771	0,108	0,523
	Galectin-3 (ng/ml)	-0,004	0,982	1	-	0,885	<0,001	0,792	<0,001
	NGAL (ng/ml)	0,049	0,771	0,885	<0,001	1	-	0,879	<0,001
	GDNF (ng/ml)	0,108	0,523	0,792	<0,001	0,879	<0,001	1	-
Ölçekler	YALE-GKP	0,229	0,173	0,066	0,697	0,058	0,734	0,088	0,606
	YALE-GOP	0,032	0,852	-0,036	0,831	-0,070	0,680	0,003	0,988
	YALE-GTP	0,146	0,390	0,003	0,984	-0,030	0,862	0,026	0,877
	MAUDSLEY-TOPLAM	0,171	0,313	0,113	0,506	0,035	0,835	0,072	0,671
	ÇSAB-Ç	-0,209	0,215	0,009	0,960	-0,059	0,729	-0,040	0,816
	ÇPB-Ç	0,018	0,916	0,184	0,276	0,150	0,375	0,165	0,329
	ÇMDB-Ç	-0,124	0,466	0,212	0,207	0,227	0,177	0,197	0,243
	ÇAAB-Ç	-0,257	0,125	0,269	0,107	0,214	0,203	0,165	0,330
	ÇYAB-Ç	0,044	0,794	0,003	0,985	-0,020	0,908	0,014	0,935
	ÇOKB-Ç	0,018	0,916	0,017	0,921	-0,016	0,924	0,068	0,691
	ÇTA-Ç	-0,111	0,511	0,115	0,499	0,058	0,731	0,085	0,618
	ÇGT-Ç	-0,117	0,491	0,143	0,397	0,104	0,541	0,114	0,502
	ÇSAB-E	0,180	0,287	0,230	0,171	0,212	0,208	0,173	0,305
	ÇPB-E	0,168	0,320	0,128	0,449	0,153	0,365	0,119	0,484
	ÇMDB-E	0,053	0,754	0,062	0,718	0,080	0,638	0,041	0,811
	ÇAAB-E	0,026	0,878	0,062	0,713	0,081	0,632	-0,033	0,847
	ÇYAB-E	0,348	<b>0,035</b>	0,003	0,984	-0,002	0,992	0,022	0,899
	ÇOKB-E	0,322	0,052	-0,011	0,947	-0,020	0,906	-0,041	0,809
ÇTA-E	0,225	0,181	0,108	0,524	0,112	0,509	0,066	0,698	
ÇGT-E	0,193	0,253	0,101	0,551	0,109	0,523	0,062	0,714	

† Analizde; cinsiyet, yaş ve VKİ sabit tutulmuştur (kontrol edilmiştir).

*r*: Korelasyon Katsayısı (Spearman's), YALE-GTP: Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Toplam Puanı,, YALE-GKP: Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Kompulsiyon Alt Puanı, YALE-GOP: Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Obsesyon Alt Puanı, MAUDSLEY-TOPLAM: Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi Toplam Puanı ÇTG-Ç: Çocuk formu genel toplam puan, ÇTA-Ç: Çocuk formu toplam anksiyete alt ölçeği, ÇSAB-Ç: Çocuk formu sosyal fobi alt ölçeği, ÇPB-Ç: Çocuk formu panik bozukluk alt ölçeği, ÇYAB-Ç: Çocuk formu yaygın anksiyete bozukluğu alt ölçeği, ÇAAB-Ç: Çocuk formu ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçeği, ÇMDB-Ç: Çocuk formu major depresif bozukluk alt ölçeği, ÇOKB-Ç: Çocuk formu OKB alt ölçeği ÇTG-E: Ebeveyn Formu genel toplam puan, ÇTA-E: Ebeveyn formu toplam anksiyete alt ölçeği, ÇSAB-E: Ebeveyn formu sosyal fobi alt ölçeği, ÇPB-E: Ebeveyn formu panik bozukluk alt ölçeği, ÇYAB-E: Ebeveyn formu yaygın anksiyete bozukluğu alt ölçeği, ÇAAB-E: Ebeveyn formu ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçeği, ÇMDB-E: Ebeveyn formu major depresif bozukluk alt ölçeği, ÇOKB-E: Ebeveyn formu OKB alt ölçeği

**Tablo 13. OKB Tanısı Olan Hasta Bireylerin Galectin-1 Düzeylerini Yordayan Parametrelerin Hiyerarşik Regresyon Analizi Sonuçları**

Değişkenler	Model-1			Model-2			Model-3			Model-4		
	B	SH	$\beta$	B	SH	$\beta$	B	SH	$\beta$	B	SH	$\beta$
VKİ	0,003	0,007	0,088	0,002	0,007	0,062	0,000	0,007	0,010	0,003	0,007	0,084
Cinsiyet <sup>a</sup>	0,010	0,051	0,031	0,003	0,052	0,008	-0,004	0,052	-0,013	0,006	0,050	0,019
Yaş	-0,001	0,010	-0,011	-0,002	0,010	-0,038	0,001	0,010	0,017	-0,001	0,010	-0,023
ÇMDB-E				0,003	0,004	0,147	-0,004	0,007	-0,176	-0,006	0,007	-0,274
ÇANK-E							0,003	0,002	0,398	0,001	0,002	0,181
ÇOKB-E										0,016	0,008	<b>0,435*</b>
R		0,090			0,165			0,276			0,424	
R <sup>2</sup>		0,008			0,027			0,076			0,180	
$\Delta R^2$		0,008			0,019			0,049			0,104	

Not: \* $p < .05$ ; a: kadın = 0 erkek = 1 şeklinde kodlanmıştır. ÇMDB-E: Ebeveyn formu major depresif bozukluk alt ölçeği, ÇOKB-E: Ebeveyn formu OKB alt ölçeği, ÇANK-E: Ebeveyn formu toplam anksiyete alt ölçeğinin ebeveyn formu OKB alt ölçeği çıkarılarak hesaplanan skoru

Tablo 13'e bakıldığında OKB tanısı olan hasta bireylerin Galectin-1 düzeylerinin; VKİ, cinsiyet, yaş, ÇMDB-E, ÇANK-E ve ÇOKB-E değişkenleri tarafından ne kadar yordandığını incelemek üzere hiyerarşik regresyon analizi yapılmıştır. Hiyerarşik regresyon analizi sonuçları; birinci gruptaki VKİ, cinsiyet ve yaş değişkenlerinin birlikte regresyon modeline anlamlı katkı yapmadıklarını göstermektedir [ $F_{(3,36)} = 0,097, p > .05$ ].  $R^2$  değeri 0,008'dir. Bu sonuç; Galectin-1'deki %0,8 oranındaki varyansın VKİ, cinsiyet ve yaş değişkenleri tarafından açıklandığını gösterir. Birinci grupta yer alan değişkenlerin hiçbirisi Galectin-1'in anlamlı yordayıcısı değildir. Analize ikinci modelde, Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri-Ebeveyn Formu Major Depresif Bozukluk Alt Ölçeği (ÇMDB-E) eklenmiştir. Yapılan hiyerarşik regresyon analizi sonuçları; ikinci gruptaki VKİ, cinsiyet, yaş ve ÇMDB-E değişkenlerinin birlikte regresyon modeline anlamlı katkı yapmadıklarını göstermektedir [ $F_{(4,35)} = 0,245, p > .05$ ]. İkinci modelde; VKİ, cinsiyet ve yaşın kontrol edilip ÇMDB-E değişkeninin analize dahil edilmesi ile yapılan regresyon analizinde; ÇMDB-E değişkeninin Galectin-1 değişkeninde daha önce açıklanan varyansa %1,9 katkı sağladığı görülmektedir. Böylece açıklanan toplam varyans %2,7'ye yükselmiştir. İkinci grupta yer alan değişkenlerin hiçbirisi Galectin-1'in anlamlı yordayıcısı değildir. Analize üçüncü modelde, OKB puanı çıkarılmış Çocuk Anksiyete Alt Ölçeği-Ebeveyn Formu (ÇANK-E) eklenmiştir. Yapılan hiyerarşik regresyon analizi sonuçları; üçüncü gruptaki VKİ, cinsiyet, yaş, ÇMDB-E ve ÇANK-E değişkenlerinin birlikte regresyon modeline anlamlı katkı yapmadıklarını göstermektedir [ $F_{(5,34)} = 0,561, p > .05$ ]. Üçüncü modelde; VKİ, cinsiyet, yaş ve ÇMDB-E'nin kontrol edilip ÇANK-E değişkeninin

analize dahil edilmesi ile yapılan regresyon analizinde; ÇANK-E değişkeninin Galectin-1 değişkeninde daha önce açıklanan varyansa %4,9 katkı sağladığı görülmektedir. Böylece açıklanan toplam varyans %7,6'ya yükselmiştir. Üçüncü grupta yer alan değişkenlerin hiçbirisi Galectin-1'in anlamlı yordayıcısı değildir. Analize dördüncü modelde, Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri-Ebeveyn Formu OKB Alt Ölçeği (ÇOKB-E) eklenmiştir. Yapılan hiyerarşik regresyon analizi sonuçları; dördüncü gruptaki VKİ, cinsiyet, yaş, ÇMDB-E, ÇANK-E ve ÇOKB-E değişkenlerinin birlikte regresyon modeline anlamlı katkı yapmadıklarını göstermektedir [ $F_{(6,33)} = 1,203, p > .05$ ]. Dördüncü modelde; VKİ, cinsiyet, yaş, ÇMDB-E ve ÇANK-E'nin kontrol edilip ÇOKB-E değişkeninin analize dahil edilmesi ile yapılan regresyon analizinde; ÇOKB-E değişkeninin Galectin-1 değişkeninde daha önce açıklanan varyansa %10,4 katkı sağladığı görülmektedir. Böylece açıklanan toplam varyans %18,0'a yükselmiştir. Dördüncü grupta yer alan bütün değişkenler regresyon analizine dahil edildiğinde; ÇOKB-E'nin ( $\beta=0,435, p < 0,05$ ), Galectin-1 üzerinde pozitif yönlü ve anlamlı bir etkisinin (yordayıcısı) olduğu gözlenmiştir. Dördüncü grupta yer alan diğer değişkenlerin hiçbirisinin Galectin-1'in anlamlı yordayıcısı olmadığı görülmüştür.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, OKB'nin nöroinflamasyonla ilişkili patogenezi araştırma amacıyla OKB tanısına sahip çocuklarda ve sağlıklı kontrol grubunda galectin-1, galectin-3, NGAL ve GDNF değerleri karşılaştırılmış olup, ayrıca bu moleküllerin birbiriyle olan korelasyonu ve hastalık şiddetiyle olan ilişkisi incelenmiştir. Araştırmamızın sonucunda galectin-1 değerinin OKB tanılı çocuklardan oluşan grupta istatistik olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu ve bu anlamlı farkın yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi yönünden kontrol edildiğinde de devam ettiği tespit edilmiştir. İki grup arasında, galectin-3, NGAL ve GDNF düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Literatürde OKB'de serum galectin-1 ve galectin-3 düzeyini araştırarak, NGAL ve GDNF düzeylerini ise obsesif kompulsif bozukluğu bulunan çocuk hasta grubunda araştırarak çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır.

Araştırmamızda OKB ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksleri, ebeveynlerin eğitim düzeyleri, anne yaşı, baba yaşı, ebeveynlerin eğitim ve çalışma durumları, kardeş sayısı, sosyoekonomik düzey gibi özellikler yönünden istatistiksel anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla OKB grubunda galectin-1 seviyesi daha düşük saptanmıştır. Yaş, VKİ ve cinsiyetin kontrol edildiği parsiyel korelasyon analizinde de anlamlılık devam etmiştir. Yaptığımız hiyerarşik regresyon analizinde ise galectin-1 düzeylerini etkileyebilecek VKİ, yaş, cinsiyet, ÇADÖ-Y ebeveyn ölçeğinin majör depresyon skoru, ÇADÖ-Y ebeveyn ölçeği obsesif kompulsif bozukluk alt skoru ve ÇADÖ-Y ebeveyn ölçeği obsesif kompulsif alt skoru çıkarılarak hesaplanan toplam anksiyete skoru değişkenlerini incelediğimizde yalnızca ÇADÖ-Y ebeveyn ölçeğinin obsesif kompulsif belirti skorunun galectin-1 üzerinde anlamlı bir etki düzeyinin olduğu saptanmıştır.

MSS homeostazının sürdürülmesinde önemli bir molekül olan galectin-1'in mikroglia aktivasyonu, apoptoz, hücre adezyonu, sitokin salınımı gibi süreçleri regüle ettiği gösterilmiştir (Dhirapong vd., 2009). Galectin-1'in nöroinflamasyonla ilişkili rolü birkaç farklı mekanizma ile açıklanmaktadır. Örneğin, inflamatuvar koşullarda M1 mikroglialara olan afinitesiyle onları inaktive ettiği ve M2 tipine geçişinde rolü olduğu; nitrik oksit, TNF alfa vb. pro-inflamatuvar molekülleri azaltıp IL-10, transformatör büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) vb. anti-inflamatuvar sitokinlerin artışına aracılık ettiği gösterilmiştir (Starosom vd., 2012).

Nörolojik bozukluklarda galectin-1'in rolü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin, iskemi gibi patolojik olaylarda galectin-1'in antioksidan etkide bulunarak hasarı sınırlandırdığı bildirilmiştir (Zhao vd., 2024). Parkinsonlu bireylerin BOS'undaki galectin-1 seviyesinin nörolojik herhangi bir hastalığı olmayan bireylere kıyasla az olduğu Marques ve arkadaşlarının çalışmasında bulunmuştur (Marques vd., 2019). ALS hastalarında kutanöz galectin-1 immün reaktivitesinin azaldığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Wada vd., 2003). Hipokampüsteki galectin-1 ekspresyonunun öğrenme ve hafıza işlevleriyle ilişkili olabileceği Sakaguchi ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilmiştir (Sakaguchi vd., 2011).

Psikiyatrik bazı bozukluklarda da araştırılan galectin-1, bir çalışmada antipsikotik tedavisi altındaki şizofrenili hastaların serumlarında bakılmış fakat anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (Kajitani vd., 2017). Ülkemizde yapılan bir çalışmadaysa galectin-1 düzeylerinin şizofrenili bireylerin sağlıklı kardeşlerinde, hem kontrol grubundan hem de antipsikotik tedavisi altındaki şizofrenili hasta grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiş ve bu sonucun sağlıklı kardeşlerde galectin-1'in hastalık oluşumuna karşı nöroprotektif rolünden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Yuksel vd., 2020).

Bipolar bozukluğa sahip bireylerin kliniğe yatışlarının ilk günü ve tedavi altındaki üçüncü haftalarında galectin-1 düzeyleri ölçülmüş ve her iki ölçümde de sağlıklı gruptan yüksek bulunmuştur (Aytekin vd., 2024). Bipolar bozukluklu bireylerde yapılan başka bir çalışmada galectin-1 düzeylerinin hasta grubunda anlamlı azaldığı gösterilmiş olup galectin-1 seviyesinin, bipolar bozukluğuna sahip bireylerin bilişsel performanslarıyla pozitif korelasyon oluşturduğu saptanmıştır (Selahaddin vd., 2024).

OKB ile inflamasyon arasındaki ilişki bazı sitokin düzeyleri araştırılarak aydınlatılmaya çalışılmış fakat sonuçlar çelişkili bulunmuş olup bu durumun ilaç kullanımı ve komorbid durumlar gibi karıştırıcı faktörlerden kaynaklanabileceği ve BOS'ta yapılacak çalışmalara olan ihtiyaç belirtilmiştir (Gray & Bloch, 2012). Galectin-1'in mikroglialar ve sitokinler üzerindeki etkisi baz alındığında (Starossom vd., 2012), galectin-1'in OKB'deki sitokin değişiklikleriyle ilişkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun için ilerde yapılacak sitokinler ve galectin-1'i araştıran kapsamlı boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Galectin-1'in ayrıca bazı sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu arttırma yoluyla da nöroinflamasyon durumunda KBB sağlamlığının bozulmasını engellediği düşünülmektedir (Parikh vd., 2015). KBB sıkı bağlantı elemanlarından olan klaudin-5, OKB'li bireylerde yapılan bir çalışmada yüksek bulunmuş olup bu durumun KBB'nin artmış geçirgenliğiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Kılıç vd., 2022). Çalışmamızda düşük

bulunan galectin-1, KBB sağlamlığında bozulma yoluyla OKB etiyolojisinde rol oynuyor olabilir. Bu ilişkinin ispatı, ileri araştırmalar gerektirmektedir.

Galectin-1, BDNF üretimini arttırarak ve glutamat eksitotoksitesini NMDA reseptör ekspresyonunu değiştirme yoluyla engelleyerek glial hücrelerin sağkalımına katkı sağlamaktadır (Sasaki vd., 2004; Endo, 2005; Lekishvili vd., 2006). Sartim ve arkadaşlarının bir çalışmasında galectin-1 ve galectin-3 nakavt ratlarda obsesif kompulsif benzeri davranış fenotipi gözleendiği, ayrıca galectin-1 nakavt ratlarda prefrontal kortekste BDNF ekspresyonu azaldığı belirtilmiştir (Sartim vd., 2020). OKB'de BDNF düzeylerinde değişiklikler olduğu (Hao vd., 2022), artmış glutamat seviyeleri (Chakrabarty vd., 2005) baz alındığında, galectin-1 düşüklüğünün OKB semptomlarıyla ilişkisi olabilir.

Bahsedilen bilgiler ışığında mevcut literatür galectin-1'in nöroinflamasyonu azaltan ve nöroproteksiyonu güçlendiren bir rolü olduğu konusunda hemfikir gibi görünmektedir. OKB hastalarında nöroinflamatuvar süreçlerin varlığını destekleyen çalışmalar mevcuttur (Bhattacharyya vd., 2009; Attwells vd., 2017). Çalışmamızda mevcut literatürle uyumlu olarak galectin-1'in OKB hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. Bulduğumuz sonucun güvenilirliğini arttırmak için yaptığımız ANCOVA analizinde de bu anlamlı sonuç devam etmiştir. Ayrıca yaptığımız hiyerarşik regresyon analizinde galectin-1 düzeylerini etkileyebilecek VKİ, yaş, cinsiyet, ÇADÖ-Y ebeveyn ölçeğinin majör depresyon skoru, ÇADÖ-Y ebeveyn ölçeği obsesif kompulsif bozukluk alt skoru ve ÇADÖ-Y ebeveyn ölçeği obsesif kompulsif alt skoru çıkarılarak hesaplanan toplam anksiyete skoru değişkenlerini incelediğimizde yalnızca ÇADÖ-Y ebeveyn ölçeğinin obsesif kompulsif belirti skorunun galectin-1 üzerinde anlamlı bir etki düzeyinin olduğu saptanmış olup bu sonuç, hastalık şiddetlendikçe galectin-1 seviyesinin değişiyor olabileceğini düşündürmekle beraber anksiyete belirtilerinin karıştırıcılığını kısmen açıklamaktadır. Aynı analizi ebeveyn ölçekleri yerine ÇADÖ-Y çocuk ölçeğiyle yaptığımızda ise anlamlı bir sonuç saptanamamıştır. Bu durum çocukların nispeten daha çok ölçek doldurması nedeniyle dikkatlerini sürdürmekte zorlanmış olmaları ya da çocukların gelişimsel dönemleriyle alakalı olarak öz farkındalıklarının yeterince gelişmemiş olması ihtimaliyle ilişkili olabilir. Hastaların belirti derecesi ile galectin-1 arasındaki ilişkiyi saptamak niyetiyle baktığımız ÇY-BOKÖ ve MOKSL skorları sonucu istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Galectin-1 ile ilgili bulgularımız, hastalık tablosundan önceki dönemde normal olduğu farz edilen galectin-1 seviyesinin nöroprotektif mekanizmaların yetersizliğiyle beraber düşmüş olabileceğini ve böylelikle semptomların

ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. OKB'li bireylerde yapılacak longitudinal çalışmaların bu varsayımına ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Galectin-3'ün mikrogliaların çoğalmasında, göçünde ve sağ kalımında önemli bir madde olduğu (Hisamatsu vd., 2016), ayrıca mikroglial M1 fenotipi aktivasyonunu ve dolayısıyla nöroinflamasyonu teşvik ettiği gösterilmiştir (Burguillos vd., 2015). OKB hastalarında nöroinflamasyonun arttığına yönelik ve mikroglial aktivasyonun arttığına işaret eden bulgular mevcuttur (Attwells vd., 2017). Ayrıca, nöroinflamasyonun, mikroglialardan salıverilen galectin-3 düzeylerini arttırdığı ve TLR-4 reseptörü yoluyla diğer mikrogliaları aktive ettiği gösterilmiştir (Burguillos vd., 2015). Nörolojik hastalıklarda da araştırılan galectin-3'ün bir fare deneyinde, hipokampüste hasarlanmanın ardından ekspresyonunun anlamlı şekilde arttığı ve galectin-3 düzeyinin BOS'ta yükseldiği bulunmuştur (Yip vd., 2017). Anjiyogenez ve nörojenezi de uyardığı gösterilen galectin-3, iskemik hasar sonrası beyin dokusunun yeniden yapılanması işleminde azımsanamayacak bir rol oynar (Shin, 2013; Y. P. Yan vd., 2009). Glial hücrelerden salınan Galectin-3'ün, oligodendrosit farklılaşmasını uyardığı, miyelinleşmeye katkısı bulunduğu ve demiyelinizasyonu sınırlayabildiği gösterilmiştir (Pasquini vd., 2011; Hoyos vd., 2014). Parkinson hastalığında, Galectin-3'ün  $\alpha$ -sinüklein, Lewy cisimcikleri ve bozulmuş lizozomlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (García-Revilla vd., 2023). Huntington hastalarının plazmalarında ve beyinde (Siew vd., 2019), frontotemporal demanslı bireylerin beyinde (Huang vd., 2020) ve ALS hastalarının BOS'unda ve omuriliğinde (J. Y. Zhou vd., 2010) galectin-3'ün artmış seviyeleri tespit edilmiştir. Bir takım davranış deneylerinde de araştırılan galectin-3; özellikle sirkadiyen ritimle ilgili lökomotor aktivite değişiklikleriyle ilişkili bulunmuş ve bu ilişki 6-7 aylık nispeten yaşlı farelerde, genç farelere göre daha güçlü olduğu bulunmuş olup Lgals3 geninin motor davranışı düzenleyen MSS bölgelerindeki nöronal sinyallerde etkisinin olabileceği belirtilmiştir (Chaudoin & Bonasera, 2018). Yine ratlarda gerçekleştirilen bir deneyde, galectin-3'ün normal koşullarda ve inflamasyon durumunda tam ters etkiler gösterdiği; bazal koşullarda hipokampal BDNF düzeyinin ve GABA-A ekspresyonunun artışıyla eş zamanlı anksiyolitik etkide bulunurken, inflamasyon durumunda anksiyetede artışla ilişkilendirilmiştir (Stajic vd., 2019). Psikiyatrik bozukluklarda da araştırılan galectin-3, örneğin kronik şizofreni hastalarının serumlarında sağlıklı kontrollerinkine göre arttığı ve BPRS'deki pozitif semptom skoruyla pozitif yönde; negatif semptom skoruylaysa negatif yönde korelasyonu olduğu gösterilmiştir (Kajitani vd., 2017). Şizofrenide nöroinflamasyonu araştıran bir çalışmada galectin-3 seviyesinin

remisyonda yüksek olduğunu fakat alevlenme döneminde seviyesinin tam aksine düşük olduğu gösterildiği çalışmada şizofrenin başlangıcında galectin-3'ün yeri olabileceği belirtilmiştir (Borovcanin vd., 2018). Bipolar bozukluğa sahip bireylerde kliniğe yatışlarının ilk günü ve tedavi altındaki üçüncü haftada galectin-3 düzeyleri ölçülmüş; yatışın ilk günü anlamlı fark saptanmazken tedavinin 3. Haftasında yatışının ilk gününe göre galectin-3 seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuş olup bu durumun galectin-3'ün adaptif geç yanıtıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Aytekin vd., 2024). Ülkemizde yapılan ve OSB'li çocuklar üzerinde yürütülen bir çalışmada galectin-3 seviyeleri OSB grubunda kontrollere göre yüksek saptanmıştır fakat semptom şiddetiyle korelasyon bulunamamıştır (Artık vd., 2023). Çin'de gerçekleştirilen bir çalışmada, galectin-3 ekspresyonunun DEHB grubunda anlamlı biçimde azaldığı ve bu durumun tirozin hidroksilazda azalmayla beraber DEHB semptomlarının artışıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (L. H. Wu vd., 2015). Işık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada galectin-3 seviyelerinin DEHB grubunda yükseldiği saptanmış olup Wu ve arkadaşlarının çalışmasına ters düşen sonucun metodolojik farklılıktan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Isik vd., 2020).

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız OKB hastalarında galectin-3 düzeyini araştıran ilk çalışma niteliğindedir. Çalışmamızda OKB'li bireylerden oluşan grup ve kontrol grubu arasında galectin-3 seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hasta grubundaki ÇY-BOKÖ ve MOKSL skorları ile galectin-3 seviyelerinin korelasyonu da incelenmiş olup anlamlı bir bağlantı saptanamamıştır. Çeşitli çalışmalarda galectin-3 düzeylerinin, bazı bedensel ve ruhsal hastalıklardan etkilendiği gösterilmiştir (Chen vd., 2014; Leboyer vd., 2016). Bu veriler göz önünde bulundurularak çalışmamıza aktif enfeksiyonu, tıbbi kronik hastalığı ve anksiyete dışındaki ruhsal komorbiditesi olan bireyler dahil edilmemiştir. SSRI'ların depresyondaki terapötik etkisinde anti-inflamatuvar etkilerinin olmasının rolü olduğu düşünülmektedir (L. Wang vd., 2019). Ayrıca antipsikotiklerin de sitokin düzeylerine etkisine yönelik kanıtlar mevcuttur (Song vd., 2014). OKB'de inflamatuvar belirteçlerin psikiyatrik ilaç alımı varlığında nasıl etkileneceğine dair literatürde net veriler olmadığından çalışmamızda son 6 ay içinde herhangi bir psikiyatrik ilaç alımı hikayesi olanlar dışlanmıştır. BPB (Aytekin vd., 2024) ve psikozda (Borovcanin vd., 2018; Kajitani vd., 2017) gerçekleştirilen çalışmalar galectin-3 seviyesinin psikiyatrik bozukluklarda hastalığın aşamasına göre değiştiğini düşündürmektedir (Aytekin vd., 2024). Çalışmamız kesitsel olup OKB hastalarının ne kadar süredir şikayetlerinin olduğu not edilmemiştir. Çalışmamızın galectin-3 ile ilgili literatürde bulunan önceki çalışmalarla olan aykırılığı bu

gibi farklılıklarından köken alıyor olabilir. OKB ve galectin-3 ilişkisiyle ilgili bahsedilen nüanslara dikkat edilerek yapılacak çalışmalar daha aydınlatıcı veriler verebilir.

Araştırmamızda kontrol grubu ile OKB'li grup NGAL açısından mukayese edildiğinde anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Literatürde çocuk-ergen OKB'lilerde NGAL'i araştıran çalışma taradığımız kadarıyla bulunmamaktadır. NGAL'in işlevi ilk kez, bakteriyel enfeksiyon esnasında nötrofillerin azurofilik granüllerinden salınan bir çeşit akut faz reaktanı bağlamında keşfedilmiştir (Baxter vd., 1988). Yapılan çalışmalar sonucu NGAL'in MSS'de de bir takım işlevi olduğu fark edilmiştir. Naude ve arkadaşları tarafından TNF- $\alpha$ 'nın uyarıcı etkisiyle MSS'de nöronlardan, mikroglialardan ve astrositlerden NGAL üretildiği gösterilmiştir (Naude vd., 2012). HPA aks aktivitesi ve nöroinflamasyon birbirlerinin işleyişini etkilemektedir (Troubat vd., 2021). Ferreira ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada; LCN-2 nakavt ratlarda anksiyete, depresyon benzeri davranışlar gözlenmiş olup üstelik HPA eksen aktivitesinde de artış saptanmıştır (A. C. Ferreira vd., 2013). Lima ve arkadaşları HPA aksının anormal çalıştığı bilinen OKB'de stres yanıtı regülasyonu ile NGAL'in ilişkisini tartmak amacıyla gerçekleştirdikleri çalışmada NGAL'i OKB'li bireylerde yüksek bulmuşlardır (Raposo-Lima vd., 2021). Nörolojik hastalıklar da NGAL'le ilgili çalışmalar yapılmıştır. İnme sonucu MSS'de oluşan lokal iskemi ve hipoksi sonucu aktive olan astrositlerden NGAL salındığı ve NGAL'in; otokrin olarak astrogliozisi, parakrin olarak mikrogliaların M1 polarizasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Jin vd., 2014; Kim vd., 2023; G. Wang vd., 2020; G. Wang vd., 2015). NGAL'in şizofreni hastalarında araştırıldığı bir çalışmada, başvuru esnasında ve tedavinin dördüncü haftasında NGAL düzeyi ölçülmüş ve tedavi sonrasında NGAL'de düşüş gözlemlenmiştir (Gul Cakil vd., 2023). İlaç kullanmayan şizofreni hastalarının antipsikotik tedavisi altında remisyonunda olan şizofreni hastalarının NGAL ve TNF alfa düzeyleri açısından karşılaştırıldığı yakın zamanda yapılan bir çalışmada ilaçsız şizofreni hastalarında NGAL düzeyi anlamlı düşük saptanmıştır (Çiftci vd., 2024). İleri yaş depresif bozukluğu olan bireyler, bir ay önceki durumuna göre depresif belirtilerinde kısmi düzelmeye olan bireyler ve sağlıklı bireylerin NGAL düzeyi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada depresif hastalarda NGAL düzeyinin daha fazla olduğu saptanmıştır (Naude vd., 2013). Bir çalışmada depresif hastalarda essitalopram tedavisine yanıt düzeyiyle NGAL seviyesinin korele olduğu gösterilmiştir (J. Zhou vd., 2021). Sağlıklı kontrol grubu, bipolar bozukluk, unipolar depresyon, şizofreni, anksiyete bozukluğunun bazı inflamatuvar belirteçler açısından karşılaştırıldığı bir

çalışmada NGAL şizofrenide anlamlı yükselmiş ve gruplar arasında da en yüksek düzey şizofrenide saptanmıştır (Wei vd., 2018).

Bahsedildiği gibi birçok hastalıkta farklı sonuçlar bulunmuştur. Erişkin OKB'li bireylerde Lima ve arkadaşlarının NGAL düzeyini araştırdıkları çalışmada hasta grubunda NGAL seviyesi daha yüksek saptanmıştır (Raposo-Lima vd., 2021). Çalışmalardaki farklılık yaş grubunun ya da ölçüm yöntemlerinin farklılığından kaynaklanıyor olabilir. OKB'de NGAL'in rolünün netleşmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Trofik faktörlerden biri olan GDNF'nin farklı reseptörlerle etkileştiği gösterilmiştir (Sariola & Saarma, 2003). Bunlardan biri Ret (reseptör tirozin kinaz)'ın aktivasyonunu sağlayan GDNF ailesi reseptörü 1 $\alpha$  (GFR1 $\alpha$ ) ile olan etkileşimidir (Airaksinen & Saarma, 2002). RET; PI3K ve MAPK gibi hücre içi sinyal yollarını uyararak nöronal sağ kalım, nöronal büyüme ve sinaptik plastisiteyi teşvik eder (Hayashi vd., 2000; Soler vd., 1999; Worby vd., 1996). İnflamasyonda astrosit ve mikroglialardan GDNF salınımının arttığı; GDNF'nin mikroglia aktivitesini regüle ettiği ve nöroinflamasyonun inhibisyonunda rol aldığı gösterilmiştir (Rocha vd., 2012). GDNF'nin DA nöronlarında protektif rolü kanıtlanmış olup, Parkinson hastalığıyla meydana gelen dopaminerjik nöron hasarında nigrostriatal DA nöronlarının yaşatılması için gerekli olduğu düşünülmektedir (Ibanez & Andressoo, 2017; Lin vd., 1993; Pascual vd., 2011). İn vitro yapılan bir deneyde, GDNF'nin serotonerjik nöronların gövdelerinde büyüme ve aksonlarının ise sayısında ve uzunluğunda artma yönünde etkisi gözlenmiştir (Ducray vd., 2006). Mevcut literatürde yazarlar, yine bir nörotrofik faktör olan BDNF'nin OKB'de azaldığı yönünde hemfikir görünmekteyken (Dos Santos vd., 2011; Fontenelle vd., 2012; Maina vd., 2010; Y. Wang vd., 2011). GDNF'nin OKB'de araştırıldığı çalışmalar tutarsızdır. Bir çalışmada GDNF'nin striatumda dopamin seviyelerini arttırarak ratların lokomotor aktivitesinde artışa, kataleptik ifadede azalmaya ve obsesif kompulsif stereotipik davranışta artışa yol açtığı gözlemlenmiştir (Semenova vd., 2013). Fontenelle ve arkadaşlarının çalışmasında OKB'li bireyler ve sağlıklı kontroller kıyaslandığında plazma GDNF seviyelerinde anlamlı fark saptanmadığı; fakat GDNF seviyelerinin yıkama şiddetiyle pozitif korele olduğu saptanmıştır (Fontenelle vd., 2012). Ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada, OKB'li bireylerin serum GDNF düzeylerinin kontrollerinkine benzer olmakla beraber antidepresan tedavi dozajıyla GDNF'nin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tunca vd., 2015). Anksiyete bozukluklarında GDNF seviyesini araştıran bir çalışmada OKB'li bireylerde de GDNF düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (Pedrotti Moreira vd., 2018). Literatürde GDNF'nin başka psikiyatrik

bozuklarda incelendiği çalışmalar mevcuttur. Örneğin bir çalışmada bipolar bozukluğu olan bireylerin manik ve depresif ataklarında, GDNF seviyesinin yükseldiği (Rosa vd., 2006), başka bir çalışmada tam aksine azaldığı bulunmuştur (X. Zhang vd., 2010). Bir çalışmada BB ötimik dönemde GDNF düzeyinin arttığı (Barbosa vd., 2010); başka bir çalışmada tam aksine azaldığı saptanmıştır (Takebayashi vd., 2006). Depresyon hastalarıyla yapılan bir çalışmada hastaların plazmalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artan GDNF seviyeleri elde edilmiş olup GDNF'nin antidepresan potansiyeli olduğunu öne sürmüşlerdir (X. Wang vd., 2011). Yapılan bir çalışmada, OSB'li bireylerde GDNF düzeyinin kontrol grubuyla benzer olduğu bulunmuştur (D. H. Rodrigues vd., 2014). Antipsikotik tedavisi sonucu şizofreni hastalarında GDNF düzeylerinin yükseldiği Xiao ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışma sonucu saptanmıştır (Xiao vd., 2016). Bir çalışmada, deksametazon uygulanan ratların astrositlerinde GDNF ekspresyonunda azalma olduğu, fluoksetin verilmesinin ardından eski seviyelerine geri dönmediği bulunmuştur (Henkel vd., 2014). Kronik hafif stresin bir takım epigenetik mekanizmalar yoluyla GDNF ekspresyonunu baskılayabileceği ve depresyona yatkınlık yaratabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (Uchida vd., 2011).

Çalışmamız çocuk-ergen OKB'de bildiğimiz kadarıyla GDNF seviyesini ele alan ilk çalışma niteliğinde olup çalışmamızda nöroinflamasyona yanıt olarak GDNF'de artış olacağını varsaymıştık; lakin OKB ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptayamadık. Bu sonucun ardında OKB'nin patogenezindeki stres yanıtıyla ilişkili mekanizmalarla alakalı gerçekleşen GDNF'deki düşüş olabilir. HPA aksını yansıtan belirteçler stresin süresi, gün içerisinde alınma saati gibi pek çok faktörden etkilendiğinden ötürü (G. E. Miller vd, 2007), OKB'li bireylerde bu faktörlere dikkat edilerek gerçekleştirilecek, stres belirteçleri, nöroinflamasyon belirteçleri ve GDNF düzeylerini ele alan longitudinal araştırmaların bu konuya açıklık getirebileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda ayrıca GDNF ile diğer moleküller arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmış olup bu veri inflamasyona yanıt olarak GDNF düzeylerinin değişiyor olabileceğini düşündürmektedir. Bir çalışmada ratların ganglion hücre kültüründe GDNF'nin galectin-1 ekspresyonunu arttırdığı keşfedilmiştir (Takaku vd., 2013). Bulmuş olduğumuz GDNF ile galectin-1 arasındaki korelasyon bu bulguyu destekler nitelikte olup çalışmamız bildiğimiz kadarıyla plazmada GDNF ve galectin-1 düzeyini birlikte inceleyen ilk çalışma niteliği taşımaktadır.

Çalışmamızın birtakım sınırlılıkları mevcuttur. Örneğin örneklemin daha yüksek sayıda olması sonuçların güvenilirliğini arttırabilirdi. Numunenin yalnızca serumdan elde

edilmesi, kesitsel bir çalışma olması, bireyde inflamasyona neden olabilecek bütün kaynakların kontrolünün zorluğu, pediatrik OKB popülasyonunda anksiyete bozukluğunun sık eşlik etmesi nedeniyle bu bozukluğa sahip olanların hasta grubundan dışlanamaması kısıtlılıklar arasında değerlendirilebilir.

Çalışmamızın güçlü yanlarından bahsedilecek olursa, OKB'li bireylerde galectin-1 ve galectin-3'ün; OKB'li çocuk-ergenlerde ise NGAL ve GDNF'nin ilk kez araştırılmış olması, komorbid bozuklukları olanların ve farmakolojik tedavi altındakilerin dışlanması, ayrıca parametrelerimizi etkileme potansiyeli olan cinsiyet, VKİ ve yaşın kontrol edilmesi sayılabilir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda OKB tanılı hastalar serum galectin-1, galectin-3, NGAL ve GDNF seviyeleri yönünden sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış olup OKB grubunda galectin-1 düzeyi istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi kontrol edildiğinde, OKB ile serum galectin-1 arasındaki anlamlı ilişkinin devam ettiği saptanmıştır. GDNF ile diğer nöroinflamatuvar moleküller arasında korelasyon saptanmıştır. Gruplar arasında Galectin-3, NGAL ve GDNF yönünden ise anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamız çocuk ve ergenlik dönemi OKB etiyopatogenezinde galectin-1 molekülünün rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Galectin-1, galectin-3, NGAL ve GDNF gibi nöroinflamasyona işaret eden moleküllerin OKB etiyopatogenezindeki rolünü netleştirmek için daha büyük örnekleme yapılacak uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- Acar, S., Paketci, A., Kume, T., Tuhan, H., Gursoy Calan, O., Demir, K., Abaci, A. (2017). Serum galectin-1 levels are positively correlated with body fat and negatively with fasting glucose in obese children. *Peptides*, 95, 51-56.
- Ahmed, H., & AlSadek, D. M. (2015). Galectin-3 as a Potential Target to Prevent Cancer Metastasis. *Clin Med Insights Oncol*, 9, 113-121.
- Airaksinen, M. S., & Saarma, M. (2002). The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci*, 3(5), 383-394.
- Akgul, B., Bauer, B., Zigrino, P., Storey, A., Mauch, C., & Pfister, H. (2011). Upregulation of lipocalin-2 in human papillomavirus-positive keratinocytes and cutaneous squamous cell carcinomas. *J Gen Virol*, 92(Pt 2), 395-401.
- Albert, U., Maina, G., Ravizza, L., & Bogetto, F. (2002). An exploratory study on obsessive-compulsive disorder with and without a familial component: are there any phenomenological differences? *Psychopathology*, 35(1), 8-16.
- Alpizar-Alpizar, W., Laerum, O. D., Illemann, M., Ramirez, J. A., Arias, A., Malespin-Bendana, W., Nielsen, B. S. (2009). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL/Lcn2) is upregulated in gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori*. *Virchows Arch*, 455(3), 225-233.
- Alsheikh, A. M., & Alsheikh, M. M. (2021). Obsessive-Compulsive Disorder With Rheumatological and Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *Cureus*, 13(5), e14791.
- Artik, A., Kocaman, O., Kara, H., & Tuncer, S. C. (2023). Galectin-3 levels in school aged children with autism spectrum disorder. *Int J Dev Disabil*, 69(5), 757-761.
- Attwells, S., Setiawan, E., Wilson, A. A., Rusjan, P. M., Mizrahi, R., Miler, L., Meyer, J. H. (2017). Inflammation in the Neurocircuitry of Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA Psychiatry*, 74(8), 833-840.
- Aytekin, M. Y., Kahve, A. C., Ekinci, R. N., Nural, A. S., Çakmak, I. B., Naycı, N. A., & Göka, E. (2024). Evaluation of Galectin-1 and Galectin-3 levels in patients with bipolar disorder: Is Galectin-3 associated with treatment response? *Braz J Psychiatry*.
- Baer, L. (1994). Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry*, 55 Suppl, 18-23.

- Bakshi, A., Shimizu, S., Keck, C. A., Cho, S., LeBold, D. G., Morales, D., McIntosh, T. K. (2006). Neural progenitor cells engineered to secrete GDNF show enhanced survival, neuronal differentiation and improve cognitive function following traumatic brain injury. *Eur J Neurosci*, 23(8), 2119-2134.
- Bao, G., Clifton, M., Hoette, T. M., Mori, K., Deng, S. X., Qiu, A., Barasch, J. (2010). Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex. *Nat Chem Biol*, 6(8), 602-609.
- Barbosa, I. G., Huguet, R. B., Mendonca, V. A., Neves, F. S., Reis, H. J., Bauer, M. E., Teixeira, A. L. (2010). Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder. *Neurosci Lett*, 475(2), 95-98.
- Barondes, S. H., Cooper, D. N., Gitt, M. A., & Leffler, H. (1994). Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem*, 269(33), 20807-20810.
- Barrientos, G., Freitag, N., Tirado-Gonzalez, I., Unverdorben, L., Jeschke, U., Thijssen, V. L., & Blois, S. M. (2014). Involvement of galectin-1 in reproduction: past, present and future. *Hum Reprod Update*, 20(2), 175-193.
- Baxter, L. R., Jr., Schwartz, J. M., Mazziotta, J. C., Phelps, M. E., Pahl, J. J., Guze, B. H., & Fairbanks, L. (1988). Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 145(12), 1560-1563.
- Bayraktar, E. (1997a). Obsesif-kompulsif Bozukluk. *Psikiyatri Dünyası*, 25-32.
- Bayraktar, E. (1997b). Obsesif Kompulsif Bozukluk. In (Vol. 1, pp. 25-32).
- Bhattacharyya, S., Khanna, S., Chakrabarty, K., Mahadevan, A., Christopher, R., & Shankar, S. K. (2009). Anti-brain autoantibodies and altered excitatory neurotransmitters in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 34(12), 2489-2496.
- Bloch, M. H., Landeros-Weisenberger, A., Rosario, M. C., Pittenger, C., & Leckman, J. F. (2008). Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 165(12), 1532-1542.
- Boedhoe, P. S., Schmaal, L., Abe, Y., Ameis, S. H., Arnold, P. D., Batistuzzo, M. C., . . . van den Heuvel, O. A. (2017). Distinct Subcortical Volume Alterations in Pediatric and Adult OCD: A Worldwide Meta- and Mega-Analysis. *Am J Psychiatry*, 174(1), 60-69.
- Borovcanin, M. M., Janicijevic, S. M., Jovanovic, I. P., Gajovic, N., Arsenijevic, N. N., & Lukic, M. L. (2018). IL-33/ST2 Pathway and Galectin-3 as a New Analytes in Pathogenesis and Cardiometabolic Risk Evaluation in Psychosis. *Front Psychiatry*, 9, 271.

- Borregaard, N., Lollike, K., Kjeldsen, L., Sengelov, H., Bastholm, L., Nielsen, M. H., & Bainton, D. F. (1993). Human neutrophil granules and secretory vesicles. *Eur J Haematol*, 51(4), 187-198.
- Boza-Serrano, A., Vrillon, A., Minta, K., Paulus, A., Camprubí-Ferrer, L., Garcia, M., Deierborg, T. (2022). Galectin-3 is elevated in CSF and is associated with A $\beta$  deposits and tau aggregates in brain tissue in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 144(5), 843-859.
- Bresjanac, M., & Antauer, G. (2000). Reactive astrocytes of the quinolinic acid-lesioned rat striatum express GFR $\alpha$ 1 as well as GDNF in vivo. *Exp Neurol*, 164(1), 53-59.
- Brynska, A., & Wolanczyk, T. (2005). Epidemiology and phenomenology of obsessive-compulsive disorder in non-referred young adolescents: a Polish perspective. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 14(6), 319-327.
- Burguillos, M. A., Svensson, M., Schulte, T., Boza-Serrano, A., Garcia-Quintanilla, A., Kavanagh, E., Deierborg, T. (2015). Microglia-Secreted Galectin-3 Acts as a Toll-like Receptor 4 Ligand and Contributes to Microglial Activation. *Cell Rep*, 10(9), 1626-1638.
- Büyüköztürk, Ş. (2020). Sosyal Bilimler İçin Veri Analiz El Kitabı (27. Baskı). Ankara: PEGEM Yayınları.
- Camby, I., Le Mercier, M., Lefranc, F., & Kiss, R. (2006). Galectin-1: a small protein with major functions. *Glycobiology*, 16(11), 137R-157R.
- Chabane, N., Delorme, R., Millet, B., Mouren, M. C., Leboyer, M., & Pauls, D. (2005). Early-onset obsessive-compulsive disorder: a subgroup with a specific clinical and familial pattern? *J Child Psychol Psychiatry*, 46(8), 881-887.
- Chakrabarty, K., Bhattacharyya, S., Christopher, R., & Khanna, S. (2005). Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1735-1740.
- Chakraborty, S., Kaur, S., Guha, S., & Batra, S. K. (2012). The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1826(1), 129-169.
- Chamberlain, S. R., Menzies, L., Hampshire, A., Suckling, J., Fineberg, N. A., del Campo, N., Sahakian, B. J. (2008). Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science*, 321(5887), 421-422.
- Chan, P., Simon-Chazottes, D., Mattei, M. G., Guenet, J. L., & Salier, J. P. (1994). Comparative mapping of lipocalin genes in human and mouse: the four genes for

- complement C8 gamma chain, prostaglandin-D-synthase, oncogene-24p3, and progesterone-associated endometrial protein map to HSA9 and MMU2. *Genomics*, 23(1), 145-150.
- Chaudoin, T. R., & Bonasera, S. J. (2018). Mice lacking galectin-3 (Lgals3) function have decreased home cage movement. *BMC Neurosci*, 19(1), 27.
- Chen, H. L., Liao, F., Lin, T. N., & Liu, F. T. (2014). Galectins and neuroinflammation. *Adv Neurobiol*, 9, 517-542.
- Cherry, J. D., Olschowka, J. A., & O'Banion, M. K. (2014). Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *J Neuroinflammation*, 11, 98.
- Colton, C. A. (2009). Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain. *J Neuroimmune Pharmacol*, 4(4), 399-418.
- Cosco, T. D., Pillinger, T., Emam, H., Solmi, M., Budhdeo, S., Matthew Prina, A., . . . Carvalho, A. F. (2019). Immune Aberrations in Obsessive-Compulsive Disorder: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mol Neurobiol*, 56(7), 4751-4759.
- Cowland, J. B., & Borregaard, N. (1997). Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*, 45(1), 17-23.
- Cowland, J. B., Sorensen, O. E., Sehested, M., & Borregaard, N. (2003). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J Immunol*, 171(12), 6630-6639.
- Çiftci, H., Aşut, G., Kaya, H., Çakmak, I. B., Aydiner Yılmaz, M., Çöpür, A., . . . Göka, E. (2024). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and inflammatory markers in schizophrenia: A comparative analysis of drug-naive schizophrenia patients, remitted patients, and healthy controls. *J Psychiatr Res*, 169, 14-21.
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 9(1), 46-56.
- de Boer, R. A., Voors, A. A., Muntendam, P., van Gilst, W. H., & van Veldhuisen, D. J. (2009). Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*, 11(9), 811-817.
- Dekens, D. W., Eisel, U. L. M., Gouweleeuw, L., Schoemaker, R. G., De Deyn, P. P., & Naude, P. J. W. (2021). Lipocalin 2 as a link between ageing, risk factor conditions and age-related brain diseases. *Ageing Res Rev*, 70, 101414.

- Dell'Osso, B., Nestadt, G., Allen, A., & Hollander, E. (2006). Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A critical review. *J Clin Psychiatry, 67*(4), 600-610.
- Delorme, R., Golmard, J. L., Chabane, N., Millet, B., Krebs, M. O., Mouren-Simeoni, M. C., & Leboyer, M. (2005). Admixture analysis of age at onset in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med, 35*(2), 237-243.
- Denys, D., Zohar, J., & Westenberg, H. G. (2004). The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry, 65 Suppl 14*, 11-17.
- Dhirapong, A., Lleo, A., Leung, P., Gershwin, M. E., & Liu, F. T. (2009). The immunological potential of galectin-1 and -3. *Autoimmun Rev, 8*(5), 360-363.
- Di Lella, S., Sundblad, V., Cerliani, J. P., Guardia, C. M., Estrin, D. A., Vasta, G. R., & Rabinovich, G. A. (2011). When galectins recognize glycans: from biochemistry to physiology and back again. *Biochemistry, 50*(37), 7842-7857.
- Diniz, B. S., Teixeira, A. L., Miranda, A. S., Talib, L. L., Gattaz, W. F., & Forlenza, O. V. (2012). Circulating Glial-derived neurotrophic factor is reduced in late-life depression. *J Psychiatr Res, 46*(1), 135-139.
- do Rosario-Campos, M. C., Leckman, J. F., Curi, M., Quatrano, S., Katsovitch, L., Miguel, E. C., & Pauls, D. L. (2005). A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 136B*(1), 92-97.
- Dos Santos, I. M., Ciulla, L., Braga, D., Ceresér, K. M., Gama, C. S., Kapczinski, F., & Ferrão, Y. A. (2011). Symptom dimensional approach and BDNF in unmedicated obsessive-compulsive patients: an exploratory study. *CNS Spectr, 16*(9), 179-189.
- Drinkut, A., Tillack, K., Meka, D. P., Schulz, J. B., Kugler, S., & Kramer, E. R. (2016). Ret is essential to mediate GDNF's neuroprotective and neuroregenerative effect in a Parkinson disease mouse model. *Cell Death Dis, 7*(9), e2359.
- Ducray, A., Krebs, S. H., Schaller, B., Seiler, R. W., Meyer, M., & Widmer, H. R. (2006). GDNF family ligands display distinct action profiles on cultured GABAergic and serotonergic neurons of rat ventral mesencephalon. *Brain Res, 1069*(1), 104-112.
- Dumic, J., Dabelic, S., & Flogel, M. (2006). Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta, 1760*(4), 616-635.
- Dunn, A. J., Wang, J., & Ando, T. (1999). Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Adv Exp Med Biol, 461*, 117-127.

- Eaton, W. W., Pedersen, M. G., Nielsen, P. R., & Mortensen, P. B. (2010). Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord*, *12*(6), 638-646.
- Elola, M. T., Wolfenstein-Todel, C., Troncoso, M. F., Vasta, G. R., & Rabinovich, G. A. (2007). Galectins: matricellular glycan-binding proteins linking cell adhesion, migration, and survival. *Cell Mol Life Sci*, *64*(13), 1679-1700.
- Endo, T. (2005). Glycans and glycan-binding proteins in brain: galectin-1-induced expression of neurotrophic factors in astrocytes. *Curr Drug Targets*, *6*(4), 427-436.
- Ercan, E. S., Polanczyk, G., Akyol Ardic, U., Yuce, D., Karacetin, G., Tufan, A. E., . . . Yildiz, N. (2019). The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry*, *73*(2), 132-140.
- Espelt, M. V., Croci, D. O., Bacigalupo, M. L., Carabias, P., Manzi, M., Elola, M. T., . . . Troncoso, M. F. (2011). Novel roles of galectin-1 in hepatocellular carcinoma cell adhesion, polarization, and in vivo tumor growth. *Hepatology*, *53*(6), 2097-2106.
- Felger, J. C., & Lotrich, F. E. (2013). Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, *246*, 199-229.
- Felger, J. C., & Miller, A. H. (2012). Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Front Neuroendocrinol*, *33*(3), 315-327.
- Ferreira, A. C., Pinto, V., Da Mesquita, S., Novais, A., Sousa, J. C., Correia-Neves, M., . . . Marques, F. (2013). Lipocalin-2 is involved in emotional behaviors and cognitive function. *Front Cell Neurosci*, *7*, 122.
- Ferreira, M. C., Whibley, N., Mamo, A. J., Siebenlist, U., Chan, Y. R., & Gaffen, S. L. (2014). Interleukin-17-induced protein lipocalin 2 is dispensable for immunity to oral candidiasis. *Infect Immun*, *82*(3), 1030-1035.
- Fitzgerald, K. D., Welsh, R. C., Stern, E. R., Angstadt, M., Hanna, G. L., Abelson, J. L., & Taylor, S. F. (2011). Developmental alterations of frontal-striatal-thalamic connectivity in obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *50*(9), 938-948 e933.
- Floderer, M., Prchal-Murphy, M., & Vizzardelli, C. (2014). Dendritic cell-secreted lipocalin2 induces CD8+ T-cell apoptosis, contributes to T-cell priming and leads to a TH1 phenotype. *PLoS One*, *9*(7), e101881.

- Fluitman, S. B., Denys, D. A., Heijnen, C. J., & Westenberg, H. G. (2010). Disgust affects TNF-alpha, IL-6 and noradrenalin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(6), 906-911.
- Fontenelle, L. F., Barbosa, I. G., Luna, J. V., Rocha, N. P., Silva Miranda, A., & Teixeira, A. L. (2012). Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *199*(3), 195-200.
- Fontenelle, L. F., Mendlowicz, M. V., Marques, C., & Versiani, M. (2003). Early- and late-onset obsessive-compulsive disorder in adult patients: an exploratory clinical and therapeutic study. *J Psychiatr Res*, *37*(2), 127-133.
- Fryk, E., Strindberg, L., Lundqvist, A., Sandstedt, M., Bergfeldt, L., Mattsson Hulten, L., . . . Jansson, P. A. (2019). Galectin-1 is inversely associated with type 2 diabetes independently of obesity - A SCAPIS pilot study. *Metabol Open*, *4*, 100017.
- Fryk, E., Sundelin, J. P., Strindberg, L., Pereira, M. J., Federici, M., Marx, N., . . . Jansson, P. A. (2016). Microdialysis and proteomics of subcutaneous interstitial fluid reveals increased galectin-1 in type 2 diabetes patients. *Metabolism*, *65*(7), 998-1006.
- Furutani, M., Aarii, S., Mizumoto, M., Kato, M., & Imamura, M. (1998). Identification of a neutrophil gelatinase-associated lipocalin mRNA in human pancreatic cancers using a modified signal sequence trap method. *Cancer Lett*, *122*(1-2), 209-214.
- García-Revilla, J., Boza-Serrano, A., Jin, Y., Vadukul, D. M., Soldán-Hidalgo, J., Camprubí-Ferrer, L. Venero, J. L. (2023). Galectin-3 shapes toxic alpha-synuclein strains in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, *146*(1), 51-75.
- Geller, D., Biederman, J., Faraone, S. V., Frazier, J., Coffey, B. J., Kim, G., & Bellordre, C. A. (2000). Clinical correlates of obsessive compulsive disorder in children and adolescents referred to specialized and non-specialized clinical settings. *Depress Anxiety*, *11*(4), 163-168.
- Geller, D. A. (2006). Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am*, *29*(2), 353-370.
- Gimsa, U., Mitchison, N. A., & Brunner-Weinzierl, M. C. (2013). Immune privilege as an intrinsic CNS property: astrocytes protect the CNS against T-cell-mediated neuroinflammation. *Mediators Inflamm*, *2013*, 320519.
- Goetz, D. H., Holmes, M. A., Borregaard, N., Bluhm, M. E., Raymond, K. N., & Strong, R. K. (2002). The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*, *10*(5), 1033-1043.

- Goldberg, G. I., Strongin, A., Collier, I. E., Genrich, L. T., & Marmer, B. L. (1992). Interaction of 92-kDa type IV collagenase with the tissue inhibitor of metalloproteinases prevents dimerization, complex formation with interstitial collagenase, and activation of the proenzyme with stromelysin. *J Biol Chem*, *267*(7), 4583-4591.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., . . . Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, *46*(11), 1006-1011.
- Gormez, V., Kilincaslan, A., Ebesutani, C., Oregul, A. C., Kaya, I., Ceri, V., . . . Chorpita, B. F. (2017). Psychometric Properties of the Parent Version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a Clinical Sample of Turkish Children and Adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev*, *48*(6), 922-933.
- Grant, J. E., Mancebo, M. C., Eisen, J. L., & Rasmussen, S. A. (2010). Impulse-control disorders in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *175*(1-2), 109-113.
- Gray, S. M., & Bloch, M. H. (2012). Systematic review of proinflammatory cytokines in obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep*, *14*(3), 220-228.
- Gul Cakil, A., Kaya, H., Sakalli Nural, A., Cakmak, I. B., Okay, I. T., & Goka, E. (2023). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) levels in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, *240*(5), 1091-1101.
- Gupta, K., Shukla, M., Cowland, J. B., Malemud, C. J., & Haqqi, T. M. (2007). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is expressed in osteoarthritis and forms a complex with matrix metalloproteinase 9. *Arthritis Rheum*, *56*(10), 3326-3335.
- Hao, L. S., Du, Y., Chen, L., Jiao, Y. G., & Cheng, Y. (2022). Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *J Psychiatr Res*, *151*, 676-682.
- Hayashi, H., Ichihara, M., Iwashita, T., Murakami, H., Shimono, Y., Kawai, K., Takahashi, M. (2000). Characterization of intracellular signals via tyrosine 1062 in RET activated by glial cell line-derived neurotrophic factor. *Oncogene*, *19*(39), 4469-4475.
- He, J., & Baum, L. G. (2006). Galectin interactions with extracellular matrix and effects on cellular function. *Methods Enzymol*, *417*, 247-256.

- He, X. J., Tao, H. Q., Hu, Z. M., Ma, Y. Y., Xu, J., Wang, H. J., Chen, J. Z. (2014). Expression of galectin-1 in carcinoma-associated fibroblasts promotes gastric cancer cell invasion through upregulation of integrin  $\beta$ 1. *Cancer Sci*, 105(11), 1402-1410.
- Henderson, N. C., Mackinnon, A. C., Farnworth, S. L., Kipari, T., Haslett, C., Iredale, J. P., . . . Sethi, T. (2008). Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol*, 172(2), 288-298.
- Henderson, N. C., Mackinnon, A. C., Farnworth, S. L., Poirier, F., Russo, F. P., Iredale, J. P., . . . Sethi, T. (2006). Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(13), 5060-5065.
- Henkel, A. W., Alali, H., Devassy, A., Alawadi, M. M., & Redzic, Z. B. (2014). Antagonistic interactions between dexamethasone and fluoxetine modulate morphodynamics and expression of cytokines in astrocytes. *Neuroscience*, 280, 318-327.
- Hisamatsu, K., Niwa, M., Kobayashi, K., Miyazaki, T., Hirata, A., Hatano, Y., Hara, A. (2016). Galectin-3 expression in hippocampal CA2 following transient forebrain ischemia and its inhibition by hypothermia or antiapoptotic agents. *Neuroreport*, 27(5), 311-317.
- Hisrich, B. V., Young, R. B., Sansone, A. M., Bowens, Z., Green, L. J., Lessey, B. A., & Blenda, A. V. (2020). Role of Human Galectins in Inflammation and Cancers Associated with Endometriosis. *Biomolecules*, 10(2).
- Holmes, M. A., Paulsene, W., Jide, X., Ratledge, C., & Strong, R. K. (2005). Siderocalin (Lcn 2) also binds carboxymycobactins, potentially defending against mycobacterial infections through iron sequestration. *Structure*, 13(1), 29-41.
- Hoyos, H. C., Rinaldi, M., Mendez-Huergo, S. P., Marder, M., Rabinovich, G. A., Pasquini, J. M., & Pasquini, L. A. (2014). Galectin-3 controls the response of microglial cells to limit cuprizone-induced demyelination. *Neurobiol Dis*, 62, 441-455.
- Hsieh, S. H., Ying, N. W., Wu, M. H., Chiang, W. F., Hsu, C. L., Wong, T. Y., Chen, Y. L. (2008). Galectin-1, a novel ligand of neuropilin-1, activates VEGFR-2 signaling and modulates the migration of vascular endothelial cells. *Oncogene*, 27(26), 3746-3753.
- Huang, M., Modeste, E., Dammer, E., Merino, P., Taylor, G., Duong, D. M., Kukar, T. (2020). Network analysis of the progranulin-deficient mouse brain proteome reveals pathogenic mechanisms shared in human frontotemporal dementia caused by GRN mutations. *Acta Neuropathol Commun*, 8(1), 163.

- Hughes, P. E., Alexi, T., Walton, M., Williams, C. E., Dragunow, M., Clark, R. G., & Gluckman, P. D. (1999). Activity and injury-dependent expression of inducible transcription factors, growth factors and apoptosis-related genes within the central nervous system. *Prog Neurobiol*, 57(4), 421-450.
- Hughes, R. C. (1999). Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding proteins. *Biochim Biophys Acta*, 1473(1), 172-185.
- Ibanez, C. F., & Andressoo, J. O. (2017). Biology of GDNF and its receptors - Relevance for disorders of the central nervous system. *Neurobiol Dis*, 97(Pt B), 80-89.
- Igarashi, Y., Chiba, H., Utsumi, H., Miyajima, H., Ishizaki, T., Gotoh, T., Sawada, N. (2000). Expression of receptors for glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and neurturin in the inner blood-retinal barrier of rats. *Cell Struct Funct*, 25(4), 237-241.
- Inagaki, T. K., Muscatell, K. A., Irwin, M. R., Cole, S. W., & Eisenberger, N. I. (2012). Inflammation selectively enhances amygdala activity to socially threatening images. *Neuroimage*, 59(4), 3222-3226.
- Ippel, H., Miller, M. C., Vertesy, S., Zheng, Y., Canada, F. J., Suylen, D., Mayo, K. H. (2016). Intra- and intermolecular interactions of human galectin-3: assessment by full-assignment-based NMR. *Glycobiology*, 26(8), 888-903.
- Isik, U., Kilic, F., Demirdas, A., Aktepe, E., & Aydogan Avsar, P. (2020). Serum Galectin-3 Levels in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig*, 17(3), 256-261.
- Iwamoto, M., Taguchi, C., Sasaguri, K., Kubo, K. Y., Horie, H., Yamamoto, T., Kadoya, T. (2010). The Galectin-1 level in serum as a novel marker for stress. *Glycoconj J*, 27(4), 419-425.
- J Zohar, Y. S., M Chopra. (2003). Obsessive-compulsive disorder. In J. B. DJ Nutt (Ed.), *Anxiety Disorders* (Vol. 83-93). Massachusetts: Blacwell Science Ltd.
- Jin, M., Kim, J. H., Jang, E., Lee, Y. M., Soo Han, H., Woo, D. K., Suk, K. (2014). Lipocalin-2 deficiency attenuates neuroinflammation and brain injury after transient middle cerebral artery occlusion in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*, 34(8), 1306-1314.
- Joe, E. H., Choi, D. J., An, J., Eun, J. H., Jou, I., & Park, S. (2018). Astrocytes, Microglia, and Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol*, 27(2), 77-87.
- Kajitani, K., Kobayakawa, Y., Nomaru, H., Kadoya, T., Horie, H., & Nakabeppu, Y. (2014). Characterization of galectin-1-positive cells in the mouse hippocampus. *Neuroreport*, 25(3), 171-176.

- Kajitani, K., Yanagimoto, K., & Nakabeppu, Y. (2017). Serum galectin-3, but not galectin-1, levels are elevated in schizophrenia: implications for the role of inflammation. *Psychopharmacology (Berl)*, 234(19), 2919-2927.
- Kılıç, F., Işık, Ü., & Kumbul Doğuç, D. (2022). Serum Claudin-5, but not Zonulin, May Be Associated with Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatr Danub*, 34(2), 273-278. d
- Kim, J. H., Kang, R. J., Hyeon, S. J., Ryu, H., Joo, H., Bu, Y., Suk, K. (2023). Lipocalin-2 Is a Key Regulator of Neuroinflammation in Secondary Traumatic and Ischemic Brain Injury. *Neurotherapeutics*, 20(3), 803-821.
- Kjeldsen, L., Bainton, D. F., Sengelov, H., & Borregaard, N. (1994). Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Blood*, 83(3), 799-807.
- Kjeldsen, L., Bainton, D. F., Sengeløv, H., & Borregaard, N. (1994). Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Blood*, 83(3), 799-807.
- Kjeldsen, L., Johnsen, A. H., Sengelov, H., & Borregaard, N. (1993). Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*, 268(14), 10425-10432.
- Konuk, N., Tekin, I. O., Ozturk, U., Atik, L., Atasoy, N., Bektas, S., & Erdogan, A. (2007). Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder. *Mediators Inflamm*, 2007, 65704.
- Kotyuk, E., Keszler, G., Nemeth, N., Ronai, Z., Sasvari-Szekely, M., & Szekely, A. (2013). Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) as a novel candidate gene of anxiety. *PLoS One*, 8(12), e80613.
- Kramer, J., Özkaya, Ö., & Kümmerli, R. (2020). Bacterial siderophores in community and host interactions. *Nat Rev Microbiol*, 18(3), 152-163.
- Krzeslak, A., & Lipinska, A. (2004). Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett*, 9(2), 305-328.
- Landro, L., Damas, J. K., Flo, T. H., Heggelund, L., Ueland, T., Tjonnfjord, G. E., Froland, S. S. (2008). Decreased serum lipocalin-2 levels in human immunodeficiency virus-infected patients: increase during highly active anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immunol*, 152(1), 57-63.
- Leboyer, M., Oliveira, J., Tamouza, R., & Groc, L. (2016). Is it time for immunopsychiatry in psychotic disorders? *Psychopharmacology (Berl)*, 233(9), 1651-1660.

- Leckman, J. F., Bloch, M. H., & King, R. A. (2009). Symptom dimensions and subtypes of obsessive-compulsive disorder: a developmental perspective. *Dialogues Clin Neurosci*, *11*(1), 21-33.
- Leckman, J. F., Rauch, S. L., & Mataix-Cols, D. (2007). Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: implications for the DSM-V. *CNS Spectr*, *12*(5), 376-387, 400.
- Lehnardt, S. (2010). Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia*, *58*(3), 253-263.
- Lekishvili, T., Hesketh, S., Brazier, M. W., & Brown, D. R. (2006). Mouse galectin-1 inhibits the toxicity of glutamate by modifying NR1 NMDA receptor expression. *Eur J Neurosci*, *24*(11), 3017-3025.
- Lentini, P., de Cal, M., Clementi, A., D'Angelo, A., & Ronco, C. (2012). Sepsis and AKI in ICU Patients: The Role of Plasma Biomarkers. *Crit Care Res Pract*, *2012*, 856401.
- Leonard, H. L., Lenane, M. C., Swedo, S. E., Rettew, D. C., Gershon, E. S., & Rapoport, J. L. (1992). Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry*, *149*(9), 1244-1251.
- Li, H. H., Wang, X. F., Wang, B., & Jia, F. Y. (2024). Vitamin D3 improves iminodipropionitrile-induced tic-like behavior in rats through regulation of GDNF/c-Ret signaling activity. *Eur Child Adolesc Psychiatry*.
- Li, Z., Ma, L., Kuleskaya, N., Voikar, V., & Tian, L. (2014). Microglia are polarized to M1 type in high-anxiety inbred mice in response to lipopolysaccharide challenge. *Brain Behav Immun*, *38*, 237-248.
- Liao, D. I., Kapadia, G., Ahmed, H., Vasta, G. R., & Herzberg, O. (1994). Structure of S-lectin, a developmentally regulated vertebrate beta-galactoside-binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *91*(4), 1428-1432.
- Lin, L. F., Doherty, D. H., Lile, J. D., Bektesh, S., & Collins, F. (1993). GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science*, *260*(5111), 1130-1132.
- Liu, H. B., Li, Q. Y., Zhang, X. D., Shi, Y., & Li, J. Y. (2022). The neuroprotective effects of Galectin-1 on Parkinson's Disease via regulation of Nrf2 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *26*(2), 623-636.
- Liu, Q., Zhu, H. Y., Li, B., Wang, Y. Q., Yu, J., & Wu, G. C. (2012). Chronic clomipramine treatment restores hippocampal expression of glial cell line-derived neurotrophic factor in a rat model of depression. *J Affect Disord*, *141*(2-3), 367-372.

- Liu, Z., Petersen, R., & Devireddy, L. (2013). Impaired neutrophil function in 24p3 null mice contributes to enhanced susceptibility to bacterial infections. *J Immunol*, *190*(9), 4692-4706.
- Lok, D. J., Van Der Meer, P., de la Porte, P. W., Lipsic, E., Van Wijngaarden, J., Hillege, H. L., & van Veldhuisen, D. J. (2010). Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*, *99*(5), 323-328.
- Louveau, A., Smirnov, I., Keyes, T. J., Eccles, J. D., Rouhani, S. J., Peske, J. D., Kipnis, J. (2015). Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, *523*(7560), 337-341.
- Luchtefeld, M., Preuss, C., Ruhle, F., Bogalle, E. P., Sietmann, A., Figura, S., Stoll, M. (2011). Gp130-dependent release of acute phase proteins is linked to the activation of innate immune signaling pathways. *PLoS One*, *6*(5), e19427.
- Mackinnon, A. C., Gibbons, M. A., Farnworth, S. L., Leffler, H., Nilsson, U. J., Delaine, T., Sethi, T. (2012). Regulation of transforming growth factor-beta1-driven lung fibrosis by galectin-3. *Am J Respir Crit Care Med*, *185*(5), 537-546.
- Maina, G., Rosso, G., Zanardini, R., Bogetto, F., Gennarelli, M., & Bocchio-Chiavetto, L. (2010). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive-compulsive patients: a case-control study. *J Affect Disord*, *122*(1-2), 174-178.
- Maletic, V., & Raison, C. (2014). Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Front Psychiatry*, *5*, 98.
- Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci (Landmark Ed)*, *14*(14), 5291-5338.
- Mallbris, L., O'Brien, K. P., Hulthen, A., Sandstedt, B., Cowland, J. B., Borregaard, N., & Stahle-Backdahl, M. (2002). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker for dysregulated keratinocyte differentiation in human skin. *Exp Dermatol*, *11*(6), 584-591.
- Mancebo, M. C., Garcia, A. M., Pinto, A., Freeman, J. B., Przeworski, A., Stout, R., Rasmussen, S. A. (2008). Juvenile-onset OCD: clinical features in children, adolescents and adults. *Acta Psychiatr Scand*, *118*(2), 149-159.
- Marazziti, D., Mucci, F., & Fontenelle, L. F. (2018). Immune system and obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *93*, 39-44.

- Marques, T. M., van Rumund, A., Bruinsma, I. B., Wessels, H., Gloerich, J., Esselink, R. A. J., Verbeek, M. M. (2019). Cerebrospinal Fluid Galectin-1 Levels Discriminate Patients with Parkinsonism from Controls. *Mol Neurobiol*, 56(7), 5067-5074.
- Masgrau, R., Guaza, C., Ransohoff, R. M., & Galea, E. (2017). Should We Stop Saying 'Glia' and 'Neuroinflammation'? *Trends Mol Med*, 23(6), 486-500.
- Masi, G., Millepiedi, S., Perugi, G., Pfanner, C., Berloffia, S., Pari, C., & Mucci, M. (2009). Pharmacotherapy in paediatric obsessive-compulsive disorder: a naturalistic, retrospective study. *CNS Drugs*, 23(3), 241-252.
- Mataix-Cols, D., Frans, E., Perez-Vigil, A., Kuja-Halkola, R., Gromark, C., Isomura, K., .Larsson, H. (2018). A total-population multigenerational family clustering study of autoimmune diseases in obsessive-compulsive disorder and Tourette's/chronic tic disorders. *Mol Psychiatry*, 23(7), 1652-1658.
- Mataix-Cols, D., Pertusa, A., & Leckman, J. F. (2007). Issues for DSM-V: how should obsessive-compulsive and related disorders be classified? *Am J Psychiatry*, 164(9), 1313-1314.
- Mathews, C. A., Badner, J. A., Andresen, J. M., Sheppard, B., Himle, J. A., Grant, J. E., Hanna, G. L. (2012). Genome-wide linkage analysis of obsessive-compulsive disorder implicates chromosome 1p36. *Biol Psychiatry*, 72(8), 629-636.
- McDougle, C. J., Epperson, C. N., Pelton, G. H., Wasylinski, S., & Price, L. H. (2000). A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 57(8), 794-801.
- McGrath, M. J., Campbell, K. M., Parks, C. R., & Burton, F. H. (2000). Glutamatergic drugs exacerbate symptomatic behavior in a transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Res*, 877(1), 23-30.
- McKim, D. B., Weber, M. D., Niraula, A., Sawicki, C. M., Liu, X., Jarrett, B. L., Godbout, J. P. (2018). Microglial recruitment of IL-1beta-producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety. *Mol Psychiatry*, 23(6), 1421-1431.
- Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J., & Bullmore, E. T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(3), 525-549.

- Merikangas, K. (2005). *Anxiety Disorders: Epidemiology. Comprehensive Textbook of Psychiatry VIII. Ed BJ Sadock, VA Sadock*. Philadelphia: Lippincott/Williams & Wilkins.
- Meyer, U. (2011). Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain Behav Immun*, 25(8), 1507-1518.
- Miller, A. H., Haroon, E., Raison, C. L., & Felger, J. C. (2013). Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*, 30(4), 297-306.
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*, 65(9), 732-741.
- Miller, G. E., Chen, E., & Zhou, E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull*, 133(1), 25-45.
- Mok, S. W., Riemer, C., Madela, K., Hsu, D. K., Liu, F. T., Gultner, S., . . . Baier, M. (2007). Role of galectin-3 in prion infections of the CNS. *Biochem Biophys Res Commun*, 359(3), 672-678.
- Moreno-Navarrete, J. M., Manco, M., Ibanez, J., Garcia-Fuentes, E., Ortega, F., Gorostiaga, E., Fernandez-Real, J. M. (2010). Metabolic endotoxemia and saturated fat contribute to circulating NGAL concentrations in subjects with insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*, 34(2), 240-249.
- Mucha, M., Skrzypiec, A. E., Schiavon, E., Attwood, B. K., Kucerova, E., & Pawlak, R. (2011). Lipocalin-2 controls neuronal excitability and anxiety by regulating dendritic spine formation and maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(45), 18436-18441.
- Muldoon, L. L., Alvarez, J. I., Begley, D. J., Boado, R. J., Del Zoppo, G. J., Doolittle, N. D., Neuwelt, E. A. (2013). Immunologic privilege in the central nervous system and the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab*, 33(1), 13-21.
- Murphy, M. L., & Pichichero, M. E. (2002). Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156(4), 356-361.
- Murphy, T. K., Sajid, M. W., & Goodman, W. K. (2006). Immunology of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 29(2), 445-469.
- Najjar, S., Pearlman, D. M., Alper, K., Najjar, A., & Devinsky, O. (2013). Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*, 10, 43.

- Nakao, T., Nakagawa, A., Nakatani, E., Nabeyama, M., Sanematsu, H., Yoshiura, T., Kanba, S. (2009). Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *J Psychiatr Res*, 43(8), 784-791.
- Naude, P. J., den Boer, J. A., Comijs, H. C., Bosker, F. J., Zuidersma, M., Groenewold, N. A., Oude Voshaar, R. C. (2014). Sex-specific associations between Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and cognitive domains in late-life depression. *Psychoneuroendocrinology*, 48, 169-177.
- Naude, P. J., Eisel, U. L., Comijs, H. C., Groenewold, N. A., De Deyn, P. P., Bosker, F. J., Oude Voshaar, R. C. (2013). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel inflammatory marker associated with late-life depression. *J Psychosom Res*, 75(5), 444-450.
- Naude, P. J., Nyakas, C., Eiden, L. E., Ait-Ali, D., van der Heide, R., Engelborghs, S., Eisel, U. L. (2012). Lipocalin 2: novel component of proinflammatory signaling in Alzheimer's disease. *FASEB J*, 26(7), 2811-2823
- Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M., Bienvenu, O. J., 3rd, Liang, K. Y., LaBuda, M., Hoehn-Saric, R. (2000). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 57(4), 358-363.
- Neşer Erol, I. S. (1988). *Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi*. Ankara.
- Newlaczyl, A. U., & Yu, L. G. (2011). Galectin-3--a jack-of-all-trades in cancer. *Cancer Lett*, 313(2), 123-128.
- Nicholson, T. R., Ferdinando, S., Krishnaiah, R. B., Anhoury, S., Lennox, B. R., Mataix-Cols, D., Heyman, I. (2012). Prevalence of anti-basal ganglia antibodies in adult obsessive-compulsive disorder: cross-sectional study. *Br J Psychiatry*, 200(5), 381-386. d
- Orozco, C. A., Martinez-Bosch, N., Guerrero, P. E., Vinaixa, J., Dalotto-Moreno, T., Iglesias, M., Navarro, P. (2018). Targeting galectin-1 inhibits pancreatic cancer progression by modulating tumor-stroma crosstalk. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115(16), E3769-e3778.
- Öztürk, M. O. (1994). *"Ruh Sağlığı ve Bozuklukları "* (8th ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Pankratz, B., von Zedtwitz, K., Runge, K., Denzel, D., Nickel, K., Schlump, A., Endres, D. (2023). Cerebrospinal fluid findings in adult patients with obsessive-compulsive disorder: A retrospective analysis of 54 samples. *World J Biol Psychiatry*, 24(4), 292-302.

- Parikh, N. U., Aalinkeel, R., Reynolds, J. L., Nair, B. B., Sykes, D. E., Mammen, M. J., Mahajan, S. D. (2015). Galectin-1 suppresses methamphetamine induced neuroinflammation in human brain microvascular endothelial cells: Neuroprotective role in maintaining blood brain barrier integrity. *Brain Res*, 1624, 175-187.
- Pascual, A., Hidalgo-Figueroa, M., Gomez-Diaz, R., & Lopez-Barneo, J. (2011). GDNF and protection of adult central catecholaminergic neurons. *J Mol Endocrinol*, 46(3), R83-92.
- Pasquini, L. A., Millet, V., Hoyos, H. C., Giannoni, J. P., Croci, D. O., Marder, M., Pasquini, J. M. (2011). Galectin-3 drives oligodendrocyte differentiation to control myelin integrity and function. *Cell Death Differ*, 18(11), 1746-1756.
- Patrick, M. E., & Eglund, K. A. (2019). SUSD2 Proteolytic Cleavage Requires the GDPH Sequence and Inter-Fragment Disulfide Bonds for Surface Presentation of Galectin-1 on Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci*, 20(15).
- Pauls, D. L., Abramovitch, A., Rauch, S. L., & Geller, D. A. (2014). Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci*, 15(6), 410-424.
- Paydary, K., Akamalo, A., Ahmadipour, A., Pishgar, F., Emamzadehfard, S., & Akhondzadeh, S. (2016). N-acetylcysteine augmentation therapy for moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther*, 41(2), 214-219.
- Pearlman, D. M., Vora, H. S., Marquis, B. G., Najjar, S., & Dudley, L. A. (2014). Anti-basal ganglia antibodies in primary obsessive-compulsive disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 205(1), 8-16.
- Pedrotti Moreira, F., Wiener, C. D., Jansen, K., Portela, L. V., Lara, D. R., Souza, L. D. M., Oses, J. P. (2018). Serum GDNF levels and anxiety disorders in a population-based study of young adults. *Clin Chim Acta*, 485, 21-25.
- Perez-Vigil, A., Fernandez de la Cruz, L., Brander, G., Isomura, K., Gromark, C., & Mataix-Cols, D. (2016). The link between autoimmune diseases and obsessive-compulsive and tic disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 71, 542-562.
- Perry, V. H., & Teeling, J. (2013). Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Semin Immunopathol*, 35(5), 601-612.

- Pertusa, M., Garcia-Matas, S., Mammeri, H., Adell, A., Rodrigo, T., Mallet, J., Sanfeliu, C. (2008). Expression of GDNF transgene in astrocytes improves cognitive deficits in aged rats. *Neurobiol Aging*, 29(9), 1366-1379.
- Phillips, K. A., Stein, D. J., Rauch, S. L., Hollander, E., Fallon, B. A., Barsky, A., Leckman, J. (2010). Should an obsessive-compulsive spectrum grouping of disorders be included in DSM-V? *Depress Anxiety*, 27(6), 528-555.
- Pinto, A., Greenberg, B. D., Grados, M. A., Bienvenu, O. J., 3rd, Samuels, J. F., Murphy, D. L., Nestadt, G. (2008). Further development of YBOCS dimensions in the OCD Collaborative Genetics study: symptoms vs. categories. *Psychiatry Res*, 160(1), 83-93.
- Pişgin, İ. , Ö. DŞ. 2010. "Çocukluktan erişkinliğe obsesif kompulsif bozuklukta hatalı değerlendirme ve inanç alanları". *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* , 2, 117-131.
- R Tükel, M. D. (2017). Obsesif Kompulsif Bozukluğun Patogenezi, Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar. *Türk Psikiyatri Dergisi Yayınları*, 2, 50-51.
- Rabinovich, G. A., Baum, L. G., Tinari, N., Paganelli, R., Natoli, C., Liu, F. T., & Iacobelli, S. (2002). Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends Immunol*, 23(6), 313-320. doi:10.1016/s1471-4906(02)02232-9
- Rabinovich, G. A., & Croci, D. O. (2012). Regulatory circuits mediated by lectin-glycan interactions in autoimmunity and cancer. *Immunity*, 36(3), 322-335. doi:10.1016/j.immuni.2012.03.004
- Rabinovich, G. A., Liu, F. T., Hirashima, M., & Anderson, A. (2007). An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer. *Scand J Immunol*, 66(2-3), 143-158. doi:10.1111/j.1365-3083.2007.01986.x
- Rabinovich, G. A., Sotomayor, C. E., Riera, C. M., Bianco, I., & Correa, S. G. (2000). Evidence of a role for galectin-1 in acute inflammation. *Eur J Immunol*, 30(5), 1331-1339. doi:10.1002/(SICI)1521-4141(200005)30:5<1331::AID-IMMU1331>3.0.CO;2-H
- Rachman, S., & de Silva, P. (1978). Abnormal and normal obsessions. *Behav Res Ther*, 16(4), 233-248. doi:10.1016/0005-7967(78)90022-0
- Ramirez Hernandez, E., Sanchez-Maldonado, C., Mayoral Chavez, M. A., Hernandez-Zimbron, L. F., Patricio Martinez, A., Zenteno, E., & Limon Perez de Leon, I. D. (2020). The therapeutic potential of galectin-1 and galectin-3 in the treatment of

- neurodegenerative diseases. *Expert Rev Neurother*, 20(5), 439-448.  
doi:10.1080/14737175.2020.1750955
- Ramirez, K., Fornaguera-Trias, J., & Sheridan, J. F. (2017). Stress-Induced Microglia Activation and Monocyte Trafficking to the Brain Underlie the Development of Anxiety and Depression. *Curr Top Behav Neurosci*, 31, 155-172.  
doi:10.1007/7854\_2016\_25
- Rapoport, J. L., & Shaw, P. (2015). Obsessive compulsive disorder. In *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry* (pp. 841-857).
- Raposo-Lima, C., Pereira, I. M., Marques, F., & Morgado, P. (2021). Elevated levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin among OCD patients: an exploratory study. *BMC Psychiatry*, 21(1), 272.
- Rocha, S. M., Cristovão, A. C., Campos, F. L., Fonseca, C. P., & Baltazar, G. (2012). Astrocyte-derived GDNF is a potent inhibitor of microglial activation. *Neurobiol Dis*, 47(3), 407-415.
- Rodrigues, A. J., Leao, P., Carvalho, M., Almeida, O. F., & Sousa, N. (2011). Potential programming of dopaminergic circuits by early life stress. *Psychopharmacology (Berl)*, 214(1), 107-120.
- Rodrigues, D. H., Rocha, N. P., Sousa, L. F., Barbosa, I. G., Kummer, A., & Teixeira, A. L. (2014). Circulating levels of neurotrophic factors in autism spectrum disorders. *Neuro Endocrinol Lett*, 35(5), 380-384.
- Rosa, A. R., Frey, B. N., Andreatza, A. C., Cereser, K. M., Cunha, A. B., Quevedo, J., Kapczinski, F. (2006). Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neurosci Lett*, 407(2), 146-150.
- Rosario-Campos, M. C., Miguel, E. C., Quatrano, S., Chacon, P., Ferrao, Y., Findley, D., . . . Leckman, J. F. (2006). The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry*, 11(5), 495-504.
- Sakaguchi, M., Arruda-Carvalho, M., Kang, N. H., Imaizumi, Y., Poirier, F., Okano, H., & Frankland, P. W. (2011). Impaired spatial and contextual memory formation in galectin-1 deficient mice. *Mol Brain*, 4, 33.
- Salkovskis, P. (1996). *Cognitive-behavioral approaches to the understanding of the obsessional problems*. New York: The Guildford Press.

- Sanchez-Meca, J., Rosa-Alcazar, A. I., Iniesta-Sepulveda, M., & Rosa-Alcazar, A. (2014). Differential efficacy of cognitive-behavioral therapy and pharmacological treatments for pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Anxiety Disord*, *28*(1), 31-44.
- Sariola, H., & Saarma, M. (2003). Novel functions and signalling pathways for GDNF. *J Cell Sci*, *116*(Pt 19), 3855-3862.
- Sartim, A. G., Sartim, M. A., Cummings, R. D., Dias-Baruffi, M., & Joca, S. R. (2020). Impaired emotional response to stress in mice lacking galectin-1 or galectin-3. *Physiol Behav*, *220*, 112862.
- Sasaki, T., Hirabayashi, J., Many, H., Kasai, K., & Endo, T. (2004). Galectin-1 induces astrocyte differentiation, which leads to production of brain-derived neurotrophic factor. *Glycobiology*, *14*(4), 357-363.
- Savitz, J., Frank, M. B., Victor, T., Bebak, M., Marino, J. H., Bellgowan, P. S., Drevets, W. C. (2013). Inflammation and neurological disease-related genes are differentially expressed in depressed patients with mood disorders and correlate with morphometric and functional imaging abnormalities. *Brain Behav Immun*, *31*, 161-171.
- Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, *23*(3), 563-586.
- Sayyah, M., Boostani, H., Pakseresht, S., & Malayeri, A. (2011). A preliminary randomized double-blind clinical trial on the efficacy of celecoxib as an adjunct in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *189*(3), 403-406.
- Scahill, L., Kano, Y., King, R. A., Carlson, A., Peller, A., LeBrun, U., Leckman, J. F. (2003). Influence of age and tic disorders on obsessive-compulsive disorder in a pediatric sample. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *13 Suppl 1*, S7-17.
- Schaefer, M., Schwaiger, M., Pich, M., Lieb, K., & Heinz, A. (2003). Neurotransmitter changes by interferon-alpha and therapeutic implications. *Pharmacopsychiatry*, *36 Suppl 3*, S203-206.
- Sciacchitano, S., Lavra, L., Morgante, A., Ulivieri, A., Magi, F., De Francesco, G. P., Ricci, A. (2018). Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci*, *19*(2).
- Seetharaman, J., Kanigsberg, A., Slaaby, R., Leffler, H., Barondes, S. H., & Rini, J. M. (1998). X-ray crystal structure of the human galectin-3 carbohydrate recognition domain at 2.1-Å resolution. *J Biol Chem*, *273*(21), 13047-13052.

- Selahaddin, E., Bahadir, D., Sengul, S., Seyithan, T., Hasan, U., Gülcin, E., & Abdurrahman, A. (2024). Serum Galectin-1, Galectin-9, and YKL-40 levels in bipolar disorder and their relationship with cognitive functions. *Brain Behav*, *14*(2), e3421.
- Semenova, A. A., Bazovkina, D. B., Tsybko, A. S., Naumenko, V. S., & Popova, N. K. (2013). [Effect of GDNF on the behavior of ASC mice with high hereditary predisposition to catalepsy]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, *63*(4), 495-501.
- Shen, Y. F., Yu, W. H., Dong, X. Q., Du, Q., Yang, D. B., Wu, G. Q., Jiang, L. (2016). The change of plasma galectin-3 concentrations after traumatic brain injury. *Clin Chim Acta*, *456*, 75-80.
- Shim, S. H., Hwangbo, Y., Yoon, H. J., Kwon, Y. J., Lee, H. Y., Hwang, J. A., & Kim, Y. K. (2015). Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry*, *69*(7), 546-551.
- Shimizu, F., Sano, Y., Saito, K., Abe, M. A., Maeda, T., Haruki, H., & Kanda, T. (2012). Pericyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor increase the expression of claudin-5 in the blood-brain barrier and the blood-nerve barrier. *Neurochem Res*, *37*(2), 401-409.
- Shin, T. (2013). The pleiotropic effects of galectin-3 in neuroinflammation: a review. *Acta Histochem*, *115*(5), 407-411.
- Shoukat, S., Khan, H. F., Kashif, M., Ali, S., Qamar, S. N., & Maqsood, M. (2024). Salivary Galectin 3 Levels in Schizophrenia Patients. *J Coll Physicians Surg Pak*, *34*(2), 202-205.
- Shugart, Y. Y., Samuels, J., Willour, V. L., Grados, M. A., Greenberg, B. D., Knowles, J. A., Nestadt, G. (2006). Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Mol Psychiatry*, *11*(8), 763-770.
- Siew, J. J., Chen, H. M., Chen, H. Y., Chen, H. L., Chen, C. M., Soong, B. W., Chern, Y. (2019). Galectin-3 is required for the microglia-mediated brain inflammation in a model of Huntington's disease. *Nat Commun*, *10*(1), 3473.
- Skrzypiec, A. E., Shah, R. S., Schiavon, E., Baker, E., Skene, N., Pawlak, R., & Mucha, M. (2013). Stress-induced lipocalin-2 controls dendritic spine formation and neuronal activity in the amygdala. *PLoS One*, *8*(4), e61046.
- Soler, R. M., Dolcet, X., Encinas, M., Egea, J., Bayascas, J. R., & Comella, J. X. (1999). Receptors of the glial cell line-derived neurotrophic factor family of neurotrophic

- factors signal cell survival through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in spinal cord motoneurons. *J Neurosci*, 19(21), 9160-9169.
- Song, X., Fan, X., Li, X., Zhang, W., Gao, J., Zhao, J., Lv, L. (2014). Changes in pro-inflammatory cytokines and body weight during 6-month risperidone treatment in drug naïve, first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(2), 319-325.
- Spartz, E. J., Freeman, G. M., Jr., Brown, K., Farhadian, B., Thienemann, M., & Frankovich, J. (2017). Course of Neuropsychiatric Symptoms After Introduction and Removal of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Pediatric Observational Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 27(7), 652-659.
- Stajic, D., Selakovic, D., Jovicic, N., Joksimovic, J., Arsenijevic, N., Lukic, M. L., & Rosic, G. (2019). The role of galectin-3 in modulation of anxiety state level in mice. *Brain Behav Immun*, 78, 177-187.
- Starossom, S. C., Mascanfroni, I. D., Imitola, J., Cao, L., Raddassi, K., Hernandez, S. F., Rabinovich, G. A. (2012). Galectin-1 deactivates classically activated microglia and protects from inflammation-induced neurodegeneration. *Immunity*, 37(2), 249-263.
- Stein, D. J., & Lochner, C. (2006). Obsessive-compulsive spectrum disorders: a multidimensional approach. *Psychiatr Clin North Am*, 29(2), 343-351.
- Stein, D. J., Vasconcelos, M. F., Albrechet-Souza, L., Cereser, K. M. M., & de Almeida, R. M. M. (2017). Microglial Over-Activation by Social Defeat Stress Contributes to Anxiety- and Depressive-Like Behaviors. *Front Behav Neurosci*, 11, 207.
- Suk, K. (2016). Lipocalin-2 as a therapeutic target for brain injury: An astrocentric perspective. *Prog Neurobiol*, 144, 158-172.
- Swedo, S. E., Leckman, J. F., & Rose, N. R. (2012). From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut*, 2(2), 113.
- Swedo, S. E., Leonard, H. L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A. J., Perlmutter, S., Dubbert, B. K. (1998). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 155(2), 264-271.
- Swedo, S. E., Schapiro, M. B., Grady, C. L., Cheslow, D. L., Leonard, H. L., Kumar, A., Rapoport, J. L. (1989). Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46(6), 518-523.

- Takaku, S., Yanagisawa, H., Watabe, K., Horie, H., Kadoya, T., Sakumi, K., Nakabeppu, Y., Poirier, F., & Sango, K. (2013). GDNF promotes neurite outgrowth and upregulates galectin-1 through the RET/PI3K signaling in cultured adult rat dorsal root ganglion neurons. *Neurochemistry International*, 62(3), 330-339
- Takebayashi, M., Hisaoka, K., Nishida, A., Tsuchioka, M., Miyoshi, I., Kozuru, T., Yamawaki, S. (2006). Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9(5), 607-612.
- Taner. (2019). "Obsesif Kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi".
- Tao, C. C., Cheng, K. M., Ma, Y. L., Hsu, W. L., Chen, Y. C., Fuh, J. L., Lee, E. H. Y. (2020). Galectin-3 promotes Aβ oligomerization and Aβ toxicity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Death Differ*, 27(1), 192-209.
- Taylor, S. (2011). Early versus late onset obsessive-compulsive disorder: evidence for distinct subtypes. *Clin Psychol Rev*, 31(7), 1083-1100.
- Teixeira, A. L., Rodrigues, D. H., Marques, A. H., Miguel, E. C., & Fontenelle, L. F. (2014). Searching for the immune basis of obsessive-compulsive disorder. *Neuroimmunomodulation*, 21(2-3), 152-158.
- Tejera, D., & Heneka, M. T. (2016). Microglia in Alzheimer's disease: the good, the bad and the ugly. *Curr Alzheimer Res*, 13(4), 370-380.
- Thijssen, V. L., & Griffioen, A. W. (2014). Galectin-1 and -9 in angiogenesis: a sweet couple. *Glycobiology*, 24(10), 915-920.
- Thomsen, P. H., & Mikkelsen, H. U. (1993). Development of personality disorders in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. A 6- to 22-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*, 87(6), 456-462.
- Tirado-González, I., Freitag, N., Barrientos, G., Shaikly, V., Nagaeva, O., Strand, M., Blois, S. M. (2013). Galectin-1 influences trophoblast immune evasion and emerges as a predictive factor for the outcome of pregnancy. *Mol Hum Reprod*, 19(1), 43-53.
- Triebel, S., Blaser, J., Reinke, H., & Tschesche, H. (1992). A 25 kDa alpha 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett*, 314(3), 386-388.
- Troubat, R., Barone, P., Leman, S., Desmidt, T., Cressant, A., Atanasova, B., Camus, V. (2021). Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*, 53(1), 151-171.

- Tsai, Y. T., Liang, C. H., Yu, J. H., Huang, K. C., Tung, C. H., Wu, J. E., Chen, Y. L. (2019). A DNA Aptamer Targeting Galectin-1 as a Novel Immunotherapeutic Strategy for Lung Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*, 18, 991-998.
- Tseng, P. T., Lee, Y., & Lin, P. Y. (2013). Age-associated decrease in serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 40, 334-339.
- Tunca, Z., Kivircik Akdede, B., Ozerdem, A., Alkin, T., Polat, S., Ceylan, D., Akan, P. (2015). Diverse glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) support between mania and schizophrenia: a comparative study in four major psychiatric disorders. *Eur Psychiatry*, 30(2), 198-204.
- Ubhi, K., Inglis, C., Mante, M., Patrick, C., Adame, A., Spencer, B., Masliah, E. (2012). Fluoxetine ameliorates behavioral and neuropathological deficits in a transgenic model mouse of alpha-synucleinopathy. *Exp Neurol*, 234(2), 405-416.
- Uchida, S., Hara, K., Kobayashi, A., Otsuki, K., Yamagata, H., Hobara, T., Watanabe, Y. (2011). Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron*, 69(2), 359-372.
- van den Brule, F., Califice, S., & Castronovo, V. (2002). Expression of galectins in cancer: a critical review. *Glycoconj J*, 19(7-9), 537-542.
- van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T., & Boomsma, D. I. (2005). Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Res Hum Genet*, 8(5), 450-458.
- van Kimmenade, R. R., Januzzi, J. L., Jr., Ellinor, P. T., Sharma, U. C., Bakker, J. A., Low, A. F., . . . Pinto, Y. M. (2006). Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 48(6), 1217-1224.
- Vander Zanden, C. M., Majewski, J., Weissbarth, Y., Browne, D. F., Watkins, E. B., & Gabius, H. J. (2023). Structure of Galectin-3 bound to a model membrane containing ganglioside GM1. *Biophys J*, 122(11), 1926-1937.
- Vichaya, E. G., Gross, P. S., Estrada, D. J., Cole, S. W., Grossberg, A. J., Evans, S. E., Dantzer, R. (2019). Lipocalin-2 is dispensable in inflammation-induced sickness and depression-like behavior. *Psychopharmacology (Berl)*, 236(10), 2975-2982.
- Vijay-Kumar, M., Gentsch, J. R., Kaiser, W. J., Borregaard, N., Offermann, M. K., Neish, A. S., & Gewirtz, A. T. (2005). Protein kinase R mediates intestinal epithelial gene

- remodeling in response to double-stranded RNA and live rotavirus. *J Immunol*, 174(10), 6322-6331.
- Wada, M., Ono, S., Kadoya, T., Kawanami, T., Kurita, K., & Kato, T. (2003). Decreased galectin-1 immunoreactivity of the skin in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, 208(1-2), 67-70.
- Wang, G., Weng, Y. C., Chiang, I. C., Huang, Y. T., Liao, Y. C., Chen, Y. C., Chou, W. H. (2020). Neutralization of Lipocalin-2 Diminishes Stroke-Reperfusion Injury. *Int J Mol Sci*, 21(17).
- Wang, G., Weng, Y. C., Han, X., Whaley, J. D., McCrae, K. R., & Chou, W. H. (2015). Lipocalin-2 released in response to cerebral ischaemia mediates reperfusion injury in mice. *J Cell Mol Med*, 19(7), 1637-1645.
- Wang, J. L., Gray, R. M., Haudek, K. C., & Patterson, R. J. (2004). Nucleocytoplasmic lectins. *Biochim Biophys Acta*, 1673(1-2), 75-93.
- Wang, L., Wang, R., Liu, L., Qiao, D., Baldwin, D. S., & Hou, R. (2019). Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*, 79, 24-38.
- Wang, X., Hou, Z., Yuan, Y., Hou, G., Liu, Y., Li, H., & Zhang, Z. (2011). Association study between plasma GDNF and cognitive function in late-onset depression. *J Affect Disord*, 132(3), 418-421.
- Wang, Y., Mathews, C. A., Li, Y., Lin, Z., & Xiao, Z. (2011). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels in drug-naïve OCD patients are lower than those in healthy people, but are not lower than those in drug-treated OCD patients. *J Affect Disord*, 133(1-2), 305-310.
- Wang, Y. L., Han, Q. Q., Gong, W. Q., Pan, D. H., Wang, L. Z., Hu, W., Liu, Q. (2018). Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive- and anxiety-like behavior in adult rats. *J Neuroinflammation*, 15(1), 21.
- Wei, L., Du, Y., Wu, W., Fu, X., & Xia, Q. (2018). Elevation of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in schizophrenia patients. *J Affect Disord*, 226, 307-312.
- Westwell-Roper, C., Best, J. R., Naqqash, Z., Au, A., Lin, B., Lu, C., Stewart, S. E. (2022). Severe symptoms predict salivary interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha levels in children and youth with obsessive-compulsive disorder. *J Psychosom Res*, 155, 110743.

- Whiteside, S. P., Port, J. D., & Abramowitz, J. S. (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *132*(1), 69-79.
- Worby, C. A., Vega, Q. C., Zhao, Y., Chao, H. H., Seasholtz, A. F., & Dixon, J. E. (1996). Glial cell line-derived neurotrophic factor signals through the RET receptor and activates mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem*, *271*(39), 23619-23622.
- Wu, H., Santoni-Rugiu, E., Ralfkiaer, E., Porse, B. T., Moser, C., Hoiby, N., Cowland, J. B. (2010). Lipocalin 2 is protective against E. coli pneumonia. *Respir Res*, *11*(1), 96.
- Wu, L., Zhao, Q., Zhu, X., Peng, M., Jia, C., Wu, W., Wu, X. Z. (2010). A novel function of microRNA let-7d in regulation of galectin-3 expression in attention deficit hyperactivity disorder rat brain. *Brain Pathol*, *20*(6), 1042-1054.
- Wu, L. H., Peng, M., Yu, M., Zhao, Q. L., Li, C., Jin, Y. T., Wu, X. Z. (2015). Circulating MicroRNA Let-7d in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuromolecular Med*, *17*(2), 137-146.
- Wu, Z. L., Ciallella, J. R., Flood, D. G., O'Kane, T. M., Bozyczko-Coyne, D., & Savage, M. J. (2006). Comparative analysis of cortical gene expression in mouse models of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, *27*(3), 377-386.
- Xiao, W., Ye, F., Ma, L., Tang, X., Li, J., Dong, H., Zhang, X. (2016). Atypical antipsychotic treatment increases glial cell line-derived neurotrophic factor serum levels in drug-free schizophrenic patients along with improvement of psychotic symptoms and therapeutic effects. *Psychiatry Res*, *246*, 617-622.
- Xu, M. J., Feng, D., Wu, H., Wang, H., Chan, Y., Kolls, J., Gao, B. (2015). Liver is the major source of elevated serum lipocalin-2 levels after bacterial infection or partial hepatectomy: a critical role for IL-6/STAT3. *Hepatology*, *61*(2), 692-702.
- Xu, S. Y., Carlson, M., Engstrom, A., Garcia, R., Peterson, C. G., & Venge, P. (1994). Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. *Scand J Clin Lab Invest*, *54*(5), 365-376.
- Xue, S., Lozinski, B. M., Ghorbani, S., Ta, K., D'Mello, C., Yong, V. W., & Dong, Y. (2023). Elevated Galectin-3 Is Associated with Aging, Multiple Sclerosis, and Oxidized Phosphatidylcholine-Induced Neurodegeneration. *J Neurosci*, *43*(25), 4725-4737.
- Yan, L., Borregaard, N., Kjeldsen, L., & Moses, M. A. (2001). The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem*, *276*(40), 37258-37265.

- Yan, Y. P., Lang, B. T., Vemuganti, R., & Dempsey, R. J. (2009). Galectin-3 mediates post-ischemic tissue remodeling. *Brain Res*, *1288*, 116-124.
- Yang, R. Y., Rabinovich, G. A., & Liu, F. T. (2008). Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med*, *10*, e17. doi:10.1017/s1462399408000719
- Yang, X., & Tohda, C. (2023). Axonal Regeneration Mediated by a Novel Axonal Guidance Pair, Galectin-1 and Secernin-1. *Mol Neurobiol*, *60*(3), 1250-1266.
- Yip, P. K., Carrillo-Jimenez, A., King, P., Vilalta, A., Nomura, K., Chau, C. C., . . . Burguillos, M. A. (2017). Galectin-3 released in response to traumatic brain injury acts as an alarmin orchestrating brain immune response and promoting neurodegeneration. *Sci Rep*, *7*, 41689.
- Yoo do, Y., Ko, S. H., Jung, J., Kim, Y. J., Kim, J. S., & Kim, J. M. (2013). Bacteroides fragilis enterotoxin upregulates lipocalin-2 expression in intestinal epithelial cells. *Lab Invest*, *93*(4), 384-396.
- Yucelen, A. G., Rodopman-Arman, A., Topcuoglu, V., Yazgan, M. Y., & Fisek, G. (2006). Interrater reliability and clinical efficacy of Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale in an outpatient setting. *Compr Psychiatry*, *47*(1), 48-53.
- Yuksel, R. N., Goverti, D., Kahve, A. C., Cakmak, I. B., Yucel, C., & Goka, E. (2020). Galectin-1 and Galectin-3 Levels in Patients with Schizophrenia and their Unaffected Siblings. *Psychiatr Q*, *91*(3), 715-725.
- Zhang, J., Tan, H., Jiang, W., & Zuo, Z. (2014). Amantadine alleviates postoperative cognitive dysfunction possibly by increasing glial cell line-derived neurotrophic factor in rats. *Anesthesiology*, *121*(4), 773-785.
- Zhang, X., Zhang, Z., Sha, W., Xie, C., Xi, G., Zhou, H., & Zhang, Y. (2010). Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in bipolar patients. *J Affect Disord*, *126*(1-2), 326-329.
- Zhao, J., Zhu, R., He, F., Wu, M., Wu, Y., Meng, X., & Liu, X. (2024). Neuroprotective effects of galectin-1 on cerebral ischemia/reperfusion injury by regulating oxidative stress. *Exp Ther Med*, *27*(4), 154.
- Zhou, J., Zhou, J., Sun, Z., Feng, L., Zhu, X., Yang, J., & Wang, G. (2021). Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify Inflammatory Biomarkers of a Response to Escitalopram in Patients With Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*, *12*, 593710.

Zhou, J. Y., Afjehi-Sadat, L., Asress, S., Duong, D. M., Cudkowicz, M., Glass, J. D., & Peng, J. (2010). Galectin-3 is a candidate biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: discovery by a proteomics approach. *J Proteome Res*, 9(10), 5133-5141.

