

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

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI ÇOCUK VE ERGENLERDE
KLAUDİN-5, KLAUDİN-12, OKLUDİN, ANGULİN-1 VE TRİSELLÜLİN
DÜZEYLERİ**

DR. FİLİZ AKIN KINAY

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2023

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

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI ÇOCUK VE ERGENLERDE
KLAUDİN-5, KLAUDİN-12, OKLUDİN, ANGULİN-1 VE TRİSELLÜLİN
DÜZEYLERİ**

DR. FİLİZ AKIN KINAY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DR. ÖĞR.ÜYESİ NECATİ UZUN

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olarak çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince her aşamada yardımını, desteğini ve zamanını esirgemeyen değerli hocam Dr.Öğr.Üyesi Necati UZUN'a; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof.Dr. Ömer Faruk Akça'ya, Prof.Dr.Ayhan Bilgiç'e, Doç.Dr. Semih Erden'e , Dr.Öğr.Üyesi Fatma Coşkun'a ve; rotasyon eğitimim sırasında katkılarından dolayı Psikiyatri Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nöroloji Birimi'nde görev yapan değerli hocalarıma; asistanlık eğitimi dönemlerinde birlikte çalışma imkanı bulduğum, tezime desteğini esirgeyemeyen başta Uzm.Dr.Hurşit Ferahkaya olmak üzere değerli uzman arkadaşlarıma, başta Mehmet Berat Taş ve Ayşegül Tuğba Hıra Selen olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca her zaman desteklerini yanında hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız psikolog arkadaşlarıma, sekreterlerimize, personelimize; çalışmama katılmayı kabul eden değerli hastalarım ve sağlıklı gönüllülere; hayatımın her anında yanımda olan, benden yardım ve desteklerini esirgemeyen, sabır ve sonsuz sevgileriyle bana her türlü konuda gerçek anlamda destek olan sevgili anneme ve babama, kardeşlerime, eşim ve çocuklarıma tüm kalbimle teşekkür ederim.

Temmuz 2023

Dr. Filiz Akın Kınay

ÖZET

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI ÇOCUK VE ERGENLERDE KLAUDİN-5, KLAUDİN-12, OKLUDİN, ANGULİN-1 VE TRİSELLÜLİN DÜZEYLERİ

DR. FİLİZ AKIN KINAY, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2023

Amaç: Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), bireyde sıkıntıya ve işlevsel bozulmaya neden olan, obsesyon ve/veya kompulsyonların varlığıyla karakterizedir. Sıkı bağlantılardaki işlev değişikliklerinin bazı psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada OKB tanısı alan çocuk ve ergenler ile sağlıklı kontrollerin serum klauidin-5, klauidin-12, okludin, angulin-1 ve trisellülin düzeyleri açısından karşılaştırılması ve OKB belirti şiddeti ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya OKB tanısı alan 41 çocuk ve ergen, kontrol grubunu oluşturmak için 41 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcıların OKB şiddeti Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) ve Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) ile değerlendirildi. Tüm katılımcılardan serum klauidin-5, klauidin-12, okludin, angulin-1 ve trisellülin düzeylerinin ölçümü için venöz kan alındı.

Bulgular: Çalışmamızda OKB grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla serum klauidin-5, klauidin-12, okludin, trisellülin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Serum angulin-1 düzeyleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Sonuç: OKB tanılı hastalarda saptanan yüksek serum klauidin-5, klauidin-12, trisellülin ve okludin düzeyleri kan beyin bariyerindeki bozulmanın ve bağırsak geçirgenliğinin bir işareti olabilir. Sıkı kavşak proteinleri ile OKB arasındaki ilişkiyi anlamamız için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak-beyin aksı, OKB, mikrobiyata, klauidin-5, klauidin-12, okludin, angulin 1, trisellülin

ABSTRACT

CLAUDIN-5, CLAUDIN-12, OCCLUDIN, ANGULIN-1 AND TRISELLULIN LEVELS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS DIAGNOSED WITH OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER

FİLİZ AKIN KINAY, DISSERTATION, KONYA 2023

Objective: Obsessive compulsive disorder (OCD) is characterized by the presence of obsessions and/or compulsions that cause distress and functional impairment in individuals. Functional changes in tight junctions are thought to contribute to the pathophysiology of some psychiatric disorders. In this study, it was aimed to compare children and adolescents diagnosed with OCD and healthy controls in terms of serum claudin-5, claudin-12, occludin, angulin-1 and tricellulin levels, and to evaluate the relationship between OCD symptom severity and biochemical parameters.

Methods: 41 children and adolescents diagnosed with OCD and 41 healthy controls were included in this study to form the healthy control group. The OCD severity of the participants was evaluated with the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale for Children (YB-BOCS) and the Maudsley Obsessive-Compulsive Questionnaire (MOCS). Venous blood was obtained from all participants for the measurement of serum claudin-5, claudin-12, occludin, angulin-1 and tricellulin levels.

Results: In our study, serum claudin-5, claudin-12, occludin and tricellulin levels were found to be significantly higher in the OCD group compared to healthy controls. There was no significant difference between the groups in terms of serum angulin-1 levels.

Conclusion: High serum claudin-5, claudin-12, tricellulin and occludin levels detected in patients with OCD may be a biomarker of deterioration in the blood-brain barrier and intestinal permeability. More work is needed to understand the relationship between tight junction proteins and OCD.

Keywords: Gut-brain axis, OCD, microbiota, claudin-5, claudin-12, occludin, angulin-1, tricellulin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK	5
2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Kriterleri.....	5
2.1.2. Epidemiyoloji.....	9
2.1.3. Etiyoloji.....	10
2.1.3.1. Genetik Faktörler	10
2.1.3.2. Nöroimmünoloji.....	12
2.1.3.3. Nöroanatomik Faktörler.....	13
2.1.3.4. Nörokimyasal Faktörler	14
2.1.3.5. Obsesif Kompulsif Bozukluğa Açıklama Getiren Kuramlar.....	15
2.1.4. Klinik Özellikler.....	17
2.1.5. Komorbidite.....	19
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	20
2.1.7. Gidiş ve Sonlanım.....	21
2.1.8. Tedavi.....	21
2.1.8.1. Farmakoterapi.....	21
2.1.8.2. Bilişsel Davranışçı Terapi.....	22
2.2. BAĞIRSAK MİKROBİYATASI VE SİNİR SİSTEMİ İLİŞKİSİ.....	23
2.2.1. Bağırsak Beyin Ekseni.....	23
2.2.2. Bağırsak Mikrobiyatasının Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkisi.....	25
2.2.2.1. Nörotransmitter Üretimi.....	25

2.2.2.2.	Bağırsak Hormon Yayılımı ve HPA Eksenini	25
2.2.2.3.	Nöral Yollar ile Aktivasyon.....	26
2.2.2.4.	Bağırsaklılık Sisteminin Aktivasyonu ve İnflamatuar Reaksiyon.....	26
2.2.3.	Psikiyatrik Hastalıklarda İnflamasyonun Rolü.....	27
2.2.4.	Kan-Beyin Bariyeri ve Bağırsak Vasküler Bariyerin Tanıtılması.....	29
2.3.	OKB VE SIKI BAĞLANTI PROTEİNLERİ.....	31
2.3.1.	Klaudin-5 ve Klaudin-12	32
2.3.2.	Okludin	34
2.3.3.	Trisellülin.....	36
2.3.4.	Angulin-1	37
3.	YÖNTEM VE ARAÇLAR.....	40
3.1.	ÖRNEKLEM	40
3.2.	YÖNTEM	41
3.3.	VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	41
3.3.1.	Sosyodemografik Veri Formu.....	42
3.3.2.	Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T).....	42
3.3.3.	Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ).....	42
3.3.4.	Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL).....	42
3.3.5.	Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Yenilenmiş (ÇADÖ-Y).....	43
3.4.	UYGULAMA	43
3.5.	BİYOKİMYASAL ANALİZLER	44
3.6.	ETİK	46
3.7.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	46
4.	BULGULAR.....	46
5.	TARTIŞMA.....	55
6.	SONUÇ.....	63
7.	KAYNAKLAR	65

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. OKB ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Tablo 2. OKB ve Kontrol Grubunun Vücut Kitle İndeks Değerinin Karşılaştırılması

Tablo 3. OKB ve Kontrol Grupları Arasında ÇADÖ-Y-Çocuk Formu Puanlarının Değerlendirilmesi

Tablo 4. OKB ve Kontrol Grupları Arasında ÇADÖ-Y-Ebeveyn Formu Puanlarının Değerlendirilmesi

Tablo 5. OKB Grubunda Yale-Brown Obsesif-Kompulsif Ölçeği'nin Alt Ölçek ve Toplam Puanlarının Değerlendirilmesi

Tablo 6. OKB ve Kontrol Grupları Arasında Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 7. OKB Tanılı Olguların Serum Angulin-1, Klaudin-5, Trisellülin, Okludin ve Klaudin-12 Düzeylerinin ÇY-BOKÖ, MOKSL, ÇADÖ-Y-Çocuk Formu, ÇADÖ-Y-Ebeveyn Formu Toplam Puan ve Alt Ölçeklerle İlişkisi

Tablo 8. OKB ve Kontrol Grubunun Serum Klaudin-5, Klaudin-12, Okludin, Trisellülin ve Angulin-1 Düzeyleri

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

APA	Amerikan Psikiyatri Birliği
BDT	Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
bTJ	İki Hücreli Sıkı Bağlantı
BVB	Bağırsak Vasküler Bariyer
CARS	Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği
CDŞG-ŞY-T	Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması
COMT	Katekol-O-Metiltransferaz
ÇY-BOKÖ	Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği
DA	Dopamin
DAT1	Dopamin taşıyıcısı 1
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DRD3	Dopamin reseptör D3
DSM	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DTG	Difüzyon Tensor Görüntüleme
ESAM	Endotelial hücre seçici adezyon molekülü (ESAM)
ESS	Enterik Sinir Sistemi
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	Gama-Aminobütirik Asit
HPA	Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal
HVA	Homovalinik asit
ICD	Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması
IG	İmmunglobülin
JAM	Birleşim adezyon molekülleri
KBB	Kan Beyin Bariyeri
KOKGB	Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

KSTK	Kortiko-striato-talamo-kortikal KSTK modeli
LSR	Lipoliz ile uyarılan bir lipoprotein reseptörü
MAOA	Monoamin Oksidaz A
MARVEL	Lenfosit ve vezikül kaçakçığı membran bağlantısı proteini
MOKSL	Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
PANDAS	Çocukluk çağı Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk
PANS	Çocukluk çağı akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendrom
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
SLC1A1	Glutamat sistemi ile ilişkili bir gende (çözünen taşıyıcı aile 1 üye 1)
SPECT	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
SSGİ	Serotonin geri alım inhibitörleri
TAMP	Sıkı Bağlantı İlişkili MARVEL Protein
TJ	Sıkı Bağlantı/Tight Junction
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TSA	Trisiklik antidepresan
tTJ	Üç Hücreli Sıkı Bağlantı
VKİ	Vücut kitle indeksi
ZO	Zonula Okludens
5-HIAA	5-hidroksi indol asetik asit
5-HTR2A	5-hidroksitriptamin reseptör 2A
5-HTTLPR	5-hidroksitriptamin-taşıyıcıya bağlı promotör bölge

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), bireyde sıkıntıya ve işlevsel bozulmaya neden olan, zaman alıcı obsesyon ve/veya kompulsiyonların varlığıyla karakterizedir. Obsesyonlar girici ve istenmeyen tekrarlayıcı, dirençli düşünceler, dürtüler veya imgelerdir. Kompulsiyonlar ise bireyin bir obsesyona cevap olarak ya da katı bir şekilde uyulması gereken kurallara göre yapmaya sürüklendiği tekrarlayıcı davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir (American Psychiatric Association, 2013). Tedavi edilmediğinde, belirtileri azalıp artan tarzda devam eden OKB; okul, ev ve sosyal yaşam gibi pek çok alanda bozulmalarla birlikte genellikle kronikleşme eğilimindedir. OKB önceki sınıflamalarda anksiyete bozuklukları arasında yer alırken fenomenoloji ve etiyojisindeki farklılıklar nedeniyle bu gruptan ayrılmıştır (Ruscio vd., 2010). Obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluklar, DSM-5'te yeni bir bölüm olarak, obsesif kompulsif bozukluk, vücut dismorfik bozukluğu; biriktiricilik bozukluğu, trikotillomani (saç yolma bozukluğu), deri yolma bozukluğu, maddenin/ilacın yol açtığı obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluk, başka bir sağlık durumuna bağlı obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluk, tanımlanmış diğer bir obsesif kompulsif ve ilişkili, tanımlanmamış obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluk tanımlarını içermektedir (American Psychiatric Association, 2013). OKB'nin yaşam boyu prevalansının genel nüfusta %2-3 olduğu tahmin edilmektedir. Toplumda bu veriler göz önüne alındığında fobiler, madde kullanım bozukluğu, depresif bozukluktan sonra dördüncü sıklıkta görülen psikiyatrik hastalıktır (Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry Eleventh Edition). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda çocuk ve ergenler arasındaki prevalansının %0.25-%4 arasında olduğu bulunmuştur (Krebs & Heyman, 2015). Çocukluk çağı (10-11 yaş) ile ergenliğin sonu-genç erişkinlik dönemi (19-23 yaş) olmak üzere iki pik yapmaktadır. Erken başlangıç gösteren olgularda daha sık erkek cinsiyet, Tourette Sendromu (TS) ve ailede OKB öyküsüne rastlanılmaktadır (Delorme vd., 2005). Çocukluk çağı OKB'de erkek/kız oranı 2/1 ile 3/2 oranında tespit edilmektedir (Friedlander & Desrocher, 2006). Çocukluk döneminde erkeklerde daha sık gözlenirken ergenlik döneminde cinsiyetler arasındaki sıklık farkının kaybolduğu görülmüştür. Yetişkinler arasında cinsiyetler arasında fark olmadığı gösterilmiştir (Akay ve Ercan, 2016). OKB tanısının konulabilmesi için DSM-5'e göre yalnızca obsesyon ya da kompulsiyon varlığı yeterlidir (Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry Eleventh Edition). Çocuklarda obsesyonsuz kompulsiyonlar daha sık olup

Demirok ve arkadaşlarının çocuk ve ergenlerle yaptığı çalışmada olguların %52'sinde yalnızca kompulsiyon, %39,2'sinde obsesyon ve kompulsiyonların birlikte görüldüğü, %8,8'inde sadece obsesyonların olduğu bildirilmiştir (Akay ve Ercan, 2016). Çocukluk çağı, ergenlik ve erişkinlikte başlayan OKB'nin ortak özelliği kronik olması ve alevlenme/sönmelerle giden dalgalı seyir göstermesidir (Aysev ve Taner, 2007).

Günümüzde OKB'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Etyolojide genetik, nöroendokrin nöroanatomik, nörokimyasal, immünolojik faktörler gibi birçok etmenin rolünden bahsedilmektedir. Yapılan ikiz, aile ve moleküler genetik çalışmaları OKB'de genetik geçişin önemi üzerinde durmaktadır. İkiz çalışmalarının derlendiği bir meta-analiz çalışmasında çocukluk çağı OKB'sinde genetik etkinin %45-65 olduğu saptanmıştır (Van Grootheest vd., 2005). Bazı OKB klinik alt tipleri için genetiğin daha önemli olabileceği ve genetiğin OKB'yi ortaya çıkarmaktan çok bir yatkınlık yaratıyor olabileceği üzerinde görüşler bildirilmektedir (Chabane vd., 2005, Hanna vd., 2005). Kadınlarda menstrual siklusla belirtilerin şiddetinin değişmesi, antiandrojenik ilaçlarla OKB belirtilerinin azalması, ergenlik döneminde hastalığın alevlenmesi etyolojide endokrin nedenlerin rolünü desteklemektedir (Casas vd., 1986). Klomipramin serotonin (5-HT) geri alımı üzerine etkisi olan bir trisiklik antidepresan (TSA) olup OKB tedavisinde diğer TSA'lara göre belirgin olarak daha etkilidir. Serotonin geri alım inhibisyonu özeliği olmayan trisiklik antidepresanlardan desipramininin OKB'de etkinliklerinin farklı olması etyolojide serotonerjik mekanizmaların üstünlüğünü göstermiştir (Stein, 2000). Serotonin, dopamin ve glutamat aktivitesindeki dengesizliklerin nedensel bir rol oynadığına inanılsa da, şu anda bu mekanik teorilerin herhangi biri hakkında genel bir fikir birliği yoktur. Bu sistemleri hedefleyen mevcut farmakolojik tedavilerin, orta ila düşük tedavi yanıtı oranları ile eşleştirildiği göz önüne alındığında, henüz keşfedilmemiş ek etiyolojik yollar olması mümkündür. Son zamanlarda ilgi kazanan bir yol, bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü sinyalleşmeyi ve bunun ruh hastalığı ile ilişkisini içerir (Turna vd., 2016). İnsan gastrointestinal kanalındaki mikropların toplamı olan bağırsak mikrobiyomunun rolü, bağırsak-beyin eksenini modüle etmede özellikle zihinsel sağlıkla ilgili görünmektedir (Foster & McVey Neufeld, 2013). Son yıllarda yapılan çalışmalarla, intestinal sistemde meydana gelen bozuklukların farklı davranışsal özelliklerle bağlantılı olduğu, bağırsak mikrobiyotasının beyin fonksiyonu ve davranışında rol oynadığını gösterilmiştir (Dinan & Cryan, 2015, Borre vd., 2014). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının nöronal plastisiteyi etkilediği ve nörotransmisyonda rol oynadığı göstermiştir (Dinan & Cryan, 2015). Bağırsak mikrobiyotası, yaşamın ilk 2-3 yılında

erişkindekine benzer hale gelmekte ve rastgele olmayan bir olgunlaşma sürecine girmektedir. Konakçı ve mikrobiyata arasındaki bağın esas olarak yaşamın erken döneminde kurulduğu ve sonraki dönemlerde de bazı değişikliklerin olduğu düşünülmektedir. Yaşamın erken döneminde mikrobiyata gelişimindeki bozuklukların psikiyatrik sorunlara yol açabileceğini farklı kanıtlarla gösterilmiştir (Borre vd., 2014). Bağırsak florasında bulunan bazı bakteriler farklı nöroaktif bileşikler üretebilir. Örneğin; Escherichia spp., Bacillus spp. Noradrenalin, Streptococcus spp., Escherichia spp. ve Enterococcus spp. serotonin ve Bacillus spp. dopamin üretebilir (Dinan vd., 2013). Bakterilerden barsak lümenine salgılanan nörotransmitterlerin, enterik sinir sistemi içinde sinir sinyallerini düzenleme ve beyin fonksiyonunu ve davranışını kontrol etme yeteneğine sahip birtakım molekülleri, serbest bırakmak için epitel hücrelerini uyurabileceği ileri sürülmüştür.

OKB'nin tedavi yöntemlerinin idealden daha az olması ve belirsiz patofizyoloji ile birleştiğinde, bu kronik, yeti yitimi yaratan bozukluğa dahil olan ek etiyolojik yolların araştırılmasına büyük ihtiyaç vardır. Bağırsak mikrobiyomu ve bağırsak-beyin etkileşimlerinin ruh sağlığı ve psikiyatrik hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini gösteren artan sayıda kanıt vardır. Bu eksendeki olası değişikliklerin veya bu ekseninde yapılan değişikliklerin davranışları, özellikle de ruh halini ve kaygıyı etkilemesinin birçok yolu vardır. Hal böyle olunca, bu sistemi etkileyen olası tedavi yöntemleri, OKB gibi birçok psikiyatrik hastalık için daha etkili bir tedavi yöntemi olabilir (Rees, 2014). Bağırsak geçirgenliği ile KBB ve OKB etiyolojisi arasındaki ilişkiye ilişkin yalnızca sınırlı veri mevcuttur (Rees, 2014; Turna vd., 2016).

Gastrointestinal sistem mukozasının ve kan beyin bariyerinin artan geçirgenliğinin, bağırsak mikrobiyotasının merkezi sinir sistemini etkileyebileceği yollardan biri olabileceği düşünülmektedir (Cenit vd., 2017). Bazı çalışmalarda Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) ve şizofreni olgularında artmış bağırsak geçirgenliği gösterilmiştir (Julio-Pieper vd., 2014). Bağırsak bariyerinin bileşenlerinden biri olan sıkı bağlantılar fiziksel bariyerin ana belirleyicisidir (Suzuki, 2020). Sıkı bağlantılar çok sayıda proteinin birleşmesi ile oluşmakta ve epitelyal hücrelerin apikal kısmına yakın yerleşimli bulunmaktadır. Okludin (Furuse vd., 1993a), kludin (Furuse vd., 1998), trisellülin (Ikenouchi vd., 2005), angulin-1 ve zonulin gibi proteinler sıkı bağlantılardaki temel moleküllerdir.

KBB temel bileşenleri olan kludin ailesinin ekspresyon ve/veya fonksiyonlarındaki değişikliklerin, çeşitli beyin hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kludin ailesinden 1,3,5,11,12,19 kan beyin bariyerinde rol alan anahtar proteinlerdendir (Reinhold & Rittner, 2017). Beyinde kludin-5 pozitif lökositlerin nöroinflammatizasyon sırasında tespit edilmesi,

klaudinlerin normal beyin fonksiyonlarında görev aldığı düşüncesini desteklemektedir (Paul vd., 2016). Klaudin-5 düzeylerinin OSB olan hastaların kortekslerinde arttığı yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (Fiorentino vd., 2016). Yine şizofreni hastalarında klaudin-5 mRNA ekspresyonunun prefrontal kortekste belirgin olarak arttığı ve buna klaudin-5 proteininde bir azalmanın eşlik ettiği gösterilmiştir (Nishiura vd., 2017). Klaudin-5 geni 22q11.21 kromozomunda bulunmaktadır. Yaşam boyu nöropsikiyatrik bozuklukların gelişme riski 22q11 delesyonu olan hastalarda 30 kat artmıştır (Greene vd., 2019). Ayrıca, klaudin-5, klaudin-12 ve zonulin dahil olmak üzere sıkı bağlantı mRNA transkriptlerinin seviyelerinin, bir dizi psikiyatrik bozukluğun hastalık süresi ve başlangıç yaşı ile korele olduğu bulunmuştur (Greene vd., 2020). Literatürde OKB tanılı çocuk ve ergen hastalarda patofizyolojiye yönelik serum klaudin-5 düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada OKB hastalarında kontrollere göre daha yüksek serum klaudin-5 konsantrasyonları saptanmıştır (Işık vd., 2020). Literatürde OKB patofizyolojine yönelik serum klaudin-12 düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmaktadır.

KBB'deki sıkı bağlantıları oluşturan temel proteinlerden bir diğeri okludindir. İnterendotelyal boşluğu yok ettiği öne sürülen okludin molekülü, KBB'nin çoğu patolojisinde tercih edilen bir belirteç olarak kullanılmaktadır (Willis vd., 2004; Yang vd., 2007). Shoichiro Tsukita tarafından 1993 yılında bulunan okludin, birleşme noktalarında bulunan bir plazma-membran proteini. Klaudin protein grubu ile birlikte, sıkı bağlantıların ana bileşenidir (Furuse vd., 1993b). OSB olan hastalarda farklı çalışmalarda bağırsak bariyerindeki değişiklikler bildirilmiştir (de Magistris vd., 2010). Yapılan bir çalışmada OSB hastalarının %75'inde bağırsak bariyerini oluşturan sıkı bağlantı proteinlerinden olan okludin ekspresyonunda azalma bulunmuştur (Fiorentino vd., 2016). Şizofreni hastalarında yapılan başka bir çalışmada da yüksek okludin düzeyleri bulunmuştur (Maes vd., 2019). Literatürde OKB patofizyolojine yönelik serum okludin düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

“Sıkı bağlantı” terimi özellikle belirtilmediği sürece iki hücrenin temas halinde olduğu “iki hücreli sıkı bağlantılar” için kullanılmaktadır. Bunların dışında bir de “üç hücreli sıkı bağlantılar (tTJ)” bulunmaktadır. Trisellülünün üç hücreli sıkı bağlantıların potansiyel düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir (Ikenouchi vd., 2005). Trisellülün esas olarak üç hücreli sıkı bağlantılarda lokalize olmakla birlikte daha az olarak iki hücreli sıkı bağlantılarda da bulunmaktadır. İki hücreli sıkı bağlantılar ve üç hücreli sıkı bağlantılardaki etkilerinin farklı olduğu gösterilen trisellülün iki hücreli sıkı bağlantılarda iyonların ve orta-büyük maddelerin geçirgenliğini azaltırken üç hücreli sıkı bağlantılarda iyon geçirgenliğini etkilememektedir

(Krug vd., 2009). OSB'li bireylerde yapılan bir çalışmada hastaların korteksinde trisellülin düzeyi artmış, bağırsaklarında ise azalmış trisellülin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (Fiorentino vd., 2016). Bildiğimiz kadarı ile bugüne kadar OKB olan bireylerde serum trisellülin düzeyini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Angulin, immünoglobulin benzeri hücre dışı alanlara ve bir trisellülin toplayıcı olarak işlev gören hücre içi bir alana sahip tek bir transmembran proteindir ve bir tTJ oluşturmak için üç hücrenin kesişiminde trisellülini toplar (Higashi vd., 2012). Angulin ailesinin üç alt tipi vardır. Lipoliz ile uyarılan bir lipoprotein reseptörü (LSR) olarak da bilinen agulin-1, beyindeki endotel hücrelerinde lokalizedir (Yen vd., 1999; Berndt vd., 2019). Yapılan bir çalışmada angulin-1 nakavt farelerde bariyer fonksiyonunun azaldığı, ancak angulin-1 eksikliği olan farelerde beyin kan damarlarının ultra yapısında herhangi bir anormallik olmadığı saptanmıştır (Berndt et al., 2019). Angulin-1 eksikliği olan fareler embriyonik 15.günden önce ölmüş olsa da, küçük molekül Sulfo-NHS-biotin'in (446 Dalton) beyine sızdığı, albümin (69 kiloDalton (kDa)), antikorlar (160 kDa) ve fibrinojen gibi büyük endojen proteinlerin sızmadığı gözlenmiştir. Bu bulgular, angulin-1'in KBB'nin boyut seçici geçirgenliğini düzenleyebileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, angulin-1'in KBB'nin bariyer işlevinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bildiğimiz kadarı ile bugüne kadar OKB olan bireylerde serum angulin-1 düzeyini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada komorbid psikiyatrik bozukluğu olmayan OKB tanılı 8-18 yaş arası 41 çocuk ve ergenler ile herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan 41 kontrol grubunun klaudin-5, klaudin-12, okludin, angulin-1 ve trisellülin düzeyleri açısından karşılaştırılması ve hedeflenen biyokimyasal değişkenlerin düzeyleri ile hastalığın belirti şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK

2.1.1 Tanım, Tarihçe ve Tanı Kriterleri

OKB, tekrarlayıcı obsesyonlar, kompulsiyonlar ya da her ikisinin birlikte varlığı ile karakterize; kişide belirgin sıkıntı yaratan, günlük yaşam, akademik-mesleki ve sosyal

işlevselliğinde düşmeye sebep olabilen kronik seyirli bir hastalıktır (American Psychiatric Association, 2013). Obsesyon ve/veya kompulsiyonların eşlik ettiği OKB belirtileri azalıp artan tarzda devam etmekte ve tedavi edilmediğinde, okul, ev, sosyal yaşam gibi pek çok alanda bozulmalara sebep olmaktadır (American Psychiatric Association, 2013). Obsesyon; belirgin anksiyeteye sebep olan, egodistonik, intrusive, ısrarcı düşünce, dürtü ve imgelerdir. Kompulsiyon ise; bir obsesyona tepki olarak ortaya çıkan belirli kuralları olan, tekrarlayıcı hareketlerdir. Kompulsiyonların sadece davranışsal değil zihinsel de olabileceği DSM-IV'te belirtilmiştir. (American Psychiatric Association, 2000). OKB hastalarında kompulsiyonlar anksiyete ve gerginliğin azaltılmasına yönelik olup, haz alma yaşanmaz.

İnsanlık tarihi kadar eski olan obsesyon ve kompulsiyonlardan, paramedikal birçok yazılı metinde yineleyen ve belirgin sıkıntı oluşturan dinsel düşünceler olarak bahsedildiği gözlenmiştir. Din karşıtı ve cinsel içerikli istenmeyen düşünceleri olan kişilerin, Orta Çağ'da "Şeytan tarafından ele geçirildiği" düşüncesiyle yakılarak cezalandırıldıkları bilinmektedir (Işık U, 2007). Orta Çağ'da bir papazın kilisenin önünden geçerken Şeytan'ın etkisi ile dil çıkardığından ve rahibi her dinlemeye çalıştığında, Şeytan'ın onu daha da fazla etkilediğinden Malleus Maleficarum (Şeytan'ın Çekici) adlı kitapta bahsedilmektedir. 1600'lerde Shakespeare tarafından yazılmış olan kocası Kral Duncan'ı öldürmesinin ardından Lady Macbeth karakterinde kirlenme obsesyonları ve el yıkama kompulsiyonlarının örneği görülmektedir (Okasha vd., 1994).

1838 yılında Esquirol' un "Mental Hastalıklar" adlı eserinde obsesyonlar ilk olarak tıp literatüründe incelenmiş olup mental durumu normal kişilerin istemsiz, dürtüsel aktivitesi olarak tanımlanmıştır. Bu eserde OKB'nin bir çeşit "dürtü monomanisi" olarak tanımlanması o yıllarda depresyon ya da melankolinin bir belirtisi olarak düşünülen bu hastalığa yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. Belçika'lı psikiyatrist Morel 1866 yılında ilk kez "obsesyon" terimini tanımlamış ve bunu otonom sinir sisteminin karmaşık bir bozukluğu olarak açıklamaya çalışmıştır. Psikozdan çok nevroz kavramı içinde değerlendirdiği bu bozukluğu "Delire Emotif" olarak adlandırmış ve ilk defa içgörünün olduğu bir durum olarak tarif etmiştir (Öztürk O, 2004). 1877 yılında Carl Frederich Westpal, hastalığın bizar davranışlar gözlense dahi, ego-distonik olduğunu ve bir düşünce hastalığı olduğunu vurgulamıştır (Maj M, 2002). Bu klinik tablo 1900'lü yılların başında Pierre Janet tarafından takıntılı, saplantılı düşünceler (obsesyon), tepkiler-ataklar (kompulsiyon) ve fobiler üçlüsü olarak "psikastenii" yani ruhsal zayıflık çerçevesi içinde ele alınmıştır (Okasha vd., 1994). Bu bozukluk ile ilgili olarak Janet ve Kurt Schneider, obsesyon benliğe yabancı, içeriğinin mantık dışı olarak

algılanması ve obsesyona direncin eşlik etmesi gibi ölçütleri getirmişlerdir (Bayraktar, 1997b; Özerdem, 1998).

Obsesif kompulsif nevrozu, fobik nevrozdan ayrı olarak ele alan Freud obsesyonların agresif ve cinsel dürtülerden kaynaklandığını belirtmiştir. Yalıtma, yapma bozma ve karşıt tepki oluşturma gibi savunma mekanizmaları ile bu dürtülerin yarattığı anksiyetenin giderilmeye çalışıldığını, obsesyonel nevrozun anal dönem saplantısı sonucu bu döneme regresyon ile oluştuğunu ileri sürmüştür (Budak S, 1997a, 1997b). 20. yüzyılda obsesif kompulsif nevroz etiyojisine ve tedavisine önemli katkılar sağlanmış, bu bozukluğun gelişiminde kalıtsal ve nörobiyolojik etkenlerin rolüne dair önemli veriler elde edilmiştir (Öztürk O, 2015).

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 1952'de yayınladığı Ruhsal Hastalıklar I. Tanı ve İstatistik Kılavuzunda (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, First Edition, DSM-I) Obsesif Kompulsif Reaksiyon olarak isimlendirilmiş; 1968'de DSM II'de bu hastalıktan Obsesif Kompulsif Nevroz ve 1978'de DSM-III'te Obsesif Kompulsif Bozukluk olarak belirtilmiştir. DSM-III'te ilk kez obsesyon ve kompulsiyon ayrımı net bir şekilde yapılmış ve en yaygın görülen belirtilerin biçimsel özellikleri ve içerikleri tanımlanmıştır (Tükel R, 2017). Kompulsiyonlar DSM-III'te yalnızca davranış olarak belirtilirken, DSM-IV'te kompulsiyonların davranış veya zihinsel aktivite şeklinde olabileceği belirtilmiştir. DSM-IV ve DSM-IV-TR'de "Obsesif Kompulsif Bozukluk" terimi "Anksiyete Bozuklukları" başlığı altında sınıflandırılmıştır. 2013'te Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yayımlanan DSM-5 ve 1990'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından onaylanan Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD-10) sınıflandırmaları OKB tanısında kullanılmaktadır. (American Psychiatric Association (APA), 1994; World Health Organ., 2011). DSM-5 ve ICD-11'in taslak sürümünde OKB 'Anksiyete Bozuklukları' bölümünden çıkartılmış olup 'Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar' başlığı ile özgül bir tanı grubu olarak sınıflandırılmıştır. OKB ile aynı gruptaki diğer bozukluklar arasında ortak etkilenen beyin bölgelerinin ve nöronal devrelerin oluşu ve anksiyete bozukluklarını ayıran farklı nörobiyolojik profillerin varlığına dair artan kanıtlar bu sınıflama sisteminin oluşumuna katkı sağlamıştır (Figuee vd., 2011; Menzies vd., 2008a; Shin & Liberzon, 2010). Dünya Sağlık Örgütü'nün Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması'nın (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) 11.Baskısına göre OKB tanı kriterleri (World Health Organ., 2018):

OKB, inatçı obsesyon ve/veya kompülsiyonların varlığı ile karakterize olup OKB tanısı konulabilmesi için obsesyon ve kompülsiyonların zaman alması (örneğin günde bir saatten fazla zaman alması) ve kişisel, ailevi, sosyal, eğitimle ilgili, mesleki veya diğer önemli işlevsellik alanlarında belirgin bozulmaya yol açması gerekir. Obsesyonlar, zorla ve istenmeden gelen, anksiyetenin eşlik ettiği yineleyici ve inatçı düşünceler, imgeler veya dürtülerdir. Kompülsiyonlar, obsesyona yanıt olarak, katı kurallara göre gerçekleştirmek zorunda hissettiği yineleyici zihinsel eylemleri veya davranışlardır. Kişinin içgörü düzeyine göre hastalık değişkenlik gösterir:

- *Orta-iyi düzeyde içgörünün olduğu OKB*: Zamanının çoğunda kişi bozukluğa özgü inançlarının doğru olmayabileceği düşünebilir. Ancak nadiren (örneğin aşırı anksiyeteli olduğunda) hiç içgörüsü olmayabilir.

- *İçgörünün zayıf olduğu ya da hiç olmadığı OKB*: Kişi, çoğu zaman veya her zaman bozukluğa özgü inançların doğru olduğunu düşünür ve alternatif bir açıklamayı kabul edemez.

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) 5. baskısının gözden geçirilmiş metninde OKB kriterleri (American Psychiatric Association, 2022):

A. Obsesyonların, kompülsiyonların ya da her ikisinin birlikte varlığı:

Obsesyonlar) (1) ve (2) ile tanımlanmaktadır:

1. Rahatsızlık sırasında herhangi bir zamanda zorla ve istenmeden geliyor gibi yaşanan, çoğu kişide belirgin bir anksiyete ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, dürtüler ya da imgeler.

2. Kişi, bu düşünceleri, dürtüleri ya da imgeleri görmezden gelmeye ya da bunları baskılamaya çalışır ya da bunları başka bir düşünce ya da eylemle etkisiz hale getirme (bir obsesyonu yerine getirerek) girişimlerinde bulunur.

Kompülsiyonlar (1) ve (2) ile tanımlanmaktadır:

1. Kişinin obsesyonuna tepki olarak ya da katı bir biçimde uyulması gereken kurallara göre yapmaya zorlanmış gibi hissettiği yinelemeli davranışlar (örneğin el yıkama, düzenleme, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örneğin dinsel değeri olan sözler söyleme, sayı sayma, sözcükleri sessiz bir biçimde yineleme).

2. Bu davranışlar ya da zihinsel eylemler, yaşanan anksiyete ya da sıkıntıdan korunma ya da bunları azaltma ya da korkulan bir olay ya da durumdan sakınma amacıyla yapılır; ancak bu

davranışlar ya da zihinsel eylemler, etkisiz hale getirmek veya önlemek için tasarlandıkları durumlarla gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça aşırı bir düzeydedir.

Not: Küçük çocuklar bu davranışlarının ya da zihinsel eylemlerinin amaçlarını dile getiremeyebilirler.

B. Obsesyonlar ve kompüsiyonlar kişinin zamanını alır (örneğin günde bir saatten çok zamanını alır) ya da klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Obsesif-kompülsif belirtiler, bir maddenin (kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık sorununun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

D. Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz (örneğin yaygın anksiyete bozukluğunda olduğu gibi aşırı endişeler; beden algısı bozukluğunda olduğu gibi dış görünümle aşırı uğraşma; istifleme bozukluğunda olduğu gibi sahip olduklarını elden çıkartmakta ya da onlarla ilişkisini kesmekte güçlük çekme; trikotillomanide olduğu gibi saçını yolma; deri yolma bozukluğunda olduğu gibi derisini yolma; basmakalıp davranış bozukluğunda olduğu gibi basmakalıp davranışlar; yeme bozukluklarında olduğu gibi törenselleşmiş yeme davranışı; madde ile ilişkili ve bağımlılık bozukluklarında olduğu gibi maddeleri ya da kumar oynamayı düşünüp durma; hastalık anksiyetesi bozukluğunda olduğu gibi bir hastalığın olduğunu düşünüp durma; cinsel parafilik bozukluklarda olduğu gibi cinsel itkiler ya da düşlemler; yıkıcı bozukluklarda, dürtü denetimi ve davranım bozukluklarında olduğu gibi dürtüler; majör depresif bozuklukta olduğu gibi suçlulukla ilgili düşünsel uğraşlar; şizofreni spektrumu ve psikozla giden diğer bozukluklarda olduğu gibi düşünce sokulması ya da sanrısallaşma ya da otizm spektrum bozukluğunda olduğu gibi yinelemeli davranış örüntüleri).

Varsa belirtiniz:

- *İçgörüsü iyi ya da oldukça iyi*: Kişi, obsesif-kompülsif bozukluk inanışlarının kesinlikle ya da büyük ihtimalle yanlış olduğunun veya belki doğru belki yanlış olduklarının farkındadır

- *İçgörüsü kötü*: Kişi, obsesif-kompülsif bozukluk inanışlarının muhtemelen doğru olduğunu düşünür.

- *İçgörüsü yok/sanrısallaşma inanışlar*: Kişi, obsesif-kompülsif bozukluk inanışlarının gerçek olduğuna kesin olarak inanmaktadır.

Varsa belirtiniz:

- *Tikle ilişkili*: Kişinin o sırada ya da geçmişte bir tik bozukluğu öyküsü vardır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda OKB'nin yaşam boyu prevalansının %2-3 civarında olduğunu gösterilmiştir (Rasmussen & Eisen, 1992). Sanılanın aksine son dönemde yapılan çalışmalar OKB'nin çocuk ve ergenlerde seyrek olmadığını göstermektedir (Swedo vd., 1992). Yapılan bir çalışmada 5000 lise öğrencisinde yaşam boyu OKB prevalansı %2 olarak saptamıştır (Flament, n.d.). Yine başka bir çalışmada puberte öncesi dönemde %1, ergenlerde %4 oranında OKB tespit edilmiştir (A. H. Zohar, 1999). Erişkin dönemde OKB tanısı alanların 1/3-1/2 kadarında hastalığın başlangıcının çocukluk veya ergenlik döneminde olduğu retrospektif çalışmalarda bildirilmektedir (Karno, 1988). Yine çocuklukta OKB tanısı alanların %41'inin erişkinlikte de OKB tanısı aldığı yapılan bir meta-analiz çalışmasında görülmüştür (Stewart vd., 2004). Erişkin olguların %80'inde başlangıç çocukluk ya da ergenlik döneminde olmaktadır (Pauls DL, 1995). Yaşla birlikte belirtilerin şiddeti ve niteliği değişmektedir. Çocukluk çağında erkek çocuklarda daha yüksek oranda gözlenirken, ergenlikte erkek ve kız oranının eşitlendiği, ergenlik sonrasında ise kızlarda yüksek oranda olduğu görülmüştür (Geller vd., 1998; Leonard HL, 1992). Çocukluk çağında (10-11 yaş) ve erken erişkinlikte (19-23 yaş) olmak üzere hastalık iki kez pik yapmaktadır (Delorme vd., 2005; Kolada vd., 1994). OKB'nin 6 yaşından önce görülmesi nadirdir. Hastalığın başlangıç yaşı 7.5-12.5 yaş (ortalama 10.3 yaş), ortaya çıkma yaşı ise 12-15.2 yaş arasında (ortalama 13.2 yaş) bildirilmiştir (Cameron, 2007; D. Geller vd., 1998). Hastalık ergenlik öncesinde başlamış ise çocukluk çağı başlangıçlı OKB, ergenlik dönemi veya sonrasında başlamış ise erişkin başlangıçlı OKB olarak adlandırılmaktadır (Kalra & Swedo, 2009a). Çocukluk çağı başlangıçlı OKB ve erişkin başlangıçlı OKB'nin cinsiyet dağılımı, eşlik eden psikiyatrik hastalıklar, tedavi yanıtı, obsesyon ve kompulsyonların dağılımı, genetik özellikler bakımından olup olmadığı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir (Eichstedt & Arnold, 2001; D. Geller vd., 1998; Janowitz vd., 2009; van Grootheest vd., 2005). Çocukluk çağı başlangıçlı OKB'de belirtilerin daha şiddetli ve daha olumsuz seyir ile ilişkili olduğu ve medikal tedaviye daha düşük yanıt verdiği bildirilmiştir (Sobin vd., 2000; Taylor, 2011b) Do Rosario-Campos vd., 2001). Erişkin örneklemleri yapılan çalışmalarda erken yaşta tanı konulan hastaların yarısından fazlasının erişkinliğe kadar devam ettiği, orta ila şiddetli semptomlarla kronik bir seyir izlediği belirtilmektedir (Eisen vd., n.d.; Sørensen vd., 2004).

Çocukluk çağı başlangıçlı OKB'nin erkek cinsiyette daha fazla olduğu (Albert vd., 2002; Fontenelle vd., 2003; Mancebo vd., 2008; Taylor, 2011), daha fazla ailesel geçişe sahip

olduğu (Chabane vd., 2005; do Rosario-Campos vd., 2005; Nestadt vd., 2000) ve genetik etkilenme 'nin %45-65 olduğu bildirilmiştir (van Grootheest vd., 2005).

2.1.3. Etiyoloji

Günümüzde OKB etyopatogenezinde genetik, nörobiyolojik ve çevresel etkenlerin olduğu düşünülmektedir.

2.1.3.1.Genetik Faktörler

Kalıtımın OKB'ye yatkınlıkta önemli bir rol oynadığına dair şüpheler 20.yüzyılın başlarından beri vardır. Birçok aile çalışmasında, OKB'li erişkin bireyler sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında birinci derece yakınlarında artmış risk saptanmıştır (Fyer vd., 2005; Grabe vd., 2006; Nestadt vd., 2000; Pauls DL, 1995). Çocuk ve ergenler ile yapılan aile çalışmalarında bu riskin daha da fazla olduğu bulunmuştur (do Rosario-Campos vd., 2005; Hanna vd., 2005). OKB'si olan erişkinlerin ailelerindeki oranlarla kıyaslandığında OKB'li çocukların akrabaları arasındaki OKB oranı anlamlı derecede yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Bu bulgular çocukluk çağında başlayan OKB'nin erişkin başlangıçlı OKB'den farklı bir etiyojiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Çocukluk çağı başlangıçlı OKB'si bireylerde, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve/veya karşı olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), tik bozukluğu, öğrenme güçlüğü ve enürezis gibi gelişimsel bozukluklar daha sıklıkla eşlik etmektedir. Buna rağmen çocukluk çağı başlangıçlı OKB, erişkin başlangıçlı OKB'den daha iyi sonlanıma sahiptir (Nakatani vd., 2011). Obsesif kompulsif semptomların orta derecede kalıtıldığı ve genetik faktörlerin %27-47 oranında etkili olduğu erişkinlerle yapılan ikiz çalışmalarında bulunmuş ve kalan %53-73 oran çevresel faktörlere bağlanmıştır (Pauls vd., 2014). Çocuklarla yapılan çalışmalarda ise genetik faktörlerin %45-65 oranında etkili olduğu saptanmıştır (Van Grootheest vd., 2005; Van Grootheest vd., 2007). 161 ikiz çifti içeren 14 çalışmanın incelendiği bir meta analiz çalışmasından elde edilen bulgular genetik faktörlerin obsesif kompulsif davranışlar üzerinde önemli olduğu hipotezini desteklemektedir. Paylaşılan çevresel faktörler (örn: aile ortamındaki faktörler), ikiz çiftlerde gözlenen obsesif-kompulsif davranışların varyansına katkıda bulunmamıştır. Genetik faktörlerin obsesif-kompulsif davranışların ortaya çıkması için önemli olduğu, paylaşılmayan çevresel faktörlerin de muhtemelen epigenetik

mekanizmalar yoluyla OKB'nin ortaya çıkması üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bu çalışmalardan elde edilen en önemli bilgilerdir (Van Grootheest vd., 2005). Etiyolojide çevresel etkileri inceleyen sınırlı sayıda çalışma çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (Krebs & Heyman, 2015). Erişkinlerde sosyal izolasyon, fiziksel istismar ve olumsuz duygusallığın OKB gelişimini yordayıcı olduğu bulunurken başka bir çalışmada olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinin OKB gelişimi ile herhangi bir ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir (Grisham vd., 2011; Visser vd., 2014). Kısmen kalıtılabilir olduğuna dair kanıtlar dikkate alındığında, OKB için riskli genleri içeren kromozomal bölgeleri tespit etmek için bağlantı analiz çalışmaları yapılmıştır (Taylor, 2011). Etyopatogenezinde önemli etkiye sahip olan ve hastalıkla ilişkili az sayıda gen (bir veya iki) mevcudiyetinde bağlantı analizi yararlı olmaktadır (Pauls vd., 2014). Ailelerde en az 2'si çocuklukta başlayan OKB'nin bulunduğu 33 aileden 245 tane bireyin katıldığı bir çalışma sonucunda; 1p36, 2p14, 5q13, 6p25 ve 10p13 kromozom bölgeleri ön plana çıkmış ve en güçlü kanıt 1p36.33-p36.32. bölgesinde gösterilmiştir (Shugart et al., 2006). OKB için birçok aday gen çalışması yayınlanmıştır. OKB'nin serotonin sistemi ile ilişkili iki gen olan 5-HTTLPR (5-hidroksitriptamin-taşıyıcıya bağlı promotör bölge) ve 5-HTR2A (5-hidroksitriptamin reseptör 2A)'daki polimorfizmler ve erkeklerde COMT (katekol-O-metiltransferaz) ve MAO-A (monoamin oksidaz A) genlerindeki varyasyonlar ile ilişkili olduğu yapılan bir meta analiz çalışmasında bulunmuştur. Yine dopamin sistemi ile ilişkili (DAT1 (dopamin taşıyıcısı 1, SLC6A3) ve DRD3 (dopamin reseptör D3) ve glutamat sistemi ile ilişkili bir gende (çözünen taşıyıcı aile 1 üye 1, SLC1A1) istatistiksel olarak önemi olmayan polimorfizmler saptanmıştır (Mathews vd., 2012). Özetle; sadece genetik faktörlerin OKB gelişiminde rol oynamadığı, çevresel faktörlerin de epigenetik etkilerinin olduğu ve OKB gelişiminde rol oynadığı görülmektedir.

2.1.3.2.Nöroimmünoloji

Serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve bilişsel davranışçı terapi (BDT) gibi klasik tedavi yöntemleri ve yeni tedavi seçeneklerine rağmen OKB hastalarının %25-40'ında tedavi direnci görülmektedir (Sinopoli vd., 2019). Dirençli OKB hastalarında immünolojik işlev bozuklukları olan belirli bir OKB hasta kümesi belirlenebilirse bazı özel tedaviler bulunabileceği ve böylece hastaların direnç sorununa çözüm üretilebileceği düşünülmektedir (Baldermann vd., 2016; Kisely vd., 2014). 1998'de Swedo ve arkadaşları tarafından Çocuklarda streptokok enfeksiyonu ile ilişkili olan otoimmün nöro-psikiyatrik bozukluk (PANDAS); OKB veya tik bozukluğu varlığı, 3 yaşından ergenliğe kadar semptom

başlangıcı, streptokok enfeksiyonu ile ilişkili semptomların alevlenmesi ve bu alevlenmeler esnasındaki nörolojik anormallikler olarak tanımlanmıştır (Hirschtritt vd., 2017). 2012 yılında Swedo ve arkadaşları tarafından Çocukluk çağı akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendrom (PANS), ani başlangıçlı OKB veya ciddi şekilde kısıtlanmış gıda alımı ve anksiyete, emosyonel labilite gibi ek nöropsikiyatrik sendromların varlığı) olarak modifiye edilen bu tablonun altında yatan fizyolojik mekanizmanın aynı olabileceği, bazal gangliyon nöronlarına karşı oluşan otoantikorun mevcut olduğu ve spesifik bir OKB alt grubunu oluşturabileceği düşünülmektedir (Swedo vd., 1998). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında OKB tanısı almış 844 çocuk ve erişkinin katıldığı 7 çalışmanın verilerinin incelenmiş ve OKB tanısı alan hastalarda anti-bazal gangliyon antikorlarının kontrol grubuna göre 5 kat fazla olduğu sonucuna varılmıştır (Macerollo & Martino, 2013). Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar markerler OKB ve immünolojik belirteçlerin incelendiği çalışmalarda sıklıkla ön plana çıkmaktadır (Lamothe vd., 2018). 2012 yılında yayınlanmış bir meta-analiz çalışmasında; depresif olmayan OKB hastalarında IL-1 β ve TNF- α seviyeleri düşük saptanmıştır. Başka bir çalışmada ilaç kullanmayan erişkin OKB hastalarında kontrollere göre daha yüksek IL-6 seviyesi saptanmıştır (Marazziti vd., 2018). Öncekiler ile çelişkili olarak daha sonra yapılan çalışmalarda TNF- α yüksekliği bulunmuştur (Gray & Bloch, 2012a). Yakın tarihli bir çalışmada IL-6 seviyeleri öncekilerle tutarlı olarak OKB hastalarında yüksek bulunmuştur (Çolak Sivri vd., 2018; Rao vd., 2015a; Şimşek vd., 2016). Çelişkili sonuçlar incelenen hasta gruplarının heterojenitesinden kaynaklanabilmektedir ve OKB ile ilişkili sitokinlerle ilgili sonuçları yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Bu çelişkili sonuçlara rağmen IL-6 ve TNF α seviyeleri spesifik bir immünolojik OKB kümelenmesi olasılığını göstermektedir (Rao vd., 2015a; Rodríguez vd., 2017). Beyaz kan hücreleri ile yapılan çalışmalarda da sitokindeki gibi çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. OKB hastalarında artmış CD8+ ve azalmış CD4+ lenfosit aktivitesi bazı çalışmalarda bulunurken (Lamothe vd., 2018), bazı çalışmalarda bu sonuca ulaşamamıştır (Marazziti vd., 2018). Yine monositler veya doğal öldürücü (natural killer) hücreler ile yapılan çalışmalarda da sonuçlar tutarlı değildir (Atmaca vd., 2011; Barber vd., 1996). OKB ile toxoplazma gondii arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada OKB hastalarında kontrollere göre daha sık saptanan serumda toxoplazma gondiiye karşı oluşan İmmünglobulin G (Ig G) düzeyleri başka bir çalışmada saptanmamıştır (Akaltun vd., 2018; Memik, N vd., 2015).

2.1.3.3.Nöroanatomik Faktörler

OKB hastalarında yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, bazal gangliyonlar ve talamusta bazı anormallikler saptanmış ve OKB halkası (kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK)) modeli ortaya çıkmıştır (Taner, 2019). Direkt ve indirekt yolağın bulunduğu bu modelde sağlıklı bireylerde uyarıcı olan direkt yolağın indirekt yolağın engelleyici işlevi tarafından modüle edildiği belirtilmiştir. İnsan ve hayvan deneylerinde sistemin aktivasyonu için gerekli eşğin düşmesiyle indirekt yolağın direkt yolakta aşırı bir aktiviteye neden olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (Pauls vd., 2014). Orbitofrontal korteks hiperaktivasyonun obsesyonların oluşumunda rol oynadığı öne sürülmüştür (Saxena & Rauch, 2000). Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında OKB'si olan pediyatrik ve erişkin bireylerde lateral ve medial orbitofrontal korteksin anormal derecede artmış aktivasyonu olduğu saptanmıştır (Fitzgerald vd., 2011; Menzies vd., 2008). OKB'li bireylerin hastalıktan etkilenmemiş akrabalarında da orbitofrontal korteks disfonksiyonu saptanmıştır (Chamberlain vd., 2008). OKB'li erişkin ve pediyatrik grupta yapılan çalışmalarda bilateral kaudat çekirdeğin baş kısmında hiperaktivite bildirilmiştir (Abramovitch vd., 2012; Baxter vd., 1988; Menzies vd., 2008b; Whiteside vd., 2004). Yine dorsolateral prefrontal korteks ve pariyetal loblar dahil olmak üzere diğer beyin bölgelerinde OKB'li hastalarda fonksiyonel anormallikler gösterilmiştir (Nakao vd., 2009; Swedo, 1989b). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, ilaç kullanmayan pediyatrik hasta grubunun kontrollerle kıyaslandığında talamus hacminin fazla, erişkin hastaların da daha küçük hipokampus ve daha büyük pallidum hacmine sahip oldukları bildirilmiştir. OKB'deki nörogelişimsel değişikliklerin önemi bu çalışmalarda vurgulanmış olup OKB'de nöroplastisite üzerine daha fazla araştırmanın yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (Boedhoe vd., 2017).

2.1.3.4.Nörokimyasal Faktörler

OKB patofizyolojisinde öncelikli olarak serotonine odaklanılsa da etiyolojide dopaminin de önemli olduğu yapılan fonksiyonel görüntüleme ve Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları ile vurgulanmıştır. Glutamat ve Gaba-aminobütirik-asitin (GABA) de OKB etyolojisinde rol oynadığına dair giderek artan kanıtlar mevcuttur (Pauls vd., 2014). OKB'li hastalarda serotonerjik transmisyonun azalmasıyla tedaviye yanıt arasında ilişkili bulunmuştur (J. Zohar et al., 1988). OKB'de selektif serotonin geri alım inhibitörleri

(SSGİ), klomipramin veya davranış terapisi gibi etkili tedavilerin tek başına veya kombine kullanılmasının KSTK aktivitesinde azalma sağladığı gösterilmiştir (Baxter, 1992; Benkelfat, 1990). Bununla birlikte KSTK modelinde başarılı OKB tedavisini takiben artan aktivite olduğuna dair çelişkili bulgular da bildirilmiştir (Apostolova vd., 2010). Yapılan bir çalışmada 12 haftalık klomipramin kullanımı sonrasında OKB'li hastaların talamus ve hipotalamusunda 5-HTA (sodyum bağımlı serotonin taşıyıcısı) düzeyinde belirgin azalma olduğu saptanmıştır (Zitterl vd., 2008). Yakın zamanda Lissemore ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada; 12 hafta boyunca sertralin farmakoterapisi veya BDT ile tedavi edilen OKB'li hastalarda tedavi sonrasında beyinde serotonin sentez kapasitesinde artış olduğu ve bunun da OKB semptom yoğunluğunda azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Lissemore vd., 2018). SSGİ'lerin yanında diğer nörotransmitter sistemleri hedef alan ilaçların da OKB tedavisinde başarılı olması serotonin dışındaki diğer nörotransmitterlerin de rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Benkelfat, 1989; Murphy vd., 1990). OKB'de dopaminin etkisine yönelik yapılan bir çalışmada seçici kinpirol (D2/3 reseptör agonisti) ile tedavi edilen sıçanlarda OKB'deki kontrol etme kompulsiyonuna benzer davranışlar ortaya çıktığı, bu hayvanların postmortem incelemelerinde sağ frontal korteks ve nükleus akumbenste dopamin doku düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Szechtman vd., 1998, 2001; Sullivan vd., 1998). OKB'li hastaların plazma ve BOS'unda homovalinik asit (HVA) düzeylerini inceleyen, biri çocuk ve ergen popülasyonu ile yapılan iki çalışmanın sonuçlarına göre klomipramin ile tedavi öncesi ve sonrası beyin omurilik sıvısındaki (BOS) HVA düzeyinde farklılık olmadığı saptanmıştır (Swedo, 1992; Thorén vd., 1980). İlaç kullanmayan OKB hastaları ile sağlıklı kontrollerin plazma HVA düzeyinin bakıldığı bir çalışmada fark bulunmamışken, Hollander ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fenfluramin tedavisinden sonra plazma HVA düzeyinde azalma görülmüştür (Benkelfat vd., 1991, Hollander vd., 1992). Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) çalışmalarında OKB'li hastalarda saptanan sağ bazal ganglionda daha yüksek taşıyıcı bağlanma oranlarında SSGİ ile tedavi sonrasında bazal değerlere göre azalma gözlenmiştir (C. H. Kim vd., 2007; C.-H. Kim vd., 2003). OKB'de dopaminin rolü hakkında tutarsız sonuçlara rağmen dopamin transmisyondaki artışın obsesif kompulsif belirtiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Denys vd., 2004). NMDA (N-metil-D-aspartat) antagonisti MK-801 'in presinaptik aralığa glutamat salınımını artırarak perseveratif davranışlarda artışa ve 'limbik nöbet benzeri' stereotipilere neden olduğunun gösterildiği bir çalışmada OKB patogenezinde artmış glutamaterjik tonun önemi vurgulanmıştır (McGrath vd., 2000). Başka bir çalışmada da

BOS'ta artmış glutamat düzeyleri bulunmuş olup OKB hastalarında glutameterjik aktivitenin arttığı sonucuna varılmıştır (Chakrabarty vd., 2005).

2.1.3.5. Obsesif Kompulsif Bozukluğa Açıklama Getiren Kuramlar

Psikanalitik Kuram

Freud nevrozların tümünün kökeninde yaşamın ilk yıllarındaki anne, baba ve çocuk arasında olan çatışmaların olduğu görüşündedir. Anne-babasının sevgi ve bakımına muhtaç olan çocuk onların düşüncelerine de uymak zorundadır. Bu durumun ortaya çıkardığı çatışmalar çözümlenmediğinde kişinin gelişiminde aksaklık meydana gelir ve nevroz oluşumuna yol açar. Freud obsesif nevrozun sebeplerini anal döneme saplanma veya bu döneme gerileme olarak açıklamıştır (Geçtan E, 2003). 2 ile 4 yaşları arasında bulunan libido gelişiminin oral ve fallik dönemi arasında kalan anal dönemde çocuğun dışkılamada tutma ve boşaltma yetenekleri gelişmektedir. Boşaltım işlev denetiminin kazanılıp tuvalet eğitiminin alındığı bu dönemde çocuğun egosu ile dürtüleri arasındaki ilişkinin gelişmektedir. Obsesif nevroz gelişiminde önemli yere sahip olan anal dönemde verilen tuvalet eğitimi, çocuğun dürtü doyumunu geri bırakmayı ya da vazgeçmeyi öğrenmesi konusundaki ilk durumdur. Bu dönem çocuğun, dürtülerinin hemen tatmininin engellenmesine kızgınlıkla karşı koyup dışkısını boşaltması veya cezalandırılma ihtimaline karşı korku ile boyun eğerek dışkısını boşaltmaktan kaçınması ile sonuçlanabilir. Suçlayıcı ve cezalandırıcı anne tutumu olması halinde çocuk suçluluk duygusu ve itaat etme ile öfke ve karşı koyma isteği arasında bocalar (Odağ C, 2001). Bu dönemdeki çatışmalar sonucunda düzenlilik, tutumluluk ve inatçılık gibi başlıca anal karakter özellikleri oluşmaktadır (Budak S, 1997b). OKB'nin karakteristik özellikleri olan obsesyon ve kompulsiyonlar bilinçdışı dürtülerin örtük ve çarpıtılmış ikameleri veya süpergonun dürtülere karşı tehditleridir (Tuncer, 1945). Obsesyonel nevrozun temel savunmaları ise karşıt tepki oluşturma, yapma bozma ve yalıtma olarak tanımlanmıştır (Budak S, 1997a). Örneğin karşıt tepki oluşturma düzeneğini kullanan kişi, yasak dürtü ve eğilimlerine karşıt tepki oluşturmakta, kirlilik eğilimlerine karşı ise temizlik düşkünü, bilinçdışı nefretine karşı aşırı nazik olarak yanıt vermektedir. Anna Freud; OKB'nin karşıt tepki oluşturma gibi özgül savunma mekanizmalarının olmasıyla diğer tekrarlayıcı hareketlerin görüldüğü bozukluklardan ayrıldığını savunmuş ve nesne ilişkilerindeki başarısızlığın artmış anal özellikler ile ilişkisi olduğunu belirtmiştir (DJ Stein, 1997). Obsesyonların içsel iyi nesnenin yıkımı arzusuna karşı kullanılan savunmalar olduğuna

belirten Melanie Klein obsesif semptomların bir tamir gayreti olduğunu savunmaktadır (Klein M (1940) Mourning and its relation to manic depressive states. Love, Guilt and Reperation and Other Works 1921-1945, t.y.).

Davranışçı Kuram

OKB'nin gelişimi açıklamak için Mowrer'in öne sürdüğü 'İki basamaklı öğrenme kuramı'nda korkutucu olmayan uyaran (koşullu uyaran), korkutucu bir uyaran (koşulsuz uyaran) ile eşleştirilince klasik koşullanma ile öğrenilen korku, edimsel koşullanma ile artarak pekişmektedir. Obsesyonların oluşturduğu anksiyeteyi azaltmak için kullanılan kaçma, kaçınma ve tekrarlama gibi yöntemler kişinin işlevselliğini bozmakta ve kısır döngüye neden olmaktadır. Davranışçı terapi yaklaşımında kullanılan alıştırma (exposure) ve tepki engellemede (response prevention) bu kısır döngünün kırması hedeflenmektedir (Salzman ve Thaler, 1981; Sungur, 2006).

Bilişsel Kuram

Davranışçı terapi yaklaşımlarının kullanıldığı (alıştırma ve tepki engelleme gibi) hastalarda %70-80 oranında semptomlarda iyileşme görülmüştür. Bu yaklaşımın kısa dönem başarısı %63, uzun dönem başarısı %55 olarak saptanmış olup geriye kalan %20-30 hastanın tedaviyi reddettiği veya bıraktığı görülmüştür (Stanley M, 1995). Bu nedenle hastaların tedaviye uyumunu azaltan ve tedaviyi reddetmelerine sebep olan düşüncelerin belirlenip değiştirilmesine yönelik bilişsel yaklaşımlara yönelinmiştir (Salkovskis PM, 1985). Tedavi için başvurusu olmayan popülasyonun %90'ında girici düşünceler bulunmaktadır (Rachman & de Silva, 1978; Salkovskis & Harrison, 1984) ancak OKB'si olan ve olmayan insanlar arasındaki temel farkın girici düşüncelerin hem oluşum hem de içeriği açısından yorumlanması olduğunu öne sürülmüştür (Salkovskis, 1985). OKB'si olmayan bireyler intruzif düşüncelere anlam atfetmez ve sonuçlarını göz ardı edebilirler. OKB'si olan bireyler ise düşünceleri önlemek için harekete geçmezlerse kendilerine veya başkalarına zarar vermekten sorumlu olabileceklerini düşünmektedirler. Bu nedenle de kaçınarak, güven arayarak, kompulsiyonlarını gerçekleştirerek veya düşünceden kurtulmaya çalışarak düşüncesini bastırmaya ve etkisiz hale getirmeye çalışmaktadırlar. Girici düşüncelerin hatalı ve felaketleştirici yorumlanması OKB gelişimine ve sürmesine neden olduğunu ileri süren Rachman hipotezini 'anlamın yanlış yorumlanması' modelinde öne sürmüş ve 'düşünce

eylem kaynaşması'nı ilk tanımlayan kuramcı olmuştur (Rachman, 1998). Rachman kişilerin girici düşüncelere kişisel anlamlar (örn. tiksindirici, korkunç, ahlaksız) yüklemesi sonucunda obsesyon geliştiğini belirtirken Salkovskis olumsuz sonuçları önlemedeki sorumluluğun aşırılığını vurgulamıştır (Salkovskis PM., 1996). OKB'nin bilişsel ölçütlerini geliştirmek ve değerlendirmek için bir grup uluslararası araştırmacı Obsesif Kompulsif Bilişler Çalışma Grubu'nu oluşturarak OKB'nin temel bilişlerini belirlemişlerdir ("Cognitive Assessment of Obsessive-Compulsive Disorder," 1997).

1. Abartılmış sorumluluk
2. Düşüncelere aşırı önem verme
3. Tehlikenin abartılı değerlendirilmesi
4. Düşünceleri kontrol etmeye verilen önem
5. Belirsizliğe tahammülsüzlük
6. Mükemmeliyetçilik

Örneğin; abartılmış sorumluluk OKB'ye özgül iken, mükemmeliyetçilik OKB ile ilişkili olmakla birlikte diğer psikiyatrik bozukluklarda da görülmektedir (Waite P, 2009).

2.1.4. Klinik Özellikler

Obsesyonlar ve/veya kompulsiyonların varlığı ile karakterize olan OKB'de obsesyon ve kompulsiyonların spesifik içeriği bireyler arasında farklılık gösterse de belirli semptomlar yaygın olarak görülmektedir. Bu semptomlar arasında en sık görülenler temizlik (bulaş obsesyonları ve temizlik kompulsiyonları), simetri (simetri obsesyonları ve tekrarlama, sıralama ve sayma kompulsiyonları), yasak veya tabu düşünceler (örneğin, saldırganlık, cinsel ve dini obsesyonlar ve ilgili kompulsiyonlar) ve zarar verme (örneğin kendine veya başkalarına zarar verme korkusu ve ilgili kontrol kompulsiyonları) bulunmaktadır (Krebs & Heyman, 2015).

OKB'li erişkin hastaların geçmişe yönelik değerlendirilmelerinde obsesif kompulsif belirtilerin 1/2 ile 1/3 oranında çocukluk veya ergenlikte başladığı saptandığından çocukluk çağı OKB'sine ilginin artmıştır (Karno, 1988). Çocukluk çağı OKB'si ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu, OKB'nin başlangıç yaşının 6 ve 14 yaşları arasında değişmekte olup ortalama 10 yaş olduğunu bildirmişlerdir (Skriner vd., 2016). Başlangıç genellikle sinsili olmakla birlikte çoğu hastanın prodromal dönemde anksiyete veya kendine güven sorunları gibi atipik belirtiler bildirdiği, bazı hastalarda da prodromal dönemde aşırı sorumluluk, düzen

ve temizlik uğraşları, kontrol etme ve kararsızlık gibi tipik belirtilerin olduğu ve bunların ileride OKB gelişimi için belirleyici olabileceği öne sürülmüştür (Juckel vd., 2014).

Çocukluk çağı OKB si olan bireyler erişkin OKB'li bireyler ile karşılaştırıldığında erkek cinsiyet üstünlüğü ailevi OKB kümelenmesi ve yüksek oranda psikiyatrik komorbidite (özellikle yıkıcı davranış bozuklukları, anksiyete bozukluğu ve tik bozukluğu) bildirilmiştir (Hanna, 1995a; Masi vd., 2005; Swedo, 1989a; Chabane vd., 2005b; do Rosario-Campos vd., 2005; D. Geller vd., 1998b; Leonard vd., 1992).

Çocuk ve ergenlerdeki OKB semptomları genel olarak erişkinlerdekine benzemekle birlikte çocukların obsesyon ve kompulsiyonlarının yarattığı sıkıntıyı daha çok inkâr ettikleri ve semptomlarının aşırı olmadığına inandıkları görülmüştür. Çocuğun gelişimsel düzeyi ile ilişkili olarak içgörü düzeyi değişebilmekte ve çocuklarda OKB tanısı koyabilmek semptomlarını anlamsız bulmasına veya gerçekçi olmadığını düşünmesine gerek yoktur (Sadock BJ, 2017). Erişkinlerde düşük içgörü artmış obsesif kompulsif belirti şiddeti, istifleme belirtileri ve işsizlikle ilişkili olup içgörü azaldıkça hastanın belirtilerine karşı direnmesi de azalmaktadır (Jakubovski vd., 2011). Bu da ilaç ve terapiye olan uyumu bozarak yetersiz tedavi yanıtına sebep olmaktadır (Storch vd., 2014). Belirtilerin saklanması, utanma, düşük içgörü ve belirtilerin normal gelişim dönemine ait ritüellerden ayrımının zorluğu nedeniyle çocuklarda tanı konulma süreleri uzamaktadır (Krebs & Heyman, 2015).

Küçük çocuklarda obsesyon olmadan kompulsiyon daha sık olarak görülmektedir. Demirok ve arkadaşlarının OKB tanısına sahip çocuk ve ergenler ile yaptığı bir çalışmada hastaların %39,2'sinde obsesyon ve kompulsiyonlar, %52'sinde sadece kompulsiyonlar, %8.8'inde ise sadece obsesyonların görüldüğü bildirilmiştir (Demirok, 2001).

Çocuk ve ergenlerde görülen obsesyonlar genellikle kirlenme, kendine veya başkalarına zarar, simetri veya ahlaki konularla ilgili iken daha sık görülen kompulsiyonlar yıkama, kontrol etme ve tekrarlama olarak karşımıza çıkmaktadır (Masi vd., 2005; Thomsen, 1991). Türkiye'de Tanidir ve arkadaşlarının büyük bir örneklem ile yaptığı bir çalışmada en sık görülen obsesyonlar kirlenme/somatik obsesyonlar iken en sık görülen kompulsiyonlar temizleme/yıkama kompulsiyonları olarak bulunmuştur (Tanidir vd., 2015). 12 yaş öncesi OKB semptomları başlayan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada erkekler için düzen/simetri, kızlarda ise bulaş/yıkama en sık görülen semptomlar olarak bulunmuştur (Masi vd., 2010). 3-9 yaş ve 10-18 yaş aralığındaki OKB tanılı çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada OKB belirti şiddeti açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. Küçük yaş grubunda içgörü ve kompulsiyon karşısında direnme daha düşük; istifleme, anksiyete düzeyleri ve DEHB eş tanısı sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Büyük yaş grubunda ise;

obsesyon ve kompulsiyonların yoğunluğu, büyüsel-dini düşünceler, somatik obsesyonlar, kontrol ve sayma kompulsiyonları ve depresyon eş tanısı daha fazla saptanmıştır (Selles vd., 2014).

2.1.5. Komorbidite

OKB tanısı alan çocukların büyük kısmında komorbid psikiyatrik eksen I mevcuttur. OKB'si olan çocuk ve ergenlerde Swedo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada olguların %74'ünde, Türkbay ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada %44,5'inde psikiyatrik eştanı gözlenmiştir (Türkbay T, 2000). Yine OKB'li çocuk ve ergenlerde yapılan iki ayrı çalışmada depresif bozukluğun en sık gözlenen komorbid hastalık olduğunu bildirilmiştir (Hanna, 1995b; Riddle vd., 1990). Diler ve Avcı da yaptıkları çalışmada en sık görülen psikiyatrik komorbid hastalığın depresif bozukluk (%28) olduğunu belirtirken, Swedo ve arkadaşları ise OKB'ye en sık eşlik eden bozukluğun tik bozukluğu olduğunu bildirmişlerdir (Diler & Avcı, 2002; Kalra & Swedo, 2009b). Erişkinlerle yapılan çalışmalarda da OKB hastalarında depresif bozukluk en sık gözlenen komorbid hastalıktır (Kaplan HI, 1998). OKB'si olan bireylerde depresyon ve yeme bozuklukları sık görülür ve anksiyete bozukluklarına daha yatkındırlar. OKB olgularının ailelerinde anksiyete bozukluğu spektrumundaki patolojiler daha ön plandadır (Hanna, 1995b; Kalra & Swedo, 2009b), Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve tik bozuklukları çocukluk çağı başlangıçlı OKB'si olan bireylerde daha sık görülürken, ergenlik sürecinde ya da ergenlik sonrası başlayan OKB'de depresyon ve anksiyete bozuklukları birlikteliğinin daha sık görüldüğü olduğu ifade edilmektedir (Mancebo vd., 2008b). OKB'ye en sık eşlik eden tanıların; DEHB (%34-51), major depresyon (%33-39), tik bozukluğu (%26), özgül gelişimsel güçlükler (%24), TS (%18-25), karşı gelme bozukluğu (%17-51) ve yaygın anksiyete bozukluğu (%16) olduğu bildirilmiştir (Fireman vd., 2001; D. A. Geller, 2006b; Leonard vd., 2001). Toros ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada TS tanısı alan hastalarda OKB eştanısının %75 oranında olduğu saptanmıştır (Toros F, 2002). OKB ve tik bozukluğu komorbiditesi olan olgular daha erken başlangıçlı olup erkeklerde daha fazla ve olguların ailelerinde tik bozukluğu daha sık görülmektedir. OKB olgularına major depresyon, bipolar bozukluk, davranım bozukluğu ve dürtüselliğin eklendiğinde özkıyım girişimi riski artmaktadır. Genel olarak çalışmalarda bildirilen ortak nokta, erişkinlerde olduğu gibi çocuk ve ergenlerde de eştanı varlığının istisnadan çok bir kural niteliğinde olduğudur.

2.1.6.Ayırıcı Tanı

OKB, varsanların olmaması ile şizofreniden ve özellikle obsesif-kompulsif belirti gösteren psikotik hastalardan ayrılır. Ergenlik döneminde şizofrenik bozukluğu olan hastada obsesif düşünceler ve kompulsiyonlar gözlenebilir veya şizofreni OKB'ye benzer bir tarzda başlayabilir. Şizofrenideki genellikle garip ve stereotipik olup obsesif düşünceler benlikle uyumludur. Bu hastaların duygulanımları künttür ve de anksiyeteleri daha azdır. OKB'de ise anksiyete belirgin olarak yoğundur. Şizofreni hastası obsesyon ve kompulsiyonların çok sıkıntı verdiğini, yaşamını kısıtladığını belirtmez ve genellikle bunları önlemek için uğraşmaz. %90'ında ağır kompulsif belirtilerin gözlendiği TS'li hastaların üçte ikisi yanlış olarak OKB tanısı alırlar. OKB ile benzer özellikleri bulunan kompulsif aşırı yemek yeme, kumar, alkol ve madde bağımlılıkları ve kleptomani, piromani gibi dürtü kontrol bozukluklarında rahatsızlık duygusu yerine haz alma duygusu yer alır (Öztürk O, 1994). Depresif bozukluklarda da bazen obsesif düşünceler eşlik edebilirse de depresyona has vejetatif ve diğer belirtiler OKB 'de gözlenmez. Ancak dikkat edilmesi gereken esas durum bu hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülen OKB'ye eşlik eden depresyondur (Öztürk O, 1994). Fobik bozukluk ile OKB birbirinden obsesyon ile kompulsiyonlar arasındaki bağın farklılığı ile ayrılır. Fobide obsesyon gibi görülebilecek olan bir obje ve durumdan takıntılı bir biçimde korkma ve korkulan nesne ve durumdan kaçınma tipiktir. Trikotilomani, dismorfofobi, hipokondriazis olguları OKB benzeri özellikler taşır. Trikotilomanide saç yolma, saçlı deride bölgesel kellikler oluşturacak kadar dirençli bir biçimde saçla uğraş ve yolma davranışı vardır. Yine hipokondriaziste kişi aksi kanıtlanısa dahi bir hastalığa yakalanmış olduğunu düşünür ve bu takıntısından vazgeçmez (Öztürk O, 1994). Temporal lob epilepsisi, kafa travmaları, postensefalitik komplikasyonlar ve özellikle atipik antipsikotikler başta olmak üzere bazı ilaçların kullanımına bağlı obsesif kompulsif belirtiler ortaya çıkabilir (Öztürk O, 1994).

2.1.7.Gidiş ve Sonlanım

OKB tedaviye yanıt verse de genellikle stresli yaşam olayları ile belirtilerin artış gösterdiği, dalgalı seyir gösteren kronik bir bozukluktur (Pişgin, 2010). Thomsen ve Mikkelsen'in yaptığı bir çalışmada OKB'li çocukların yarısının 3,5 yıl sonunda OKB tanısı almaya devam ettiği, bunların 1/3'ünün döngüsel, kalan 2/3 kadarının ise kronik gidiş gösterdiğini bildirmiştir (Thomsen & Mikkelsen, 1993). OKB tanısı konulan ve klomipramin

tedavisi alan 54 çocuğun izlendiği bu takip çalışmasında yaklaşık 3,5 yıl sonra olguların %43'ünün hala tanı aldığı, %6'sının düzeldiği ve diğer olguların ise eşik altı belirtilerinin bulunduğu bildirilmiştir (Thomsen & Mikkelsen, 1993). Kötü prognoz göstergeleri; erken başlangıç, cinsel ve dinsel obsesyonların varlığı, klomipramin tedavisinin beşinci haftasında hala ciddi düzeyde OKB belirtilerinin olması, tik bozukluğu öyküsü, anne babada eksen I bozukluk öyküsü, çocukluk dönemindeki belirtilerin ciddiyeti, iç görünümün olmaması, diğer psikiyatrik eştanıların varlığı, şizotipal kişilik bozukluğu ve hastaneye yatış öyküsünün varlığı olarak belirlenmiştir. SSRI tedavisine yanıtızsızlık göstergeleri de ağır düzeyde OKB, komorbid depresyon, cinsel obsesyonlar, yıkama kompulsiyonları ve çeşitli kompulsiyonların varlığı olarak kabul edilmiştir (Leonard HL, 1992).

2.1.8.Tedavi

2.1.8.1.Farmakoterapi

Klinisyenler genel klinik uygulamada hafif ve orta şiddette OKB tedavisinde ilk seçenek BDT'yi; orta ve ağır klinik şiddette OKB'de ise SSGİ ve BDT kombinasyonunu önermektedir. OKB çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda BDT'nin plaseboya ve SSGİ tedavilerine üstünlüğünü gösterilmiştir (Barrett vd., 2004). Yapılan bir meta analiz çalışmasına göre ise BDT'nin tek başına veya SSGİ ile kombine uygulanması SSGİ'nin tek başına uygulanmasından üstündür. BDT sonrası ilk seçenek SSGİ olup tedavideki etkililiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Sánchez-Meca vd., 2014). Çocuklarda klomipramin, fluoksetin, sertralin ve fluvoksamin Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı olan ilaçlardır. Çocuk ve ergenlerde OKB tedavisinde maksimum doza 3-4 hafta içinde titre edilerek fluoksetin için 20-60 mg; fluvoksamin için 100-300 mg, sertralin için 100-200 mg; paroksetin için 20-60 mg olarak nihai hedef dozlara ulaşılması gerektiği belirtilmiştir (Bridge vd., 2007; D. A. Geller vd., 2003). SSGİ'lerin antiobsesyonel etkilerinin antidepresan etkiden bağımsız olarak, daha uzun süre ve daha yüksek doz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tedavi için 12-16 hafta beklenmesi gerektiği belirtilmekte ve tedaviye yanıt alınmadığında başka bir SSGİ'ye geçilmesi ya da SSGİ+klomipramin kullanılabileceği önerilmektedir (Masi vd., 2009). Tedaviye dirençli OKB'de tedaviye antipsikotik eklenebilir. Risperidonun güçlendirme tedavisinde etkin olduğu hem yetişkin hem adölesan çalışmalarında gösterilmiştir (McDougle et al., 2000; Thomsen, 2004). Yapılan bir meta analiz çalışmasına göre ikinci kuşak antipsikotiklerden sadece risperidon ve aripiprazol ile

güçlendirme tedavisinin plaseboya üstün olduğu, çocuklarda SSGİ dirençli tik bozukluğuyla ilişkili OKB'de yine aripiprazol ve risperidonun yararlı olduğu olgu serileri bildirilmiştir (Masi vd., 2013; Veale vd., 2014).

2.1.8.2. Bilişsel Davranışçı Tedavi

Çocuk OKB hastalarının tedavisinde BDT'nin etkinliği gösterilmiştir (Lewin vd., 2005; Valderhaug et al., 2007). Amerika'daki klinisyenlerin deneyimlerinin derlendiği bir çalışmada çocuk OKB'lilerde ilaçla birlikte ya da tek başına BDT ilk seçenek ve en sık uygulanan yöntem olarak bildirilmiştir (Blanco vd., 2006). OKB'nin belirtilerinden rahatsız olan, obsesyonlarının farkında olan, bunlardan kurtulmaya çalışan çocuk ve ergenler bu tedavi için iyi birer aday olabilirler. Davranışçı terapide ek sık maruz bırakma ve tepkiyi önleme yöntemleri kullanılmaktadır. Maruz bırakma ile anksiyete duyduğu uyaranla karşılaştırılan hastanın tekrarlayan uygulamalardan sonra anksiyetesinin azalması beklenir. Bu yöntemde kişi'nin ritüellerini ve kaçınma davranışlarını engellemesi gerekir ve bu aşamada tepkiyi önleme uygulaması kullanılır. Hastadan kendisinde anksiyete oluşturan uyaranlar ile ilgili liste yapılması istenebilir ve en az anksiyete yaratan uyaranlarla başlanıp, giderek daha zor uyaranlara geçilir (Bayraktar, 1997a; Diler, 1999; Towbin KE, 2002).

2.2. BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE SİNİR SİSTEMİ İLİŞKİSİ

Bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sistemi, beyin gelişimi ve davranış üzerine etkisi son yıllarda ilgi odağı olmuştur. Bağırsaklarda yaşayan mikroorganizmaların bağırsak epitel ve bağışıklık sistemi hücreleri ile iletişim içinde olduğu, bu iletişim sayesinde başta otoimmün hastalıklar olmak üzere nöropsikiyatrik ve metabolik pek çok bozukluğun oluşmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Klinik gözlemler ve hayvan deneyleri beyin ile bağırsak arasında güçlü bir bağlantı olduğu yönünde çok sayıda kanıt ortaya koymuştur. Bu bağlantı intrauterin dönemde kurulup yaşam boyu etkisini sürdürmektedir (Borre vd., 2014).

2.2.2. BAĞIRSAK-BEYİN EKSENİ

Beyin ve bağırsak arasındaki kapsamlı bağlantılar, merkezi sinir sistemi (MSS), otonom sinir sistemi ve enterik sinir sistemlerini (ESS) içeren nöral bağlantılarla bağırsak ve

beyin arasındaki nöral, hormonal ve immünolojik sinyalleri bütünleştirir (Collins vd., 2012). Karın ağrısı sendromlarında gastrointestinal fonksiyonun stres ve duygularla yukarıdan aşağıya modülasyonu ve visseral afferentlerden beyne aşağıdan yukarıya sinyal gönderme ve duygusal düzenleme birçok çalışmada rapor edilmiştir. Örneğin, stres veya depresyon gibi duygusal faktörler, bu eksen aracılığıyla gastrointestinal hastalıkların kronik ilerlemesini etkileyebilir (Cryan & Dinan, 2012). İnflamatuvar bağırsak hastalığı (Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı) ve İrritabl bağırsak sendromu gibi hastalıkların bağırsak mikrobiyotasındaki kompozisyon değişiklikleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Morgan vd., 2012). Ayrıca, bu kronik bağırsak bozuklukları sıklıkla anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik komorbiditelerle birlikte görülür (Collins vd., 2012). Bu nedenle, mikrobiyota artık bu eksenin potansiyel bir aracısı olarak görülüyor ve “mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini” olarak adlandırılan bağırsak bakterilerini içeren yeni bir kavramsal modelin geliştirilmesine yol açıyor.

Nispeten keşfedilmemiş bir konu olarak, psikiyatrik bozukluklarda, özellikle anksiyetede mikrobiyomu inceleyen çalışmalar, kemirgen modelleriyle sınırlıdır. Mikrobiyota bileşiminin ve işlevinin OKB semptomatolojisini etkileyebileceği mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır ve bugüne kadar sadece bir çalışma OKB'deki diğer biyobelirteçlerle eş zamanlı olarak bağırsak mikrobiyomunu incelemiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, OKB, önemli ölçüde farklı bir bağırsak mikrobiyom bileşimi ve daha yüksek periferik C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Turna vd., 2020)

Hem deneysel olarak indüklenen hem de doğal olarak meydana gelen obsesif kompulsif davranışın kemirgen modellerinde, bağırsak mikrobiyota değişiklikleri tanımlanmıştır (Jung vd., 2018; Scheepers vd., 2020). Bir insan çalışmasında OKB, azalmış *Oscillospira*, *Odoribacter* ve *Anaerostipes* bolluğu ile birlikte azalmış bağırsak mikrobiyom zenginliği ile ilişkilendirilmiştir (Turna vd., 2020). Mikrobiyom bileşimindeki değişiklikler, obsesyonlar ve kompulsyonlarla ortaya çıkabilen bir durum olan PANDAS olan gençlerde de tanımlanmıştır (Quagliariello vd., 2018). Konak bağışıklığının, bağırsak mikrobiyomunun ve normal MSS fonksiyonunun gelişimi birbiri ardına meydana geldiğinden ve birbirine bağımlı olduğundan, çevresel saldırılardan kaynaklanan mikrobiyal kolonizasyondaki erken bozulmalar, kalıcı ve bazı durumlarda spesifik bağışıklık parametrelerinde, davranışta ve bilişte kalıcı ve geri dönüşü olmayan değişikliklere yol açabilir (Bailey vd., 2011; Crumeyrolle-Arias vd., 2014; Gensollen vd., 2016; Sudo vd., 2004). Bununla birlikte, bunu destekleyen kanıtların çoğu klinik öncesi modellerden toplanmıştır.

Birkaç çalışma, bağırsak mikrobiyotası değiştiğinde kemirgen davranışsal tepkilerinin etkilendiğini göstermiştir. Örneğin, mikropsuz fareler, yani kommensal bağırsak

mikrobiyotası olmayan fareler, azaltılmış kaygı benzeri davranışlar sergilemiştir (Clarke vd., 2013; Heijtz vd., 2011; K. M. Neufeld vd., 2011; K.-A. M. Neufeld vd., 2011). Daha da ilginç, GF farelerinde mikrobiyotanın erken yaşamda yeniden kurulmasının, daha önce bahsedilen kemirgen davranış testlerinde lokomotor aktiviteyi ve kaygı davranışlarını "normalleştirdiği" ve bunları normal aralığa döndürdüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu normalleştirme mikrobiyota yetişkinlikte yeniden yapılandırılırsa geçerli değildir ve bu durum yaşamın erken dönemlerinde kaygı yanıtının programlandığı kritik bir dönem olduğunu düşündürür (Clarke vd., 2013; Heijtz vd., 2011; K. M. Neufeld vd., 2011; K.-A. M. Neufeld vd., 2011). Erken ergenlikten kaynaklanan önemli bakteri tükenmesinin ve bağırsaktaki tükenmiş mikrobiyota popülasyonlarının yeniden yapılandırılmasının, antibiyotiklerle tedavi edilen farelerde beyin gelişimini ve davranışını değiştirdiği de gösterilmiştir (Desbonnet vd., 2015). Bağırsak mikrobiyotasının bu antibiyotik aracılı tükenmesi, serumda periferik olarak triptofan ve kinurenin dahil olmak üzere nöromodülatör maddelerin konsantrasyonlarında önemli değişikliklere neden olur. Ayrıca beyin-bağırsak düzensizliği ile ilişkili temel davranışların düzenlenmesiyle ilgili beyin bölgelerinde serotonin metaboliti 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeylerinde değişikliklere neden olabilir. Bu tür biyolojik değişiklikler, kaygının azalması da dahil olmak üzere davranış değişiklikleriyle de paralel olmuştur (Desbonnet vd., 2015). Ayrıca, probiyotiklerin uygulandığı çalışmalar, sağlıklı farelerde kaygı ve depresyon benzeri semptomların azaldığını göstermiştir (Bercik vd., 2011; Bravo vd., 2011a; Desbonnet vd., 2010).

2.2.2. BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ MSS ÜZERİNE ETKİSİ

Bağırsak mikrobiyotasının davranış üzerindeki etkisi hem doğrudan hem de dolaylı yollarla açıklanabilir. Dört aday yol şunları içerir:

1. Nörotransmitterlerin üretimi
2. Enteroendokrin hücrelerden bağırsak hormonu salınımını tetiklemek (Collins vd., 2012; Cryan & Dinan, 2012)
3. ESS'nin aktivasyonu ve artan nöral yollar yoluyla beynin sinyal vermesi (Crumevolle-Arias vd., 2014)
4. Mukozal bağışıklık hücreleri tarafından sitokin salınımı yoluyla bağışıklık sisteminin aktivasyonu (Collins vd., 2012; Cryan & Dinan, 2012)

2.2.2.1.Nörotransmitter Üretimi

Bu bakterilerin psikiyatrik bozukluklarda rol oynayan serotonin (Candida, Streptococcus, Escherichia, Enterococcus), dopamin (Bacillus, Serratia), GABA (Lactobacillus, Bifidobacterium), norepinefrin (Escherichia, Bacillus, Saccharomyces) ve asetilkolin (Lactobacillus) gibi bir dizi nörotransmitter ürettiği bilinmektedir (Collins et al., 2012). Bağırsak lümeninde mikroorganizmaların bu salgılanan nörotransmitterleri, epitel hücrelerini, nihai olarak ESS içindeki nöral sinyalleme modüle eden veya doğrudan afferent aksonlar üzerinde hareket eden molekülleri salması için indükleyebilir.

2.2.2.2.Bağırsak Hormon Yayılımı ve HPA Ekseni

Merkezi stres yanıt sistemi olan hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aktivitesinin, bağırsak mikrobiyotasını etkilediği uzun zamandır bilinmektedir (Lyte, 2011). Hayvan çalışmaları, annenin ayrılması, kalabalık, ısı ve akustik stres dahil ancak bunlarla sınırlı olmayan duygusal stres faktörlerinin hepsinin mikrobiyota kompozisyonu üzerinde olumsuz bir etkiye katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Bu stres kaynaklı değişiklikler, özellikle bağışıklık sistemi ve HPA ekseninin aktivasyonu için önerilen bir mekanizma, "sızdıran bağırsak" ile ilgilidir (Maes vd., 2012, 2013). Bu fenomen, en iyi şekilde, bozulmuş bir bağırsak bariyeri nedeniyle bakteriyel ürünlerin artan translokasyonu olarak tanımlanır. Bozulmuş bağırsak epitelinin, stresli bir olayın ya da transloke metabolitlerin doğrudan bağışıklık hücreleri ile etkileşime girdiği mikrobiyota disbiyozunun sonucu olduğu düşünülmektedir. Daha spesifik olarak, bu bağırsak geçirgenliği, artan sistemik proinflatuar sitokin seviyeleri ile karakterize edilen bir immünolojik ve inflamatuar yanıtı tetikleyen bakteriyel kaynaklı lipopolisakkaritlerin dolaşımının artmasıyla sonuçlanır (Qin et al., 2007). Artan bakteriyel translokasyon oranları, depresyon ve şizofrenide gösterilmiştir (Maes vd., 2012, 2013; Severance vd., 2013). Düşük dereceli immün aktivasyon veya inflamasyon ortak altta yatan faktörler olarak tartışılmıştır (Maes vd., 2012, 2013; Qin vd., 2007). Sızdıran bağırsağın etkileri (artan bakteri translokasyonu) farelerde probiyotiklerin oral yoldan verilmesiyle tersine çevrilebilir (Ait-Belgnaoui vd., 2012, 2014; Savignac vd., 2014).

2.2.2.3.Nöral Yollar ile Aktivasyon

Vagus siniri hem efferent hem de afferent fonksiyonlara sahiptir. Sinir liflerinin neredeyse %80'i duyuşal olduğundan, vücudun organları hakkındaki bilgilerin merkezi sinir

sistemine iletilmesinde güçlü bir rol oynar (Thayer & Sternberg, 2009). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasının ve probiyotiklerin beyin fonksiyonu üzerindeki etkilerinin çoğunun vagus sinirinin aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Bravo ve ark. *L. rhamnosus* ile tedavinin farelerde anksiyete ve depresyonla ilgili davranışları azalttığını ve bu etkinin vagotomize edilmiş farelerde olmadığını gösterdi (Bravo vd., 2011b).

2.2.2.4. Bağırsaklılık Sisteminin Aktivasyonu ve İnflamatuvar Reaksiyon

Bağırsak mikrobiyotası ayrıca hem bağırsak hem de genel bağırsaklılık sisteminin modülasyonunda önemli bir rol oynar ve bağırsak ilişkili lenfoid doku olgunlaşması, IgA salgılanması ve önemli antimikrobiyal peptitlerin üretimi dahil olmak üzere işlevlerin korunması için esastır (Kamada vd., 2013). Bu bakteriler, doğuştan gelen bağırsaklılık sisteminin hücrelerinde bulunan Toll benzeri reseptörler (TLR) aracılığıyla konakçıyla iletişim kurabilir. Bu tür etkileşimler, hücrenin hayatta kalması, replikasyon, apoptoz ve bir inflamatuvar yanıt gibi süreçleri modüle edebilen önemli hücre içi sinyal yollarını aktive eder. (Kamadavd., 2013; Kamada & Núñez, 2014). Daha spesifik olarak, TLR etkileşimleri, sitokin üretiminde ilk adımı, inflamatuvar yanıtta yer alan molekülleri ortaya çıkarır. Mikrobiyom profilinin manipülasyonu sistemik sitokin seviyelerini etkileme yeteneğine sahip olduğundan, mikrobiyotanın bu sistemik sitokinleri etkileyerek davranış üzerindeki etkisini uygulaması mümkündür. Örneğin, çeşitli probiyotik suşlarının, IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve interferon gamanın (IFN- γ) periferik proinflamatuvar sitokin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Dinan & Cryan, 2013). Enflamasyon, bir zamanlar bakterilerle savaşmak için veya yaralanmaya yanıt olarak bağırsaklılık hücresi reaksiyonlarını içeren yerel bir süreç olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, enflamasyon artık diyabet, kalp hastalığı, kanser, obezite ve hatta nöropsikiyatrik bozukluklardan çeşitli hastalıklara etkileri olan, beyin de dahil olmak üzere birden fazla doku ve organı içeren multisistemik bir durum olarak kabul edilmektedir.

2.2.3. Psikiyatrik Hastalıklarda İnflamasyonun Rolü

Psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda nöroinflamatuvar ve immünolojik anormallikler belgelenmiştir. Son on yılda biriken veriler, inflamasyon ve psikiyatrik semptomlar arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Örneğin yapılan bir çalışmada proinflamatuvar sitokinler IL-1 β ve TNF- α enjekte edilen sağlıklı hayvanlar, sosyal geri çekilme, azalmış motor aktivite ve azaltılmış yiyecek ve su alımı ile ilişkili “hastalık davranışı” geliştirmiştir (Dantzer vd., 2008). İnflamatuvar sitokin IFN- α , terapötik uygulamasının, tedavi edilen

hastaların %50 kadarında depresif semptomlara neden olduğu bulunmuştur (Musselman vd., 2001). Proinflamatuvar sitokinlerin ruh halini ve kaygıyı etkileyebileceği çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Olası bir etki mekanizması, HPA ekseninin aktivasyonunu içerir. Bu stres yanıtı, farklı nöroendokrin hormonların (kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol) salınımını artırarak doğrudan HPA eksenini aktive eden TNF- α ve IL-6'nın salınımını içerir (Chrousos, 1995; Dantzer vd., 1999; McCANN vd., 1995; Vallières & Rivest, 1999). Artan kanıtlar, duygudurum bozukluklarına ek olarak, şizofreni ve OKB gibi diğer psikiyatrik bozuklukların da sadece MSS'de değil, aynı zamanda periferde de inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğunu göstermektedir (Najjar vd., 2013).

Mayıs 2013 itibariyle, DSM-5'in piyasaya sürülmesiyle, OKB artık bir anksiyete bozukluğu olarak sınıflandırılmamaktadır. Bunun yerine, OKB ve daha önce bağımsız olan diğer bozukluklar "Obsesif-Kompulsif Spektrum Bozuklukları" başlığı altında kategorize edilmiştir. Güncel mikrobiyom-psikiyatrik literatürün çoğu anksiyete ve ruh hali ile ilgili olsa da, anksiyete bu bozukluğun baskın bir özelliği olmaya devam ettiğinden, bu bulguların çoğu OKB ile ilişkili olabilir.

Spesifik olarak OKB ile ilgili çalışmalar eksik olmakla birlikte, farelerde probiyotik *L. rhamnosus* kullanan OKB'de bir çalışma bulunmaktadır (Kantak vd., 2014). Bu çalışmada Kantak ve arkadaşları, OKB benzeri davranışları indüklemek için RU24969 (bilinen bir 5-HT_{1A} /1B reseptör agonisti) kullandı. RU24969 modeli, SSGİ ön tedavisinin OKB benzeri fare davranışlarının indüklenmesini azalttığını gösteren çalışmalarla desteklenmektedir. (Shanahan vd., 2011). Bağışıklık sisteminin OKB'deki rolü uzun süredir araştırılmaktadır. Çok sayıda çalışma, akut veya kronik bir enfeksiyona bağlı inflamatuvar bir sürecin veya enfeksiyon sonrası bir immün yanıtın OKB patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Neredeyse yirmi yıl önce OKB'nin streptokok enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bulundu ve bu fenomeni tanımlamak için *Streptococcus* ile İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluk (PANDAS) terimi geliştirildi. PANDAS, prodromal grup A β -hemolitik streptokok enfeksiyonunu takiben OKB benzeri semptomların ve/veya motor/fonik tiklerin akut alevlenmeleri ile karakterizedir. Patofizyolojisinin, antistreptokok antikoları ve bazal ganglion proteinleri arasındaki çapraz reaktiviteyi içerdiği düşünülmektedir ancak spesifik mekanizma halen araştırılmaktadır. Yakın tarihli bir çalışma, daha önce ilaç kullanmamış, komorbiditesi olmayan OKB hastalarında sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında önemli ölçüde daha yüksek IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 ve TNF- α plazma düzeylerini göstermiştir Gray & Bloch, 2012b; Rao vd., 2015b). Bu sitokinlerin

OKB'deki potansiyel rolü göz önüne alındığında, probiyotiklerin sistemik sitokinler ve davranış üzerindeki etkisini belirlemek için daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu bulgular, OKB ve inflamatuvar süreçler arasındaki olası bağlantıya ilişkin bir gözlem olarak hizmet edebilir. Bağırsak mikrobiyomunun, bağışıklık düzensizliği yoluyla iltihaplanma sürecini etkilediği ve bunun tersi olduğu gösterildiğinden, OKB ve mikrobiyomun kendi aralarında bağlantılı olduğunu varsaymak mantıklıdır. OKB için tedavi yöntemlerinin idealden daha az olması ve belirsiz patofizyoloji ile birleştiğinde, muhtemelen bu kronik, yeti yitimi yaratan bozuklukta yer alan ek etiyolojik yolların araştırılmasına büyük ihtiyaç vardır. Bağırsak mikrobiyomu ve bağırsak-beyin etkileşimlerinin ruh sağlığı ve psikiyatrik hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini gösteren artan sayıda kanıt vardır.

Yukarıda özetlendiği gibi, bu eksendeki olası değişikliklerin veya bu ekseninde yapılan değişikliklerin davranışı, özellikle ruh halini ve kaygıyı etkilemesinin birçok yolu vardır. Hal böyle olunca, bu sistemi etkileyen olası tedavi yöntemleri, OKB gibi birçok psikiyatrik hastalık için daha etkili bir tedavi yöntemi olabilir. Olası bir bağlantı kurulursa, daha ileri araştırmalar, mantıksal olarak, SSGİ ve BDT dahil olmak üzere birinci basamak OKB tedavilerinin bağırsak florası üzerindeki potansiyel etkisini ve bu tür tedavilere yanıt veren ve vermeyen bireyler arasında bir fark olup olmadığını içerecektir (Turna vd.,2015).

Sonuç olarak OKB ve mikrobiyata ilişkisini araştıran çalışmaların kısıtlı olmasına rağmen deneysel çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının MSS'ni etkileyebileceği ve birçok psikiyatrik bozuklukla ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Son çalışmalar, disbiyoz olarak bilinen bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliğin, bağırsakların bariyer fonksiyonunun kaybına ve intestinal geçirgenliğin artmasına yol açabileceğini ve böylelikle bağırsak mikrobiyotasının MSS'yi etkileyebileceğini belirtmektedir (Rogers vd., 2016). Bu nedenle bağırsak bariyerinin devamlılığı oldukça önemlidir.

2.2.4.Kan-beyin bariyeri ve bağırsak-vasküler bariyerin tanıtılması

MSS çok hassas bir yapıdır ve homeostatik bir ortam ve kan akışındaki sürekli değişen ortamdan, ayrıca bulaşıcı ajanlar ve toksinlerden korunma gerektirir. Yetişkinlerde, MSS mikroçevresinin ve MSS'nin kendisinin korunmasında üç bariyer görev alır: beyin-beyin omurilik sıvısı bariyeri, kan-beyin omurilik sıvısı bariyeri ve KBB. KBB, Paul Ehrlich, Max Lewandowski ve Edwin Goldman'ın çalışmalarından kaynaklanan keşfi ile en çok çalışılan olmuştur. 1885'te Paul Ehrlich, hayvanlara bir boya enjekte edildiğinde, vücudun tüm dokularını boyadığını, ancak beyni etkilemediğini göstermiştir. Daha sonra, 1900'de Max Lewandowski, toksinlerin beyin kılcal damarlarından geçmediğini gözlemlemiştir (Liddelow,

2011). Benzer şekilde, 2015 yılında Spadoni ve meslektaşları farelere intravenöz olarak farklı moleküler boyutlarda floresan izotiyosiyanat-dekstran enjekte ederek boyanın bağırsağa sızmasını analiz ettiklerinde 4 kDa'lık moleküller endotel bariyerinden kana geçerken, 70 kDa'lık moleküller geçmediğini göstermişlerdir. Bu, bağırsak lümen içeriğinin karaciğere seçici erişimine izin veren ve böylece diyet antijenlerine ve kommensal mikrobiyotaya karşı tolerans sağlayacak olan bir bağırsak-vasküler bariyer (BVB) kavramını göstermiştir (Spadoni vd., 2015).

BVB, ikinci bir bağırsak bariyeri sağlar ve bağırsak-epitel bariyeri ile birlikte, bunlar bağırsak mikrobiyotasının sistemik dolaşımdan fiziksel olarak dışlanmasını garanti etmektedir. Bağırsak-epitel bariyeri, tüm mukozayı kaplayan tek katlı enterositlerden oluşan yarı geçirgen bir bariyerdir (Allam-Ndoul vd., 2020). Ayrıca, özelleşmiş enterositler, mukus üreten goblet hücreleri ve antimikrobiyal peptitler salgılayan Paneth hücreleri sayesinde bakteri istilasını da sınırlar (Farré vd., 2020). Bağırsak-epitelyal bariyerin konakçı dokuya girenleri seçici olarak düzenlediği gibi, bağırsak damar sistemi de dolaşıma girenler için oldukça seçici olmalıdır (Gentile & King, 2018).

BVB, iyi bilinen KBB ile birçok temel morfolojik ve işlevsel özelliği paylaşır. KBB'nin ana bileşenleri, perisitlerle yakın temas halinde olan, her ikisi de her iki hücre tipi tarafından üretilen, bazal membran olarak bilinen koruyucu protein kılıfıyla kaplanmış beyin endotel hücreleridir. Perisitler, gelişimin erken dönemlerinde damarlara alınır ve beyin endotel hücreleri üzerindeki etkileriyle damarları stabilize eder ve böylece daha fazla KBB özelliği kazanırlar. Beyin endotel hücreleri ve perisitler, KBB'nin vasküler birimini oluşturur. Bu endotel hücrelere ve perisitlere bağlı astrositlerden çıkıntı yapan uç ayaklar daha sonra vasküler ünite ile nöronlar arasında bir köprü görevi görür ve aynı zamanda KBB'nin olgunlaşmasını destekler. Perivasküler boşluk daha sonra vasküler ünite ile astrositler arasında post-kılcal damarlar seviyesinde yer alır ve bu astrositler tarafından üretilen bazal membran ve parankimal membran tarafından tanımlanır. Bu boşluk, immün gözetimde işlevleri olan antijen sunan hücreleri (yani, mikroglia, makrofajlar) içerir. Nörovasküler ünite ve diğer beyin hücre tipleri arasındaki sürekli iletişim, KBB'nin fiziksel, metabolik, taşıma ve immünolojik bir bariyer olarak fonksiyonlarını sağlar (Abbott VD., 2006, 2010; Bechmann vd., 2007; Serlin vd., 2015).

Benzer şekilde, "bağırsak-vasküler ünite" perisitler ve enterik glial hücrelerle ilişkili kan kılcal damarlarından oluşmaktadır. Bu perisitlerin ve enterik glial hücrelerin bağırsak homeostazı için gerekli olması ve endotel bariyer fonksiyonunu etkileyerek beyindeki astrositlere benzemeleri muhtemeldir. Gerçekte, enterik glia'nın hasarlı omuriliğe

transplantasyonunun, bir yaralanma bölgesindeki damar sisteminin onarımını ve BBB özelliklerinin indüksiyonunu hızlandırabileceği bildirilmiştir (Jiang et al., 2005).

BVB, KBB için bildirilen maksimum boyutun sekiz katı olan 4 kilo Dalton (kDa) büyüklüğündeki moleküllerin lümeden kana difüzyonuna izin verir. Bunun nedeni, bu engellerin farklı ve çeşitli işlevleri yerine getirmesi gerektiğidir. Gerçekten de, KBB'nin ana rolü, herhangi bir maddenin kandan beyin parankimine kontrolsüz hareketinden kaçınmak ve MSS'yi kan akışının sürekli değişen ortamından korumaktır (Paolinelli vd., 2011) Bu işlevleri gerçekleştirmek için beyin endotel hücreleri düşük pinositotik aktiviteye sahiptir, fenestrasyondan yoksundur ve karmaşık ve sürekli sıkı bağlantılarla birbirine bağlıdır, böylece bağlantı geçirgenliğini kontrol eder. Apikal membrana en yakın sıkı bağlantılar, proteinlerin luminal ve abluminal membran kompartmanları arasında difüzyonunu önleyerek ve paraselüler yolu kısıtlayarak KBB bütünlüğünü korur. Bu, polar ve hidrofilik yapıdaki ilaçların endotel hücre tabakasından geçişini etkili bir şekilde engeller. Tersine, bağırsak endoteli epitel tabakasının altında bulunur ve bağırsağın emilim işlevinden dolayı besinler için geçirgen olması gerekir. Böylece, BVB'deki endotel, üstteki epitel dokusunun ihtiyaçlarına göre sıkı ve yapışık bağlantılar oluşturmak için enterogial hücreler ve perisitler ile iş birliği yapar. Öte yandan, BVB patojenlerin kan dolaşımına girmesini ve müteakip sistemik sonuçları önlemek için son ve potansiyel olarak en önemli savunma hattı görevi görür (Wolburg vd., 2009a; Wolburg & Lippoldt, 2002b).

KBB'de tight junction (TJ) oluşumu, transmembran proteinleri, yani klaudin ailesi, angulin ailesi, TJ ile ilişkili miyelin ve lenfosit ve vezikül kaçakçılığı membran bağlantısı proteini (MARVEL), TJ ilişkili MARVEL protein (TAMP) ailesi için ilgili proteinler, bağlantı yapışma moleküllerini gerektirir. Birleşim adezyon molekülleri (JAM) ailesi ve bu zar proteinlerinin iskele proteinleri olan zonula okludens (ZO) ailesi proteinlerini içerir. İki hücre ve üç hücrenin temasında yapılar olan iki hücreli TJ (bTJ) ve üç hücreli TJ (tTJ) proteinleri vardır. Bir TAMP ailesi proteini olan klaudinler ve okludin, bTJ'lerin oluşumunda temel faktörlerdir (Tsukita vd., 2001b) ve TAMP ailesi proteini triselülün ve angulin ailesi proteinleri, tTJ'lerin oluşumunda anahtar proteinlerdir (Furuse vd., 2014; Masuda vd., 2011). Triselülün aynı zamanda marvelD2 olarak da bilinir ve okludin ve marvelD3 ile TAMP ailesi altında sınıflandırılmaktadır.

2.3.SIKI BAĞLANTI PROTEİNLERİ

TJ veya sıkı bağlantılar olarak adlandırılan transmembran proteinleri klaudin, okludin, JAM'ler ve endotelial hücre seçici adezyon molekülü (ESAM) ve sitoplazmik zonula okludens proteinlerini (ZO-1/2) içerir (Wolburg VD., 2009b; Wolburg & Lippoldt, 2002a). Okludin ve klaudin-5 için ifade seviyeleri beyinde oldukça yüksektir. Ek olarak, klaudin-7, -12, -15 ve -34c1 dahil olmak üzere bir dizi klaudin, beyin ve bağırsak arasında farklı ekspresyon gösterir.

Serebral mikrovaskülatürün inter-endotelial boşluğu, yapışık bağlantılar ve sıkı bağlantılar dahil olmak üzere bağlantı komplekslerinin varlığı ile karakterize edilir. BBB boyunca geçirgenliği kısıtlamak için bazal membran, perisitler ve astrositik uç ayaklar (glia limitanslarını oluşturan) ile birlikte KBB'yi oluştururlar (Keaney & Campbell, 2015). Adherens bağlantıları, endotel hücreleri arasındaki hücreler arası boşluğa yayılan ve sırayla hücre iskeleti proteinlerine bağlanan katenin proteinleriyle birleşen, böylece hücreleri birbirine bağlayan ve hücre-hücre temaslarını düzenleyen kaderin ve katenin proteinlerinden oluşur. Adherens bağlantılarının kesin rolü henüz çözülmemiştir, ancak bunların hücre polaritenin korunmasında, stabilite sağlanmasında, endotelial hücre sağkalımının desteklenmesinde ve kadherin veya katenin proteinleri ve aktin hücre iskeleti ile etkileşimler yoluyla uyarılara yanıt verilmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (Bazzoni & Dejana, 2004).

Tüm vasküler yataklarda bulunan yapışık bağlantıların aksine, sıkı bağlantılar beyin mikro damar sisteminin endotelinde zenginleştirilmiştir. Bağırsak epitel hücreleri arasında yer alan kavşaklar, bazal yerleşimli "adherens junctions" (AJ) veya "yapışkan/tutucu bağlantılar" olarak adlandırılan bağlantılar ve lüminal/apikal yerleşimli sıkı bağlantılar olarak adlandırılan bağlantılar tarafından oluşturulmaktadır (de Kort vd., 2011). Sıkı bağlantılar hücreler arası boşluğu kapsar ve paraselüler boşluğu kapatmak için "öpüşme noktalarında" bitişik endotelial hücreler üzerindeki sıkı bağlantı proteinleri ile etkileşime girer (Tsukita vd., 2001a). Sıkı bağlantı proteinlerinin bağlanması, çözünenlerin ve iyonların kandan beyne ve tam tersine akışını engeller, dolayısıyla dinamik ve yüksek düzeyde düzenlenebilir bir bariyer sistemi oluşturur. Sıkı bağlantılar esas olarak aktin hücre iskeletine ZO proteinleri ile bağlanan klaudinler ve okludinlerden oluşur (Keaney & Campbell, 2015). Sıkı bağlantının varlığı paraselüler geçirgenliği sınırlar ve membran bileşenlerinin asimetrik dağılımını sağlayarak polariteyi korur (Vorbrot & Dobrogowska, 2003). Başlıca sıkı bağlantı proteinleri klaudinler ve okludindir. Klaudin ve okludin, dört transmembran alanından ve iki hücre dışı döngüden oluşan integral membran proteinleridir. Benzer yapılarına rağmen, minimal dizi homolojisini paylaşırlar ve okludin ile aktin hücre iskeleti

arasındaki etkileşimlere, aktin hücre iskeletine sıkı bağlantıları "bağlamak" için plazma zarının hücre içi alanındaki sitoplazmik ZO proteinleri aracılık eder (Fanning et al., 1998, 2007; Vorbrodt & Dobrogowska, 2003). Klaudin ve okludin'e ek olarak, iki hücre temasında zenginleştirilmiş, trisellülin ve angulin-1 üç hücre temasında tanımlanmıştır.

2.3.1. Klaudin-5 ve Klaudin-12

Klaudinler orijinal olarak tavuk karaciğerinden Mikio Furuse ve diğerleri tarafından saflaştırılmıştır (Furuse et al., 1998). Sıkı bağlantı fraksiyonu içinde 22 kDa'lık bir protein tanımlandı ve bu proteinlere Latince'de 'yakın' anlamına gelen Klaudin adı verildi. O zamandan beri, klaudin ailesinin üyeleri olarak tanınan proteinlerin sayısı memelilerde karakterize edilmiş 27 üye ile sürekli olarak artmaktadır (Furuse & Tsukita, 2006).

KBB ve bağırsak bariyerlerinin her ikisi de TJ'ler ve AJ'ler tarafından düzenlendiği için aralarında önemli ölçüde fonksiyonel örtüşme vardır. Okludin ile birlikte klaudinler, KBB ve bağırsak bariyerlerindeki TJ'lerinin ana iskeletini oluştururlar (Vojdani ve Vojdani, 2019). Klaudin ailesinin KBB'nin temel bileşenleri olduğu ve ekspresyon ve/veya fonksiyonlarındaki değişikliklerin, çeşitli beyin hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sıkı bağlantı proteinlerinin üyeleri olarak, klaudinler kanal oluşturma ve kapatma işlevlerinde görev alırlar. Klaudiler sıkı bağlantılar boyunca kanallar oluşturarak iyonlara, daha büyük çözünen maddelere ve suya karşı hücre dışı geçirgenliği kontrol eder.

Kapatma, klaudinlerin bir diğer temel işlevidir. Bu özellik, çeşitli endotel dokularının çeşitli bariyer fonksiyonlarının, kendi özel klaudinlerinin ekspresyonuna bağlı olduğunu öne süren, klaudin dağılımları üzerinde yürütülen birkaç çalışma tarafından desteklenmiştir. Klaudin ekspresyon paternleri, KBB, BVB, kan-testis bariyeri, retina bariyeri ve timik bariyer gibi çok çeşitli dokularda geçirgenlikteki farklılıklardan sorumlu olabilir. Klaudin-1 ve klaudin-5 için nakavt modellerinin ölümcül olduğu gösterildiğinden, klaudinlerin vasküler ve epitel bariyerlerinin korunmasındaki rolü şüphesiz çok önemlidir (Furuse vd., 2002; Nitta vd., 2003). Beyinde ve retinada, vasküler lümen, nöronal tabakalar ve parankim arasında bir bariyerin varlığı, düzenlenmiş bir mikro-çevreyi ve doğru nöronal fonksiyonu korur. Gerçekten de, klaudin-5 endotelial sıkı bağlantılarda eksprese edilen baskın klaudindir ve farklı dokuların bariyer özelliklerinde çok önemli bir role sahiptir. Klaudin-5, KBB bariyerinde yer alan endotel hücrelerinde bulunan diğer klaudinlere göre ortalama 600 kat daha yüksek olarak görülmektedir (Ohtsuki vd., 2007).

Klaudinlerdeki düzensizliği ve yanlış lokalizasyonunun KBB'nin peptitlere, proteinlere ve bağışıklık hücrelerine geçirgenliğini arttırdığı ve alzheimer hastalığı (AH), iskemik inme, multiple skleroz (MS) ve şizofreni gibi hastalıklara yol açabilen veya bunları şiddetlendirebildiği gösterilmiştir (Scalise vd., 2021). Klaudin ailesinden 1,3,5,11,12,19 kan beyin bariyerinde rol alan anahtar proteinlerdendir (Reinhold & Rittner, 2016). Beyinde klaudin-5 pozitif lökositlerin nöroinflammatizasyon sırasında tespit edilmesi, klaudinlerin normal beyin fonksiyonlarında görev aldığı düşüncesini desteklemektedir (Paul vd., 2016). Klaudin-5 düzeylerinin OSB olan hastaların kortekslerinde arttığı yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (Fiorentino vd., 2016a). Yine şizofreni hastalarında klaudin-5 mRNA ekspresyonunun prefrontal kortekste belirgin olarak arttığı ve buna klaudin-5 proteininde bir azalmanın eşlik ettiği gösterilmiştir (Nishiura vd., 2017). Klaudin-5 geni 22q11.21 kromozomunda bulunmaktadır. Yaşam boyu nöropsikiyatrik bozuklukların gelişme riski 22q11 delesyonu olan hastalarda 30 kat artmıştır (Greene vd., 2019). Ayrıca, klaudin-5, klaudin-12 ve zonulin dahil olmak üzere sıkı bağlantı mRNA transkriptlerinin seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada, insan beyninin 7 bölgesi, BBB'de paraselüler bariyeri oluşturan sıkı bağlantı proteinleri için analiz edilmiştir. Daha da önemlisi, dört psikiyatrik hastalık grubunu karşılaştırılmış ve bunların başlangıç yaşı, hastalık süresi, psikoz prevalansı ve diğer psikiyatrik hastalıkla ilgili özellikler ile ilişkilerini değerlendirilmiştir. Anahtar sıkı bağlantı proteini klaudin-5 düzeylerinin, depresyon ve şizofreni teşhisi konan bireylerde insan beyninin hipokampusünde azaldığını gösterilmiştir. Klaudin-5, klaudin-12 ve ZO-1'in mRNA ve protein seviyeleri ise şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyonun başlangıç yaşı ve süresi ile ilişkili bulunmuştur (Greene vd., 2020). Yapılan bir çalışmada Klaudin-12 ve klaudin-2'nin bağırsak ve böbrekte kalsiyum homeostazını sürdürmek için gerekli olan tamamlayıcı gözenekleri oluşturmadaki önemli tamamlayıcı rollerini vurgulanmıştır (Beggs vd., 2021). Yine yapılan çalışmalarda klaudin-12 ekspresyonundaki değişikliklerin bazı kanser türlerinde kötü prognoz göstergesi olduğu ve metastatik yayılımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Rahman vd., 2021; Sun vd., 2018).

Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada erişkin OKB hastalarında ortalama serum klaudin-5 düzeyinin yaş, cinsiyet ve VKİ arasında anlamlı fark olmaksızın anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (Kılıç vd., 2022). Yine bipolar bozukluğu olan hastalarla yapılan bir çalışmada serum klaudin-5 düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (Kılıç vd., 2020).

2020 yılında DEHB tanılı çocuklarda yapılan güncel bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla artmış serum klaudin-5 düzeyleri saptanmıştır (Aydoğan Avşar vd., 2021). Psikiyatrik

bozukluk dışında kladinlerin yanlış işleyişi inflamatuvar bağırsak hastalıkları kolorektal, meme, pankreas ve prostat kanserleri ile de ilişkili bulunmuştur (Bhat vd., 2019). Literatürde OKB patofizyolojine yönelik serum kladin-12 düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Son yıllarda kladin-5 arttırıcılar veya inhibitörler olarak birkaç molekül geliştirilmiştir. Bu kladin-5 modülatörlerinin mevcudiyeti, KBB'de TJ'lerin düzenlenmesinde yer alan moleküler mekanizmaların derinleşen bir şekilde anlaşılmasıyla ilişkilidir (Hashimoto vd., 2021).

Sonuç olarak, kladinlerin vasküler homeostaz ve hastalıkta önemli bir rolü olduğundan, kladin ile ilişkili sinyal yollarının hedeflenmesi, yakın gelecekte geniş bir insan hastalıkları yelpazesinin tedavisi için yeni terapötik stratejiler sağlayabilir.

2.3.2.Okludin

KBB'deki sıkı bağlantıları oluşturan temel proteinlerden bir diğeri okludindir. İnterendotelyal boşluğu yok ettiği öne sürülen okludin molekülü, KBB'nin çoğu patolojisinde tercih edilen bir belirteç olarak kullanılmaktadır (Willis vd., 2004; Yang vd., 2007). Shoichiro Tsukita tarafından 1993 yılında bulunan okludin, birleşme noktalarında bulunan bir plazma-membran proteindir. Kladin protein grubu ile birlikte, sıkı bağlantıların ana bileşenidir (Furuse, Hirase, Itoh, Nagafuchi, Furuse, vd., 1993). Okludin, tanımlanan ilk TJ proteindir; TAMP ailesinin bir üyesi olan bu proteini, moleküler ağırlığı 6-6.5 kDa olan bir tetra-transmembran proteindir (Furuse, Hirase, Itoh, Nagafuchi, Yonemura, vd., 1993). Okludin, TJ'lerin önemli bir bileşeni olmasına rağmen, kladinlerin aksine, okludin'in kendisi bir TJ ipliği oluşturamaz. Bununla birlikte, okludin, kladinler ile etkileşime girdiğinde, karmaşık bir TJ zinciri oluşturabilir ve bariyer fonksiyonunu iyileştirebilir (Cording vd., 2013). Okludin eksikliği olan fareler hiçbir TJ oluşumu fenotipi ve iplik morfolojisi göstermese de, beyindeki vasküler endotelyal hücreler çevresinde kalsifikasyon gibi histolojik anormallikler gözlenmiştir.

Magistris ve arkadaşlarının OSB tanılı hastalarla yaptığı bir çalışmada bağırsak bariyerinde değişiklikler bildirilmiştir (Magistris vd., 2010). Yine OSB hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada hastaların %75'inde bağırsak bariyerini oluşturan sıkı bağlantı proteinlerinden olan okludin ekspresyonunda azalma bulunmuştur (Fiorentino vd., 2016a). Maes ve arkadaşlarının şizofreni hastalarında yaptığı başka bir çalışmada da yüksek okludin

düzeyleri bulunmuştur (Maes, 2019). Literatürde OKB patofizyolojine yönelik serum okludin düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Kludin 5, KBB daha belirgin rol almakta iken okludin hem KBB'de hem de bağırsak bariyerinde aktif rol oynamaktadır (Maes vd., 2019). Okludinün glukoz transferinde, nöroepitel gelişiminde ve KBB'nin işlev görmesinde ve onarımında aktif rol aldığı düşünülmektedir (Romanitan vd., 2007). Okludin fosforilasyonunun, TJ'lerin yapısal olarak düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle, okludinün fosforilasyonu ve defosforilasyonunun dengeli bir şekilde gerçekleşmesi gerekir (Dörfel & Huber, 2012).

Okludin mutanti veya nakavt hayvanların, morfolojik olarak bozulmamış TJ'lere sahip olmalarına rağmen, kronik enflamasyon ve kusurlu bir epitelyal bariyer sergilediği bulundu, bu da okludin'in, TJ düzeneğinden ziyade bariyer stabilitesini korumada kritik bir rol oynadığını göstermiştir (Balda vd., 2000; Chen vd., 1997). Okludin düzeylerinin hem intrauterin dönem hem de yetişkinlik döneminde mikrobiyotası olmayan farelerde düşük olarak saptandığı bir çalışmada bu durumun KBB'nin artan geçirgenliği ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir. Mikrobiyotası olmayan farelere normal floranın uygulanması veya bakteri metaboliti sodyum bütiratın oral tedavi amacı ile verilmesiyle okludin ekspresyonunda bir artış olmuştur. Beyin endotel hücreleri tarafından okludin ekspresyonunun bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklere duyarlı olduğu bu verilerle desteklenmiştir (Braniste vd., 2014). Yapılan bir çalışmada, ülseratif kolit modeli uygulanan fareler üzerinde hastalığın oluşumunda rolü olan mikro-RNA-452-5p'nin ekspresyonunun azalması ile inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8 ve TNF-alfa) azaldığı ve okludinün de aralarında bulunduğu bazı TJ proteinlerinin arttığı ve sonuç olarak hastalığın semptomlarının azaldığı gösterilmiştir (Deng vd., 2021). Yüksek yağlı diyetlerin ardından bağırsak bakterilerinin kolonizasyonunu etkilediğini ve bunun da okludin kodlayan genlerin ekspresyonunu azaltarak, bağırsak geçirgenliğini güçlü bir şekilde arttırdığı Cani ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada göstermişlerdir (Cani vd., 2008). AH kontrol grubuna kıyasla beyindeki okludin ekspresyonunda görevli nöronların sayısında belirgin artış saptanmıştır (Romanitan vd., 2007). OSB anılı hastaların bağırsak bariyerindeki değişiklikler farklı çalışmalarda ortaya konulmuştur (de Magistris vd., 2010). 2022'de yayınlanan güncel bir çalışmada OSB'li çocuklarda serum okludin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış olup okludin seviyeleri düştükçe Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (CARS) skorlarının arttığı bulunmuştur (Nalbant vd., 2022). 2016 yılında yapılan bir çalışmada otizm tanılı hastaların %75'inde bağırsak bariyerini oluşturan TJ'lerde değişiklik gösteren proteinlerden birinin okludin olduğu ve ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (Fiorentino vd., 2016b).

Okludin ile ilgili başka çalışmalara bakıldığında, MS'de aktif dönemin takibine yönelik biyobelirteçlerin belirlenmesini amaçlayan bir çalışmada, hastalığın aktif döneminde serum okludin ve zonulin düzeylerinin arttığı saptanmış ve bunların bulgular sızdıran bağırsak hipotezini desteklemiştir (Camara-Lemarrooy vd., 2020). İnflamatuvar barsak hastalığı çalışmalarında ise okludin ekspresyonunun azaldığı ve bunun barsak geçirgenliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kucharzik et al., 2001; Zeissig et al., 2007). Bir başka çalışmada şizofreni tanısı olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla okludine karşı oluşmuş daha yüksek IgA düzeyleri ve okludine karşı IgM düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ilişkili olarak saptanmıştır. Literatürde günümüze kadar OKB hastalarında okludin düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

2.3.3. Trisellülin

“Sıkı bağlantı” terimi özellikle belirtilmediği sürece iki hücrenin temas halinde olduğu bTJ için kullanılmaktadır. Bunların dışında bir de tTJ bulunmaktadır. Üç hücrenin birleştiği yerde bir tTJ oluşur. Trisellülin, tTJ'leri oluşturan ilk keşfedilen proteindir ve tTJ'ler ve bTJ'lerin oluşumu için gerekli bir proteindir (Ikenouchi vd., 2005a). Trisellülin, moleküler ağırlığı 63 kDa olan 558 amino asitten oluşan bir tetra-transmembran proteindir. tTJ'lerde ve bTJ'lerde lokalize olan trisellülin, sırasıyla makromoleküllerin (4–10 kDa), iyonların ve büyük çözünen maddelerin geçirgenliğinde rol oynar (Krug, Amasheh, Richter, Milatz, Günzel, vd., 2009a). Trisellülin aynı zamanda marvelD2 olarak da bilinir ve okludin ve marvelD3 ile birlikte TAMP ailesi altında sınıflandırılmaktadır. Trisellülin, tTJ'lerde yüksek oranda bulunmasına rağmen, bazı koşullar altında bTJ'lerde de bulunabilir (Ikenouchi vd., 2005b). İki hücreli sıkı bağlantılar ve üç hücreli sıkı bağlantılardaki etkilerinin farklı olduğu gösterilen trisellülin iki hücreli sıkı bağlantılarda iyonların ve orta-büyük maddelerin geçirgenliğini azaltırken üç hücreli sıkı bağlantılarda iyon geçirgenliğini etkilememektedir (Krug, Amasheh, Richter, Milatz, Gu, vd., 2009).

Trisellülin ekspresyonunun durdurulmasıyla bariyer işlevinin bozulma gözlenmekte ve küçük moleküllerin geçişinin artı olmaktadır (Ikenouchi vd., 2005b). Ülseratif kolitte bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu kanıtlanmış olup bu hastalıkta trisellülin düzeylerinin azaldığı ve buna artmış IL-13 düzeylerinin aracılık ettiği saptanmıştır (Krug vd., 2018). Thürman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada annede gebelik sırasında yüksek saptanan IL-13 düzeylerinin çocukta ilerleyen yıllarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite başta olmak üzere davranışsal zorluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Thürmann vd., 2019). Başka bir

çalışmada da Chron hastalığında trisellülin lokalizasyonun düzenleyicilerinden olan LSR 'nin azaldığı ve bunun sonucunda bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu gösterilmiştir (J.-C. Hu vd., 2020). Ülseratif kolit hastalarıyla yapılan bir çalışmada düşük trisellülin düzeyleri bulunmuş ve tam remisyona sağlandığında bu düzeylerin tekrar normal aralığa geldiği saptanmıştır (J.-C. E. Hu vd., 2021). Şimdiye kadar tam olarak bilinmeyen ve önemli olan tTJ'lerin onarımı sırasında, bağırsak bariyerinin tam bir fonksiyonel restorasyondan geçtiğinin ve bozulmuş tTJ'ler mukozaya istenmeyen makromoleküllerin ve antijenlerin alımı için ana bir bölge olabileceği bu bulgularla desteklenmiştir. Yapılan bir başka çalışmada jejunumuna cholera toksini enjekte edilen sıçanların bağırsak incelemelerinde trisellülin düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (Markov vd., 2019). İnsanlarda yapılan bir çalışmada trisellülin mutasyonları ile otozomal resesif sağırlıkla ilişkili olarak bildirilmiştir (Riazuddin vd., 2006). Fiorentino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSB'li bireylerin korteksinde trisellülin düzeyi artmış, bağırsaklarında ise azalmış trisellülin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (Fiorentino vd., 2016c). Bildiğimiz kadarı ile bugüne kadar OKB olan bireylerde serum trisellülin düzeyini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

2.3.4. Angulin-1

Angulin, immünoglobulin benzeri hücre dışı alanlara ve bir trisellülin toplayıcı olarak işlev gören hücre içi bir alana sahip tek bir transmembran proteindir ve bir tTJ oluşturmak için üç hücrenin kesişiminde trisellülini toplar (Higashi vd., 2012). Angulin ailesinin üç alt tipi vardır. LSR olarak da bilinen angulin-1, beyindeki endotel hücrelerinde lokalizedir (Yen vd., 1999; Berndt vd., 2019). Yapılan bir çalışmada angulin-1 nakavt farelerde bariyer fonksiyonunun azaldığı, ancak angulin-1 eksikliği olan farelerde beyin kan damarlarının ultra yapısında herhangi bir anormallik olmadığı saptanmıştır. Angulin-1 eksikliği olan fareler embriyonik 15. günden önce ölmüş olsa da, küçük molekül Sulfo-NHS-biotin'in (446 Dalton) beyine sızdığı, albümin (69 kDa), antikorlar (160kDa) ve fibrinojen gibi büyük endojen proteinlerin sızmadığı gözlenmiştir. Bu bulgular, angulin-1'in KBB'nin boyut seçici geçirgenliğini düzenleyebileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, angulin-1'in KBB'nin bariyer işlevinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Küçük moleküllerin beyne sızması, yetişkin angulin-1 heterozigot nakavt farelerde gözlenmedi; bu nedenle angulin-1'in bir kopyası BBB geçirgenliğini korumak için yeterlidir. Bu bulgular, angulin-1'in KBB'nin boyut seçici geçirgenliğini düzenleyebileceğini göstermektedir (Sohet vd., 2015). Bu sonuçlar, angulin-1'in BBB'nin bariyer işlevinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Hem trisellülin hem de angulin-1'in transkript seviyeleri, periferik endotel hücrelere kıyasla MSS endotel hücrelerinde artmıştır (Daneman vd., 2010; Iwamoto et al., 2014). Bununla birlikte, trisellülin birçok dokuda her yerde bulunur ve moleküllerin moleküler boyutunun geçirgenlikleri üzerindeki etkisi, trisellülinin bTJ'lerde veya tTJ'lerde lokalizasyonuna bağlıdır (Kamitani vd., 2015; Krug, Amasheh, Richter, Milatz, Günzel vd., 2009b). Tam tersine, angulin-1, KBB'yi oluşturan vasküler endotel hücrelerin tTJ'lerinde spesifik olarak eksprese edilir; bu nedenle angulin-1, MSS ilaç dağıtımında umut verici bir hedeftir (Daneman vd., 2010; Higashi vd., 2012).

Angulin-1 başlangıçta karaciğerde LSR olarak tanımlandı (Yen et al., 1999). Angulin-1'in ekspresyonu ayrıca kolon, mesane, meme, pankreas, yumurtalık ve endometriyal kanserler ile ilişkilidir (García vd., 2007; Hiramatsu vd., 2018; Kyuno vd., 2020; Reaves vd., 2014; Shimada vd., 2016). Yakın zamanda Hiramatsu ve diğerleri, fare angulin-1 ile çapraz reaksiyona giren insan angulin-1'in (anti-hLSR mAb (#1-25)) hücre dışı bölgesine karşı fonksiyonel monoklonal antikor geliştirdi. Antikoru çok düşük yoğunluklu lipoproteine (VLDL) bağımlı hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini ve antikorun uygulanmasının hLSR+ epitelyal yumurtalık kanseri fare ksenograft modellerinde tümör büyümesini inhibe ettiğini gösterdiler (Hiramatsu vd., 2018). Ayrıca anti-hLSR mAb'nin (#1-25) C57BL/6J farelerine uygulanmasının kan veya organlar üzerinde hiçbir olumsuz etkisi olmadığını da gösterdiler. Ancak bu antikorun KBB fonksiyonu üzerindeki etkisine dair bir bilgi bulunmamaktadır. Antikorlar da dahil olmak üzere ikinci nesil angulin bağlayıcıların beyne güvenli bir ilaç verme aracı olup olmayacağını belirlemek için daha fazla analize ihtiyaç vardır. Bildiğimiz kadarı ile bugüne kadar OKB olan bireylerde serum angulin-1 düzeyini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Klaudin-5 şizofreni, DEHB ve bipolar bozukluk gibi farklı psikiyatrik bozukluklarda araştırılmış olup OKB tanılı çocuk ve ergenlerle yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla serum klaudin-5 düzeyleri yüksek saptanmıştır (Işık vd., 2020). Ancak bu çalışmadaki örneklem büyüklüğü küçük olup çalışmaya medikal tedavi alan hastalar dışlanmıştır. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar antipsikotik ilaçların uygulanmasının klaudin-5 düzeylerinde bir artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Greene vd., 2018). Okludin ile OSB arasındaki ilişki birkaç çalışmada incelenmiş olup literatürde klaudin-12, okludin, trisellülin ve angulin-1 ile OKB ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde yer alan bu çalışmalar, KBB ve bağırsak bariyerinde görevli moleküllerin OKB etiolojisindeki rolleri hakkında çok az verinin mevcut olduğunu göstermiştir. Bu nedenle OKB tanılı çocuklarda serumda klaudin-5, klaudin-12, trisellülin, okludin ve angulin 1

düzeylerinin araştırılması ve OKB şiddeti ile ilişkisinin önceki çalışmalardaki kısıtlılıklar ele alınarak yeniden incelenmesi bu konuyla ilgili daha fazla veri sağlayacaktır. Bahsedilen moleküllerin serum düzeylerinin OKB tanılı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre farklılık göstereceği ve düzeylerinin OKB semptom şiddeti ile ilişkili olacağı hipotezini kurduk.

3. YÖNTEM VE ARAÇLAR

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, DSM-5'e göre OKB tanısı konulan Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Versiyonu (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanarak psikiyatrik komorbiditesi olmadığı saptanan 8-18 yaş aralığındaki 41 olgu hasta grubu olarak alınmıştır.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri polikliniğine başvuran 8-18 yaş arası, bilinen bir psikiyatrik bozukluğu ya da fiziksel hastalığı bulunmayan 41 katılımcı kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır

Çalışma Grubu Dahil Edilme Kriterleri

- Katılımcının 8-18 yaş aralığında olması
- Katılımcının DSM-5 tanı kriterlerine göre OKB tanısı almış olması
- Katılımcının annesi ve/veya babası ile görüşmeye gelmiş olması
- Ebeveynden ve katılımcıdan çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alınmış olması
- Katılımcının anne ya da babasının okur-yazar olması ve ölçekleri doldurabilecek entellektüel seviyede olması

Çalışma Grubu Dışlama Kriterleri

- Katılımcının DSM-5'e göre zeka geriliği, DEHB, OSB, şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresyon gibi herhangi psikiyatrik bozukluk tanısı almış olması
- VKİ percentili \geq %95 olması, son 6 ayda kortikosteroid veya immünolojik sistemi etkileyen bir ilaç kullanımı öyküsü olması, son bir ay içinde aktif bir enfeksiyona sahip olması, PANDAS veya PANS'ın klinik şüphesi

- Kronik bir bedensel, metabolik, genetik, respiratuar, nörolojik veya akut/kronik gastrointestinal sistem hastalığının olması (Ör: Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi, Çölyak vb.)
- Son altı ay içinde OKB tedavisi kullanmış olması
- Geçmişte şiddetli kafa travması ya da organik beyin hasarı öyküsünün olması
- Son altı ay içinde herhangi bir psikiyatrik ilaç tedavisi almış olması

Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri

- Katılımcının 8-18 yaş aralığında olması
- Katılımcının DSM-5'e göre OKB başta olmak üzere herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almaması
- Katılımcının anne ya da babası ile birlikte görüşmeye gelmiş olması
- Ebeveynden ve katılımcıdan çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alınmış olması
- Katılımcının anne ve/veya babasının okur-yazar olması ve ölçekleri doldurabilecek entellektüel seviyede olması

Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri

- Katılımcının kronik bir bedensel, metabolik, genetik, respiratuar, nörolojik veya akut/kronik gastrointestinal sistem hastalığının olması (Ör: Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi, Çölyak vb.)
- Geçmişte şiddetli kafa travması ya da organik beyin hasarı öyküsünün olması
- Herhangi bir dönemde DSM-5'e göre OKB başta olmak üzere herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olması
- VKİ percentili ≥ 95 olanlar; son 6 ayda kortikosteroid veya immünolojik sistemi etkileyen bir ilaç kullanımı; son bir ay içinde aktif bir enfeksiyona sahip olmak; PANDAS veya PANS'ın klinik şüphesi olması

3.2. YÖNTEM

Hasta grubunu oluşturmak üzere Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre OKB tanısını alan, komorbid psikiyatrik bozukluğu ve ilaç kullanımı olmayan 8-18 yaş aralığında olan 41 çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak, NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri polikliniğine Mayıs 2022 ve Kasım 2022 tarihleri arasında başvuran 8-18 yaş arası,

psikiyatrik bozukluğu ya da fiziksel hastalığı bulunmayan 41 çocuk ve ergen çalışmaya alınmıştır. Katılımcılara araştırmacı tarafından psikiyatrik tanı ve ek tanı taramaları için Çocuklar için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Versiyonu (CDŞG-ŞY-T), katılımcıların OKB şiddetini ölçmek için klinisyen tarafından uygulanan yarı yapılandırılmış bir görüşme olan Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) uygulanmıştır. Katılımcılar öz bildirim ölçeği olan Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL), depresyon ve anksiyete belirti şiddetlerinin kontrol edilmesi için Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri-Çocuk Formunu (ÇADÖ-Y), ebeveynleri de Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri-Ebeveyn Formunu (ÇADÖ-Y) doldurdular. Hasta ve kontrol grubundaki tüm çocuklardan serum klauadin-5, klauadin-12, okludin, angulin-1 ve trisellülin düzeylerinin araştırılması amacı ile 8 saat açlık sonrası sabah 08:30-10:00 saatleri arasında 5 ml venöz kan örnekleri alınıp santrifüj edilerek serum örneği elde edildi. Serum örneklerinde biyokimyasal parametrelerin düzeyleri Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile belirlendi.

3.3.VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.3.1.Sosyodemografik veri formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen form aracılığı ile çocuğun yaşı, cinsiyeti, aile yapısı, ekonomik durum gibi sosyodemografik özellikler ve ailede psikiyatrik hastalık gibi klinik özellikler belirlenmiştir.

3.3.2.Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T)

CDŞG-ŞY-T çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (Kaufman 1997). CDŞG-ŞY-T, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Eğer farklı kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır. Görüşme çizelgesinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Gökler, 2004).

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

Bu ölçek çocuklarda OKB belirti düzeyini ölçmek için kullanılır. Yarı yapılandırılmış bir görüşme amacıyla hazırlanmış olup 8-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde kullanılabilir. Görüşmenin yapılmasından bir hafta öncesinden başlayarak her bir madde için hasta gözlenmelidir. Puanlar bütün bu özelliklerin bir haftalık görülme ortalamasını yansıtmalıdır. Bir hafta öncesinde bulunan obsesyon ya da kompulsiyonlar geçmişte diye kodlanır. Verilen cevaplara 0 ile 4 arasında puanlar verilir ve bu puanların toplanmasıyla toplam puan elde edilir. Obsesyon ve kompulsiyon için hedef belirti listesi oluşturulurken hastanın şiddet sırasına göre obsesyon ve kompulsiyon belirti gruplarını sıralaması istenir. Çocuklar için geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Türkçeye uyarlaması ve geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yücelen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Yucelen vd., 2006)

3.3.4.Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL)

Sağlıklı kişiler ve psikiyatrik hasta gruplarında obsesif-kompulsif belirtilerin türünü ve yaygınlığını ölçmek amacıyla kullanılan bir öz bildirim ölçeğidir. Toplam 4 alt ölçek ve 37 maddeden oluşmaktadır. Doğru/yanlış türü yanıtlama türü ile ölçüm sağlanmaktadır. Geçerlilik güvenilirlik çalışmasında kesme puanı hesaplanmamıştır. Ölçek dokuz yaş ve üstü çocuklara uygulanmaktadır. Bu ölçeğin ülkemizde uyarlanması Erol ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Erol N, 1988).

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

Çocuk ve ergenlerde DSM-IV'e dayalı kaygı bozuklukları ve depresyonu taramak amacıyla geliştirilmiştir. Ebeveyn ve çocuk formu mevcuttur. Yaygın kaygı bozukluğu (6 madde), ayrılık kaygısı bozukluğu (7 madde), panik bozukluk (9 madde), obsesif-kompulsif bozukluk (6 madde), sosyal kaygı bozukluğu (9 madde), majör depresif bozukluk (10 madde) olmak üzere 6 alt ölçek ve 47 maddeden oluşmaktadır. Her madde 0 ile 3 arası puanlanmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Görmez ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Gormez vd., 2017).

3.3. UYGULAMA

Araştırmaya NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri Polikliniği'ne başvuran, dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre dahil edilen katılımcılardan

ve ebeveynlerinden sözel ve yazılı onam alınmıştır. Her iki gruptaki katılımcıların sosyodemografik veri formu klinisyen tarafından doldurulmuştur. Katılımcılara araştırmacı tarafından psikiyatrik tanı ve ek tanı taramaları için Çocuklar için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Versiyonu (CDŞG-ŞY-T), katılımcıların OKB şiddetini ölçmek için klinisyen tarafından uygulanan yarı yapılandırılmış bir görüşme olan Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) uygulanmıştır. Katılımcılar özbildirim ölçeği olan Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL), depresyon ve anksiyete belirti şiddetlerinin kontrol edilmesi için Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri-Çocuk Formunu (ÇADÖ-Y), ebeveynleri de Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri-Ebeveyn Formunu (ÇADÖ-Y) doldurdular. Hasta ve kontrol grubundaki tüm çocuklardan serum klaudin-5, klaudin-12, okludin, angulin-1 ve trisellülin düzeylerinin araştırılması amacı ile 8 saat açlık sonrası sabah 08:30-10:00 saatleri arasında 5 ml venöz kan örnekleri alınıp santrifüj edilerek serum örneği elde edildi. Serum örneklerinde biyokimyasal parametrelerin düzeyleri Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile belirlendi.

3.5. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Kan Örneklerinin Saklanması

Çalışmamızda kan örnekleri pıhtı aktivatör içeren jelli tüplere alındı. Alınan kan örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka cihazda 4 °C, 1.000 g hızda ve 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı.

Angulin-1 (LSR), klaudin-5, klaudin-12, okludin ve trisellülin analizleri çalışılıncaya kadar serum örnekleri -80 °C' de New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında saklandı.

Laboratuvar analizleri

Çalışmaya katılanların serum örneklerindeki angulin-1, klaudin-5, klaudin-12, okludin ve trisellülin analizleri Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

Serum Parametrelerinin Ölçümü

Serum Angulin-1 Düzeyinin Ölçümü

Serum angulin-1 düzeyinin ölçümü için insan angulin-1 ELISA (201-12-7035, SunRed Biological Technology Co. Ltd., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. LSR düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre angulin-1 sonuçları “ng/mL” olarak hesaplandı.

Serum Klaudin-5 Düzeyinin Ölçümü

Serum klaudin-5 düzeyinin ölçümü için insan klaudin-5 ELISA (SEF295Hu, USCN Life Science Inc., Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Klaudin-5 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre klaudin-5 sonuçları “ng/mL” olarak hesaplandı.

Serum Klaudin-12 Düzeyinin Ölçümü

Serum klaudin-12 düzeyinin ölçümü için insan klaudin-12 ELISA (E2310Hu, Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. Klaudin-12 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre klaudin-12 sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

Serum Okludin Düzeyinin Ölçümü

Serum okludin düzeyinin ölçümü için insan okludin ELISA (SEC228Hu, USCN Life Science Inc., Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Okludin düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre okludin sonuçları “ng/mL” olarak hesaplandı.

Serum Trisellülin Düzeyinin Ölçümü

Serum trisellülin düzeyinin ölçümü için insan trisellülin ELISA (SEL710Hu, USCN Life Science Inc., Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Trisellülin düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre trisellülin sonuçları “ng/mL” olarak hesaplandı.

3.6. ETİK

Araştırma uygulanmasına başlanmadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.05.2022 tarih ve 2022/3775 numaralı karar ile onay alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen katılımcılara ve ebeveynlerine araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapılmış ve yazılı onam formları alınmıştır. Çalışmada kullanılan klaudin-5, klaudin-12, okludin, trisellülin ve angulin-1 ELISA kitleri için maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 221518029 numaralı proje kapsamında sağlanmıştır.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatiksel Yöntemler

Çalışmamızda istatistik analizler ve veriler için SPSS 21.0 programı (IBM Inc, Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Kategorik veriler yüzde (%) ve frekans (N), nicel veriler ise dağılım şeklinde göre ortalama (mean) \pm standart sapma (SS) veya medyan (ortanca) şeklinde, IQR

olarak ifade edildi. Nicel parametrelerin normallik özellikleri histogram analizleri, basıklık ve çarpıklık verileri, Q-Q plots ve Kolmogrov-Smirnov analizleri kullanılarak irdelendi. Nicel bulguların gruplar arası varyans homojenite özellikleri Levene's Testi aracılığıyla incelendi. Parametrik varsayımların karşılanıp karşılanmaması durumuna göre (normal dağılım patternleri) veriler için uygun testler kullanıldı. Normal dağılan parametreler için iki grup (bağımsız) kıyaslaması için bağımsız (independent) örneklem t-testi, normal dağılmayan veriler için ise iki grup (bağımsız) karşılaştırması Mann-Witney U testi kullanıldı. Faktör kontrolü ve ön değerlendirme (uygunluk) çok değişkenli bir kovaryans analizi (MANCOVA) analizi ile gerçekleştirildi. Bağımlı değişken ve bağımsız değişkenlerin incelemesinde, kovaryansların kontrol altına alınabilmesi için tek yönlü kovaryans analizi (ANCOVA) analizi gerçekleştirildi. ANCOVA analizi öncesi normal dağılmayan parametreler için (Klaudin-5 ve Klaudin-12) logaritmik transform gerçekleştirildi. Kategorik parametrelerin kıyaslanmasında ise Pearson ki-kare analizi kullanıldı. Nicel parametrelerin korelasyon ilişkileri için Pearson veya Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Çalışmamızda Tip-1 hata (α) değeri 0.05 (%5) ve p anlamlılık düzeyi $<0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya hasta grubunu oluşturmak üzere 41 OKB tanısı olan olgu (23 erkek, 18 kız) ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 41 katılımcı (15 erkek, 26 kız) dahil edilmiştir. OKB tanılı hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p = 0,965$ $t = -0,044$, $p = 0,76$ $\chi^2 = 3,319$). OKB grubunda yer alan katılımcıların ortalama yaşı $13,61 \pm 2,27$ iken kontrol grubunda yer alan katılımcıların ortalama $13,63 \pm 2,67$ olarak saptanmıştır. Tablo-1'de katılımcıların demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 1. OKB ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Değişkenler	OKB (n:41)		Kontrol (n=41)		İstatistiksel Analiz	
	n	%	n	%	χ^2	p
Cinsiyet						
Erkek/Kız	23/18	56,1/43,9	15/26	36,6/63,4	3,139	0,76
	Ort±SS		Ort±SS		t	p
Yaş	13,61±2,27		13,63±2,67		-0,044	0,96

n = Olgu Sayısı, % = Olgu Yüzdesi, Ort: Ortalama, SS = Standart Sapma

OKB tanılı hasta ve kontrol grubu arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p = 0,56$, $t = -0,574$). OKB grubunda yer alan katılımcıların ortalama VKİ $19,62 \pm 3,49$ iken, kontrol grubunda yer alan katılımcıların ortalama VKİ $20,10 \pm 3,98$ olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. OKB ve Kontrol Grubunun Vücut Kitle İndeks Değerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	OKB (n:41)	Kontrol (n=41)	İstatistiksel Analiz	
	Ort+SS	Ort+SS	t	p
VKİ (kg/m^2)	19,62±3,49	20,10±3,98	-0,574	0,56

n = Olgu Sayısı, Ort: Ortalama, SS = Standart Sapma

OKB ve kontrol grupları arasında ÇADÖ-Y-Çocuk Formu toplam ve alt ölçek puanlarını karşılaştırıldığında OKB alt ölçeği puanı OKB grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($t=5,724$, $p=0,000$). Gruplar arasında SAB ($t=0,148$, $p=0,883$), PB ($t=-0,570$, $p=0,570$), MDB ($t=0,756$, $p=0,452$), AAB ($t=1,532$, $p=0,129$), YAB ($t=1,765$, $p=0,081$), TA ($t=0,721$, $p=0,473$) ve GT puanları ($t=1,710$, $p=0,091$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. OKB ve Kontrol Grupları Arasında ÇADÖ-Y-Çocuk Formu Puanlarının Değerlendirilmesi

	OKB (n:41)	Kontrol (n=41)	İstatistiksel Analiz	
	Ort±SS	Ort±SS	t	p
ÇSAB-Ç	9,1±4,5	9,0±5,8	0,148	0,883
ÇPB-Ç	5,6±4,5	6,2±5,4	-0,570	0,570
ÇMDB-Ç	10,5±6,5	9,3±7,1	0,756	0,452
ÇAAB-Ç	5,3±4,0	4,0±3,7	1,532	0,129
ÇYAB-Ç	7,0±3,5	5,7±3,3	1,765	0,081
ÇOKB-Ç	8,8±4,0	3,9±3,6	5,724	0,000*
ÇTA-Ç	27,2±12,4	25,0±15,0	0,721	0,473
ÇGT-Ç	46,5±20,4	38,3±22,9	1,710	0,091

Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri-Çocuk Formu toplam puanı (ÇTP-Ç) ve toplam anksiyete alt ölçeği (ÇTA-Ç), sosyal fobi alt ölçeği (ÇSAB-Ç), panik bozukluk alt ölçeği (ÇPB-Ç), yaygın anksiyete bozukluğu alt ölçeği (ÇYAB-Ç), ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçeği (ÇAAB-Ç), major depresif bozukluk alt ölçeği (ÇMDB-Ç), OKB alt ölçeği (ÇOKB-Ç) * $P < 0,01$

OKB ve kontrol grupları arasında ÇADÖ-Y-Ebeveyn Formu toplam ve alt ölçek puanlarını karşılaştırıldığında YAB (t=3,207, p=0,002) ve OKB (t=4,608, p=0,000) alt ölçek puanları ile GT (t=2,457, p=0,016) puanları, OKB grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında SAB (t=1,615, p=0,110), PB (t=-0,050, p=0,960), MDB (t=1,089, p=0,280), AAB (t=1,659, p=0,101) ve TA (t=1,877, p=0,064) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. OKB ve Kontrol Grupları Arasında ÇADÖ-Y-Ebeveyn Formu Puanlarının Değerlendirilmesi

	OKB (n:41)	Kontrol (n=41)	İstatistiksel Analiz	
	Ort±SS	Ort±SS	t	P
ÇSAB-E	9,3±4,7	7,6±4,8	1,615	0,110
ÇPB-E	4,5±4,1	4,5±4,7	-0,050	0,960
ÇMDB-E	10,3±5,9	8,7±7,3	1,089	0,280
ÇAAB-E	5,3±4,6	3,8±3,2	1,659	0,101
ÇYAB-E	7,0±4,3	4,3±2,9	3,207	0,002*
ÇOKB-E	8,4±4,8	3,8±4,2	4,608	0,000*
ÇTA-E	26,2±15,1	20,5±12,4	1,877	0,064
ÇGT-E	45,1±23,1	33,1±21,0	2,457	0,016*

Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri-Ebeveyn Formu toplam puanı (ÇTP-E), anksiyete alt ölçeği (ÇTA-E)), sosyal fobi alt ölçeği (ÇSAB-E), panik bozukluk alt ölçeği (ÇPB-E), yaygın anksiyete bozukluğu alt ölçeği (ÇYAB-E), ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçeği (ÇAAB-E), major depresif bozukluk alt ölçeği (ÇMDB-E), OKB alt ölçeği (ÇOKB-E) *P<0,01

OKB grubunda ÇY-BOKÖ'nin genel obsesyon puanı, genel kompulsiyon puanı ve genel toplam puanlarının değerlendirilmesinde YALE-GKP 8,9±2,9, YALE-GOP 9,3±2,9, YALE-GTP 30,8±8,6 olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. OKB Grubunda Yale-Brown Obsesif-Kompulsif Ölçeği'nin Alt Ölçek ve Toplam Puanlarının Değerlendirilmesi

	OKB (n:41)		
	Ort±SS	min	max
YALE-GKP	8,9±2,9	5	17
YALE-GOP	9,3±2,9	5	17
YALE-GTP	30,8±8,6	11	51

Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Toplam Puanı (YALE-GTP), Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Kompulsiyon Alt Puanı (YALE-GKP), Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Obsesyon Alt Puanı (YALE-GOP)

OKB ve kontrol grupları arasında MOKSL toplam puanları karşılaştırıldığında OKB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ($t=4,823$, $p=0,000$) bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. OKB ve Kontrol Grupları Arasında Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

	OKB (n:41)	Kontrol (n=41)	İstatistiksel Analiz	
	Ort±SS	Ort±SS	t	P
MAUDSLEY	19,68±6,74	12,92±5,90	4,823	0,000*
TOPLAM				

Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi Toplam Puanı (MAUDSLEY-TOPLAM)

Angulin-1, trisellülin, okludin, klaudin-5 ve klaudin-12 parametrelerinin birbiriyle ve ölçek puanları ile korelasyon analizleri yapılmış ve parametrelerin birbiri ile pozitif veya negatif yönde anlamlı bir korelasyon ilişkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Normal dağılım paterni sergileyen parametreler arasındaki korelasyon ilişkilerinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılmayan parametrelerin arasındaki ilişkilerde ise Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Yapılan incelemede angulin-1 ile okludin arasında negatif zayıf korelasyon, ($r= -0,138$ $p =0,043$), angulin-1 ile klaudin 12 ile pozitif güçlü korelasyon saptanmıştır ($\rho = 0,704$ $p =0,043$). Klaudin-5 ile trisellülin ($\rho =0,815$ $p<0,001$) ve okludin ($\rho = 0,941$ $p<0,001$) arasında pozitif güçlü korelasyon, klaudin-12 ile ($\rho =-0,459$ $p = 0,003$) orta düzeyde ve negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Trisellülin ile okludin ile pozitif yönde güçlü korelasyon ($r = 0,772$, $p<0,001$), klaudin-12 ile orta düzeyde ve negatif yönde korelasyon ($\rho =-0,428$, $p = 0,005$) saptanmıştır. Yine okludin ile klaudin-12 arasında orta düzeyde ve negatif yönde korelasyon ilişkisi olduğu ($\rho =-0,513$ $p = 0,001$) görülmüştür (Tablo 7).

OKB tanılı olguların serum angulin-1, klaudin-5, trisellülin, okludin ve klaudin-12 düzeylerinin ÇY-BOKÖ'nin toplam, obsesyon ve kompulsiyon alt puanları, MOKSL'nin toplam puanı, ÇADÖ-Y-Çocuk Formu ve ÇADÖ-Y-Ebeveyn Formu toplam ve alt ölçek puanlarıyla ilişkisi incelendiğinde klaudin-5'in ÇY-BOKÖ kompulsiyon alt puanı ($\rho = -$

0,459 $p = 0,002$) ile orta düzey, ÇY-BOKÖ obsesyon alt puanı ($\rho = -0,352$ $p = 0,024$) ve ÇY-BOKÖ toplam puanı ($\rho = -0,319$ $p = 0,042$) ile zayıf yönde negatif korelasyon ilişkisinin olduğu görülmüştür. ÇY-BOKÖ kompulsiyon alt puanının trisellülin ile zayıf ve negatif yönde korelasyon ilişkisinin olduğu ($\rho = -0,392$ $p = 0,011$), okludin ile orta düzeyde ve negatif yönde korelasyon ilişkisinin olduğu görülmüştür ($\rho = -0,469$ $p = 0,002$). ÇY-BOKÖ obsesyon alt puanının ise trisellülin ($\rho = -0,341$ $p = 0,029$) ve okludin ($\rho = -0,342$ $p = 0,029$) ile negatif yönde zayıf korelasyon ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan ÇADÖ-Y-Çocuk Formu sosyal fobi alt ölçek puanının klauudin-12 ile negatif yönde zayıf korelasyon ilişkisinin olduğu saptanmıştır ($\rho = -0,334$ $p = 0,033$). Yapılan incelemede diğer ölçeklerle laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi görülmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. OKB Tanılı Olguların Serum Angulin-1, Klaudin-5, Trisellülin, Okludin ve Klaudin-12 Düzeylerinin ÇY-BOKÖ, MOKSL, ÇADÖ-Y-Çocuk Formu, ÇADÖ-Y-Ebeveyn Formu Toplam Puan ve Alt Ölçeklerle İlişkisi

		Çift Yönlü Korelasyon Analiz Modeli									
		Angulin-1		Klaudin-5**		Trisellülin		Okludin		Klaudin-12**	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<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	Angulin-1 (ng/ml)	-	-	-0,268	0,091	-0,144	0,37*	-0,318	0,043*	0,704	<0,001
	Klaudin-5 (ng/ml)	-0,268	0,091**	-	-	0,815	<0,001**	0,941	<0,001**	-0,459	0,003
	Trisellülin (ng/ml)	-0,144	0,37*	0,815	<0,001	-	-	0,772	<0,001*	-0,428	0,005
	Okludin (ng/ml)	-0,318	0,043*	0,941	<0,001	0,772	<0,001*	-	-	-0,513	0,001
	Klaudin-12 (ng/ml)	0,704	<0,001**	-0,459	0,003	-0,428	0,005**	-0,513	0,001**	-	-
Ölçekler**	YALE-GKP	0,175	0,273	-0,475	0,002	-0,392	0,011	-0,469	0,002	0,129	0,423
	YALE-GOP	0,175	0,275	-0,352	0,024	-0,341	0,029	-0,342	0,029	0,05	0,755
	YALE-GTP	0,168	0,294	-0,319	0,042	-0,287	0,069	-0,305	0,053	0,041	0,797
	MAUDSLEY-TOPLAM	-0,149	0,181	0,021	0,854	-0,021	0,855	0,056	0,615	0,133	0,233
	ÇSAB-Ç	-0,279	0,077	0,133	0,409	0,102	0,526	0,154	0,337	-0,334*	0,033
	ÇPB-Ç	-0,020	0,902	-0,022	0,893	-0,112	0,484	0,006	0,971	-0,150	0,348
	ÇMDB-Ç	-0,021	0,895	-0,060	0,707	-0,209	0,191	-0,030	0,851	-0,066	0,682
	ÇAAB-Ç	-0,093	0,565	0,100	0,533	0,112	0,485	0,179	0,263	-0,215	0,178
	ÇYAB-Ç	-0,211	0,186	0,129	0,422	0,004	0,978	0,184	0,251	-0,208	0,193
	ÇOKB-Ç	-0,294	0,062	-0,015	0,928	-0,234	0,141	0,03	0,851	-0,252	0,112
	ÇTA-Ç	-0,223	0,161	0,063	0,696	-0,012	0,943	0,14	0,384	-0,301	0,056
	ÇGT-Ç	-0,192	0,228	0,000	0,998	-0,136	0,397	0,076	0,637	-0,251	0,114
	ÇSAB-E	0,031	0,848	0,053	0,740	-0,012	0,939	0,004	0,979	0,025	0,878
	ÇPB-E	0,05	0,755	0,003	0,985	-0,058	0,72	-0,054	0,736	-0,031	0,845
	ÇMDB-E	0,172	0,282	-0,114	0,477	-0,128	0,425	-0,155	0,332	0,153	0,341
	ÇAAB-E	0,034	0,833	0,111	0,491	0,132	0,41	0,116	0,470	-0,047	0,769
	ÇYAB-E	0,052	0,746	-0,077	0,632	-0,185	0,247	-0,073	0,648	0,062	0,702
	ÇOKB-E	-0,155	0,332	-0,002	0,991	-0,144	0,37	-0,018	0,911	-0,025	0,876
	ÇTA-E	0,025	0,876	0,042	0,796	-0,034	0,834	0,01	0,951	-0,017	0,914
	ÇGT-E	-0,031	0,846	-0,055	0,732	-0,129	0,421	-0,077	0,631	-0,018	0,909

* Pearson two-tailed (çift yönlü) korelasyon analizi. ** Spearman two-tailed (çift yönlü) korelasyon analizi.

r= Pearson's r (correlation coefficient) p= anlamlılık değeri

Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Toplam Puanı (YALE-GTP), Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Kompulsiyon Alt Puanı (YALE-GKP), Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği Obsesyon Alt Puanı (YALE-GOP), Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi Toplam Puanı (MAUDSLEY-TOPLAM), Gözden Geçirilmiş Çocuk

Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri-Çocuk Formu toplam puanı (ÇTP) ve toplam anksiyete alt ölçeği (ÇTA-Ç), sosyal fobi alt ölçeği (ÇSAB-Ç), panik bozukluk alt ölçeği (ÇPB-Ç), yaygın anksiyete bozukluğu alt ölçeği(ÇYAB-Ç), ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçeği (ÇAAB-Ç), major depresif bozukluk alt ölçeği (ÇMDB-Ç), OKB alt ölçeği (ÇOKB-Ç), Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri-Ebeveyn Formu toplam puanı (ÇTP-E), anksiyete alt ölçeği (ÇTA-E)), sosyal fobi alt ölçeği (ÇSAB-E), panik bozukluk alt ölçeği (ÇPB-E), yaygın anksiyete bozukluğu alt ölçeği(ÇYAB-E), ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçeği (ÇAAB-E), major depresif bozukluk alt ölçeği (ÇMDB-E), OKB alt ölçeği (ÇOKB-E)

Kontrol edilen biyokimyasal parametreler hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı tespit edilmiştir. Biyokimyasal parametrelerin dağılım yapısına göre parametrik (*bağımsız t-testi*) ve non-parametrik (*Mann-Whitney U*) testler kullanılmıştır. Yapılan incelemelerde trisellülin ($t=2,321$, $p=0,023$), okludin ($t=2,581$, $p=0,012$), klaudin-5 ($z=-2,189$, $p=0,029$) ve klaudin-12 ($z=-2,323$, $p=0,020$) değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Diğer taraftan serum angulin-1 düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($t=-1,762$, $p=0,082$).

Ön değerlendirme ve olası karıştırıcı parametrelerin kontrolü için çok değişkenli bir kovaryans analizi (MANCOVA) testi gerçekleştirilmiştir. MANCOVA ve tek yönlü kovaryans analizi (ANCOVA) analizlerinden önce normal dağılım paterni sergilemeyen değişkenler (klaudin-5 ve klaudin-12) için logaritmik transform gerçekleştirilmiştir. Çoklu analize uygunluğu değerlendirmek için yapılan MANCOVA analizinde $F=8,418$, $p<0,001$ ve $\eta_p^2=0,372$ (*Pilla's trace*) olarak saptanmış ve bu veriler ışığında parametreler için ayrı ayrı tek yönlü kovaryans analizi (ANCOVA) yapılmıştır.

Cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) verileri ANCOVA analizinde çoklu varyantlar (covariants) olarak kullanılmış ve ana hipoteze olan etki düzeyleri incelenmiş; bağımlı değişkenlere yönelik ayrı ayrı olmak üzere ANCOVA gerçekleştirilmiştir. Yaş, cinsiyet ve VKİ kontrol edilerek gerçekleştirilen ANCOVA analizinde angulin-1'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($F=0,722$, $p=0,398$, $\eta_p^2=0,01$). Diğer taraftan yaş, cinsiyet ve VKİ kontrol edilerek gerçekleştirilen ANCOVA analizinde trisellülin ($F=4,313$, $p=0,041$, $\eta_p^2=0,054$), okludin ($F=6,164$, $p=0,015$, $\eta_p^2=0,076$), klaudin-5 ($F=4,887$, $p=0,03$, $\eta_p^2=0,061$) ve klaudin-12 ($F=9,582$, $p=0,003$, $\eta_p^2=0,113$) düzeyleri hasta grubunda daha yüksek seyretmiş, istatistiksel olarak anlamlı farklılık teşkil etmiştir. Bağımsız testler ve ANCOVA analizleri sonuçlarının birbirleriyle örtüşüğü; kovaryansların (yaş, cinsiyet ve VKİ) laboratuvar parametreleri üzerinde anlamlı bir etki düzeyi veya belirgin bir farklılık oluşturmadığı sonucu da ilgili veriler ışığında anlaşılmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun serum Angulin-1, Okludin, Trisellülin, Klaudin-5 ve Klaudin-12 düzeylerinin gruplara göre analizi

Değişkenler	Hasta (n=41)	Kontrol (n=41)	Bağımsız testler		ANCOVA †		
	Dağılım		z/t	p	F	p	η_p^2
Angulin-1 (ng/mL)	7,16±1,70	7,75±1,29	-1,762	0,082 ¹	0,722	0,398	0,01

Trisellülin (ng/mL)	3,73±1,39	3,11±0,99	2,321	0,023 ¹	4,313	0,041	0,054
Okludin (ng/mL)	3,53±1,50	2,81±0,96	2,581	0,012 ¹	6,164	0,015	0,076
Klaudin-5 (ng/mL)*	2,31 (1,06-6,52)	1,90 (1,16-3,96)	-2,189	0,029 ²	4,887	0,03	0,061
Klaudin-12 (ng/mL)*	258,0 (122,0-731,0)	227,0 (132,0-495,0)	-2,323	0,020 ²	9,582	0,003	0,113

SS=Standart Sapma n=frekans η_p^2 =parsiyel eta kare

†Analizde kovaryant olarak cinsiyet (=1,54), yaş (=13,62) ve VKİ (=19,865) değişkenleri kullanılmıştır

*ANCOVA analizi öncesinde logaritmik transform işlemi uygulanmıştır.

¹Bağımsız t-testi ²Mann-Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Obsesif kompulsif bozukluk tanılı 8-18 yaş arası çocuk ve ergenler ile kontrol grubunun periferik dolaşımdaki klaudin-5, klaudin-12, okludin, angulin-1 ve trisellülin düzeyleri karşılaştırılması ve incelenen biyokimyasal parametrelerin düzeyleri ile hastalığın belirti şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmamızda OKB tanısı olan çocuk ve ergenler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum klaudin-5, klaudin-12, trisellülin ve okludin düzeyleri kontrol grubuna göre OKB tanısı alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Angulin-1 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla OKB hastalarında klaudin-12, trisellülin, okludin ve angulin-1 düzeylerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Klaudin ailesinin KBB'nin temel bileşenleri olduğu ve ekspresyon ve/veya fonksiyonlarındaki değişikliklerin, çeşitli beyin hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Klaudinler sıkı bağlantılar boyunca kanallar oluşturarak iyonlara, daha büyük çözünen maddelere ve suya karşı hücre dışı geçirgenliği kontrol eder. Kapatma, klaudinlerin bir diğer temel işlevidir. Bu özellik, çeşitli endotel dokularının çeşitli bariyer fonksiyonlarının, kendi özel klaudinlerinin ekspresyonuna bağlı olduğunu öne süren, klaudin dağılımları üzerinde yürütülen birkaç çalışma tarafından desteklenmiştir. Klaudin ekspresyon paternleri, KBB, BVB, kan-testis bariyeri, retina bariyeri ve timik bariyer gibi çok çeşitli dokularda geçirgenlikteki farklılıklardan sorumlu olabilir. Klaudin-1 ve klaudin-5 için nakavt modellerinin ölümcül olduğu gösterildiğinden, klaudinlerin vasküler ve epitel bariyerlerinin korunmasındaki rolü şüphesiz çok önemlidir (Furuse vd., 2002; Nitta vd., 2003). Beyinde ve retinada, vasküler lümen, nöronal tabakalar ve parankim arasında bir bariyerin varlığı, düzenlenmiş bir mikro-çevreyi ve doğru nöronal fonksiyonu korur. Gerçektende, klaudin-5 endotelial sıkı bağlantılarda eksprese edilen baskın klaudindir ve farklı dokuların bariyer özelliklerinde çok önemli bir role sahiptir. Klaudin-5, KBB bariyerinde yer alan endotel

hücrelerinde bulunan diğer kladinlere göre ortalama 600 kat daha yüksek olarak görülmektedir (Ohtsuki VD., 2007). Kladinlerdeki düzensizliği ve yanlış lokalizasyonunun KBB'nin peptitlere, proteinlere ve bağışıklık hücrelerine geçirgenliğini arttırdığı ve AH, iskemik inme, MS ve şizofreni gibi hastalıklara yol açabildiği veya bunları şiddetlendirebildiği gösterilmiştir (Scalise vd., 2021). Kladin ailesinden 1,3,5,11,12,19 kan beyin bariyerinde rol alan anahtar proteinlerdendir (Reinhold & Rittner, 2016). Beyinde kladin-5 pozitif lökositlerin nöroinflammatizasyon sırasında tespit edilmesi, kladinlerin normal beyin fonksiyonlarında görev aldığı düşüncesini desteklemektedir (Paul vd., 2016). Kronik strese maruz bırakılan ratların nukleus akkumbenslerinde azalmış kladin-5 ekspresyonu saptanmış ve vasküler yapılarda yer alan sıkı bağlantılarda işlev kaybı tespit edildiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu işlev kaybı KBB'de geçirgenlik artışına neden olmuş ve bunun sonucunda da ratlarda depresyon benzeri davranışlar geliştiği saptanmıştır. Antidepresan kullanımının kladin-5 kaybını önlediğini ve BBB'de dayanıklılığı artırdığını bildirmişlerdir (Menard vd., 2017). Depresyon modeli oluşturulan ratlara elektrokonvulzif şok tedavisinin uygulandığı başka bir çalışmada tedavinin ardından depresif belirtilerin iyileştiği ve kladin-5 düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur (Azis vd., 2019).

İnsan çalışmalarına baktığımızda depresyon ve şizofreni tanılı hastaların değerlendirildiği bir çalışmada hipokampus gri cevherlerinde azalmış kladin-5 düzeyleri saptanmıştır (Greene vd., 2020). Usta ve ark. şizofreni tanısı olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha düşük serum kladin-5 düzeyi saptanmış olup bunun kladin-5 genindeki bozukluğa sekonder gelişebileceği ve beyinde yer alan kladin-5 düzeyinin kan düzeyi ile korelasyon gösterebileceği bildirilmiştir (Usta vd., 2021). Yine şizofreni hastalarında kladin-5 mRNA ekspresyonunun prefrontal kortekste belirgin olarak arttığı ve buna kladin-5 proteininde bir azalmanın eşlik ettiği gösterilmiştir (Nishiura vd., 2017). Eksiklik sendromu olan şizofreni hastalarında eksiklik sendromu olmayan şizofreni hastaları ve kontrol grubunun kıyaslandığı başka bir çalışmada kladin-5 ve e-cadherine karşı artmış IgA yanıtı saptamışlardır. Bağırsak bariyerine daha özgü olan e-cadherine ve KBB'ne daha özgü olan kladin-5'e karşı oluşan artmış IgA yanıtının KBB ve bağırsak bariyerinde yer alan TJ'lerde bozulmaya neden olduğu ve bunun da şizofreni oluşumunda etkili olabileceğini belirtmişlerdir (Maes vd., 2019).

OSB tanılı hasta ve kontrol grubunun postmortem serum kladin-5 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada OSB grubunda serum kladin-5 seviyeleri yüksek bulunmuş, bu artışın KBB'deki olası bozulmayı telafi etmek için ortaya çıkan bir mekanizma olabileceğini

öne sürülmüştür (Fiorentino vd., 2016a). Klaudin-5 geni 22q11.21 kromozomunda bulunmaktadır. Yaşam boyu nöropsikiyatrik bozuklukların gelişme riski 22q11 delesyonu olan hastalarda 30 kat artmıştır (Greene vd., 2019). Ayrıca, klaudin-5, klaudin-12 ve zonulin dahil olmak üzere sıkı bağlantı mRNA transkriptlerinin seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada, insan beyninin 7 bölgesi, KBB'de paraselüler bariyeri oluşturan sıkı bağlantı proteinleri için analiz edilmiştir. Daha da önemlisi, dört psikiyatrik hastalık grubunu karşılaştırılmış ve bunların başlangıç yaşı, hastalık süresi, psikoz prevalansı ve diğer psikiyatrik hastalıkla ilgili özellikler ile ilişkilerini değerlendirilmiştir. Anahtar sıkı bağlantı proteini klaudin-5 düzeylerinin, depresyon ve şizofreni teşhisi konan bireylerde insan beyninin hipokampusünde azaldığını gösterilmiştir. Klaudin-5, klaudin-12 ve ZO-1'in mRNA ve protein seviyeleri ise şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyonun başlangıç yaşı ve süresi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca şizofreni hastalarında anormal klaudin-5 ekspresyonu bulunmuştur (Greene vd., 2020). Yapılan bir çalışmada Klaudin-12 ve klaudin-2'nin bağırsak ve böbrekte kalsiyum homeostazını sürdürmek için gerekli olan tamamlayıcı gözenekleri oluşturmadaki önemli tamamlayıcı rollerini vurgulanmıştır (Beggs vd., 2021). Yine yapılan çalışmalarda klaudin-12 ekspresyonundaki değişikliklerin bazı kanser türlerinde kötü prognoz göstergesi olduğu ve metastatik yayılımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Rahman vd., 2021; Sun vd., 2018).

Işık ve ark. yayınladığı bir çalışma klaudin-5 düzeylerinin OKB tanılı çocuk ve ergenlerde kontrol grubuna kıyasla artmış olduğunu saptamışlardır (Işık vd., 2020). Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada erişkin OKB hastalarında ortalama serum klaudin-5 düzeyinin yaş, cinsiyet ve VKİ arasında anlamlı fark olmaksızın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (Kılıç vd., 2022). Yine bipolar bozukluğu olan hastalarla yapılan bir çalışmada serum klaudin-5 düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (Kılıç vd., 2020). Klaudin-5 ve DEHB ilişkisini çalışmada DEHB tanısı olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla artmış serum klaudin-5 düzeyleri saptanmıştır olup bu artışın KBB'de klaudin kaynaklı bozulmalara karşı oluşan kompensatuar bir mekanizma sonucunda olabileceğini bildirilmiştir (Aydoğan Avşar ve ark., 2021). Bu çalışmada komorbid durumlar kontrol edilmiş ancak KOKGB, DB, OKB, anksiyete bozuklukları ve MDB gibi zonulin düzeyini etkileyebilecek tanılar hasta grubu oluşturulurken dışlama kriterleri arasında yer almamıştır. Eşlik eden bu tanılar klaudin-5 düzeylerini etkileyerek DEHB ve klaudin-5 arasındaki olası direkt ilişkiyi incelerken güçlük yaratmış olabilir. Psikiyatrik bozuklar dışında klaudinlerin yanlış işleyişi inflamatuvar bağırsak hastalıkları

kolorektal, meme, pankreas ve prostat kanserleri ile da ilişkili bulunmuştur (Bhat ve ark., 2019).

Klaudin-5 değişikliklerinin, KBB vasküler geçirgenliğindeki değişiklikleri belirlemede çok önemli olduğu bilinmektedir. KBB'deki vasküler geçirgenlikteki değişikliklerle birlikte, enflamatuvar materyaller mikrogial hücre aktivasyonunu tetikleyecek ve oligodendrositlere ve miyelin kılıfına lokalize zararı teşvik edecek, sonuçta miyelinasyon ve nöral devre bütünlüğünü tehlikeye atacaktır (Patel ve Frey, 2015). Yukarıda belirtilen çalışmalar, klaudin-5'in moleküler seviyedeki değişiminin, KBB geçirgenliğindeki değişimlerin belirlenmesinde çok önemli olduğunu göstermiştir. Bu önceki çalışmalara dayanarak, çalışmamızda OKB hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanan serum klaudin-5 ve klaudin-12 düzeylerindeki artışın, artmış KBB geçirgenliğini ikincil bir kompanzasyon mekanizması olarak ortaya çıkmış olabileceği ve nöroinflamasyonun bir işareti olabileceği, bu artışın da OKB etyopatogenezinde rol alan mekanizmalardan biri olabileceğini düşünüyoruz. Daha önce yapılan OKB tanı hastalarla sağlıklı kontrollerin serum klaudin-5 ve zonulin düzeylerinin karşılaştırıldığı iki çalışmada da serum klaudin-5 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmuş olup çalışmamız bu verileri destekler niteliktedir. Bu iki çalışmada SSGİ ve antipsikotik kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bununla birlikte, antidepresan kullanımının klaudin-5 kaybını önlediğini ve BBB'de dayanıklılığı artırdığını; antipsikotik ilaçların serum klaudin-5 düzeylerini yükseltebildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Menard vd., 2017., Greene vd.,2018). Çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak hasta grubu oluşturulurken herhangi bir farmakolojik tedavi kullanan katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir. Böylelikle klaudin-5'in OKB ile ilişkisi direkt kontrol edilmiştir. Artmış klaudin-5 düzeylerinin OKB'deki hastalık sürecinin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunu tam olarak bulmak için boylamsal olarak tasarlanmış daha ayrıntılı ve daha kapsamlı çalışmalara büyük ölçüde ihtiyaç vardır.

Son yıllarda klaudin-5 arttırıcılar veya inhibitörler olarak birkaç molekül geliştirilmiştir. Bu klaudin-5 modülatörlerinin mevcudiyeti, KBB'de TJ'lerin düzenlenmesinde yer alan moleküler mekanizmaların derinleşen bir şekilde anlaşılmasıyla ilişkilidir (Hashimoto vd., 2021)

Sonuç olarak, klaudinlerin vasküler homeostaz ve hastalıkta önemli bir rolü olduğundan, klaudin ile ilişkili sinyal yollarının hedeflenmesi, yakın gelecekte geniş bir insan hastalıkları yelpazesinin tedavisi için yeni terapötik stratejiler sağlayabilir.

Trisellülin, TAMP ailesinde yer alan marvelD2 olarak da bilinen bir tTJ proteindir (Ikenouchi vd., 2005b). Trisellülin sadece tTJ'lerde değil bTJ'lerde de önemli rol oynamaktadır. Trisellülin, tTJ'lerde makromoleküllere karşı bir bariyer oluştururken, bTJ'lerde çözünebilen tüm molekülere karşı bariyer oluşumunda önemli rol almaktadır. Trisellülin ekspresyonunun durdurulmasıyla bariyer işlevinin bozulma gözlenmekte ve küçük moleküllerin geçişinin artı olmaktadır (Ikenouchi vd., 2005b). Ülseratif kolitte bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu kanıtlanmış olup bu hastalıkta trisellülin düzeylerinin azaldığı ve buna artmış IL-13 düzeylerinin aracılık ettiği saptanmıştır (Krug vd., 2018). Thürman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada annede gebelik sırasında yüksek saptanan IL-13 düzeylerinin çocukta ilerleyen yıllarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite başta olmak üzere davranışsal zorluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Thürmann vd., 2019). Başka bir çalışmada da Chron hastalığında trisellülin lokalizasyonunun düzenleyicilerinden olan angulin-1'in azaldığı ve bunun sonucunda bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu gösterilmiştir (J.-C. Hu vd., 2020). Ülseratif kolit hastalarıyla yapılan bir çalışmada düşük trisellülin düzeyleri bulunmuş ve tam remisyon sağlandığında bu düzeylerin tekrar normal aralığa geldiği saptanmıştır (J.-C. E. Hu vd., 2021). Şimdiye kadar tam olarak bilinmeyen ve önemli olan tTJ'lerin onarımı sırasında, bağırsak bariyerinin tam bir fonksiyonel restorasyondan geçtiğinin ve bozulmuş tTJ'ler mukozaya istenmeyen makromoleküllerin ve antiijenlerin alımı için ana bir bölge olabileceği bu bulgularla desteklenmiştir. Yapılan bir başka çalışmada jejunumuna cholera toksini enjekte edilen sıçanların bağırsak incelemelerinde trisellülin düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (Markov vd., 2019). İnsanlarda yapılan bir çalışmada trisellülin mutasyonları ile otozomal resesif sağırlıkla ilişkili olarak bildirilmiştir (Riazuddin vd., 2006). Literatürde psikiyatrik hastalıklarda trisellülin düzeylerinin incelendiği bir çalışma olup bu çalışmada bireylerin korteksinde trisellülin düzeyi artmış, bağırsaklarında ise azalmış trisellülin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. OSB tanılı bireylerin kortekslerindeki trisellülin düzeylerinin artışı bozulmuş KBB'ni kompanse edici bir mekanizma olarak düşünülmüştür. (Fiorentino vd., 2016a., Fiorentino vd., 2016c). Bildiğimiz kadarı ile bugüne kadar OKB olan bireylerde serum trisellülin düzeyini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmalar artmış intestinal geçirgenliğin ve nöroinflamasyonun beyin işlevini etkileyebileceğini ve psikiyatrik semptomlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Barber vd., 2019). Bağırsak mikrobiyatasındaki değişikliklerin OKB etiolojisine katkıda bulunduğu daha önce yapılan çalışmalarda öne sürülmüştür (Turna vd.,2016). Biz de OKB tanılı hastalarımızda trisellülin düzeylerindeki istatistiksel olarak anlamlı saptanan yüksekliğin BVB ve KBB bozulmasına

sekonder kompensatuar olarak artmış olabileceğini, bu mekanizmaların da OKB oluşumuna katkıda bulunabileceğini düşünüyoruz.

KBB'deki sıkı bağlantıları oluşturan temel proteinlerden bir diğeri okludindir. İnterendotelyal boşluğu yok ettiği öne sürülen okludin molekülü, KBB'nin çoğu patolojisinde tercih edilen bir belirteç olarak kullanılmaktadır (Willis vd., 2004; Yang vd., 2007).

Magistris ve arkadaşlarının OSB tanılı hastalarla yaptığı bir çalışmada bağırsak bariyerinde değişiklikler bildirilmiştir (Magistris vd., 2010). Maes ve arkadaşlarının şizofreni hastalarında yaptığı başka bir çalışmada da yüksek okludin düzeyleri bulunmuştur (Maes, 2019). Literatürde OKB patofizyolojine yönelik serum okludin düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Okludin mutanti veya nakavt hayvanların, morfolojik olarak bozulmamış TJ'lere sahip olmalarına rağmen, kronik enflamasyon ve kusurlu bir epitelyal bariyer sergilediği bulundu, bu da okludin'in, TJ düzeneğinden ziyade bariyer stabilitesini korumada kritik bir rol oynadığını göstermiştir (Balda vd., 2000; Chen vd., 1997). Okludin düzeylerinin hem intrauterin dönem hem de yetişkinlik döneminde mikrobiyotası olmayan farelerde düşük olarak saptandığı bir çalışmada bu durumun KBB'nin artan geçirgenliği ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir. Mikrobiyotası olmayan farelere normal floranın uygulanması veya bakteri metaboliti sodyum bütiratın oral tedavi amacı ile verilmesiyle okludin ekspresyonunda bir artış olmuştur. Beyin endotel hücreleri tarafından okludin ekspresyonunun bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklere duyarlı olduğu bu verilerle desteklenmiştir (Braniste vd., 2014). Yapılan bir çalışmada, ülseratif kolit modeli uygulanan fareler üzerinde hastalığın oluşumunda rolü olan mikro-RNA-452-5p'nin ekspresyonunun azalması ile inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8 ve TNF-alfa) azaldığı ve okludinin de aralarında bulunduğu bazı TJ proteinlerinin arttığı ve sonuç olarak hastalığın semptomlarının azaldığı gösterilmiştir (Deng VD., 2021). Yüksek yağlı diyetlerin ardından bağırsak bakterilerinin kolonizasyonunu etkilediğini ve bunun da okludin kodlayan genlerin ekspresyonunu azaltarak, bağırsak geçirgenliğini güçlü bir şekilde arttırdığı Cani ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada göstermişlerdir (Cani vd., 2008). AH kontrol grubuna kıyasla beyindeki okludin ekspresyonunda görevli nöronların sayısında belirgin artış saptanmıştır (Romanitan vd., 2007). OSB tanılı hastaların bağırsak bariyerindeki değişiklikler farklı çalışmalarda ortaya konulmuştur (de Magistris VD., 2010). 2022'de yayınlanan güncel bir çalışmada OSB'li çocuklarda serum okludin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış olup okludin seviyeleri düştükçe CARS skorlarının arttığı bulunmuştur (Nalbant vd., 2022). 2016 yılında yapılan bir çalışmada otizm tanılı hastaların %75'inde bağırsak bariyerini oluşturan TJ'lerde

değişiklik gösteren proteinlerden birinin okludin olduğu ve ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (Fiorentino vd., 2016b).

Okludin ile ilgili başka çalışmalara bakıldığında, MS'de aktif dönemin takibine yönelik biyobelirteçlerin belirlenmesini amaçlayan bir çalışmada, hastalığın aktif döneminde serum okludin ve zonulin düzeylerinin arttığı saptanmış ve bunların bulgular sızdıran bağırsak hipotezini desteklemiştir (Camara-Lemarroy vd., 2020). İnflamatuvar barsak hastalığı çalışmalarında ise okludin ekspresyonunun azaldığı ve bunun barsak geçirgenliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kucharzik vd., 2001; Zeissig vd., 2007).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada depresyon modeli oluşturulan farelere krosin-1 verilmesi ile depresif semptomların azaldığı ve okludin düzeylerinin arttığı böylelikle bozulan bağırsak bariyerinin onarıldığı bildirilmiştir (Xiao vd., 2020). 2020 yılında yapılan bir başka çalışmada erken yaşam stresi ve kronik stres modeli uygulanan farelerin bağırsaklarında Bacteroidetes ve Proteobacteria ve daha spesifik olarak Clostridium türlerinin arttığı, anksiyete benzeri davranış gösterdikleri ve rifaximin tedavisi sonrasında Clostridium türünün ve bağırsak geçirgenliğinin azaldığı, okludin ekspresyonunun ise arttığı gösterilmiştir (Kuti vd., 2020). Valproik asit verilerek otizm modeli oluştural ratlara n-3/n-6 poliansatüre yağ asitleri desteği verildikten sonra okludin düzeyinin arttığı ve ratlardaki otsitik davranışların azaldığı saptanmıştır (Wang vd., 2020). Yine fareler üzerinde yapılan bir çalışmada yağ açısından zengin gıdaların bağırsak bakteri kolonizasyonunu etkileyerek okludin kodlayan genleri azalttığı ve bağırsak geçirgenliğini artırdığı bildirilmiştir (Cani vd., 2008). Psikiyatrik bozuluklar ile okludin ilişkisini inceleyen çok az insan çalışması bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada eksiklik sendromu olan şizofreni hastalarında hem eksiklik sendromu olmayan hem de sağlıklı kontrollere kıyasla okludine karşı artmış IgM yanıtı tespit edilmiştir (Maes, 2019). Aynı ekibin yaptığı bir başka çalışmada şizofreni tanısı olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla okludine karşı oluşmuş daha yüksek IgA düzeyleri bulunmuştur (Maes vd., 2019). Artan bu Ig yanıtları neticesinde okludinlerin zarar gördüğü ve TJ'lerin yapısının bozulduğu böylelikle parasellüler bağırsak geçirgenliğinin arttığı belirtilmiştir. Fiorentino ve ark. yaptığı bir çalışmada OSB tanılı bireylerin korteksinde okludin düzeyleri açısından kontrol grubu ile arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada OSB tanılı bireylerin bağırsaklarında okludin ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. Yazarlar bu bulguları OSB'da bağırsak-beyin aksı hipotezini destekler nitelikte yorumlamışlardır (Fiorentino vd., 2016b).

Literatürde günümüze kadar OKB hastalarında okludin düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu yönüyle ilk olma özelliğine sahiptir. Çalışmamızda

OKB grubu ile kontrol grubu arasında serum okludin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Okludinin psikiyatrik bozukluklar ile olan ilişkisi henüz tam olarak bilinmemektedir. OSB ile okludin ilişkisini inceleyen bir çalışmada okludinin bağırsak bariyeri oluşumunda önemli bir rol aldığı ve düzeyinin azalmasının bağırsak geçirgenliğini artırdığı bunun da OSB oluşumuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. OKB tanılı hastalarımızda okludin düzeylerindeki istatistiksel olarak anlamlı saptadığımız yüksekliğin BVB ve KBB bozulmasına sekonder kompensatuar olarak artmış olabileceğini ve bu mekanizmaların da OKB oluşumuna katkıda bulunabileceğini düşünüyoruz.

Angulin-1, immüoglobulin benzeri hücre dışı alanlara ve bir trisellülin toplayıcı olarak işlev gören hücre içi bir alana sahip tek bir transmembran proteindir ve bir tTJ oluşturmak için üç hücrenin kesişiminde trisellülünü toplar (Higashi vd., 2012). Yapılan bir çalışmada angulin-1 nakavt farelerde bariyer fonksiyonunun azaldığı, ancak angulin-1 eksikliği olan farelerde beyin kan damarlarının ultra yapısında herhangi bir anormallik olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular, angulin-1'in KBB'nin boyut seçici geçirgenliğini düzenleyebileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, angulin-1'in KBB'nin bariyer işlevinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Küçük moleküllerin beyne sızması, yetişkin angulin-1 heterozigot nakavt farelerde gözlenmedi; bu nedenle angulin-1'in bir kopyası KBB geçirgenliğini korumak için yeterlidir. Bu bulgular, angulin-1'in KBB'nin boyut seçici geçirgenliğini düzenleyebileceğini göstermektedir (Sohet vd., 2015). Bu sonuçlar, angulin-1'in KBB'nin bariyer işlevinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Hem trisellülin hem de angulin-1'in transkript seviyeleri, periferik endotelial hücrelere kıyasla MSS endotel hücrelerinde artmıştır (Daneman vd., 2010; Iwamoto vd., 2014). Bununla birlikte, trisellülin birçok dokuda her yerde bulunur ve moleküllerin moleküler boyutunun geçirgenlikleri üzerindeki etkisi, trisellülinin bTJ'lerde veya tTJ'lerde lokalizasyonuna bağlıdır (Kamitani vd., 2015; Krug vd., 2009). Tam tersine, angulin-1, KBB'yi oluşturan vasküler endotelial hücrelerin tTJ'lerinde spesifik olarak eksprese edilir; bu nedenle angulin-1, MSS ilaç dağıtımında umut verici bir hedeftir (Daneman vd., 2010; Higashi vd., 2012).

Angulin-1 başlangıçta karaciğerde LSR olarak tanımlanmıştır (Yen vd., 1999). Angulin-1'in ekspresyonu ayrıca kolon, mesane, meme, pankreas, yumurtalık ve endometriyal kanserler ile ilişkilidir (García vd., 2007; Hiramatsu vd., 2018; Kyuno vd., 2020; Reaves vd., 2014; Shimada vd., 2016). Yakın zamanda Hiramatsu ve diğerleri, fare angulin-1 ile çapraz reaksiyona giren insan angulin-1'in (anti-hLSR mAb (#1-25)) hücre dışı bölgesine karşı fonksiyonel monoklonal antikor geliştirdi. Antikorum çok düşük yoğunluklu

lipoproteine (VLDL) bağımlı hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini ve antikorun uygulanmasının hLSR+ epitelyal yumurtalık kanseri fare ksenograft modellerinde tümör büyümesini inhibe ettiğini gösterdiler (Hiramatsu et al., 2018). Ayrıca anti-hLSR mAb'nin (#1-25) C57BL/6J farelerine uygulanmasının kan veya organlar üzerinde hiçbir olumsuz etkisi olmadığını da gösterdiler. Ancak bu antikorun KBB fonksiyonu üzerindeki etkisine dair bir bilgi bulunmamaktadır. Antikorlar da dahil olmak üzere ikinci nesil angulin bağlayıcıların beyne güvenli bir ilaç verme aracı olup olmayacağını belirlemek için daha fazla analize ihtiyaç vardır. Bildiğimiz kadarı ile bugüne kadar OKB olan bireylerde serum angulin-1 düzeyini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında serum angulin-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yapılan bir çalışmada bağırsak bariyerinin bütünlüğü kaybının değerlendirilmesi için zonulin, okludin ve diğer sıkı bağlantı proteinlerine karşı IgG ve IgA antikorlarının ölçümü önerilmekte ve sıkı bağlantılarda görev alan proteinlerin direk ölçümünün doğru sonucu yansıtmayabileceği belirtilmiştir (Vojdani vd., 2017).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi bakılan sıkı bağlantı proteinlerinin yalnızca serum düzeyi değil, moleküler yapılarının incelenmesi, bu moleküllere karşı oluşan antikor yanıtının da ileride yapılacak çalışmalarda tespit edilmesi bu parametrelerin düzeylerindeki değişikliğin etyopatogenezedekini rolünü daha geniş bir çerçevede açıklayacaktır.

OKB tanılı olgularda saptanan serum klaudin-5 düzeyi, ÇY-BOKÖ kompulsiyon alt puanı ile orta, ÇY-BOKÖ obsesyon alt puanı ve ÇY-BOKÖ toplam puanı ile zayıf negatif korelasyon ilişkisinin olduğu görülmüştür. ÇY-BOKÖ kompulsiyon alt puanının serum trisellülin düzeyi ile zayıf, serum okludin düzeyi ile orta düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisinin olduğu görülmüştür. ÇY-BOKÖ obsesyon alt puanının ise trisellülin ve okludin ile negatif yönde zayıf korelasyon ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan ÇADÖ-Y-Çocuk Formu sosyal fobi alt ölçek puanının klaudin-12 ile negatif yönde zayıf korelasyon ilişkisinin olduğu saptanmıştır. OKB tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunan serum klaudin-5, trisellülin ve okludin ile ÇY-BOKÖ toplam ve alt ölçek puanları arasında da istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunması, bakılan parametrelerin OKB hastalık şiddeti ile de bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu proteinlerin ekspresyonunun OKB şiddeti ile negatif korelasyon göstermesi bağırsak permabilitesinde çeşitli molekülerin geçiş süreçlerinin artışının neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konunun aydınlatılması için ileri düzey araştırmalara ihtiyaç olduğuda aşıkardır.

Korelasyon analizlerinde saptanan bir diğer bulgu ÇADÖ-Y-Ebeveyn Formu YAB alt ölçek puanının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik saptanmasıdır. Bu durumun OKB ile anksiyete semptomları arasındaki örtüşmesi nedeni ile ebeveynler tarafından anksiyete ve obsesyonun benzer algılanmasına veya hasta grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün fazla olmasının ve ebeveynlerde de kaygı belirtilerinin olası bulunmasının çocuklarının semptomlarını daha abartılı değerlendirilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

41 OKB tanısı olan hasta ve 41 kontrol ile yaptığımız çalışmanın klaudin-5, klaudin-12, trisellülin, okludin ve angulin-1 düzeylerinin OKB etyopatogenezine ve bozukluğun oluşum mekanizmasını anlamaya katkı sağlamakla birlikte bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle yaptığımız çalışmanın daha büyük örneklerle yapılması bu alana daha fazla katkı sağlayacaktır. Araştırdığımız hastaların yalnızca serum örneklerinde kan parametlerinin incelenmiş olması, kesitsel olarak planlanan bir çalışma olması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Kısıtlılıkları olmakla birlikte çalışmamızı güçlü kılan yönler de bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde OKB tanılı hastalarda klaudin-12, okludin, trisellülin ve angulin 1 düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Buna ek olarak çalışmamızda serum klaudin-5, klaudin-12, trisellülin, okludin ve angulin-1'in kan serum düzeyini etkileyeceğini düşündüğümüz için farmakolojik tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kontrol edilen kan parametlerinin düzeylerini etkileyebilecek yaş, cinsiyet ve VKİ gibi klinik değişkenlerde kontrol edilmiştir. Hasta grubumuzda komorbid durumları olan OKB olguları dışlanarak pür OKB tanısı olan olgular dahil edilmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda OKB tanısı olan hastalar ve kontroller serum klaudin-5, klaudin-12, trisellülin, okludin ve angulin 1 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Serum klaudin-5, klaudin-12, trisellülin ve okludin düzeyleri OKB grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Serum angulin-1 düzeyleri ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

Bu sonuçlar klaudin-5, klaudin-12, trisellülin ve okludinin OKB'de bir biyobelirteç olabileceğini, bağırsak bariyer geçirgenliğindeki bozulmalara işaret edebileceği, hastalık şiddeti ile bağlantılı olabileceğini ve OKB'nin etyopatogenezine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Literatürde OKB'de klaudin 12, trisellülin, okludin ve angulin-1 açısından

veri sağlayan ilk çalışma olup bu alanda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadış.

7. KAYNAKLAR

- Abbott, N. J., Patabendige, A. A. K., Dolman, D. E. M., Yusof, S. R., & Begley, D. J. (2010). Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 37(1), 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030>
- Abbott, N. J., Rönnbäck, L., & Hansson, E. (2006). Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 41–53. <https://doi.org/10.1038/nrn1824>
- Abramovitch, A., Mittelman, A., Henin, A., & Geller, D. (2012). Neuroimaging and neuropsychological findings in pediatric obsessive–compulsive disorder: a review and developmental considerations. *Neuropsychiatry*, 2(4), 313–329. <https://doi.org/10.2217/npv.12.40>
- Ait-Belgnaoui, A., Colom, A., Braniste, V., Ramalho, L., Marrot, A., Cartier, C., Houdeau, E., Theodorou, V., & Tompkins, T. (2014). Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(4), 510–520. <https://doi.org/10.1111/nmo.12295>
- Ait-Belgnaoui, A., Durand, H., Cartier, C., Chaumaz, G., Eutamene, H., Ferrier, L., Houdeau, E., Fioramonti, J., Bueno, L., & Theodorou, V. (2012). Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 37(11), 1885–1895. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.024>
- Akaltun, İ., Kara, S. S., & Kara, T. (2018). The relationship between *Toxoplasma gondii* IgG antibodies and generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a new approach. *Nordic Journal of Psychiatry*, 72(1), 57–62.
- Akay, A. P., Ercan, E. S. 2016. "Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar" (2. bs).
- 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. <https://doi.org/10.1159/000056210>
- Allam-Ndoul, B., Castonguay-Paradis, S., & Veilleux, A. (2020). Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6402.
- American Psychiatric Association. 2013. "American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*". *American Journal of Psychiatry*.
- American Psychiatric Association [APA], D.-I. A. (Ed.). 1994. "Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV APA, editor. Washington, DC: Fourth edition. 1994" (Fourth edition). Washington, DC.
- American Psychiatric Association Publishing (2022) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition text revision: DSM-5-TR.
- Apostolova, I., Block, S., Buchert, R., Osen, B., Conradi, M., Tabrizian, S., Gensichen, S., Schröder-Hartwig, K., Fricke, S., Rufer, M., Weiss, A., Hand, I., Clausen, M., & Obrocki, J. (2010). Effects of behavioral therapy or pharmacotherapy on brain glucose metabolism in subjects with obsessive–compulsive disorder as assessed by brain FDG PET. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 184(2), 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2010.08.012>
- Atmaca, M., Kilic, F., Koseoglu, F., & Ustundag, B. (2011). Neutrophils Are Decreased in Obsessive-Compulsive Disorder: Preliminary Investigation. *Psychiatry Investigation*, 8(4), 362.

- Aydoğan Avşar P, Işık Ü, Aktepe E, Kılıç F, Doğuç DK, Büyükbayram Hİ. "Serum zonulin and claudin-5 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder". *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2021;25(1):49–55.
- Aysev A.S. and Taner Y.I., 2007. t.y. "Aysev A.S. and Taner Y.I.,2007. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları. Golden Yayınları."
- Azis, I. A., Hashioka, S., Tsuchie, K., Miyaoka, T., Abdullah, R. A., Limoa, E., ... Inagaki, M. 2019. "Electroconvulsive shock restores the decreased coverage of brain blood vessels by astrocytic endfeet and ameliorates depressive-like behavior". *Journal of Affective Disorders*, 257, 331-339.
- Bailey, M. T., Dowd, S. E., Galley, J. D., Hufnagle, A. R., Allen, R. G., & Lyte, M. (2011). Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(3), 397–407. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.023>
- Balda, M. S., Flores-Maldonado, C., Cerejido, M., & Matter, K. (2000). Multiple domains of occludin are involved in the regulation of paracellular permeability. *Journal of Cellular Biochemistry*, 78(1), 85–96.
- Baldermann, J. C., Schüller, T., Huys, D., Becker, I., Timmermann, L., Jessen, F., Visser-Vandewalle, V., & Kuhn, J. (2016). Deep Brain Stimulation for Tourette-Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimulation*, 9(2), 296–304. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.11.005>
- Barber, Y., Toren, P., Achiron, A., Noy, S., Wolmer, L., Weizman, R., & Laor, N. (1996). T Cell Subsets in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychobiology*, 34(2), 63–66. <https://doi.org/10.1159/000119293>
- Barrett, P., Healy-Farrell, L., & March, J. S. (2004). Cognitive-Behavioral Family Treatment of Childhood Obsessive-Compulsive Disorder: A Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43(1), 46–62. <https://doi.org/10.1097/00004583-200401000-00014>
- Baxter, L. R. (1992). Caudate Glucose Metabolic Rate Changes With Both Drug and Behavior Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49(9), 681. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820090009002>
- Baxter, L. R., 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. *The American Journal of Psychiatry*, 145(12), 1560–1563. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.12.1560>
- Bazzoni, G., & Dejana, E. (2004). Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiological Reviews*, 84(3), 869–901.
- Bayraktar, E. 1997a. "Obsesif Kompulsif Bozukluk". *Psikiyatri Dünyası*, 1, 25-32.
- Bayraktar, E. 1997b. "Obsesif Kompulsif Bozukluk. *Psikiyatri Dünyası*", 25-32.
- Bechmann, I., Galea, I., & Perry, V. H. (2007). What is the blood-brain barrier (not)? *Trends in Immunology*, 28(1), 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.it.2006.11.007>
- Beggs, M. R., Young, K., Pan, W., O'Neill, D. D., Saurette, M., Plain, A., Rievaj, J., Doschak, M. R., Cordat, E., Dimke, H., & Alexander, R. T. (2021). Claudin-2 and claudin-12 form independent, complementary pores required to maintain calcium homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(48). <https://doi.org/10.1073/pnas.2111247118>
- Benkelfat, C. (1989). Clomipramine in Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 46(1), 23. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810010025004>
- Benkelfat, C. (1990). Local Cerebral Glucose Metabolic Rates in Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 47(9), 840. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810210048007>

- Benkelfat, C., Mefford, I. N., Masters, C. F., Nordahl, T. E., King, A. C., Cohen, R. M., & Murphy, D. L. (1991). Plasma catecholamines and their metabolites in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *37*(3), 321–331. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90067](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90067)
- Bercik, P., Park, A. J., Sinclair, D., Khoshdel, A., Lu, J., Huang, X., Deng, Y., Blennerhassett, P. A., Fahnestock, M., Moine, D., Berger, B., Huizinga, J. D., Kunze, W., McLean, P. G., Bergonzelli, G. E., Collins, S. M., & Verdu, E. F. (2011). The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterology & Motility*, *23*(12), 1132–1139. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x>
- Berndt, P., Winkler, L., Cording, J., Breitkreuz-Korff, O., Rex, A., Dithmer, S., Rausch, V., Blasig, R., Richter, M., Sporbert, A., Wolburg, H., Blasig, I. E., & Haseloff, R. F. (2019). Tight junction proteins at the blood–brain barrier: far more than claudin-5. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *76*(10), 1987–2002. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03030-7>
- Boedhoe, P. S. W., Schmaal, L., Abe, Y., Ameis, S. H., Arnold, P. D., Batistuzzo, M. C., Benedetti, F., Beucke, J. C., Bollettini, I., Bose, A., Brem, S., Calvo, A., Cheng, Y., Cho, K. I. K., Dallspezia, S., Denys, D., Fitzgerald, K. D., Fouche, J.-P., Giménez, M., ... Zhao, Q. (2017). Distinct Subcortical Volume Alterations in Pediatric and Adult OCD: A Worldwide Meta- and Mega-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, *174*(1), 60–69. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020201>
- Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Tóth, M., Korecka, A., Bakocevic, N., Ng, L. G., Kundu, P., Gulyás, B., Halldin, C., Hultenby, K., Nilsson, H., Hebert, H., Volpe, B. T., Diamond, B., & Pettersson, S. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science Translational Medicine*, *6*(263). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. v., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011a). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(38), 16050–16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. v., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011b). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(38), 16050–16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- Bridge, J. A., Iyengar, S., Salary, C. B., Barbe, R. P., Birmaher, B., Pincus, H. A., Ren, L., & Brent, D. A. (2007). Clinical Response and Risk for Reported Suicidal Ideation and Suicide Attempts in Pediatric Antidepressant Treatment. *JAMA*, *297*(15), 1683.
- Bayraktar, E. 1997a. "Obsesif Kompulsif Bozukluk". *Psikiyatri Dünyası*, *1*, 25-32.
- Bayraktar, E. 1997b. "Obsesif Kompulsif Bozukluk. *Psikiyatri Dünyası*", 25-32.
- Budak, S. 1997a. "Freud S (1926) Ketlemeler, semptomlar ve kaygı. *Psikopatoloji Üzerine* " (ss. 229-329). Ankara: Öteki Yayınları.
- Budak, S. 1997b. "*Freud S. Kişilik ve anal erotizm. Cinsellik Üzerine Üç Deneme* ". Öteki Yayınları.
- Budak, S. 1997c. "Freud S. Saplantı nevrozuna yatkınlık (Nevroz Seçimi Sorununa Bir Katkı)". İçinde *Psikopatoloji üzerine* (ss. 125-143). Ankara: Öteki Yayınları.
- Camara-Lemarroy, C. R., Silva, C., Greenfield, J., Liu, W.-Q., Metz, L. M., & Yong, V. W. (2020). Biomarkers of intestinal barrier function in multiple sclerosis are associated with disease activity. *Multiple Sclerosis Journal*, *26*(11), 1340–1350. <https://doi.org/10.1177/1352458519863133>

- Cameron, C. L. (2007). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, *14*(7), 696–704. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2007.01162.x>
- Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*, *57*(6), 1470–1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
- Chabane, N., Delorme, R., Millet, B., Mouren, M.-C., Leboyer, M., & Pauls, D. (2005a). Early-onset obsessive-compulsive disorder: a subgroup with a specific clinical and familial pattern? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *46*(8), 881–887. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00382.x>
- Chabane, N., Delorme, R., Millet, B., Mouren, M.-C., Leboyer, M., & Pauls, D. (2005b). Early-onset obsessive-compulsive disorder: a subgroup with a specific clinical and familial pattern? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *46*(8), 881–887. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00382.x>
- Chakrabarty, K., Bhattacharyya, S., Christopher, R., & Khanna, S. (2005). Glutamatergic Dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*, *30*(9), 1735–1740. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300733>
- Chamberlain, S. R., Menzies, L., Hampshire, A., Suckling, J., Fineberg, N. A., del Campo, N., Aitken, M., Craig, K., Owen, A. M., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2008). Orbitofrontal Dysfunction in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder and Their Unaffected Relatives. *Science*, *321*(5887), 421–422. <https://doi.org/10.1126/science.1154433>
- Chen, Y., Merzdorf, C., Paul, D. L., & Goodenough, D. A. (1997). COOH Terminus of Occludin Is Required for Tight Junction Barrier Function in Early Xenopus Embryos. *Journal of Cell Biology*, *138*(4), 891–899. <https://doi.org/10.1083/jcb.138.4.891>
- Chrousos, G. P. (1995). The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Immune-Mediated Inflammation. *New England Journal of Medicine*, *332*(20), 1351–1363. <https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322008>
- Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R. D., Shanahan, F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry*, *18*(6), 666–673. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.77>
- Cognitive assessment of obsessive-compulsive disorder. (1997a). *Behaviour Research and Therapy*, *35*(7), 667–681. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(97\)00017-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(97)00017-X)
- Cognitive assessment of obsessive-compulsive disorder. (1997b). *Behaviour Research and Therapy*, *35*(7), 667–681. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(97\)00017-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(97)00017-X)
- Çolak Sivri, R., Bilgiç, A., & Kılınç, İ. (2018). Cytokine, chemokine and BDNF levels in medication-free pediatric patients with obsessive–compulsive disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *27*(8), 977–984. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1099-3>
- Collins, S. M., Surette, M., & Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology*, *10*(11), 735–742. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2876>
- Cording, J., Berg, J., Käding, N., Bellmann, C., Tscheik, C., Westphal, J. K., Milatz, S., Günzel, D., Wolburg, H., Piontek, J., Huber, O., & Blasig, I. E. (2013). In tight junctions, claudins regulate the interactions between occludin, tricellulin and marvelD3, which, inversely, modulate claudin oligomerization. *Journal of Cell Science*, *126*(2), 554–564. <https://doi.org/10.1242/jcs.114306>
- Crumeyrolle-Arias, M., Jaglin, M., Bruneau, A., Vancassel, S., Cardona, A., Daugé, V., Naudon, L., & Rabot, S. (2014). Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and

- neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 42, 207–217. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.014>
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 701–712. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>
- Daneman, R., Zhou, L., Agalliu, D., Cahoy, J. D., Kaushal, A., & Barres, B. A. (2010). The Mouse Blood-Brain Barrier Transcriptome: A New Resource for Understanding the Development and Function of Brain Endothelial Cells. *PLoS ONE*, 5(10), e13741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013741>
- 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. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Dantzer, R., Wollman, E., Vitkovic, L., & Yirmiya, R. (1999). Cytokines and depression: fortuitous or causative association? *Molecular Psychiatry*, 4(4), 328–332. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000572>
- 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. *Psychological Medicine*, 35(2), 237–243. <https://doi.org/10.1017/s0033291704003253>
- De Magistris, L., Familiari, V., Pascotto, A., Sapone, A., Frolli, A., Iardino, P., Carteni, M., de Rosa, M., Francavilla, R., Riegler, G., Militerni, R., & Bravaccio, C. (2010). Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their First-degree Relatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 51(4), 418–424.
- Demirok, D., F. B. 2001. "Çocuk ve ergenlerde obsesif kompulsif bozukluk: Sosyodemografik ve klinik özellikler." *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* ". İçinde *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 8.1 (ss. 11-18).
- Deng, M., Hu, J., Tong, R., Guo, H., & Liu, Y. (2021). miR-452-5p regulates the responsiveness of intestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease through Mcl-1. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(2), 813. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10245>
- Denys, D., Zohar, J., & Westenberg, H. G. M. (2004). The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65 Suppl 14, 11–17.
- Desbonnet, L., Clarke, G., Traplin, A., O'Sullivan, O., Crispie, F., Moloney, R. D., Cotter, P. D., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.004>
- Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Kiely, B., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2010). Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, 170(4), 1179–1188.
- Diler, R. S., A. A. 1999. "Çocuk ve Ergenlerde Obsesif Kompulsif Bozukluklar ". Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi.
- Diler, R. S., & Avci, A. (2002). Sociodemographic and clinical characteristics of Turkish children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Croatian Medical Journal*, 43(3), 324–329.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2013). Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterology & Motility*, 25(9), 713–719.
- DJ Stein, M. S. (Ed.). 1997. "Freud A (1966) Obsessional neurosis: A summary of psychoanalytic views as presented at the congress. Essential Papers on Obsessive-Compulsive Disorder, DJ Stein, M Stone (Ed), New York, New York University Press, 1997, s.100-112. "

- Dörfel, M. J., & Huber, O. (2012). Modulation of Tight Junction Structure and Function by Kinases and Phosphatases Targeting Occludin. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2012/807356>
- 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. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 136B(1), 92–97. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30149>
- Do Rosario-Campos, M. C., Leckman, J. F., Mercadante, M. T., Shavitt, R. G., Prado, H. da S., Sada, P., Zamignani, D., & Miguel, E. C. (2001). Adults With Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1899–1903. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1899>
- Eichstedt, J. A., & Arnold, S. L. (2001). Childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a tic-related subtype of OCD? *Clinical Psychology Review*, 21(1), 137–157. [https://doi.org/10.1016/s0272-7358\(99\)00044-6](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(99)00044-6)
- Eisen, J. L., Mancebo, M. A., Pinto, A., Coles, M. E., Pagano, M. E., Stout, R., & Rasmussen, S. A. (n.d.). Impact of obsessive-compulsive disorder on quality of life. *Comprehensive Psychiatry*, 47(4), 270–275.
- Erol N, S. I. 1988. "Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi". 24.Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bilimsel Çalışma Kitabı. , 107-114.
- Fanning, A. S., Jameson, B. J., Jesaitis, L. A., & Anderson, J. M. (1998). The Tight Junction Protein ZO-1 Establishes a Link between the Transmembrane Protein Occludin and the Actin Cytoskeleton. *Journal of Biological Chemistry*, 273(45), 29745–29753. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.45.29745>
- Fanning, A. S., Little, B. P., Rahner, C., Utepbergenov, D., Walther, Z., & Anderson, J. M. (2007). The Unique-5 and -6 Motifs of ZO-1 Regulate Tight Junction Strand Localization and Scaffolding Properties. *Molecular Biology of the Cell*, 18(3), 721–731. <https://doi.org/10.1091/mbc.e06-08-0764>
- Farré, R., Fiorani, M., Abdu Rahiman, S., & Matteoli, G. (2020). Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. *Nutrients*, 12(4), 1185. <https://doi.org/10.3390/nu12041185>
- Figeé, M., Vink, M., de Geus, F., Vulink, N., Veltman, D. J., Westenberg, H., & Denys, D. (2011). Dysfunctional Reward Circuitry in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, 69(9), 867–874. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.003>
- Fiorentino, M., Sapone, A., Senger, S., Camhi, S. S., Kadzielski, S. M., Buie, T. M., Kelly, D. L., Cascella, N., & Fasano, A. (2016a). Blood – brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 1–17. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0110-z>
- Fiorentino, M., Sapone, A., Senger, S., Camhi, S. S., Kadzielski, S. M., Buie, T. M., Kelly, D. L., Cascella, N., & Fasano, A. (2016b). Blood–brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 7(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0110-z>
- Fiorentino, M., Sapone, A., Senger, S., Camhi, S. S., Kadzielski, S. M., Buie, T. M., Kelly, D. L., Cascella, N., & Fasano, A. (2016c). Blood–brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 7(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0110-z>
- Fireman, B., Koran, L. M., Leventhal, J. L., & Jacobson, A. (2001). The Prevalence of Clinically Recognized Obsessive-Compulsive Disorder in a Large Health Maintenance Organization. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1904–1910. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1904>

- 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. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 50*(9), 938-948.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.06.011>
- Flament, M. (n.d.). [Epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents]. *L'Encephale, 16 Spec No*, 311–316.
- 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. *Journal of Psychiatric Research, 37*(2), 127–133. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(02\)00087-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(02)00087-0)
- Furuse, M., Fujita, K., Hiiragi, T., Fujimoto, K., & Tsukita, S. (1998). Claudin-1 and -2: Novel Integral Membrane Proteins Localizing at Tight Junctions with No Sequence Similarity to Occludin. *Journal of Cell Biology, 141*(7), 1539–1550. <https://doi.org/10.1083/jcb.141.7.1539>
- Furuse, M., Hata, M., Furuse, K., Yoshida, Y., Haratake, A., Sugitani, Y., Noda, T., Kubo, A., & Tsukita, S. (2002). Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier. *Journal of Cell Biology, 156*(6), 1099–1111. <https://doi.org/10.1083/jcb.200110122>
- Furuse, M., Hirase, T., Itoh, M., Nagafuchi, A., Furuse, M., Hirase, T., Itoh, M., Nagafuchi, A., & Ymemura, S. (1993). *Occludin: A Novel Integral Membrane Protein Localising at Tight Junctions. 123*(6), 1777–1788.
- Furuse, M., Hirase, T., Itoh, M., Nagafuchi, A., Yonemura, S., Tsukita, S., & Tsukita, S. (1993). Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *Journal of Cell Biology, 123*(6), 1777–1788. <https://doi.org/10.1083/jcb.123.6.1777>
- Furuse, M., Izumi, Y., Oda, Y., Higashi, T., & Iwamoto, N. (2014). Molecular organization of tricellular tight junctions. *Tissue Barriers, 2*(3), e28960. <https://doi.org/10.4161/tisb.28960>
- Furuse, M., & Tsukita, S. (2006). Claudins in occluding junctions of humans and flies. *Trends in Cell Biology, 16*(4), 181–188. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2006.02.006>
- Fyer, A. J., Lipsitz, J. D., Mannuzza, S., Aronowitz, B., & Chapman, T. F. (2005). A direct interview family study of obsessive-compulsive disorder. I. *Psychological Medicine, 35*(11), 1611–1621. <https://doi.org/10.1017/S0033291705005441>
- García, J. M., Peña, C., García, V., Domínguez, G., Muñoz, C., Silva, J., Millán, I., Diaz, R., Lorenzo, Y., Rodriguez, R., & Bonilla, F. (2007). Prognostic Value of *LISCH7* mRNA in Plasma and Tumor of Colon Cancer Patients. *Clinical Cancer Research, 13*(21), 6351–6358. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0882>
- Geçtan, E. 2003. "*Psikodinamik psikiyatri ve normal dışı davranışlar*". Metis Yayınları.
- Geller, D. A. (2006). Obsessive-Compulsive and Spectrum Disorders in Children and Adolescents. *Psychiatric Clinics of North America, 29*(2), 353–370. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2006.02.012>
- Geller, D. A., Biederman, J., Stewart, S. E., Mullin, B., Martin, A., Spencer, T., & Faraone, S. v. (2003). Which SSRI? A Meta-Analysis of Pharmacotherapy Trials in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry, 160*(11), 1919–1928. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.1919>
- Geller, D., Biederman, J., Jones, J., Park, K., Schwartz, S., Shapiro, S., & Coffey, B. (1998). Is Juvenile Obsessive-Compulsive Disorder a Developmental Subtype of the Disorder? A Review of the Pediatric Literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 37*(4), 420–427. <https://doi.org/10.1097/00004583-199804000-00020>
- Geller, D., Biederman, J., Jones, J., Park, K., Schwartz, S., Shapiro, S., & Coffey, B. (1998a). Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 37*(4), 420–427. <https://doi.org/10.1097/00004583-199804000-00020>

- Geller, D., Biederman, J., Jones, J., Park, K., Schwartz, S., Shapiro, S., & Coffey, B. (1998b). Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37(4), 420–427. <https://doi.org/10.1097/00004583-199804000-00020>
- Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L., & Blumberg, R. S. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, 352(6285), 539–544. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
- Gentile, M. E., & King, I. L. (2018). Blood and guts: The intestinal vasculature during health and helminth infection. *PLoS Pathogens*, 14(7), e1007045. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007045>.
- Gormez, V., Kilincaslan, A., Ebesutani, C., Orenkul, 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 and human development*, 48(6), 922-933.
- Gökler, B. , Ü. F. , P. B. , Ç.-K. E. , A. D. ve T. Y. 2004. "Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. ". *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, , 11(3), 109-116.
- Grabe, H. J., Ruhrmann, S., Ettelt, S., Buhtz, F., Hochrein, A., Schulze-Rauschenbach, S., Meyer, K., Kraft, S., Reck, C., Pukrop, R., Freyberger, H. J., Klosterkötter, J., Falkai, P., John, U., Maier, W., & Wagner, M. (2006). Familiality of Obsessive-Compulsive Disorder in Nonclinical and Clinical Subjects. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1986–1992. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1986>
- Gray, S. M., & Bloch, M. H. (2012a). Systematic Review of Proinflammatory Cytokines in Obsessive-Compulsive Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 14(3), 220–228. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0272-0>
- Gray, S. M., & Bloch, M. H. (2012b). Systematic Review of Proinflammatory Cytokines in Obsessive-Compulsive Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 14(3), 220–228. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0272-0>
- Greene, C., Hanley, N., & Campbell, M. (2019). Claudin - 5 : gatekeeper of neurological function. *Fluids and Barriers of the CNS*, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12987-019-0123-z>
- Greene, C., Hanley, N., & Campbell, M. (2020). Blood-brain barrier associated tight junction disruption is a hallmark feature of major psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, 10(1), 373. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01054-3>
- Greene, C., Kealy, J., Humphries, M. M., Gong, Y., Hou, J., Hudson, N., Cassidy, L. M., Martiniano, R., Shashi, V., Hooper, S. R., Grant, G. A., Kenna, P. F., Norris, K., Callaghan, C. K., Islam, M. dN, O'Mara, S. M., Najda, Z., Campbell, S. G., Pachter, J. S., ... Campbell, M. (2018). Dose-dependent expression of claudin-5 is a modifying factor in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 23(11), 2156–2166.
- Grisham, J. R., Fullana, M. A., Mataix-Cols, D., Moffitt, T. E., Caspi, A., & Poulton, R. (2011). Risk factors prospectively associated with adult obsessive-compulsive symptom dimensions and obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 41(12), 2495–2506. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000894>
- Hanna, G. L. (1995a). Demographic and Clinical Features of Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/00004583-199501000-00009>
- Hanna, G. L. (1995b). Demographic and Clinical Features of Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/00004583-199501000-00009>

- Hanna, G. L., Himle, J. A., Curtis, G. C., & Gillespie, B. W. (2005). A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *134B*(1), 13–19. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30138>
- Hashimoto, Y., Campbell, M., Tachibana, K., Okada, Y., & Kondoh, M. (2021). Claudin-5: A Pharmacological Target to Modify the Permeability of the Blood–Brain Barrier. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *44*(10), b21-00408. <https://doi.org/10.1248/bpb.b21-00408>
- Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M. L., Forssberg, H., & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7), 3047–3052. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>
- Higashi, T., Tokuda, S., Kitajiri, S., Masuda, S., Nakamura, H., Oda, Y., & Furuse, M. (2012). Analysis of the angulin family consisting of LSR, ILDR1 and ILDR2: tricellulin recruitment, epithelial barrier function and implication in deafness pathogenesis. *Journal of Cell Science*. <https://doi.org/10.1242/jcs.116442>
- Hiramatsu, K., Serada, S., Enomoto, T., Takahashi, Y., Nakagawa, S., Nojima, S., Morimoto, A., Matsuzaki, S., Yokoyama, T., Takahashi, T., Fujimoto, M., Takemori, H., Ueda, Y., Yoshino, K., Morii, E., Kimura, T., & Naka, T. (2018). LSR Antibody Therapy Inhibits Ovarian Epithelial Tumor Growth by Inhibiting Lipid Uptake. *Cancer Research*, *78*(2), 516–527. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0910>
- Hirschtritt, M. E., Bloch, M. H., & Mathews, C. A. (2017). Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA*, *317*(13), 1358. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2200>
- Hollander, E., Stein, D. J., Saoud, J. B., DeCaria, C. M., Cooper, T. B., Trungold, S., Stanley, M., & Liebowitz, M. R. (1992). Effects of fenfluramine on plasma HVA in OCD. *Psychiatry Research*, *42*(2), 185–188. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(92\)90081-d](https://doi.org/10.1016/0165-1781(92)90081-d)
- Hu, J.-C., Bojarski, C., Branchi, F., Fromm, M., & Krug, S. (2020). Leptin Downregulates Angulin-1 in Active Crohn's Disease via STAT3. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(21), 7824. <https://doi.org/10.3390/ijms21217824>
- Hu, J.-C. E., Weiß, F., Bojarski, C., Branchi, F., Schulzke, J.-D., Fromm, M., & Krug, S. M. (2021). Expression of tricellular tight junction proteins and the paracellular macromolecule barrier are recovered in remission of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterology*, *21*(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01723-7>
- Ikenouchi, J., Furuse, M., Furuse, K., Sasaki, H., Tsukita, S., & Tsukita, S. (2005a). Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *Journal of Cell Biology*, *171*(6), 939–945. <https://doi.org/10.1083/jcb.200510043>
- Ikenouchi, J., Furuse, M., Furuse, K., Sasaki, H., Tsukita, S., & Tsukita, S. (2005b). Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *Journal of Cell Biology*, *171*(6), 939–945. <https://doi.org/10.1083/jcb.200510043>
- Işık, Ü., Aydoğan Avşar, P., Aktepe, E., Doğuç, D. K., Kılıç, F., & Büyükbayram, H. İ. (2020). Serum zonulin and claudin-5 levels in children with obsessive–compulsive disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*, *74*(5), 346–351. <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1715474>
- Işık U, Ş. Ş. 2007. "Obsesif Kompulsif Bozukluk.stanbul: Golden Print; 2007. p. 507–19. Psychiatry Clin Psychopharmacol. 2017;27:84-92." İçinde T. Y. Aysev A (Ed.), *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları* (ss. 507-519). Golden Yayınları.
- Iwamoto, N., Higashi, T., & Furuse, M. (2014). Localization of Angulin-1/LSR and Tricellulin at Tricellular Contacts of Brain and Retinal Endothelial Cells &in vivo&in vivo. *Cell Structure and Function*, *39*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1247/csf.13015> Işık U, Ş. Ş. 2007. "Obsesif Kompulsif Bozukluk.stanbul: Golden Print; 2007. p. 507–19. Psychiatry Clin Psychopharmacol. 2017;27:84-92." İçinde T. Y. Aysev A (Ed.), *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları* (ss. 507-519). Golden Yayınları.

- Jakubovski, E., Pittenger, C., Torres, A. R., Fontenelle, L. F., do Rosario, M. C., Ferrão, Y. A., de Mathis, M. A., Miguel, E. C., & Bloch, M. H. (2011). Dimensional correlates of poor insight in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(7), 1677–1681. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.05.012>
- Janowitz, D., Grabe, H. J., Ruhrmann, S., Ettelt, S., Buhtz, F., Hochrein, A., Schulze-Rauschenbach, S., Meyer, K., Kraft, S., Ferber, C., Pukrop, R., Freyberger, H. J., Klosterkötter, J., Falkai, P., John, U., Maier, W., & Wagner, M. (2009). Early onset of obsessive-compulsive disorder and associated comorbidity. *Depression and Anxiety*, 26(11), 1012–1017. <https://doi.org/10.1002/da.20597>
- Jiang, S., Khan, M. I., Lu, Y., Werstiuk, E. S., & Rathbone, M. P. (2005). Acceleration of blood-brain barrier formation after transplantation of enteric glia into spinal cords of rats. *Experimental Brain Research*, 162(1), 56–62. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-2119-3>
- Juckel, G., Siebers, F., Kienast, T., & Mavrogiorgou, P. (2014). Early Recognition of Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 202(12), 889–891. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000220>
- Jung, T. D., Jung, P. S., Raveendran, L., Farbod, Y., Dvorkin-Gheva, A., Sakic, B., Surette, M. G., & Szechtman, H. (2018). Changes in gut microbiota during development of compulsive checking and locomotor sensitization induced by chronic treatment with the dopamine agonist quinpirole. *Behavioural Pharmacology*, 29(2 and 3), 211–224.
- Kalra, S. K., & Swedo, S. E. (2009a). Children with obsessive-compulsive disorder: are they just “little adults”? *Journal of Clinical Investigation*, 119(4), 737–746. <https://doi.org/10.1172/JCI37563>
- Kalra, S. K., & Swedo, S. E. (2009b). Children with obsessive-compulsive disorder: are they just “little adults”? *Journal of Clinical Investigation*, 119(4), 737–746. <https://doi.org/10.1172/JCI37563>
- Kamada, N., & Núñez, G. (2014). Regulation of the Immune System by the Resident Intestinal Bacteria. *Gastroenterology*, 146(6), 1477–1488. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.060>
- Kamada, N., Seo, S.-U., Chen, G. Y., & Núñez, G. (2013). Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 13(5), 321–335. <https://doi.org/10.1038/nri3430>
- Kamitani, T., Sakaguchi, H., Tamura, A., Miyashita, T., Yamazaki, Y., Tokumasu, R., Inamoto, R., Matsubara, A., Mori, N., Hisa, Y., & Tsukita, S. (2015). Deletion of Tricellulin Causes Progressive Hearing Loss Associated with Degeneration of Cochlear Hair Cells. *Scientific Reports*, 5(1), 18402. <https://doi.org/10.1038/srep18402>
- Kantak, P. A., Bobrow, D. N., & Nyby, J. G. (2014). Obsessive–compulsive-like behaviors in house mice are attenuated by a probiotic (*Lactobacillus rhamnosus* GG). *Behavioural Pharmacology*, 25(1), 71–79. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000013>
- Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry Eleventh Edition*.t.y.
- Kaplan HI, S. BJ. 1998. "Synopsis of Psychiatry" (8th bs). Baltimore, Williams and Wilkins.
- Karno, M. (1988). The Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder in Five US Communities. *Archives of General Psychiatry*, 45(12), 1094. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800360042006>
- Keaney, J., & Campbell, M. (2015). The dynamic blood-brain barrier. *The FEBS Journal*, 282(21), 4067–4079. <https://doi.org/10.1111/febs.13412>
- Kılıç, F., Işık, Ü., Demirdaş, A., Doğuç, D. K., & Bozkurt, M. (2020). Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 266, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.117>

- Kılıç, F., Işık, Ü., & Kumbul Doğuç, D. (2022). Serum Claudin-5, but not Zonulin, May Be Associated with Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatria Danubina*, 34(2), 273–278. <https://doi.org/10.24869/psyd.2022.273>
- Kim, C. H., Cheon, K. A., Koo, M.-S., Ryu, Y. H., Lee, J. D., Chang, J. W., & Lee, H. S. (2007). Dopamine transporter density in the basal ganglia in obsessive-compulsive disorder, measured with [123I]IPT SPECT before and after treatment with serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychobiology*, 55(3–4), 156–162. <https://doi.org/10.1159/000106474>
- Kim, C.-H., Koo, M.-S., Cheon, K.-A., Ryu, Y.-H., Lee, J.-D., & Lee, H.-S. (2003). Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [123I]IPT SPET in obsessive-compulsive disorder. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30(12), 1637–1643. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1245-7>
- Kisely, S., Hall, K., Siskind, D., Frater, J., Olson, S., & Crompton, D. (2014). Deep brain stimulation for obsessive–compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(16), 3533–3542. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000981>
- Klein M (1940) *Mourning and its relation to manic depressive states. Love, Guilt and Reperation and Other Works 1921-1945*. t.y. London.
- Kolada, J. L., Bland, R. C., & Newman, S. C. (1994). Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 376, 24–35.
- Krebs, G., & Heyman, I. (2015). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*, 100(5), 495–499. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306934>
- Krug, S. M., Amasheh, S., Richter, J. F., Milatz, S., Gu, D., Westphal, J. K., Huber, O., Schulzke, D., Fromm, M., & Universita, F. (2009). *Tricellulin Forms a Barrier to Macromolecules in Tricellular Tight Junctions without Affecting Ion Permeability*. 20, 3713–3724. <https://doi.org/10.1091/mbc.E09>
- Krug, S. M., Amasheh, S., Richter, J. F., Milatz, S., Günzel, D., Westphal, J. K., Huber, O., Schulzke, J. D., & Fromm, M. (2009a). Tricellulin Forms a Barrier to Macromolecules in Tricellular Tight Junctions without Affecting Ion Permeability. *Molecular Biology of the Cell*, 20(16), 3713–3724. <https://doi.org/10.1091/mbc.e09-01-0080>
- Krug, S. M., Amasheh, S., Richter, J. F., Milatz, S., Günzel, D., Westphal, J. K., Huber, O., Schulzke, J. D., & Fromm, M. (2009b). Tricellulin Forms a Barrier to Macromolecules in Tricellular Tight Junctions without Affecting Ion Permeability. *Molecular Biology of the Cell*, 20(16), 3713–3724. <https://doi.org/10.1091/mbc.e09-01-0080>
- Krug, S. M., Bojarski, C., Fromm, A., Lee, I. M., Dames, P., Richter, J. F., Turner, J. R., Fromm, M., & Schulzke, J.-D. (2018). Tricellulin is regulated via interleukin-13-receptor $\alpha 2$, affects macromolecule uptake, and is decreased in ulcerative colitis. *Mucosal Immunology*, 11(2), 345–356. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.52>
- Kucharzik, T., Walsh, S. v., Chen, J., Parkos, C. A., & Nusrat, A. (2001). Neutrophil Transmigration in Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Differential Expression of Epithelial Intercellular Junction Proteins. *The American Journal of Pathology*, 159(6), 2001–2009. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63051-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63051-9)
- Kuti, D., Winkler, Z., Horváth, K., Juhász, B., Paholcsek, M., Stágel, A., ... Kovács, K. J. 2020. "Gastrointestinal (non-systemic) antibiotic rifaximin differentially affects chronic stress-induced changes in colon microbiome and gut permeability without effect on behavior". *Brain, Behavior, and Immunity*, 84, 218-228.
- Kyuno, T., Kyuno, D., Kohno, T., Konno, T., Kikuchi, S., Arimoto, C., Yamaguchi, H., Imamura, M., Kimura, Y., Kondoh, M., Takemasa, I., & Kojima, T. (2020). Tricellular tight junction protein LSR/angulin-1 contributes to the epithelial barrier and malignancy in human

- pancreatic cancer cell line. *Histochemistry and Cell Biology*, 153(1), 5–16.
<https://doi.org/10.1007/s00418-019-01821-4>
- Kyuno, T., Kyuno, D., Kohno, T., Konno, T., Kikuchi, S., Arimoto, C., ... Kojima, T. 2020. "Tricellular tight junction protein LSR/angulin-1 contributes to the epithelial barrier and malignancy in human pancreatic cancer cell line". *Histochemistry and Cell Biology*, 153(1), 5-16.
- Lamothe, H., Baleyte, J.-M., Smith, P., Pelissolo, A., & Mallet, L. (2018). Individualized Immunological Data for Precise Classification of OCD Patients. *Brain Sciences*, 8(8), 149.
<https://doi.org/10.3390/brainsci8080149>
- Leonard, H. L., Freeman, J., Garcia, A., Garvey, M., Snider, L., & Swedo, S. E. (2001). Obsessive-Compulsive Disorder and Related Conditions. *Pediatric Annals*, 30(3), 154–160.
<https://doi.org/10.3928/0090-4481-20010301-09>
- 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. *The American Journal of Psychiatry*, 149(9), 1244–1251.
<https://doi.org/10.1176/ajp.149.9.1244>
- Leonard HL, L. M. S. S. R. D. G. E. R. JL. (1992). Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive- compulsive children. *American Journal of Psychiatry*, 149(9), 1244–1251. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.9.1244>
- Liddelow, S. A. (2011). Fluids and barriers of the CNS: a historical viewpoint. *Fluids and Barriers of the CNS*, 8(1), 2. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-8-2>
- Lissemore, J. I., Sookman, D., Gravel, P., Berney, A., Barsoum, A., Diksic, M., Nordahl, T. E., Pinard, G., Sibon, I., Cottraux, J., Leyton, M., & Benkelfat, C. (2018). Brain serotonin synthesis capacity in obsessive-compulsive disorder: effects of cognitive behavioral therapy and sertraline. *Translational Psychiatry*, 8(1), 82. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0128-4>
- Lyte, M. (2011). Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *BioEssays*, 33(8), 574–581. <https://doi.org/10.1002/bies.201100024>
- Macerollo, A., & Martino, D. (2013). Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)*, 3. <https://doi.org/10.7916/D8ZC81M1>
- Maes, M. (2019). *Upregulation of the Intestinal Paracellular Pathway with Breakdown of Tight and Adherens Junctions in Deficit Schizophrenia. II.*
- Maes, M., Ringel, K., Kubera, M., Anderson, G., Morris, G., Galecki, P., & Geffard, M. (2013). In myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, increased autoimmune activity against 5-HT is associated with immuno-inflammatory pathways and bacterial translocation. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.03.029>
- Maes, M., Sirivichayakul, S., Kanchanatawan, B., & Vodjani, A. (2019). Upregulation of the Intestinal Paracellular Pathway with Breakdown of Tight and Adherens Junctions in Deficit Schizophrenia. *Molecular Neurobiology*, 56(10), 7056–7073. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1578-2>
- Maes, M., Twisk, F. N. M., Kubera, M., Ringel, K., Leunis, J.-C., & Geffard, M. (2012). Increased IgA responses to the LPS of commensal bacteria is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity in chronic fatigue syndrome. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 909–917.
- Magistris, L. De, Familiari, A. V., Pascotto, A., Sapone, A. A., Frolli, A., Iardino, P., Carteni, M., Rosa, M. De, Francavilla, R., Riegler, A. G., Militerni, R., & Bravaccio, C. (2010). *Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their First-degree Relatives.* 51(4), 418–424. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181dcc4a5>
- Maj M, S. N. O. A. Z. J. (2002). *Obsesive Compulsive Disorder. 2nd ed.* .

- Mancebo, M. C., Garcia, A. M., Pinto, A., Freeman, J. B., Przeworski, A., Stout, R., Kane, J. S., Eisen, J. L., & Rasmussen, S. A. (2008a). Juvenile-onset OCD: clinical features in children, adolescents and adults. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *118*(2), 149–159. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01224.x>
- Mancebo, M. C., Garcia, A. M., Pinto, A., Freeman, J. B., Przeworski, A., Stout, R., Kane, J. S., Eisen, J. L., & Rasmussen, S. A. (2008b). Juvenile-onset OCD: clinical features in children, adolescents and adults. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *118*(2), 149–159. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01224.x>
- Marazziti, D., Mucci, F., & Fontenelle, L. F. (2018). Immune system and obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *93*, 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.04.013>
- Markov, A. G., Vishnevskaya, O. N., Okorokova, L. S., Fedorova, A. A., Kruglova, N. M., Rybalchenko, O. v, Aschenbach, J. R., & Amasheh, S. (2019). Cholera toxin perturbs the paracellular barrier in the small intestinal epithelium of rats by affecting claudin-2 and tricellulin. *Pflugers Archiv : European Journal of Physiology*, *471*(9), 1183–1189. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02294-z>
- Masi, G., Millepiedi, S., Mucci, M., Bertini, N., Milantoni, L., & Arcangeli, F. (2005). A Naturalistic Study of Referred Children and Adolescents With Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *44*(7), 673–681. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000161648.82775.ee>
- Masi, G., Millepiedi, S., Perugi, G., Pfanner, C., Berlofffa, S., Pari, C., & Mucci, M. (2009). Pharmacotherapy in Paediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *CNS Drugs*, *23*(3), 241–252. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923030-00005>
- Masi, G., Millepiedi, S., Perugi, G., Pfanner, C., Berlofffa, S., Pari, C., Mucci, M., & Akiskal, H. S. (2010). A Naturalistic Exploratory Study of the Impact of Demographic, Phenotypic and Comorbid Features in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychopathology*, *43*(2), 69–78. <https://doi.org/10.1159/000274175>
- Masi, G., Pfanner, C., & Brovedani, P. (2013). Antipsychotic augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in resistant tic-related obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: A naturalistic comparative study. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(8), 1007–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.04.003>
- Masuda, S., Oda, Y., Sasaki, H., Ikenouchi, J., Higashi, T., Akashi, M., Nishi, E., & Furuse, M. (2011). LSR defines cell corners for tricellular tight junction formation in epithelial cells. *Journal of Cell Science*, *124*(4), 548–555. <https://doi.org/10.1242/jcs.072058>
- Mathews, C. A., Badner, J. A., Andresen, J. M., Sheppard, B., Himle, J. A., Grant, J. E., Williams, K. A., Chavira, D. A., Azzam, A., Schwartz, M., Reus, V. I., Kim, S. W., Cook, E. H., & Hanna, G. L. (2012). Genome-Wide Linkage Analysis of Obsessive-Compulsive Disorder Implicates Chromosome 1p36. *Biological Psychiatry*, *72*(8), 629–636. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.03.037>
- Mathews, C. A., Nievergelt, C. M., Azzam, A., Garrido, H., Chavira, D. A., Wessel, J., Bagnarello, M., Reus, V. I., & Schork, N. J. (2007). Heritability and clinical features of multigenerational families with obsessive-compulsive disorder and hoarding. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *144B*(2), 174–182. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30370>
- Mccann, S. M., Lyson, K., Karanth, S., Gimeno, M., Belova, N., Kamat, A., & Rettori, V. (1995). Mechanism of Action of Cytokines to Induce the Pattern of Pituitary Hormone Secretion in Infection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *771*(1 Stress), 386–395. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44697.x>
- McDougle, C. J., Epperson, C. N., Pelton, G. H., Wasylink, S., & Price, L. H. (2000). A Double-blind, Placebo-Controlled Study of Risperidone Addition in Serotonin Reuptake Inhibitor–

- Refractory Obsessive-compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57(8), 794. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.8.794>
- 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 Research*, 877(1), 23–30.
- Memik NÇ, et al. 2015. "The relationship between pediatric obsessive compulsive disorder and *Toxoplasma gondii* ". *J Obsessive Compuls Relat Disord*, 7(24).
- Menard, C., Pfau, M. L., Hodes, G. E., Kana, V., Wang, V. X., Bouchard, S., ... Russo, S. J. 2017. "Social stress induces neurovascular pathology promoting depression". *Nature Neuroscience*, 20(12), 1752-1760.
- Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J., & Bullmore, E. T. (2008a). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(3), 525–549. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.09.005>
- Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J., & Bullmore, E. T. (2008b). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(3), 525–549. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.09.005>
- Morgan, X. C., Tickle, T. L., Sokol, H., Gevers, D., Devaney, K. L., Ward, D. v, Reyes, J. A., Shah, S. A., LeLeiko, N., Snapper, S. B., Bousvaros, A., Korzenik, J., Sands, B. E., Xavier, R. J., & Huttenhower, C. (2012). Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biology*, 13(9), R79. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-r79>
- Murphy, D. L., Pato, M. T., & Pigott, T. A. (1990). Obsessive-compulsive disorder: treatment with serotonin-selective uptake inhibitors, azapirones, and other agents. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10(3 Suppl), 91S-100S.
- Musselman, D. L., Lawson, D. H., Gumnick, J. F., Manatunga, A. K., Penna, S., Goodkin, R. S., Greiner, K., Nemeroff, C. B., & Miller, A. H. (2001). Paroxetine for the Prevention of Depression Induced by High-Dose Interferon Alfa. *New England Journal of Medicine*, 344(13), 961–966. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103293441303>
- Najjar, S., Pearlman, D. M., Alper, K., Najjar, A., & Devinsky, O. (2013). Neuroinflammation and psychiatric illness. *Journal of Neuroinflammation*, 10(1), 816. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-43>
- Nakao, T., Nakagawa, A., Nakatani, E., Nabeyama, M., Sanematsu, H., Yoshiura, T., Togao, O., Tomita, M., Masuda, Y., Yoshioka, K., Kuroki, T., & Kanba, S. (2009). Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *Journal of Psychiatric Research*, 43(8), 784–791. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.10.013>
- Nakatani, E., Krebs, G., Micali, N., Turner, C., Heyman, I., & Mataix-Cols, D. (2011). Children with very early onset obsessive-compulsive disorder: clinical features and treatment outcome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(12), 1261–1268. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02434.x>
- Nalbant, K., Erden, S., Yazar, A., & Kılınc, İ. (2022). Investigation of the Relation between Epithelial Barrier Function and Autism Symptom Severity in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Molecular Neuroscience*, 72(4), 741–747. <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01954-z>
- Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M., Bienvenu, O. J., Liang, K.-Y., LaBuda, M., Walkup, J., Grados, M., & Hoehn-Saric, R. (2000). A Family Study of Obsessive-compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57(4), 358. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.4.358>

- Neufeld, K.-A. M., Kang, N., Bienenstock, J., & Foster, J. A. (2011). Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Communicative & Integrative Biology*, 4(4), 492–494. <https://doi.org/10.4161/cib.4.4.15702>
- Neufeld, K. M., Kang, N., Bienenstock, J., & Foster, J. A. (2011). Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology and Motility : The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 23(3), 255–264, e119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x>
- Nishiura, K., Ichikawa-Tomikawa, N., Sugimoto, K., Kunii, Y., Kashiwagi, K., Tanaka, M., Yokoyama, Y., Hino, M., Sugino, T., Yabe, H., Takahashi, H., Kakita, A., Imura, T., & Chiba, H. (2017). PKA activation and endothelial claudin-5 breakdown in the schizophrenic prefrontal cortex. *Oncotarget*, 8(55), 93382–93391. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21850>
- Nishiura, K., Ichikawa-Tomikawa, N., Sugimoto, K., Kunii, Y., Kashiwagi, K., Tanaka, M., ... Chiba, H. 2017. "PKA activation and endothelial claudin-5 breakdown in the schizophrenic prefrontal cortex". *Oncotarget*, 8(55), 93382-93391.
- Patel, J. P., Frey, B. N. 2015. "Disruption in the Blood-Brain Barrier: The Missing Link between Brain and Body Inflammation in Bipolar Disorder?". *Neural Plasticity*, 2015, 1-12.
- Pişgin, İ., Ö. DŞ. 2010. "Çocuklukta erişkinliğe obsesif kompulsif bozuklukta hatalı değerlendirme ve inanç alanları". *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2, 117-131.
- Rachman, S. 1998. "'A cognitive theory of obsessions.'" *Behavior and Cognitive Therapy Today*." (ss. 209-222). Pergamon.
- Rahman, A., Kobayashi, M., Sugimoto, K., Endo, Y., Kojima, M., Furukawa, S., ... Chiba, H. 2021. "Reduced Claudin-12 Expression Predicts Poor Prognosis in Cervical Cancer". *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3774.
- Reaves, D. K., Fagan-Solis, K. D., Dunphy, K., Oliver, S. D., Scott, D. W., Fleming, J. M. 2014. "The Role of Lipolysis Stimulated Lipoprotein Receptor in Breast Cancer and Directing Breast Cancer Cell Behavior". *PLoS ONE*, 9(3), e91747.
- Nitta, T., Hata, M., Gotoh, S., Seo, Y., Sasaki, H., Hashimoto, N., Furuse, M., & Tsukita, S. (2003). Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *Journal of Cell Biology*, 161(3), 653–660. <https://doi.org/10.1083/jcb.200302070>
- Odağ, C. t.y. "Nevrozlar" (s. 54). İzmir: Psikanaliz ve Psikoterapi Vakfı Yayınları .
- Ohtsuki, S., Yamaguchi, H., Katsukura, Y., Asashima, T., & Terasaki, T. (2007). mRNA expression levels of tight junction protein genes in mouse brain capillary endothelial cells highly purified by magnetic cell sorting. *Journal of Neurochemistry*, 0(0), 071106220454002-??? <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05008.x>
- Okasha, A., Saad, A., Khalil, A. H., el Dawla, A. S., & Yehia, N. (1994). Phenomenology of obsessive-compulsive disorder: A transcultural study. *Comprehensive Psychiatry*, 35(3), 191–197. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(94\)90191-0](https://doi.org/10.1016/0010-440X(94)90191-0)
- Özerdem, A. 1998. "Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Psikoz Üzerine Bir Gözden Geçirme". *J Clin Psy.*, 98-102.
- Öztürk, MO. 1994. "*Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*" (8th bs). Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Öztürk, O. 2004. "*Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*" (10. bs). Ankara: Nobel Tıp Kitapevi.
- Öztürk O. 2015. "*Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015;788.*" (13th bs). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Paolinelli, R., Corada, M., Orsenigo, F., & Dejana, E. (2011). The molecular basis of the blood brain barrier differentiation and maintenance. Is it still a mystery? *Pharmacological Research*, 63(3), 165–171. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.11.012>
- Paul, D., Baena, V., Ge, S., Jiang, X., Jellison, E. R., Kiprono, T., Agalliu, D., & Pachter, J. S. (2016). Appearance of claudin-5 + leukocytes in the central nervous system during

- neuroinflammation : a novel role for endothelial-derived extracellular vesicles. *Journal of Neuroinflammation*, 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0755-8>
- Pauls, D. L., Abramovitch, A., Rauch, S. L., & Geller, D. A. (2014). Obsessive–compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(6), 410–424. <https://doi.org/10.1038/nrn3746>
- Pauls DL, A. J. G. W. R. S. L. J. (1995). A family study of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152(1), 76–84. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.1.76>
- Patel, J. P., Frey, B. N. 2015. "Disruption in the Blood-Brain Barrier: The Missing Link between Brain and Body Inflammation in Bipolar Disorder?". *Neural Plasticity*, 2015, 1-12.
- Pişgin, İ. , Ö. DŞ. 2010. "Çocukluktan erişkinliğe obsesif kompulsif bozuklukta hatalı değerlendirme ve inanç alanları". *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* , 2, 117-131.
- Rachman, S. 1998. "“A cognitive theory of obsessions.” Behavior and Cognitive Therapy Today." (ss. 209-222). Pergamon.
- Rahman, A., Kobayashi, M., Sugimoto, K., Endo, Y., Kojima, M., Furukawa, S., ... Chiba, H. 2021. "Reduced Claudin-12 Expression Predicts Poor Prognosis in Cervical Cancer". *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3774.
- Reaves, D. K., Fagan-Solis, K. D., Dunphy, K., Oliver, S. D., Scott, D. W., Fleming, J. M. 2014. "The Role of Lipolysis Stimulated Lipoprotein Receptor in Breast Cancer and Directing Breast Cancer Cell Behavior". *PLoS ONE*, 9(3), e91747.
- Qin, L., Wu, X., Block, M. L., Liu, Y., Breese, G. R., Hong, J.-S., Knapp, D. J., & Crews, F. T. (2007). Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*, 55(5), 453–462. <https://doi.org/10.1002/glia.20467>
- Quagliariello, A., del Chierico, F., Russo, A., Reddel, S., Conte, G., Lopetuso, L. R., Ianiro, G., Dallapiccola, B., Cardona, F., Gasbarrini, A., & Putignani, L. (2018). Gut Microbiota Profiling and Gut–Brain Crosstalk in Children Affected by Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00675>
- Rachman, S. (1993). Obsessions, responsibility and guilt. *Behaviour Research and Therapy*, 31(2), 149–154. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(93\)90066-4](https://doi.org/10.1016/0005-7967(93)90066-4)
- Rachman, S., & de Silva, P. (1978). Abnormal and normal obsessions. *Behaviour Research and Therapy*, 16(4), 233–248.
- Rachman, S. 1998. "“A cognitive theory of obsessions.” Behavior and Cognitive Therapy Today." (ss. 209-222). Pergamon.
- Rahman, A., Kobayashi, M., Sugimoto, K., Endo, Y., Kojima, M., Furukawa, S., ... Chiba, H. 2021. "Reduced Claudin-12 Expression Predicts Poor Prognosis in Cervical Cancer". *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3774.
- Rahman, A., Kobayashi, M., Sugimoto, K., Endo, Y., Kojima, M., Furukawa, S., Watanabe, T., Soeda, S., Hashimoto, Y., Fujimori, K., & Chiba, H. (2021). Reduced Claudin-12 Expression Predicts Poor Prognosis in Cervical Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3774. <https://doi.org/10.3390/ijms22073774>
- Rao, N. P., Venkatasubramanian, G., Ravi, V., Kalmady, S., Cherian, A., & YC, J. R. (2015a). Plasma cytokine abnormalities in drug-naïve, comorbidity-free obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 229(3), 949–952. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.009>
- Rao, N. P., Venkatasubramanian, G., Ravi, V., Kalmady, S., Cherian, A., & YC, J. R. (2015b). Plasma cytokine abnormalities in drug-naïve, comorbidity-free obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 229(3), 949–952. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.009>

- Rasmussen, S. A., & Eisen, J. L. (1992). The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 53 Suppl, 4–10.
- Reaves, D. K., Fagan-Solis, K. D., Dunphy, K., Oliver, S. D., Scott, D. W., & Fleming, J. M. (2014). The Role of Lipolysis Stimulated Lipoprotein Receptor in Breast Cancer and Directing Breast Cancer Cell Behavior. *PLoS ONE*, 9(3), e91747.
- Reinhold, A. K., & Rittner, H. L. (2016). Barrier function in the peripheral and central nervous system — a review. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 1. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1920-8>
- Riazuddin, S., Ahmed, Z. M., Fanning, A. S., Lagziel, A., Kitajiri, S., Ramzan, K., Khan, S. N., Chattaraj, P., Friedman, P. L., Anderson, J. M., Belyantseva, I. A., Forge, A., Riazuddin, S., & Friedman, T. B. (2006). Tricellulin Is a Tight-Junction Protein Necessary for Hearing. *The American Journal of Human Genetics*, 79(6), 1040–1051. <https://doi.org/10.1086/510022>
- Riddle, M. A., Scahill, L., King, R., Hardin, M. T., Towbin, K. E., Ort, S. I., Leckman, J. F., & Cohen, D. J. (1990). Obsessive Compulsive Disorder in Children and Adolescents: Phenomenology and Family History. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 29(5), 766–772. <https://doi.org/10.1097/00004583-199009000-00015>
- Rodríguez, N., Morer, A., González-Navarro, E. A., Serra-Pages, C., Boloc, D., Torres, T., García-Cerro, S., Mas, S., Gassó, P., & Lázaro, L. (2017). Inflammatory dysregulation of monocytes in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 261. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1042-z>
- Rogers, G. B., Keating, D. J., Young, R. L., Wong, M.-L., Licinio, J., & Wesselingh, S. (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 738–748. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.50>
- Romanitan, M. O., Popescu, B. O., Winblad, B., Bajenaru, O. A., & Bogdanovic, N. (2007). Occludin is overexpressed in Alzheimer’s disease and vascular dementia. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 11(3), 569–579. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00047.x>
- Salkovskis, P. M. (1985). Obsessional-compulsive problems: A cognitive-behavioural analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 23(5), 571–583. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(85\)90105-6](https://doi.org/10.1016/0005-7967(85)90105-6)
- Salkovskis, P. M., & Harrison, J. (1984). Abnormal and normal obsessions—A replication. *Behaviour Research and Therapy*, 22(5), 549–552. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(84\)90057-3](https://doi.org/10.1016/0005-7967(84)90057-3)
- Sadock BJ, S. V. R. P. 2017. "Kaplan and Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry." (10.th). Lippincott Williams & Wilkins.
- Salkovskis PM. 1996. "Cognitive-behavioral approaches to the understanding of obsessional problems." (1996): 103-133. ". İçinde *Current controversies in the anxiety disorders* (ss. 103-133).
- Salkovskis PM, W. HM. 1985. "Cognitive therapy of obsessive-compulsive disorder: Treating treatment failures". *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 243-255.
- Salzman, L., & Thaler, F. H. (1981). Obsessive-compulsive disorders: a review of the literature. *The American Journal of Psychiatry*, 138(3), 286–296. <https://doi.org/10.1176/ajp.138.3.286>
- Sánchez-Meca, J., Rosa-Alcázar, A. I., Iniesta-Sepúlveda, M., & Rosa-Alcázar, Á. (2014). Differential efficacy of cognitive-behavioral therapy and pharmacological treatments for pediatric obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, 28(1), 31–44. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2013.10.007>
- Savignac, H. M., Kiely, B., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). *Bifidobacteria* exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(11), 1615–1627. <https://doi.org/10.1111/nmo.12427>
- Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional Neuroimaging And The Neuroanatomy Of Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 23(3), 563–586. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70181-7](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70181-7)

- Scalise, A. A., Kakogiannos, N., Zanardi, F., Iannelli, F., & Giannotta, M. (2021). The blood–brain and gut–vascular barriers: from the perspective of claudins. *Tissue Barriers*, 9(3). <https://doi.org/10.1080/21688370.2021.1926190>
- Scheepers, I. M., Cryan, J. F., Bastiaanssen, T. F. S., Rea, K., Clarke, G., Jaspan, H. B., Harvey, B. H., Hemmings, S. M. J., Santana, L., Sluis, R., Malan-Müller, S., & Wolmarans, D. W. (2020). Natural compulsive-like behaviour in the deer mouse (*Peromyscus maniculatus bairdii*) is associated with altered gut microbiota composition. *European Journal of Neuroscience*, 51(6), 1419–1427. <https://doi.org/10.1111/ejn.14610>
- Selles, R. R., Storch, E. A., & Lewin, A. B. (2014). Variations in Symptom Prevalence and Clinical Correlates in Younger Versus Older Youth with Obsessive–Compulsive Disorder. *Child Psychiatry & Human Development*, 45(6), 666–674. <https://doi.org/10.1007/s10578-014-0435-9>
- Serlin, Y., Shelef, I., Knyazer, B., & Friedman, A. (2015). Anatomy and physiology of the blood–brain barrier. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 38, 2–6. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.01.002>
- Severance, E. G., Gressitt, K. L., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Khushalani, S., Leweke, F. M., Dickerson, F. B., & Yolken, R. H. (2013). Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 148(1–3), 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.018>
- Shanahan, N. A., Velez, L. P., Masten, V. L., & Dulawa, S. C. (2011). Essential Role for Orbitofrontal Serotonin 1B Receptors in Obsessive-Compulsive Disorder-Like Behavior and Serotonin Reuptake Inhibitor Response in Mice. *Biological Psychiatry*, 70(11), 1039–1048. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.032>
- Shimada, H., Satohisa, S., Kohno, T., Takahashi, S., Hatakeyama, T., Konno, T., Tsujiwaki, M., Saito, T., & Kojima, T. (2016). The roles of tricellular tight junction protein lipolysis-stimulated lipoprotein receptor in malignancy of human endometrial cancer cells. *Oncotarget*, 7(19), 27735–27752. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8408>
- Shin, L. M., & Liberzon, I. (2010). The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 169–191. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.83>
- Shugart, Y. Y., Samuels, J., Willour, V. L., Grados, M. A., Greenberg, B. D., Knowles, J. A., McCracken, J. T., Rauch, S. L., Murphy, D. L., Wang, Y., Pinto, A., Fyer, A. J., Piacentini, J., Pauls, D. L., Cullen, B., Page, J., Rasmussen, S. A., Bienvenu, O. J., Hoehn-Saric, R., ... Nestadt, G. (2006). Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Molecular Psychiatry*, 11(8), 763–770.
- Sohet, F., Lin, C., Munji, R. N., Lee, S. Y., Ruderisch, N., Soung, A., ... Daneman, R. 2015. "LSR/angulin-1 is a tricellular tight junction protein involved in blood–brain barrier formation". *Journal of Cell Biology*, 208(6), 703-711.
- Stanley M, T. S. 1995. "Current status of pharmacological and behavioral treatment of obsessive-compulsive disorder ". *Behav Ther* , 26, 163-186.
- Sungur, M. 2006. "OKB'nin Anlaşılması ve Tedavisinde Bilişsel Davranışçı Yaklaşımlar". İçinde N. Dilbaz (Ed.), *Anksiyete Bozukluklarında Son Gelişmeler*. Ankara,: Pozitif Matbaacılık.
- Sun, L., Feng, L., Cui, J. 2018. "Increased expression of claudin-12 promotes the metastatic phenotype of human bronchial epithelial cells and is associated with poor prognosis in lung squamous cell carcinoma". *Experimental and Therapeutic Medicine*.
- Şimşek, Ş., Yüksel, T., Çim, A., & Kaya, S. (2016). Serum Cytokine Profiles of Children with Obsessive-Compulsive Disorder Shows the Evidence of Autoimmunity. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(8), pyw027. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw027>
- Sinopoli, V. M., Erdman, L., Burton, C. L., Park, L. S., Dupuis, A., Shan, J., Goodale, T., Shaheen, S. -M., Crosbie, J., Schachar, R. J., & Arnold, P. D. (2019). Serotonin system genes

- and obsessive-compulsive trait dimensions in a population-based, pediatric sample: a genetic association study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 60(12), 1289–1299. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13079>
- Skinner, L. C., Freeman, J., Garcia, A., Benito, K., Sapyta, J., & Franklin, M. (2016). Characteristics of Young Children with Obsessive–Compulsive Disorder: Baseline Features from the POTS Jr. Sample. *Child Psychiatry & Human Development*, 47(1), 83–93. <https://doi.org/10.1007/s10578-015-0546-y>
- Sobin, C., Blundell, M. L., & Karayiorgou, M. (2000). Phenotypic differences in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 41(5), 373–379. <https://doi.org/10.1053/comp.2000.9009>
- Sohet, F., Lin, C., Munji, R. N., Lee, S. Y., Ruderisch, N., Soung, A., Arnold, T. D., Derugin, N., Vexler, Z. S., Yen, F. T., & Daneman, R. (2015). LSR/angulin-1 is a tricellular tight junction protein involved in blood–brain barrier formation. *Journal of Cell Biology*, 208(6), 703–711. <https://doi.org/10.1083/jcb.201410131>
- Sørensen, C. B., Kirkeby, L., & Thomsen, P. H. (2004). Quality of life with OCD. A self-reported survey among members of the Danish OCD association. *Nordic Journal of Psychiatry*, 58(3), 231–236. <https://doi.org/10.1080/08039480410006287>
- Spadoni, I., Zagato, E., Bertocchi, A., Paolinelli, R., Hot, E., di Sabatino, A., Caprioli, F., Bottiglieri, L., Oldani, A., Viale, G., Penna, G., Dejana, E., & Rescigno, M. (2015). A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science*, 350(6262), 830–834. <https://doi.org/10.1126/science.aad0135>
- Stewart, S. E., Geller, D. A., Jenike, M., Pauls, D., Shaw, D., Mullin, B., & Faraone, S. v. (2004). Long-term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis and qualitative review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(1), 4–13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00302.x>
- Storch, E. A., de Nadai, A. S., Jacob, M. L., Lewin, A. B., Muroff, J., Eisen, J., Abramowitz, J. S., Geller, D. A., & Murphy, T. K. (2014). Phenomenology and correlates of insight in pediatric obsessive–compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 55(3), 613–620. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.09.014>
- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.-N., Kubo, C., & Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *The Journal of Physiology*, 558(1), 263–275. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>
- Sullivan, R. M., Talangbayan, H., Einat, H., & Szechtman, H. (1998). Effects of quinpirole on central dopamine systems in sensitized and non-sensitized rats. *Neuroscience*, 83(3), 781–789. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00412-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00412-0)
- Sun, L., Feng, L., & Cui, J. (2018). Increased expression of claudin-12 promotes the metastatic phenotype of human bronchial epithelial cells and is associated with poor prognosis in lung squamous cell carcinoma. *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6964>
- Swedo, S. E. (1989a). Cerebral Glucose Metabolism in Childhood-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 46(6), 518. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810060038007>
- Swedo, S. E. (1989b). Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. *Archives of General Psychiatry*, 46(4), 335. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810040041007>
- Swedo, S. E. (1992). Cerebrospinal Fluid Neurochemistry in Children and Adolescents With Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49(1), 29. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820010029004>
- Swedo, S. E., Leonard, H. L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A. J., Perlmutter, S., Dow, S., Zamkoff, J., Dubbert, B. K., & Lougee, L. (1998). Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric

- Disorders Associated With Streptococcal Infections: Clinical Description of the First 50 Cases. *American Journal of Psychiatry*, 155(2), 264–271.
<https://doi.org/10.1176/ajp.155.2.264>
- Swedo, S. E., Leonard, H. L., & Rapoport, J. L. (1992). Childhood-onset obsessive compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 15(4), 767–775.
- Szechtman, H., Eckert, M. J., Tse, W. S., Boersma, J. T., Bonura, C. A., McClelland, J. Z., Culver, K. E., & Eilam, D. (2001). Compulsive checking behavior of quinpirole-sensitized rats as an animal model of Obsessive-Compulsive Disorder(OCD): form and control. *BMC Neuroscience*, 2, 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-2-4>
- Szechtman, H., Sulis, W., & Eilam, D. (1998). Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: A potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behavioral Neuroscience*, 112(6), 1475–1485.
- Taner, H. , S. B. 2019. "Obsesif Kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi. ". İçinde İşeri E (Ed.), *Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar*. (1th., ss. 6-13). Türkiye Klinikleri.
- Tuncer, S. t.y. "Fenichel O (1945) Nevrozların Psikoanalitik Teorisi" (ss. 246-284). İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası.
- Tükel R, D. MM. 2017. "Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar. ". İçinde *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları* (s. 246). TPD yayıncılık.
- Türkbay T, D. A. E. H. S. T. 2000. "Obsesif kompulsif bozukluğun belirti dağılımının ve komorbiditesinin çocuk ve ergenler ile erişkinler arasında karşılaştırılması. ". İçinde *Klinik Psikiyatri Dergisi* (C. 3, ss. 86-91).
- Tanidir, C., Adaletli, H., Gunes, H., Kilicoglu, A. G., Mutlu, C., Bahali, M. K., Aytemiz, T., & Uneri, O. S. (2015). Impact of Gender, Age at Onset, and Lifetime Tic Disorders on the Clinical Presentation and Comorbidity Pattern of Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25(5), 425–431.
<https://doi.org/10.1089/cap.2014.0120>
- Taylor, S. (2011a). Early versus late onset obsessive–compulsive disorder: Evidence for distinct subtypes. *Clinical Psychology Review*, 31(7), 1083–1100.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.06.007>
- Taylor, S. (2011b). Etiology of obsessions and compulsions: A meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clinical Psychology Review*, 31(8), 1361–1372.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.09.008>
- Taylor, S. (2011c). Etiology of obsessions and compulsions: A meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clinical Psychology Review*, 31(8), 1361–1372.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.09.008>
- Thayer, J. F., & Sternberg, E. M. (2009). Neural concomitants of immunity—Focus on the vagus nerve. *NeuroImage*, 47(3), 908–910. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.058>
- Thomsen, P. H. (1991). Obsessive-Compulsive Symptoms in Children and Adolescents. *Psychopathology*, 24(1), 12–18. <https://doi.org/10.1159/000284691>
- Thomsen, P. H. (2004). Risperidone Augmentation in the Treatment of Severe Adolescent OCD in SSRI-refractory Cases: A Case-series. *Annals of Clinical Psychiatry*, 16(4), 201–207.
<https://doi.org/10.1080/10401230490522016>
- 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 Psychiatrica Scandinavica*, 87(6), 456–462. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1993.tb03404.x>
- Thorén, P., Asberg, M., Bertilsson, L., Mellström, B., Sjöqvist, F., & Träskman, L. (1980). Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Archives of General Psychiatry*, 37(11), 1289–1294.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1980.01780240087010>

- Thürmann, L., Herberth, G., Rolle-Kampczyk, U., Röder, S., Borte, M., von Bergen, M., Lehmann, I., & Trump, S. (2019). Elevated Gestational IL-13 During Fetal Development Is Associated With Hyperactivity and Inattention in Eight-Year-Old Children. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01658>
- Toros F, T. S. A. A. 2002. "Çocuk ve ergenlerde Tourette Bozukluğu: Sosyodemografik, klinik özellikler ve eştanılar ". *urk Psikiyatri Derg* , 13, 187-195.
- Towbin KE, R. M. 2002. "*Obsessive-compulsive disorder.child and Adolescent Psychiatry* ". (M. Lewis, Ed.). Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins.
- Tsukita, S., Furuse, M., & Itoh, M. (2001a). Multifunctional strands in tight junctions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2(4), 285–293. <https://doi.org/10.1038/35067088>
- Tsukita, S., Furuse, M., & Itoh, M. (2001b). Multifunctional strands in tight junctions. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 2(4), 285–293.
- Tuncer, S. t.y. "Fenichel O (1945) Nevrozların Psikoanalitik Teorisi" (ss. 246-284). İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası.
- Turna, J., Grosman Kaplan, K., Anglin, R., Patterson, B., Soreni, N., Bercik, P., Surette, M. G., & van Ameringen, M. (2020). The gut microbiome and inflammation in obsessive-compulsive disorder patients compared to age- and sex-matched controls: a pilot study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 142(4), 337–347. <https://doi.org/10.1111/acps.13175> Tükel R, D. MM. 2017. "Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar. ". İçinde *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları* (s. 246). TPD yayıncılık.
- Türkbay T, D. A. E. H. S. T. 2000. "Obsesif kompulsif bozukluğun belirti dağılımının ve komorbiditesinin çocuk ve ergenler ile erişkinler arasında karşılaştırılması. ". İçinde *Klinik Psikiyatri Dergisi* (C. 3, ss. 86-91).
- Usta, A., Kılıç, F., Demirdaş, A., Işık, Ü., Doğuç, D. K., Bozkurt, M. 2021. "Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with schizophrenia". *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(4), 767-773.
- Vallières, L., & Rivest, S. (1999). Interleukin-6 Is a Needed Proinflammatory Cytokine in the Prolonged Neural Activity and Transcriptional Activation of Corticotropin-Releasing Factor during Endotoxemia1. *Endocrinology*, 140(9), 3890–3903. <https://doi.org/10.1210/endo.140.9.6983>
- Van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T., & Boomsma, D. I. (2005). Twin Studies on Obsessive–Compulsive Disorder: A Review. *Twin Research and Human Genetics*, 8(5), 450–458. <https://doi.org/10.1375/183242705774310060>
- Van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T., & Boomsma, D. I. (2007). Genetic and environmental influences on obsessive-compulsive symptoms in adults: a population-based twin-family study. *Psychological Medicine*, 37(11), 1635–1644. <https://doi.org/10.1017/S0033291707000980>
- Veale, D., Miles, S., Smallcombe, N., Ghezai, H., Goldacre, B., & Hodsoll, J. (2014). Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 14(1), 317. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0317-5>
- Visser, H. A., van Minnen, A., van Megen, H., Eikelenboom, M., Hoogendoorn, A. W., Kaarsemaker, M., Balkom, A. J., & van Oppen, P. (2014). The Relationship Between Adverse Childhood Experiences and Symptom Severity, Chronicity, and Comorbidity in Patients With Obsessive–Compulsive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(10), 1034–1039.
- Vorbodt, A. W., & Dobrogowska, D. H. (2003). Molecular anatomy of intercellular junctions in brain endothelial and epithelial barriers: electron microscopist's view. *Brain Research Reviews*, 42(3), 221–242.

- Vojdani, A., Vojdani, E., Kharrazian, D. 2017. "Fluctuation of zonulin levels in blood vs stability of antibodies". *World Journal of Gastroenterology*, 23(31), 5669.
- World Health Organ. (Ed.). 2021. "*WHO. International statistical classification of diseases and related health problems* " (11th revision.).
- Xiao, Q., Shu, R., Wu, C., Tong, Y., Xiong, Z., Zhou, J., ... Fu, Z. 2020. "Crocic-I alleviates the depression-like behaviors probably via modulating "microbiota-gut-brain" axis in mice exposed to chronic restraint stress". *Journal of Affective Disorders*, 276, 476-486.
- Whiteside, S. P., Port, J. D., & Abramowitz, J. S. (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 132(1), 69–79. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.07.001>
- Willis, C. L., Nolan, C. C., Reith, S. N., Lister, T., Prior, M. J. W., Guerin, C. J., Mavroudis, G., & Ray, D. E. (2004). *Focal Astrocyte Loss Is Followed by Microvascular Damage , With Subsequent Repair of the Blood-Brain Barrier in the Apparent Absence of Direct Astrocytic Contact*. 337(March 2003), 325–337. <https://doi.org/10.1002/glia.10333>
- Wolburg, H., & Lippoldt, A. (2002a). Tight junctions of the blood-brain barrier. *Vascular Pharmacology*, 38(6), 323–337.
- Wolburg, H., & Lippoldt, A. (2002b). Tight junctions of the blood-brain barrier: development, composition and regulation. *Vascular Pharmacology*, 38(6), 323–337. [https://doi.org/10.1016/s1537-1891\(02\)00200-8](https://doi.org/10.1016/s1537-1891(02)00200-8)
- Wolburg, H., Noell, S., Mack, A., Wolburg-Buchholz, K., & Fallier-Becker, P. (2009a). Brain endothelial cells and the glio-vascular complex. *Cell and Tissue Research*, 335(1), 75–96. <https://doi.org/10.1007/s00441-008-0658-9>
- Wolburg, H., Noell, S., Mack, A., Wolburg-Buchholz, K., & Fallier-Becker, P. (2009b). Brain endothelial cells and the glio-vascular complex. *Cell and Tissue Research*, 335(1), 75–96.
- Vojdani, A., Vojdani, E., Kharrazian, D. 2017. "Fluctuation of zonulin levels in blood vs stability of antibodies". *World Journal of Gastroenterology*, 23(31), 5669.
- Waite P, W. T. 2009. "*Obsessive compulsive disorder: Cognitive behaviour therapy with children and young people*". Routledge.
- Wang, M., Guo, J., Zhao, Y.-Q., Wang, J.-P. 2020. "IL-21 mediates microRNA-423-5p /claudin-5 signal pathway and intestinal barrier function in inflammatory bowel disease". *Aging*, 12(16), 16099-16110.
- Xiao, Q., Shu, R., Wu, C., Tong, Y., Xiong, Z., Zhou, J., ... Fu, Z. 2020. "Crocic-I alleviates the depression-like behaviors probably via modulating "microbiota-gut-brain" axis in mice exposed to chronic restraint stress". *Journal of Affective Disorders*, 276, 476-486.
- Yang, Y., Estrada, E. Y., Thompson, J. F., Liu, W., & Rosenberg, G. A. (2007). *Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat*. 697–709. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600375>
- Yen, F. T., Masson, M., Clossais-Besnard, N., André, P., Grosset, J.-M., Bougueleret, L., ... Bihain, B. E. 1999. "Molecular Cloning of a Lipolysis-stimulated Remnant Receptor Expressed in the Liver". *Journal of Biological Chemistry*, 274(19), 13390-13398.
- 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". *Comprehensive Psychiatry*, 47(1), 48-53.
- Zeissig, S., Burgel, N., Gunzel, D., Richter, J., Mankertz, J., Wahnschaffe, U., Kroesen, A. J., Zeitz, M., Fromm, M., & Schulzke, J.-D. (2007). Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*, 56(1), 61–72. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.094375>
- Zitterl, W., Aigner, M., Stompe, T., Zitterl-Eglseer, K., Gutierrez-Lobos, K., Wenzel, T., Zettinig, G., Hornik, K., Pirker, W., & Thau, K. (2008). Changes in Thalamus-Hypothalamus

Serotonin Transporter Availability during Clomipramine Administration in Patients with Obsessive–Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33(13), 3126–3134.
<https://doi.org/10.1038/npp.2008.35>

Zohar, A. H. 1999. "The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents.". *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 8(3), 445-460.

