

Araştırma / Original article**Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında triptofanhidroksilaz gen polimorfizmi**Sevda KORKMAZ,¹ Ebru ÖNALAN,² Hüseyin YÜCE,³ Murad ATMACA¹**ÖZ**

Giriş: Triptofanhidroksilaz 1 (TPH1) A218C gen polimorfizminin obsesif kompulsif bozukluk (OKB) etiyolojisindeki etkisi konusunda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda TPH1 A218C gen polimorfizminin OKB etiyolojisindeki rolünü araştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Çalışmaya, kliniğimize başvuran, çalışma ölçütlerine uyan, 60 OKB hastası alındı. Hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 60 sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Tedavinin başlangıcında katılımcılara, DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği, Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BCOS) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği uygulandı. Hastalar tedavi öyküleri ve Y-BCOS puanlarına göre tedaviye yanıt veren ve tedaviye dirençli olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. DNA izolasyonu için, standart yöntemlere göre 300 µl kan kullanıldı. Kan örneklerinde TPH-1 genindeki A218C polimorfizminin değerlendirilmesinde; Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizm yöntemi uygulandı. **Sonuç:** Hasta ve kontrol grubu arasında TPH1 genotipleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tedaviye dirençli olan hasta grubunda TPH1 genine ait AA genotip sıklığında tedaviye yanıt veren hasta grubunda ise CC genotip sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Bu polimorfizmdeki genotip tipi oranlarının her hasta grubunda farklı olması, tedaviye yanıtla ilişkili olabilir. Çalışmadan elde edilen verilerin doğrulanabilmesi için aynı polimorfizmlerin farklı toplumlardaki OKB'li hastalarda çalışılarak, daha fazla araştırma ile desteklenmesi gerekmektedir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2016; 17(2):85-92)

Anahtar sözcükler: Obsesif kompulsif bozukluk, triptofanhidroksilaz geni, polimorfizm

Tryptophan hydroxylase gene polymorphism in patients with obsessive-compulsive disorder**ABSTRACT**

Objective: There is limited number of studies on the effects of tryptophan hydroxylase1 (TPH1) A218C gene polymorphism on obsessive-compulsive disorder (OCD) etiology. This study aims to scrutinize the role of TPH1-A218C gene polymorphism on OCD etiology. **Methods:** Sixty patients diagnosed with OCD, applied to our clinic and fitting the study criteria were accepted as patient group. A group of 60 healthy individuals matching the patient group in age and gender were selected as the control group. In the study the Clinical Interview Scale Structured for DSM-IV Axis-I Disorders, Socio-demographic and Clinical Data Form, Yale Brown Obsessive Compulsive Rating Scale (Y-BOCS) and Hamilton Depression Rating Scale were applied to participants initially. Consequently, they were classified into two groups of 'responsive to therapy' and 'resistant to therapy' based on their therapy histories and Y-BOCS points. For DNA isolation 300µl blood samples were used in compliance with standard methods. Restriction Fragment Length Polymorphism method was used to evaluate A218C polymorphism in TPH-1 gene within the blood samples. **Results:** No significant difference was observed between patient and control groups related to TPH-1 genotypes. However, a significant increase was observed in AA genotype frequency for TPH-1

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ² Genetik ABD, Elazığ

³ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik ABD, Düzce

Yazışma Adresi / Correspondence address:

Dr. Sevda KORKMAZ, Fırat Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, Elazığ, Türkiye

E-mail: skorkmaz23@hotmail.com

Geliş tarihi: 09.01.2015, Kabul tarihi: 30.01.2015, doi: 10.5455/apd.180136

gene in the patient group resistant to therapy and in CC genotype frequency in the patient group responsive to therapy. The difference of the allele type ratios in this polymorphism between each patient group could be related to the response to therapy. To confirm the findings of the study, more research on the same gene polymorphisms is required with OCD patients in different societies. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2016; 17(2):85-92)

Keywords: obsessive compulsive disorder, tryptophan hydroxylase gene, polymorphism

GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) kişinin sosyal ve mesleki işlevlerinde belirgin bozulmaya yol açan, rahatsız edici, benliğe yabancı, yineleyici ve bunalıtı oluşturan düşünceler (obsesyon) ve bunalıtı gidermek için yapılan yineleyici davranış veya zihinsel eylemlerle (kompulsiyon) tanımlanan bir psikiyatrik bozukluktur.¹ Bozukluğun etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, suçlanan en önemli etkenlerden biri genetik yatkınlıktır.² Bu nedenle OKB'de kalıtımın rolü üzerinde uzun süreden beri durulmaktadır. Bu amaçla çok sayıda gen varyantlarının OKB ile ilişkisi araştırılmıştır.

Araştırmacıların artmış ilgisine karşın, OKB'nin patogeneze ilişkin olası genetik bulgular halen yetersizdir. Mevcut bulgular çoğunlukla ikiz ve aile çalışmalarından elde edilmiştir. Ağır OKB'ye sahip çocuk ve ergenlerin %25-30'unda aile öyküsü vardır.³ OKB ve obsesif kompulsif kişilik, OKB'li hastaların birinci derece akrabalarında sırasıyla %5 ve %11 oranında gözlenmektedir.⁴ Bu oranlar genel popülasyonda gözlenen değerlerden daha yüksektir.⁵ 1936-1990 yılları arasında yapılan 14 ikiz çalışmasından elde edilen 80 monozigot (MZ) ve 29 dizigot (DZ) ikizlerin verilerinden, OKB'nin MZ için eş hastalanma oranının %67.5, DZ için %31 olduğu bildirilmiştir.⁶ Tahmini kalıtsallık obsesyon ve kompulsiyon için %26 olarak bulunmuştur.⁵ Aday genler ise, OKB fizyopatolojisinde birlikte rol oynadığı düşünülen nörotransmitterler olan serotonin ve dopamin sistemleriyle ilişkili olanlardır.⁷ OKB'deki serotonerjik işlev bozukluğu, bozukluğun tedavisinde terapötik etkinlikleri iyi anlaşılmış olan anti-depresanların etkin serotonin geri alım inhibitörleri (SGİ) olduğu bilgisine dayanmaktadır.⁸ Literatürde OKB'nin 5-HT_{1D9} ve 5-HT_{2A10} reseptör alt tipleri, 5-HT taşıyıcısı¹¹ veya MAO-A'yı¹² kodlayan gen polimorfizmleri ve dopamin reseptör sistemi ile bağlantısının olduğu bildirilmiştir.¹³ Serotonin sentezinin başlangıç ve hız kısıtlayıcı basamağı triptofanhidroksilaz enzimidir (TPH).¹⁴ Bu enzimin, TPH1 ve TPH2 olmak üzere iki izoformu saptanmıştır.¹⁵ İnsanda TPH1 özellikle periferik dokularda eksprese olmasına karşın, rafe çekirdeğinde de önemli miktarda bulunur.¹⁴ Onbirinci kromozomda yer alan TPH1 geni tek

promotora sahip olup 11 ekzonu kapsamaktadır.¹⁶ TPH1 geni ile ilgili çalışmalarda, bu gen bölgesinde 12 polimorfizm tanımlanmıştır.¹⁷ Bu polimorfizmlerden biri olan TPH A218C gen polimorfizminin majör depresyon, şizofreni, intihar girişimi, agresyon, öfke ve serotoninle ilgili davranışların düzenlenmesiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür.^{18,19} TPH1 A218C polimorfizmi (rs 1800532) 7. introndaki 218. pozisyonundaki adenin sitozin dönüşümü ile ortaya çıkan tekli nükleotid değişim polimorfizmidir. İntron 7'deki A218C polimorfizmi sonucu A/A, C/C ve A/C genotipleri ortaya çıkmaktadır. Polimorfizm için C aleli anaalel, A aleli polimorfik allel olarak belirtilmiştir.¹⁶

Birçok bozukluğun etiyolojisinde yer aldığı öne sürülen TPH1'in A218C gen polimorfizminin OKB etiyolojisinde de etkili olup olmadığı konusunda az sayıda araştırma yapılmıştır; tedaviye dirençle ilişkisini değerlendiren çalışma yoktur. Çalışmamızda TPH1A218C (rs 1800532) gen polimorfizminin OKB etiyolojisindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Etik Kurul onayı alındıktan sonra, çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran, yatarak veya ayaktan tedavi gören 60 OKB hastası ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 60 sağlıklı kontrol grubu alındı. On sekiz-elli yaşları arasında olma, DSM-IV ölçütlerine göre OKB tanısı konması, başka bir eksen I bozukluğunun eşlik etmemesi, nörolojik bir hastalık olmaması ve yazılı onam vermesi ölçütlerine sahip bireyler hasta grubuna alındı. DSM-IV tanı ölçütlerine göre OKB tanısı konan hastalardan en az üç aylık izlemede tek başına SGİ başlanıp yanıt alınamadığı ve yeni bir SGİ'ye geçildiği ve yine istenilen yanıt alınamadığı, ek olarak antianksiyete, duygudurum düzenleyicisi ve antipsikotik kullanımıyla Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOKÖ)²⁰ 12 puanlarının halen 18 ve üstü puanda kaldığı hastalar dirençli OKB grubu olarak değerlendirildi. Y-BOKÖ puanlarında daha önce yapılan bazal değere göre %35 veya daha fazla düşme olan hastalar tedaviye yanıt veren hastalar

olarak değerlendirildi.

Kontrol grubu için, bireysel ve ailesel psikiyatrik bozukluk öyküsünün olmaması, son üç ay içinde ciddi bir hastalık nedeniyle tıbbi tedavi öyküsünün olmaması şeklindeki çalışmaya alma ve dışlama ölçütleri kullanıldı.

Tedavinin başlangıcında DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-I) kullanıldı. Bu ölçek, majör DSM-IV Eksen I tanılarının konulması için geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Klinik çalışmalarda tanıyı doğrulamak için standart görüşme olarak kullanılmaktadır. Türkçe uyarlama ve güvenilirlik çalışması Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²¹

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak tarafımızca hazırlanan Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu uygulandı. Bu form yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanan yer, ekonomik durum, aile yapısı gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık başlangıcında psikososyal stres etkeni gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

Çalışmada obsesyon ve kompulsiyonların şiddetini belirlemede Y-BOKÖ kullanıldı. Y-BOCS, Goodman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir.²⁰ Y-BOCS'de obsesyonlar ve kompulsiyonlara yönelik sınıflandırma başlıkları altında her biri değişen sayıda olmak üzere toplam 74 soruluk bir belirti kontrol listesi vardır. Bu liste, ayrıntılı belirti tarama ve bunların şiddetini değerlendirme olanağı sağlar. Değerlendirilmesi klinisyen tarafından yapılan ölçek için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Tek ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²²

Görüşmede depresif belirtileri olan hastalara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) uygulandı, 12 ve üstünde puan alanlar çalışmaya alınmadı. HDDÖ klinisyen tarafından tanı konulduktan sonra depresyonun şiddetini ölçmek veya belirti örüntüsünü saptamak için kullanılan görüşmecisi tarafından doldurulan bir ölçektir.²³ HDDÖ toplam puanına göre değerlendirme, 7 depresyon yok, 8-12 hafif düzeyde depresyon, 13-17 orta düzeyde depresyon, 18-29 majör depresyon ve 30-52 ağır majör depresyon şeklindedir. HDDÖ, hastalarının depresyon düzeyini ölçmede sık kullanılan ve Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını Akdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir ölçektir.²⁴

Triptofanhidroksilaz 1 genindeki A218C (rs 1800532) polimorfizminin çalışılması

Olguların genetik analizleri için tüm hastalardan 3 ml venöz kan EDTA'lı vakum tüplerine alınarak -20°C'de saklandı. DNA izolasyonu standart yöntemlere göre 300 µl kan kullanılarak yapıldı. TPH1 genindeki A218C polimorfizminin değerlendirilmesinde Monteleone ve arkadaşlarının²⁵ restriksiyon fragment uzunluk polimorfizm (restriction fragment length polymorphism) yöntemi kullanıldı.

İstatistiksel analizler

İstatistiklerin hazırlanmasında SPSS for Windows 12.0 paket istatistik programı (SPSS Inc. Chicago IL USA) kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Hasta ve kontroller genotip ve alel sıklıklarının dağılımı ki-kare analizi ile yapıldı. Gruplar arası farkların değerlendirilmesinde non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değerlendirmelerde p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sosyodemografik ve klinik veriler

Çalışma grubu 36'sı kadın (%60), 24'ü erkek (%40), olmak üzere toplam 60 hastadan oluşmuştu. Hastaların yaş ortalaması 33.0±10.1'di (aralık: 18-50 yıl). Kadınların yaş ortalaması 29.9±1.9 (aralık: 18-50 yıl), erkeklerin yaş ortalaması 35.1±9.3 olarak belirlendi (aralık: 18-41 yıl). Hasta grubunda 27 (%45) kişi bekar, 32 (%53) kişi evli, bir (%1.6) kişi duldu. Hastaların 19'u (%31.7) ilkökul, sekizi (%13.3) ortaokul, 14'ü (%23.3) lise, 13'ü (%21.7) yüksekokul mezunu; altısı (%10) okuryazar değildi. Hastaların 12'si (%20) düşük, 30'u (%50) orta, 18'i (%30) yüksek gelir düzeyine sahipti. Hastaların 11'i bir, 27'si iki veya daha fazla sayıda hastanede yatarak tedavi görmüştü. Hastaların 22'si sadece ayaktan tedavi görmüştü. Yirmi beş hasta tedaviye iyi yanıt verirken, 35 hasta tedaviye dirençliydi. Aile öyküsü olguların 36'sında vardı. Ortalama hastalık süresi 8.1±3.4 yıldır (aralık: 1-28 yıl). Hastalara ait sosyodemografik ve klinik veriler Tablo 1'de verilmiştir.

Kontrol grubu 28 (%46.7) kadın 32 (%53.3) erkek olmak üzere 60 sağlıklı bireyden oluşmuştur. Kontrol grubunun yaş ortalaması 33.28±10.32 (aralık: 18-56 yıl) olarak hesaplandı. Kadınların yaş ortalaması 32.8±11.4 (aralık: 20-53) erkeklerin yaş ortalaması 33.6±9.3 (aralık: 18-56) yıldır. Kontrol grubundan 21 (%35) kişi

Tablo 1. Hasta ve Kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

Demografik özellik	Hasta grubu (s=60) Ort.±SS Sayı %		Kontrol grubu (s=60) Ort.±SD Sayı %	
Yaş (yıl, min-mak)	33.6±10 (15-50)		33.3±10.0 (18-56)	
Cinsiyet (erkek)	24	39.3	32	53.3
Medeni durum				
Evli	32	53.3		
Bekar	27	45.0		
Dul	1	1.7		
Sosyoekonomik durum				
Hafif	12	20.0	14	23.3
Orta	30	50.0	41	68.4
Yüksek	18	30.0	5	8.3
Eğitim durumu				
İlkokul	19	31.7	21	35.0
Ortaokul	8	13.3	12	20.0
Lise	14	23.3	22	36.7
Üniversite	13	21.7	5	8.3
Okuryazar değil	6	10.0		
Hastalık tipi				
Tedaviye yanıt veren	25	41.7		
Tedaviye dirençli	35	58.3		
Hastalık süresi (yıl)	8.2±5.2 (1-28)			
Hastanede yatış sayısı				
Bir kez	11	18.3		
İki ve daha çok	27	45.0		
Hiç yatmamış	22	36.7		

ilkokul, 12 (%20) kişi ortaokul, 22 (%36.6) kişi lise, beş (%8.3) kişi üniversite mezunu idi. Kontrol grubundaki bireylerin sosyoekonomik düzeyleri düşük (s=14, %23.3), orta (s=41, %68.3), yüksek (s=5, %8.3) şeklinde sınıflandırıldı. Kontrol grubunun 46'sı (%76.6) evli, 13'ü (%21.6) bekar, biri (%1.6) duldu (Tablo 1).

Ölçek puanları ve korelasyon analizleri

OKB tanısı konan hastalar, en az üç aylık izlemede tek başına SGI başlanıp yanıt alınamayan, yeni bir SGI'ye geçilen ve yine istenilen yanıt alınamayan ek olarak antianksiyete, duygudurum düzenleyicisi ve antipsikotik kullanımıyla Y-BOKÖ 12 puanlarının halen 18 ve üstünde kaldığı hastalar dirençli OKB; Y-BOKÖ'nün bazal değerinden %35 ve üstünde bir azalma gösteren hastalar tedaviye yanıt veren hasta grubu olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Hasta ve kontrol grubu arasında TPH1 polimorfizmi açısından bir fark gözlenmezken, tedaviye dirençli hasta grubunda AA genotip sıklığında (p=0.04), tedaviye yanıt veren hasta grubunda

ise CC genotip sıklığında (p=0.046) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Y-BOKÖ ile değerlendirilen herhangi bir klinik parametre veya polimorfizm arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi (p>0.05).

Hasta ve kontrollerde TPH1 genindeki A218C polimorfizm dağılımları

Tüm hasta ve kontrol örneklerinde genotipler başarılı bir şekilde yapıldı. RFLP yöntemi ile yapılan genotipleme sonuçlarına ait örnek bir agaroz jel elektroforez görüntü sonucu Şekil 1'de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında TPH1 genotipleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($\chi^2=0.7$, df=2, p=0.6) (Tablo 2).

Hastaların demografik özellikleri ve TPH1 genotipleri arasında bir ilişki saptanmadı. TPH1 C genotip sıklığının tedaviye yanıt veren hasta grubunda ve A genotip sıklığının tedaviye dirençli hasta grubunda artmış sıklığa sahip olduğu belirlendi (p=0.04). Hastalık tipi ve polimorfizm dağılımları Tablo 3'te gösterilmiştir.

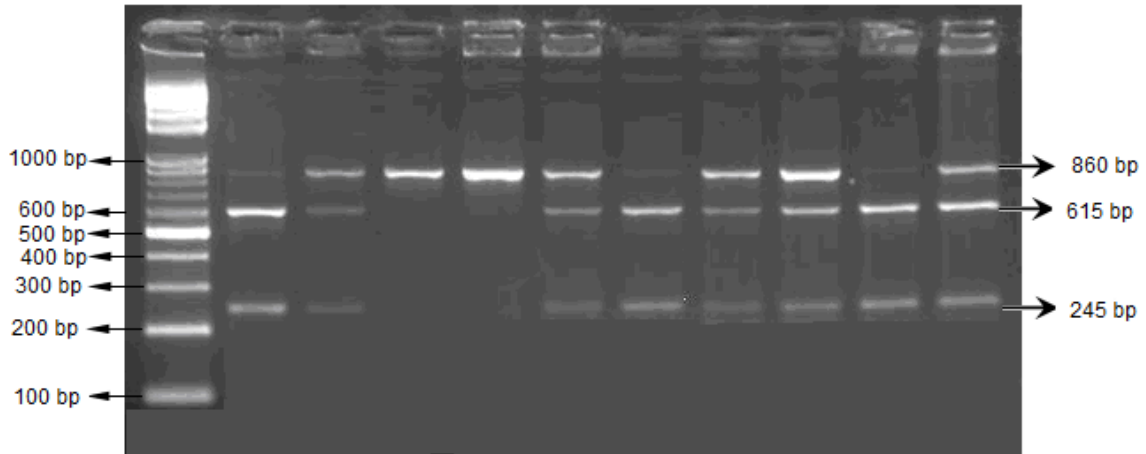
Tablo 2. Kontrol ve hasta grubunda TPH1 genindeki A218C gen polimorfizminin genotip ve alel dağılımları

TPH1 geni	Hasta (n=60)	Kontrol (n=60)	χ^2	p	Odd ratio	Güven aralığı (%95)
Genotipler						
CC	18	14	0.7	0.6	0.69	0.3-1.61
AC	33	37				
AA	9	9				
Aleller						
C	0.57	0.54	0.2	0.6	0.9	0.69-1.2
A	0.43	0.46				

Tablo 3. Polimorfizm genotip dağılımları ve hastalık tipi

	Tedaviye yanıt veren (s=25)	Tedaviye dirençli (s=35)	χ^2	p	Odd's ratio	Güven aralığı (%95)
Genotipler						
AA	1	8	6.32	0.04	0.47	0.15-1.49
AC	13	20				
CC	11	7				
Aleller						
C	0.58	0.60	0.19	0.059	0.45	0.2-0.97
A	0.42	0.40				

Odd's ratio: 0.41 (%95 GA: 0.13-1.34)

**Şekil 1.** TPH1 genindeki polimorfizmi için PZR'ye yönelik agaroz jel elektroforez görüntüsü. Sütun1: 100 bç'lik DNA boyut markırı. Sütun 2: 860 bç (AA: wild örnek). Sütun 3: 860 bç+615 bç ve 245 bç (AC: heterozigot örnek). Sütun 4: 615 bç+245 bç (CC: mutant örnek).

TARTIŞMA

OKB gibi kompleks ve heterojen klinik özelliklere sahip psikiyatrik bozuklukların tanı belirsizliği ve yöntem sorunları genetik çalışmaların başarısını etkilemektedir. Aile ve ikiz çalışmaları açık olarak

OKB'nin ailesel geçiş gösterdiğini kanıtlamaktadır.^{3,26} Çalışmamızda TPH1 A218C polimorfizminin OKB'ye yatkınlık sağlamadığı, ancak özellikle tedaviye dirençli hastalarda AA genotipinin sıklığının arttığı saptanmıştır.

Moleküler çalışmalarda OKB'den sorumlu olabilecek olası lokusları belirlemede zayıf kanıtlar elde edilmiştir. Birtakım klinik gözlemlere dayanarak belirlenen aday genler üzerinde yapılan moleküler genetik araştırmalarda, serotonerjik ve dopaminerjik sistemlere rol alan dopamin D₂, D₃, D₄ ve 5-HT_{2A} reseptör genleri ve OKB arasında ilişki olduğunu gösterecek sonuçlar elde edilmemiştir.^{27,28}

TPH, serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı ilk basamak olan triptofanın 5-hidroksitriptofana (5-HTT) dönüştürülmesini sağlayan enzimdir.¹⁴ Araştırmacılar, TPH'nin serotoninin miktarını belirleyen, serotonin sentezinin kritik bir elemanı olduğunu ve değişken serotonin sentez ve iletiminin çeşitli psikiyatrik, davranışsal ve ağrı ile ilgili bozukluklara yol açmasından dolayı TPH enzimindeki değişikliklerin serotonin düzeyinde önemli değişimlere neden olacağını bildirmişlerdir. Bu nedenle TPH gen polimorfizmi ile çeşitli psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Bipolar bozukluk ile TPH gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış,²⁹ ancak 2015 yılında Chen ve arkadaşları tarafından 506 bipolar hasta ile yapılan bir başka çalışmada aralarında bir ilişki olduğu yönünde sonuçlar bildirilmiştir.³⁰ TPH genindeki intron 7 polimorfizmi ve nikotin bağımlılığı arasında anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmuştur.³¹ Literatürde, TPH geninin OKB ile ilişkisini inceleyen çalışmaların sayısı oldukça azdır. Bu çalışmalardan biri, Han ve arkadaşlarının bipolar bozukluk, OKB, anoreksiya nervoza, mevsimsel duygudurum bozukluğu ve alkol bağımlılığı gibi psikiyatrik bozukluklarda TPH gen bölgesinin 1332 nükleotidlik kodlayıcı bölgenin %93'ünü taradıkları genetik bir çalışmadır. Saptanan tek varyant pozisyon 1095'deki CTT'nin CTC'ye sinonim substitüsyondur. Araştırmacılar bu substitüsyonun TPH'nin etkinliğini doğrudan değiştirmediyi ve TPH geninin kodlayıcı genomik bölgesinin taranan psikiyatrik bozukluklar için yatkınlığa neden olmadığını belirtmişlerdir.³² Frisch ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise, OKB ve TPH1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.³³ Daha sonraki yıllarda Walitza ve arkadaşları, çocuk ve ergen OKB hastalarında etiyolojide rol oynayabilecek serotonerjik yollarla ilgili TPH1(rs1800532), 5-HTTLPR ve serotonin 1B reseptör (rs6296) gen polimorfizmlerini incelemişlerdir. Bu ve bunu izleyen bir çalışma sonucunda, erken başlangıçlı OKB hastalarında bu polimorfizmlerin önemli bir rolünün olmadığını saptamışlardır.^{34,35} Diğer çalışmalarla tutarlı olarak çalışmamızda da TPH1 A218C polimorfizminin OKB'ye yatkınlık

sağlamadığı bulunmuştur. TPH1 AA genotip sıklığının da tedaviye dirençli hastalık grubunda artmış olduğu saptanmıştır (p=0.04). AA genotip sıklığındaki artışın tedaviye dirence nasıl bir katkı sağladığı bilinmemektedir. TPH1 genindeki A218C polimorfizmi potansiyel bir GATA transkripsiyon faktör bağlanma bölgesinde yer aldığından dolayı dikkat çekicidir.³⁶ TPH21 A varyantı vahşi tip alele göre daha az aktif olup bu azalmış aktivitenin 5HT döngüsünü etkilediği bildirilmiştir.³⁷ Ayrıca majör depresif bozukluklarda monoaminerjik kurama göre, ilk çalışmalarda AA aleli ile kötü SSRI yanıtı arasında bir ilişki gösterilmiş,¹⁶ ancak sonraki çalışmalarda negatif ve karışık sonuçlar elde edilmiştir.³⁸ Literatürde OKB hastalarında bu polimorfizmin genotipleri ve tedavi yanıtının değerlendirildiği çalışmalara raslanmamıştır. OKB'de tedaviye direnç, tanıda gecikme, yetersiz süre ve dozda ilaç kullanımı, eşlik eden psikiyatrik bozukluklar, içgörü eksikliği, ilaç yan etkileri, tedaviye uyumsuzluk ve aile yükünlüğü gibi birtakım etkenlerin etkisiyle gelişebilir. Ancak OKB'de tedaviye dirençte genetik etkenlerin rolünün olup olmadığı konusu araştırılmaya açık ve etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış klinik bir sorun olarak kalmayı sürdürmektedir. Genellikle tedaviye hızlı yanıt veren ve tedaviye dirençli hastalar birbirinden ayrı alt tiplerde yer almaktadır. Elde edilen verilere göre, AA genotipinin 5-HT döngüsünü etkileyerek tedaviye dirence neden olabileceği düşünülmektedir. AA genotipinde tedaviye dirence yol açacak düzenekler üzerinde yoğunlaşan ve daha çok hasta örneklemelerinde yapılacak çalışmalar bulgularımızın daha gerçekçi sonucunu görmek açısından önemlidir.

Çalışmamız, bir dizi tartışılabilir sınırlılıklar içermektedir. Bunlardan çalışmamızın örneklem sayısının küçüklüğü çalışmamızdaki bulguların anlamlılığını kısıtlamaktadır. Çalışmamızda kullandığımız ölçüm tekniğinin uygulanmasındaki farklılıklardan kaynaklanan değişimler sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Son zamanlarda insan genomundaki doğal genetik varyasyonlar ve bunların klinik ve işlevsel önemleriyle ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Bu ilerlemeler, bize bazı çok etkenli bozuklukların oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynayan genetik etkenlerin anlaşılmasında yol gösterici olacaktır. İnsan genomunda polimorfizmlerin çoğu işlevsel olarak nötraldir; genin oluşturduğu protein yapısını veya işlevini etkilemezler. Bununla birlikte bazı polimorfizmler gen yapısındaki kodlayıcı alanları veya düzenleyici bazı dizileri etkileyerek gen transkripsiyonu, mRNA stabilitesi, RNA uç birleştirme, protein yapısını ve işlevini etkileyebilir.

bilmektedirler. Böyle değişiklikler hastalık yatkınlığını ve ciddiyetini artırma veya azaltma, tedaviye yanıt ve ilacın yan etkilerine karşı duyarlılık gibi farklı klinik etkiler ortaya çıkarabilirler.⁶

İncelenen polimorfizmde bir GATA transkripsiyon faktör bağlanma bölgesinde yer aldığından, bu değişim genin transkripsiyonunu ve translasyonunu etkileyebilir. Bu şekildeki genin düzenlenme bölgesindeki polimorfizmler genin protein sentezinde etkili olduğu moleküler yolların tümü üzerinde etki gösterebilmektedir.

Polimorfizmlerin değerlendirilmesinde kullanılan restriksiyon enzim uzunluk polimorfizm yöntemi gerçek zamanlı PZR gibi yöntemlerin gelişmesine karşın halen özgül, hızlı ve diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha ekonomik bir şekilde polimorfizm ve mutasyonların saptanmasını sağlamaktadır. Çalışmamızda TPH1 A218C gen polimorfizmin OKB etiolojisinde rol oynamadığı, ancak AA alel tipi sıklığı ile tedaviye dirençli grup

arasında bir ilişki olabileceği belirlenmiştir. Genetik geçişi yoğun bir hastalık olan OKB'de elde edilebilecek her türlü genetik bilginin bu konuda çalışan profesyoneller için hastalığın etiyolojik etkenlerini belirlemede ve tedavi stratejilerinde önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir. Çalışmada elde edilen verilerin doğrulanabilmesi için aynı polimorfizmlerin farklı toplumlarda OKB hastalarıyla çalışılarak, daha fazla araştırılmayla desteklenmesi gerekmektedir. Çünkü özgül kromozomların haritalanması OKB'ye neden olan genler veya kromozomal bölgelerdeki genetik çeşitlilikler hakkındaki bilgilerimizi artıracaktır. Yapılacak yeni çalışmalarda daha büyük bölgelerde yer alan haplotip bloklarının kullanılarak aday genlerin taranması amaçlanmalıdır. Ayrıca insan genom dizileri ve polimorfizmler hakkında artan bilgiler OKB'nin gelişmesinde bu varyasyonların potansiyel rolünün ve beyinde sentezlenen genlerin dizi varyasyonlarının belirlenmesini sağlayacaktır.

Yazarların katkıları

S.K.: Çalışmanın tasarlanması, projelendirilmesi, yürütücüsü, hastaların toplanması, materyalin toplanması, verilerin değerlendirilmesi, makalenin yazılması; **E.Ö.:** Çalışmanın projelendirilmesi, materyalin toplanması, yöntem ve hizmet desteği, verilerin değerlendirilmesi; **H.Y.:** Materyalin toplanması, yöntem ve hizmet desteği; **M.A.:** Verilerin değerlendirilmesi, makalenin yazılması.

KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*. Ertuğrul Köroğlu (çev), Dördüncü baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1995.
2. Stewart SE, Yu D, Scharf JM, Neale BM, Fagerness JA, Mathews CA, et al. Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2013; 18:788-798.
3. Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29:407-412.
4. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143:317-322.
5. Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:76-84.
6. Billiet EA, Richter MA, Kennedy JL. Genetics of obsessive-compulsive disorder. RP Swinson, MM Antony, S Rachman, MA Richter (Eds.), *Obsessive-Compulsive Disorder Theory, Research and Treatment*. New York: Guilford Press, 1998, p.181-206.
7. Taylor S. Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Mol Psychiatry* 2013; 18(7):799-805.
8. McDougle CJ. The neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. DS Charney, EJ Nestler, BS Bunney (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness*, New York: Oxford University Press, 1999, p.518-533.
9. Zohar J, Mueller EA, Insel TR, Thomas R. Insel, MD; Rachel C, et al. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:946-951.
10. Meira-Lima I, Shavitt RG, Migueta K, Ikenaga E, Miguel EC, Vallada H. Association analysis of the catechol-O-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain Behav* 2004; 3(2):75-79.
11. Bengel D, Greenberg BD, Cora-Locatelli G, Altemus M, Heils A, Li Q, et al. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1999; 4:463-466.
12. Liu S1, Yin Y, Wang Z, Zhang X, Ma X. Association study between MAO-A gene promoter VNTR polymorphisms and obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 2013; 27(4):435-437.
13. Baxter LR. Functional imaging of brain systems mediating obsessive-compulsive disorder: clinical studies. DS Charney, EJ Nestler, BS Bunney (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness*, New York: Oxford University Press, 1999, p.534-547.
14. Zill P, Buttner A, Eisenmenger W, Möller HJ, Ackenheil M, Bondy B. Analysis of tryptophanhydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: A post-mortem study. *J Psychiatr Res* 2007; 41:168-173.

15. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophanhydroxylase isoform. *Science* 2003; 299:76.
16. Serretti A, Zanardi R, Cusin C, Rossini D, Lorenzi C, Smeraldi E. Tryptophan hydroxylase gen associated with paroxetine antidepressant activity. *Eur Neuropsychophar* 2001; 11:375-380.
17. Rotondo A, Schuebel K, Bergen A, Aragon R, Virkkunen M, Linnoila M, et al. Identification of four variants in the tryptophanhydroxylase promoter and association to behavior. *Mol Psychiatry* 1999; 4:360-368.
18. Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, Long JC, et al. A tryptophanhydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:593-602.
19. Craig D1, Hart DJ, Carson R, McIlroy SP, Passmore AP. Allelic variation at the A218C tryptophan hydroxylase polymorphism influences agitation and aggression in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2004; 17(3):199-202.
20. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown Obsessive Scale 1. Development, use, reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:1006-1011.
21. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen A, Koroğlu E. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinik Versiyon. Ankara: Hekimler Birliği Yayınevi, 1999.
22. Tek C, Uluğ B, Rezaki BG, Tanrıverdi N, Mercan S, Demir B, et al. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale in Turkish: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91:410-413.
23. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatr* 1978; 45:742-747.
24. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, Işcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi* 1996; 4:251-259.
25. Monteleone P, Tortorella A, Martiadis V, Serino I, DiFilippo C, Maj M. Association between A218C polymorphism of the tryptophan-hydroxylase-1 gene, harm avoidance and binge eating behavior in bulimia nervosa. *Neurosci Lett* 2007; 421:42-46.
26. McKeon P, Murray R. Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 1987; 151:528-534.
27. Billett EA, Richter MA, King N, Heils A, Lesch KP, Kennedy JL. Obsessive compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 1997; 2:403-406.
28. Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Hernández S, de la Fuente JR, Nicolini H. Association study of the serotonin transporter gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuro-psychopharmacol* 2001; 4:269-272.
29. Rietschel M, Schorr A, Albus M, Franzek E, Kreiner R, Held T, et al. Association study of the tryptophanhydroxylase gene and bipolar affective disorder using family-based internal controls. *Am J Med Gen* 2000; 96:310-331.
30. Chen S1, Huang X1, Yu T1, Li X1, Cao Y1, Li X1, et al. Association study of TPH2 polymorphisms and bipolar disorder in the Han Chinese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015; 2(56):97-100.
31. Lerman C, Caporaso NE, Bush A, Zheng YL, Audrain J, Main D, et al. Tryptophanhydroxylase gene variant and smoking behavior. *Am J Med Gen* 2001; 105:518-520.
32. Han L, Nielsen DA, Rosenthal NE, Jefferson K, Kaye W, Murphy D, et al. No coding variant of tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive compulsive disorder, anorexia nervosa and alcoholism. *Biol Psychiatry* 1999; 45:615-619.
33. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, et al. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of gene encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10:205-209.
34. Walitza S, Wewetzer C, Gerlach M, Klampfl K, Geller F, Barth N, et al. Transmission disequilibrium studies in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders pertaining to polymorphisms of genes of the serotonergic pathway. *J Neural Transm* 2004; 111(7):817-825.
35. Mossner R, Walitza S, Geller F, Scherag A, Gutknecht L, Jacob C, et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophanhydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9:1-6.
36. Franchini L, Serretti A, Gasperini M, Smeraldi E. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees. *J Psychiatr Res* 1998; 32:255-259.
37. Jonsson EG, Goldman D, Spurlock G, Gustavsson JP, Nielsen DA, Linnoila M, et al. Tryptophanhydroxylase and catechol-o-methyltransferase gene polymorphisms: relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247:297-302.
38. Arias B, Fabbri C, Gressier F, Serretti A, Mitjans M, Gastó C, et al. TPH1, MAOA, serotonin receptor 2A and 2C genes in citalopram response: possible effect in melancholic and psychotic depression. *Neuropsychobiology* 2013; 67(1):41-47.