

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**QUİNPİROL İLE OLUŞTURULAN FARE
OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK
MODELİNDE VALPROİK ASİDİN
TERAPOTİK ETKİNLİĞİNİN
NÖROTRANSMİTTER AĞ VE TRPC 3/6
SİNYALİZASYONU ÜZERİNDEN
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
MUSTAFA SEZER BULAN**

2024

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**QUİNPİROL İLE OLUŞTURULAN FARE OBSESİF
KOMPULSİF BOZUKLUK MODELİNDE VALPROİK ASİDİN
TERAPOTİK ETKİNLİĞİNİN NÖROTRANSMİTTER AĞ VE
TRPC 3/6 SİNYALİZASYONU ÜZERİNDEN ARAŞTIRILMASI**

Tez Yazarı

MUSTAFA SEZER BULAN

Danışman

PROF. DR. EBRU ETEM ÖNALAN

TEMMUZ, 2024

ELAZIĞ

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ONAY SAYFASI

Tez Başlığı: Quinpirol İle Oluşturulan Fare Obsesif Kompulsif Bozukluk Modelinde Valproik Asidin Terapotik Etkinliğinin Nörotransmitter Ağ ve TRPC3/6 Sinyalizasyonu Üzerinden Araştırılması

Tez Yazarı: Mustafa Sezer BULAN

Program/ Anabilim Dalı: Tıp / Tıbbi Biyoloji ABD

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ebru ETEM ÖNALAN

Tez İlk Teslim Tarihi: 13/06/2024

Tez Savunma Tarihi: 11/07/2024

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan	Unvan, Adı Soyadı_____
Üye	Unvan, Adı Soyadı_____
Üye	Unvan, Adı Soyadı_____
Üye	Unvan, Adı Soyadı_____
Üye	Unvan, Adı Soyadı_____

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun/...../20..... tarihli toplantısında tescillenmiştir.

Unvan, Adı Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Adı Soyadı: Mustafa Sezer BULAN

Tarih: 08.08.2024

İmza:

İTHAF SAYFASI

**Yüce Vatanımız İçin Canlarını Seve Seve Feda Eden
Aziz Şehitlerimize...**

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca bilgilerinden, fikirlerinden ve deneyimlerinden yararlandığım, akademik ve manevi doktrinimin gelişmesinde önemli katkılarda bulunan ve öğrencisi için onur duyduğum değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ebru ÖNALAN'a, engin birikimi ile her daim yol gösteren hocalarım Sayın Doç. Dr. Ahmet TEKTEMUR'a ve Sayın Doç. Dr. Nalan KAYA TEKTEMUR'a, tez çalışmaları sürecindeki yardım ve önerileri için Sayın Dr. Öğr. Üyesi Deniz EROL'a, ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi İlay BURAN KAVURAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin deneysel kısmında desteğini esirgemeyen değerli ablam doktorant Mürşide Gizem BİRCAN'a ve değerli lisansüstü arkadaşım Zeliha İrem TÜRK'e teşekkür ederim.

Deneysel davranış testlerinin yapım aşamasında ve dizaynında tecrübelerinden yararlandığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalından Arş. Gör. Dr. Ahmet YARDIMCI'ya ve Arş. Gör. Dr. Rıdvan ÖZDEDE'ye teşekkür ederim.

Deney hayvanları üzerinde yaptığımız çalışmalar sırasındaki yardımları için Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (FÜDAM) personellerinden; Sayın Ebru GÖKDERE'ye, Sayın Lütfi DEMİREL'e ve Sayın Muhammed Furkan CAN'a teşekkür ederim.

Tez çalışmama sağladığı finansman desteğinden dolayı Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) birimine teşekkür ederim.

Ve son olarak hayatımın her anında destek ve sevgilerini yürekten hissettiğim annem Meryem BULAN'a, babam Nevzat BULAN'a ve biricik abim Veysel BULAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
ETİK BEYAN.....	iv
İTHAF SAYFASI.....	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xvi
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xix
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ.....	5
3.1. Obsesif Kompulsif Bozukluğun (OKB) Tanımı.....	7
3.2. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Tarihçesi	8
3.3. DSM-VI ve ICD-10 Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanı Kriterleri.....	9
3.4. Hastalarda Yaygın Görülen Obsesyon Çeşitleri:.....	12
3.4.1. Kontaminasyon/Bulaş Obsesyonları	13
3.4.2. Dinsel obsesyonlar	13
3.4.3. Saldırganlık / Zarar Obsesyonları	13
3.4.4. Kuşku Obsesyonları	14
3.4.5. Cinsel Obsesyonlar	14
3.4.6. Somatik Obsesyonlar	14
3.4.7. Simetrik Obsesyonlar	14
3.5. Hastalarda Yaygın Görülen Kompulsiyon Çeşitleri.....	15
3.5.1. Sayma Kompulsiyonları.....	15
3.5.2. Temizlik Kompulsiyonları	15

3.5.3.	Törens�el Kompulsiyonlar	15
3.5.4.	Biriktirme Kompulsiyonları	15
3.5.5.	Dokunma Kompulsiyonları	16
3.5.6.	Kontrol Etme Kompulsiyonları	16
3.5.7.	Obsesif Kompulsif Bozuklukda Klinik Test Ölçekleri	17
3.6.	Obsesif Kompulsif Bozukluğun Epidemiyolojisi	18
3.7.	Obsesif Kompulsif Bozukluğun Etiyolojisi	19
3.7.1.	Psikodinamik etkenler	19
3.7.2.	Davranışsal etkenler	19
3.7.3.	Bilişsel (Kognitif) etkenler	19
3.7.4.	Genetik etkenler	20
3.7.5.	Nörokimyasal etkenler	20
3.7.5.1.	Serotonin ve reseptörleri	21
3.7.5.2.	Dopamin ve reseptörleri	21
3.7.5.3.	COMT geni	21
3.7.5.4.	Glutamat ve reseptörleri	22
3.7.5.5.	� Opiod reseptör (MORs) geni	22
3.7.6.	Çevresel ve Sosyokültürel etkenler	22
3.7.7.	Nöroanatomik etkenler	23
3.7.8.	Nöroimmünolojik etkenler	23
3.7.9.	N�roendokrinal etkenler	24
3.8.	Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Komorbiditeler	24
3.9.	Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Tedavi	25
3.9.1.	Psikoterapiler	25
3.9.1.1.	Davranışçı Terapi	25

3.9.1.2.	Bilişsel Terapi	25
3.9.1.3.	Bilişsel-Davranışçı Terapi (BDT).....	25
3.9.1.4.	Hümanist Terapi	26
3.9.1.5.	Psikanaliz ya da Psikanalitik Yönelimli Psikoterapi	26
3.9.1.6.	Psikofarmokoterapi	26
3.9.2.	Farmakoterapiler	26
3.9.2.1.	Antikonvülzan İlaçlar ve Obsesif Kompulsif Bozukluk.....	27
3.9.3.	Nöroelektrofizyolojik Terapi	30
3.9.3.1.	Elektroşok	30
3.9.3.2.	Tekrarlamalı Transkranyal Manyetik Uyarım Tedavisi	31
3.9.3.3.	Vagus Sinir Uyarım Tedavisi	31
3.9.4.	Cerrahi.....	31
3.9.4.1.	Nörocerrahi	31
3.9.4.2.	Stereotaktik Radyocerrahi.....	31
3.9.4.3.	Gama Bıçağı Radyocerrahi.....	32
3.10.	Hayvansal Modellerde OKB ve Davranış	32
3.10.1.	Transgenik (Genetik) Modeller.....	34
3.10.2.	Farmakolojik Modeller.....	35
3.10.2.1.	QNP OKB Modeli	35
3.10.2.1.1.	QNP Duyarlılaştırma Modeli (QDM) Fenomenolojisi	36
3.10.2.1.2.	QDM'nin Yapı Geçerliliği.....	38
3.10.2.1.3.	QDM'nin Tahmini Geçerliliği	39
3.10.2.1.3.1.	Serotonin Geri Alım İnhibitörleri ve Spesifik Olmayan İlaçlar	39
3.10.2.1.3.2.	Antipsikotik İlaçlar	39

3.10.2.1.3.3. Diğer Farmakolojik Maddeler ve Gelecekteki Zorluklar	40
3.10.3. Davranışsal Manipülasyonlu Modeller	40
3.10.4. Nörofarmakogelişimsel Modeller	41
3.11. İyon Kanalları	41
3.11.1. Ligand Kapılı İyon Kanalları	42
3.11.1.1. Nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR) kanalı	42
3.11.1.2. GABA ve Glisin reseptör kanalları.....	42
3.11.1.3. 5-HT-kapılı kanal.....	43
3.11.1.4. Glutamat reseptör kanalları (iGluR)	43
3.11.2. Voltaj-Kapılı İyon Kanalları	43
3.11.2.1. Voltaj kapılı sodyum kanalı	44
3.11.2.2. Voltaj kapılı kalsiyum kanalı	44
3.11.2.3. Voltaj kapılı potasyum kanalı	44
3.12. Nöropsikiyatrik Bozukluklarda İyon Kanallarının Rolü	46
3.13. Dopaminerjik Sistem	47
3.13.1. Dopamin Sentezi	48
3.13.2. Dopamin Yıkımı	49
3.13.3. Dopamin Reseptörleri	50
3.14. Dopamin Agonistleri ve Hücre İçi Sinyal Mekanizmaları	52
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	55
4.1. Deney Hayvanları	55
4.2. Deney Grupları	55
4.3. Çalışma Planı ve Metodu	56
4.4. İlaçların Hazırlanması ve Uygulanması	57
4.5. QNP ile Obsesif Kompulsif Bozukluk Modelinin Oluşturulması	58

4.6.	Diğer Davranış Testleri	59
4.6.1.	Kompulsif Sükroz İçme - Ana Üs Tercih Testi	61
4.6.2.	Açık Alan Testi	63
4.6.3.	Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	64
4.6.4.	Bilye Gömme Testi	66
4.6.5.	Yeni Nesne Tanıma Testi (YNTT)	67
4.6.6.	Sükroz Tercih Testi (STT)	69
4.7.	Hayvanların Dekapite Edilmesi ve Dokuların Alınması	70
4.8.	Biyokimyasal Analizler	71
4.8.1.	İmmünohistokimyasal Analiz	71
4.8.2.	ELISA Analizleri	73
4.9.	Moleküler Genetik Analizler	75
4.9.1.	Beyin Dokularından Total RNA İzolasyonu	75
4.9.2.	mRNA Analizi için cDNA Sentezi	76
4.9.3.	Kantitatif Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR) ile cDNA Amplifikasyonu	77
4.10.	İstatistiksel Analizler	79
5.	BULGULAR.....	80
5.1.	Deney Hayvanlarının Vücut Parametreleri	80
5.2.	Davranış Testlerinin Sonuçları	81
5.2.1.	Ana Üs Tercih Testi Verilerinin Analizi	81
5.2.1.1.	Adaptasyon	81
5.2.1.2.	Ana Test	84
5.2.2.	Açık Alan Testi Verilerinin Analizi	109
5.2.3.	Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Verilerinin Analizi	113

5.2.4.	Bilye G6mme Testi Verilerinin Analizi	114
5.2.5.	Yeni Nesne Tanıma Testi Verilerinin Analizi	116
5.2.6.	S6kroz Tercih Testi Verilerinin Analizi.....	119
5.3.	İmm6nohistokimyasal Verilerin Analizi	122
5.3.1.	İmm6nohistokimyasal Boyamalar	122
5.4.	ELİSA.....	124
5.5.	qRT-PCR Verilerinin Analizi.....	125
5.5.1.	Beynin korteks b6lgesinde gen ifadelerin değerlendirilmesi	125
5.5.2.	Beynin striatum b6lgesinde gen ifadelerin değerlendirilmesi.....	128
5.5.3.	Beynin hipokampus b6lgesinde gen ifadelerin değerlendirilmesi	130
6.	TARTIşMA.....	133
7.	KAYNAKLAR	167
8.	ÖZGEÇMİş	192

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1.	OKB’de komorbiditeler ve prevelansları	24
Tablo 2.	Antidepresan ilaçların (OKB tedavisinde kullanılan) sınıflandırılması.....	27
Tablo 3.	Obsesif Kompulsif Bozuklukta ilaç tedavisi dozları.....	27
Tablo 4.	İyon kanalları ile ilişkili hastalıklarının genel kategorizasyonu.....	45
Tablo 5.	Dopamin reseptör alt türlerinin nitelikleri.....	52
Tablo 6.	Bazı önemli dopamin reseptör agonistlerinin reseptör seçiciliği ve etkinliği.....	53
Tablo 7.	Çalışmada kullanılan kimyasallar.	58
Tablo 8.	Histolojik izlem basamakları.....	71
Tablo 9.	Çalışılan ELISA kitlerine ait bilgiler.	74
Tablo 10.	Komplementer DNA sentezinde karışım içeriği ve miktarı (20 µl’lik reaksiyon).....	77
Tablo 11.	Komplementer DNA sentezi PCR programı.....	77
Tablo 12.	qRT-PCR reaksiyonunda kullanılan bileşenler ve miktarları	78
Tablo 13.	qRT-PCR çalışma programı	78
Tablo 14.	qRT-PCR’da ifade düzeyi analiz edilen fare spesifik ilişkili primerler.....	78
Tablo 15.	Uygulamaların vücut ağırlığı ve boy uzunluğuna etkisi..	80
Tablo 16.	Üç günlük adaptasyon periyodunda davranışsal parametre ölçümleri	82
Tablo 17.	19 günlük OKB model periyodunda davranışsal parametre ölçümleri.....	91
Tablo 18.	Açık alan testinde davranışsal parametre ölçümleri	111

Tablo 19.	Yükseltilmiş artı labirent testinde davranışsal parametre ölçümleri	113
Tablo 20.	Bilye gömme testi davranışsal parametre ölçümleri	115
Tablo 21.	Yeni nesne tanıma testi davranışsal parametre ölçümleri	118
Tablo 22.	Sükroz tercih testi tüketim ölçümleri	121
Tablo 23.	Hipokampüste TRPC3 ve TRPC6 İmmünreaktiviteleri.....	124
Tablo 24.	Striatumda TRPC3 ve TRPC6 İmmünreaktiviteleri.....	124
Tablo 25.	Total beyin dokusunda nörotransmitter düzeyleri	125
Tablo 26.	Beynin korteks dokusunda qRT-PCR ile analiz edilen genlerin mRNA kat değişimleri.	129
Tablo 27.	Beynin striatum dokusunda qRT-PCR ile analiz edilen genlerin mRNA kat değişimleri.	129
Tablo 28.	Beynin hipokampus dokusunda qRT-PCR ile analiz edilen genlerin mRNA kat değişimleri	131

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	OKB modellerinde beyindeki hedef genlerin transkripsiyonlarının bazal düzeyde diyagramı.....	34
Şekil 2.	Dopaminerjik başlıca yollar ve dopaminerjik sinaps	48
Şekil 3.	İnsan dopamin reseptörlerinin doku yapılanması.....	51
Şekil 4.	Kompulsif şeker tercih ve ana üs tercih testinde; QNP ile OKB modeli oluşturulması ve VPA'nın tedavi amaçlı farelere uygulama ve diğer anksiyete ilgili davranış testleri uygulamaları takvimi.	60
Şekil 5.	Kompulsif şeker içme ve ana üst tercih testi şeması ve standart ölçüler.....	62
Şekil 6.	Açık alan testi şeması ve standart ölçüler.....	64
Şekil 7.	Yükseltilmiş artı labirent testi şeması ve standart ölçüler	65
Şekil 8.	Bilye gömme testi şeması ve standart ölçüler	67
Şekil 9.	Yeni nesne tanıma testi şeması ve standart ölçüler	68
Şekil 10.	Şeker testi şeması ve standart ölçüler.....	70
Şekil 11.	Uygulamaların vücut ağırlığı ve boy uzunluğuna etkisinin çizgi grafik ile gösterimi.....	81
Şekil 12.	19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Tımarlanma (0-60 dk)’nın” (a) ve “Tımarlanma (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi	100
Şekil 13.	19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Şahlanma (0-60 dk)’nın” (a) ve “Şahlanma (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi.....	101

- Şekil 14.** 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Dönme (0-60 dk)’nın” (a) ve “Dönme (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi..... 102
- Şekil 15.** 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Defakasyon (0-60 dk)’nın” (a) ve “Defakasyon (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi 103
- Şekil 16.** 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “İdrara Çıkma (0-60 dk)’nın” (a) ve “İdrara Çıkma (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi 104
- Şekil 17.** 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Ana Üstte Durma Süresi (0-60 dk)’nın” (a) ve “Ana Üstte Durma Süresi (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi..... 105
- Şekil 18.** 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Ana Üst Dışında Durma Süresi (0-60 dk)’nın” (a) ve “Ana Üst Dışında Durma Süresi (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi..... 106
- Şekil 19.** 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Merkezde Geçen Süre (0-60 dk)’nın” (a) ve “Merkezde Geçen Süre (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi..... 107
- Şekil 20.** 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Toplam Hareket Süresi (0-60 dk)’nın” (a) ve “Toplam Hareket Süresi (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi..... 108
- Şekil 21.** 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Toplam Kenarda Geçirilen Süre (0-60 dk)’nın”(a) ve “Toplam Kenarda Geçirilen Süre (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi..... 109

Şekil 22.	Gruplara uygulanan yükseltilmiş artı labirent testinde parametrik sonuçların sütun grafiği ile gösterimi.....	114
Şekil 23.	Gruplara uygulanan bilye gömme testinde parametrik sonuçların sütun grafiği ile gösterimi.	116
Şekil 24.	Gruplara uygulanan yeni nesne tanıma testinde parametrik sonuçların sütun grafiği ile gösterimi.	119
Şekil 25.	Gruplara uygulanan sükröz içme testinde tüketim sonuçlarının sütun-bar grafiği ile gösterimi	122
Şekil 26.	Fare beyin dokusu kesitlerinde hipokampus (üst sıra) ve striatumda (alt sıra) nöron sitoplazmalarında TRPC 3 immünreaktiviteleri	123
Şekil 27.	Fare beyin dokusu kesitlerinde hipokampus (üst sıra) ve striatumda (alt sıra) nöron sitoplazmalarında TRPC 6 immünreaktiviteleri	123
Şekil 28.	Kontrol, VPA, QNP ve QNP+VPA gruplarının korteks dokusunda, genlerinin ifadelerinin clustergram analizi ve ısı haritası grafiği.....	128
Şekil 29.	Kontrol, VPA, QNP ve QNP+VPA gruplarının striatum dokusunda, genlerinin ifadelerinin clustergram analizi ve ısı haritası grafiği.....	130
Şekil 30.	Kontrol, VPA, QNP ve QNP+VPA gruplarının hipokampus dokusunda, genlerinin ifadelerinin clustergram analizi ve ısı haritası grafiği.	132
Şekil 31.	Anksiyete bozukluklarının sınıflandırılması	139

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

3'-UTR	: 3'-Untranslated Region (3' - Çevrilmemiş Bölge)
4-AP	: 4-aminopyridine
5-HT	: Serotonin
5-http	: 5-Hidroksitriptofan
8-OHDPAT	: 7-(Dipropylamino)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol
AAT	: Açık Alan Testi
ACh	: Acetylcholine
ACTB	: Beta Aktin
AMP	: Adenosine monophosphate
ASM	: Airway Smooth Muscle Cell
BDNF	: Brain Derived Neurothropic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)
Bmi1	: B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog
°C	: Santigrat Derece
CACNA1A	: Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A
CACNA1C	: Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C
CACNA1D	: Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 D
CACNA1G	: Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 G

CACNA1H	: Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 H
CaMKIV	: Calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV
cAMP	: Cyclic adenosine monophosphate
cDNA	: Komplementer DNA
cm	: Santimetre
COMT	: Catechol-o-methyltransferase
CREB	: Cyclic AMP-Response Element Binding Protein
CRF	: Corticotropin releasing factor
DA	: Dopamin
DARPR-32	: Dopamine- and cAMP-regulated neuronal phosphoprotein
DCC	: Deleted in Colorectal Cancer
DOPAC	: 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid
DSM-V	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
F	: Forward
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi
GABA	: Gama Aminobutirik Asit
GABAA	: Gamma aminobutyric acid type A receptors
GPRC	: G protein-coupled receptor

Gr	: Gram
GWAS	: Genome-Wide Association Studies
HDAC	: Histone deacetylase
HoxB8	: Homeobox proteini Hox-B8
HPA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal
HPLC	: High liquid pressure chromatography
ICD	: International Classification of Diseases
iGluR	: Glutamate receptor ion channels
K.D	: Kat değişimi
K	: Kontrol
QDM	: QNP Duyarlılaştırma Modeli
Kg	: Kilogram
KO	: Knockout
Kv	: Voltage-gated potassium ion channels
L-DOPA	: Levodopa
MAO	: Monoamine Oxidases
MBT	: Marble Burying Test
MDF	: Medium Density Fiberboard
mg	: Miligram

ml	: Mililitre
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
nAChR	: Nicotinic acetylcholine receptor
NCS-1	: Neuronal calcium sensor-1
NFAT C1	: Nuclear Factor Of Activated T Cells 1
NF-κB	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB)
Ng	: Nanogram
NK	: Natural Killer
Nm	: Nanometre
NMDAR1	: Glutamate [NMDA] receptor subunit zeta-1
Npy	: Neuropeptide Y
OD	: Optik Dansite
OCD	: Obsessive Compulsive Disorder
OFC	: Orbitofrontal cortex
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PBS	: Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi; Phosphate Buffered Saline
Pg	: pikogram
PPAR B	: Peroxisome proliferator-activated receptor beta

PVC	: Poli Vinil Klorür
QNP	: Quinpirole
qRT-PCR	: Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction (Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
R	: Reverse
RhoA	: Ras homolog family member A
RNA	: Ribonükleik Asit
SCN10A	: Sodium voltage-gated channel alpha subunit 10
SCN1A	: Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1
SCN1B	: Sodium voltage-gated channel beta subunit 1
SCN2A	: Sodium voltage-gated channel alpha subunit 2
SCN3A	: Sodium voltage-gated channel alpha subunit 3
SCN7A	: Sodium voltage-gated channel alpha subunit 7
SCN9A	: Sodium voltage-gated channel alpha subunit 9
SF	: Serum Fizyolojik
SN	: Substantia Nigra
SSRI	: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri)
Stra6	: Stimulated by retinoic acid 6

STT	: Sükroz Tercih Testi
Tlr2	: Toll-like receptor 2
TrkB	: Tropomyosin receptor kinase B
TRP	: Geçici Reseptör Potansiyeli (Transient Receptor Potential)
TRPC1	: Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily C (Canonical) member 1
TRPC2	: Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily C (Canonical) member 2
TRPC3	: Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily C (Canonical) member 3
TRPC4	: Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily C (Canonical) member 4
TRPC5	: Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily C (Canonical) member 5
TRPC6	: Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily C (Canonical) member 6
TRPC7	: Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily C (Canonical) member 7
TSA	: Trisiklik Antidepresan
VGSC	: Voltage gated sodium channels
VMAT	: Volumetric-modulated arc therapy

VTA : ventral tegmental area

YALT : Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

μl : Mikrolitre

μM : Mikromolar



1. ÖZET

Quinpirol İle Oluşturulan Fare Obsesif Kompulsif Bozukluk Modelinde Valproik Asidin Terapotik Etkinliğinin Nörotransmitter Ağ ve TRPC3/6 Sinyalizasyonu Üzerinden Araştırılması

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), kişiyi yaşam boyu etkileyen, sıklıkla günlük yaşamda engelleyici semptomları olan, kronik nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Çalışmamızda farelerde D2 dopamin (DP) reseptör agonisti olan quinpirole ile (QNP) indüklenerek oluşturulan OKB modelinde farklı beyin dokularında valproik asidin terapötik etkilerinin TRPC 3/6 üzerinden araştırılması amaçlanmıştır.

Her grupta 6 hayvan olacak şekilde toplam 24 adet Balb/c cinsi erkek fare kontrol (K), VPA, QNP ve QNP+VPA olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Modelin oluşumu için 19 gün boyunca hergün QNP (0,2 mg/kg) subkutan olarak uygulandı. 12 günün sonunda VPA kaynaklı tedaviye oral gavaj yoluyla başlandı. 19 gün boyunca “Kompulsif Sükroz İçme ve Ana Üs Tercih Testi” uygulandı. Ardından OKB ve anksiyete ile ilişkili; açık alan, yükseltilmiş artı labirent, bilye gömme, yeni nesne tanıma ve sükroz içme testlere tabi tutuldu. Ardından hayvanlar dekapite edilip beyin korteks, striatum ve hipokampus dokularında TRPC 3/6 ile ilişkili genlerin mRNA düzeyleri kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR), hipokampus ve striatum dokularında TRPC 3/6'nın immünohistokimyasal açıdan reaktivitesine ve total beyinde DP, serotonin (ST), BDNF ve GDNF düzeyleri ELİSA yöntemi ile değerlendirildi.

VPA; TRPC kanal ekspresyonunu etkileyerek, sinaptik plastisite ve nöronal uyarılabilirlik için çok önemli olan hücre içi kalsiyum sinyal yollarının

modülasyonunu sağlar. VPA'nın nöroplastisite üzerindeki bu etkisiyle özellikle TRPC 3 ve TRPC 6 kanallarının fonksiyonel etkileşimi üzerinden potansiyel olarak OKB'de yer alan düzensiz nöronal devreleri normalleştirir. Uygun nöronal sinyalin geri yüklenerek kaygı ve kompulsif benzeri davranışları azalttığını davranış, biyokimya, immünohistokimya ve moleküler yöntemlerle senkronize olarak açıkladık.

Literatür verilerine göre mevcut çalışma Balb/c cinsi farede QNP OKB modelinde valproik asidin TRPC 3/6 sinyalizasyonu üzerinden terapötik etkilerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Tedavi etkinliği gözlemlenen valproik asidin kortiko-striato-talamo-kortikal devrede TRPC 3/6 üzerinden terapötik etki gerçekleştirebileceği muhtemeldir.

Anahtar Kelimeler: Obsesif Kompulsif Bozukluk; Quinpirol; Fare; Valproik Asit; İyon kanalı

2. ABSTRACT

Investigation of The Therapeutic Efficacy of Valproic Acid on Neurotransmitter Network and Trpc 3/6 Signaling in A Quinpirrole-Induced Mouse Model of Obsessive Compulsive Disorder

Obsessive Compulsive Disorder (OCD) is a chronic neuropsychiatric disorder that affects the individual throughout life, often with disabling symptoms in daily life. In our study, we aimed to investigate the therapeutic effects of valproic acid on TRPC 3/6 in different brain tissues in OCD model induced by quinpirole (QNP), a D2 dopamine (DP) receptor agonist in mice. A total of 24 Balb/c male mice were divided into 4 groups as control (K), VPA, QNP (0.2 mg/kg every four days), QNP+VPA, with 6 animals in each group. QNP was administered subcutaneously every day for 19 days to establish the model. At the end of 12 days, VPA-induced treatment was started by oral gavage. For 19 days, “Compulsive Sucrose Drinking and Home Base Preference Test” was applied. Then, open field, elevated plus maze, marble burying, novel object recognition and sucrose drinking tests related to OCD and anxiety were administered. The animals were then decapitated and mRNA levels of TRPC 3/6-related genes in cerebral cortex, striatum and hippocampus tissues were analyzed by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR), reactivity of TRPC 3/6 in hippocampus and striatum tissues by immunohistochemistry and DP, serotonin (ST), BDNF and GDNF levels in total brain were evaluated by ELISA method.

By affecting TRPC channel expression, VPA modulates intracellular calcium signaling pathways that are crucial for synaptic plasticity and neuronal excitability. This effect of VPA on neuroplasticity potentially normalizes the

dysregulated neuronal circuits involved in OCD, especially through the functional interaction of TRPC 3 and TRPC 6 channels. We have explained synchronously with behavioral, biochemistry, immunohistochemistry and molecular methods that the appropriate neuronal signal is restored and reduces anxiety and compulsive-like behaviors.

According to literature data, the present study was conducted in a QNP model of OCD in Balb/c mice using valproic acid in TRPC 3/6 is the first study evaluating the therapeutic effects of valproic acid through signaling. Treatment efficacy of valproic acid observed It is likely to exert a therapeutic effect via TRPC 3/6 in the cortico-striato-thalamo-cortical circuit.

Keywords: Obsessive Compulsive Disorder; Quinpirole; Mouse; Valproic Acid; Ion Channel

3. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) ;

“...sadece hastalığın veya sakatlığın olmaması değil”

“...herkesin mümkün olan en yüksek sağlık seviyesine erişebilmesi”

“...ruh sağlığında özellikle insan ilişkilerinde uyumu etkileyen aktivitelerin desteklenmesi”

“...sağlık kişinin beden, ruhen ve sosyal yönden tam bir iyilik halinde olması durumudur” şeklinde belirttiği bu hedef, işlev ve tanımlar geçmişte olduğu gibi bugünde ruh sağlığı konusundaki temel esasları oluşturmaktadır. Sağlık, fiziksel ve ruhsal yönleriyle bir bütündür (Türkiye Psikiyatri Derneği, 2020) ve ilk çağlarda Hipokrat da bu konuya dikkat çekmiştir.

DSÖ'nün en kapsamlı şekilde özetlediği son ruh sağlığı tanımı ise şöyledir; “...bireyin kendi yeteneklerinin farkına vardığı, yaşamın normal gerginlikleriyle başa çıkabildiği, üretken ve verimli bir şekilde çalışabildiği ve içinde yaşadığı topluma katkıda bulunabildiği bir iyilik hali” (DSÖ, 2024).

Ruh sağlığı ve hastalıkları, tıpkı genel sağlık ve hastalıklar gibi, çok sayıda ve birbirleriyle etkileşimli sosyal, psikolojik ve biyolojik faktörler tarafından belirlenir. Bunun en açık kanıtı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ruhsal hastalık riskinin düşük eğitim seviyesi, yetersiz gelir düzeyi ve uygunsuz barınma koşulları gibi yoksulluğun muhtelif göstergeleriyle ilişkili olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Toplumda dezavantajlı kişilerin ruhsal hastalıklara karşı daha savunmasız olmaları, kendilerini güvende hissetmeme ve umutsuzluk, hızlı sosyal

değişim, şiddet ve fiziksel sağlık riskleri gibi faktörlerle açıklanabilir (Özkan, 2018).

Ruhsal rahatsızlıkların tanımlanma ve sınıflandırması tarihsel olarak on dokuzuncu yüzyıla kadar dayanmaktadır. On dokuzuncu yüzyılın gelişiyle anatomi, fizyoloji, nöroloji, kimya gibi alanlarında bilimsel gelişmeler başlamış ve bunun sonucu, ruhsal hastalıkların beyin işlevlerindeki bozukluklardan kaynaklanabileceği görüşü ortaya atılmıştır. Tanı sınıflamalarına ilişkin literatürde ve küresel ölçekte temel ruh hastalıkları; şizofreni, sanrısız bozukluklar / akut ya da geçici psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, nevrotik bozukluklar, kişilik bozuklukları, cinsel uyum bozuklukları, ruhsal etkenlere bağlı olan fizyolojik işlev veya yapı bozuklukları, organik ruhsal bozukluklar, psikoaktif madde kullanımına bağlı bozukluklar, çocukluk çağı ruhsal sorunları ve bozuklukları şeklinde kategorize edilmiştir.

Kişilik bozuklukları genç erişkinlik yıllarında başlar, zamanla kalıcı olur ve sıkıntıya ya da işlevsellikte bozulmaya yol açar. Herkeste çeşitli biçimlerde görülebilecek kişilik özelliklerinin, kişilik bozukluğu olarak değerlendirilebilmesi için; bunların esneklikten yoksun ve uyum bozucu olması, işlevsellikte belirgin bir bozulmaya ya da kişisel sıkıntıya neden olması gerekmektedir. Özellikle kişilik bozuklukları konusu son 30 yılda giderek daha çok ilgi odağı olmuştur. Bunun başlıca üç nedeni vardır. Birincisi, sosyo-kültürel ve aile ilişkilerindeki değişikliklere bağlı olarak, kişilik bozukluklarına rastlanma sıklığındaki artıştır. İkincisi, kişilik bozukluklarının aile içi ilişkilerde, sosyal ve mesleki uyumda önemli sorunlara yol açmasıdır. Üçüncü etken de, kişilik bozukluklarında daha önce pek bir şey yapılamayacağı inancı yaygınken, giderek tedavi edilebilir olduğunun

görülmesidir (Türkiye Psikiyatri Derneği, 2020). Klinik açıdan iç kümelenmeler ve farklılıklar içeren kişilik bozuklukları günümüz toplumlarında bölgesel farklılığa bağlı olmasına rağmen yüksek bir sıklık frekansında görülen tipi obsesif kompulsif bozukluktur (OKB). Diğer tüm kişiliksel bozukluklarda olduğu gibi OKB’inde çok çeşitli faktörlerin karşılıklı etkileşimleri ve bir araya gelmesi ile geliştiği düşünülmektedir (Türkiye Psikiyatri Derneği, 2017).

3.1. Obsesif Kompulsif Bozukluğun (OKB) Tanımı

Obsesyon: Antik Roma dili olan latince “obsidere” kelimesinden köken alan obsesyon kelimesi tedirginlik, etrafını çevirmek, rahatsız etmek veya erinç olamamak anlamına gelen ve psikiyatrik bir terim olarak da yanlış olduğunu bildiğimiz halde devamlı zihnimizden kovuşturamadığımız, mantıksal yönden ve akıl yürütme yoluyla atamadığımız istek dışı saplantısal düşünceler şeklinde tanımlanır.

Obsesyon kişide bilinci dışında oluşan müdahaleci, tekrarlayıcı ve iç sıkıntı yaratan genel olarak takıntı özellikli düşünceler, imgeler veya dürtülerdir. Kişi bu düşüncelerle meşgul olduğunda ve bu düşünceleri kontrolüne alamadığında onlardan kurtulamadığı veya onları görmezden gelemediği durumlar obsesyon adını alır. Obsesyonların büyük çoğunluğu gerçekçi ve mantık çizgisinde olmayan tipik bir yapıya sahiptir (Yıldırım, 2016).

Kompulsiyon: Latince “compellere” kelimesine dayanan ve zorlama, istenci dışında bir şeyi yapmaya mecbur kalma anlamındadır. Çoğu zaman saplantılı obsesyonu zihinden uzaklaştırmak veya atmak için yapılan istek dışı ritüel benzeri eylemlerle (kompulsiyon) tanımlanan ve bireyin bu düşüncelerden

uzaklaşmak için aklına yine farklı düşünceleri getirmesi veya bir dizi hareketleri gerçekleştirmesi kompulsiyon olarak tanımlanır. Düzenli, kesin ve daimi herhangi bir yararı olmamakla beraber kişinin yorgun, bıtkın ve halsiz düşmesine neden olur. Obsesyonel düşüncenin yarattığı anksiyete ve huzursuzluk bu şekilde hafifletilir. Obsesyon anksiyete, endişe veya sinirlilik artışına, kompulsiyon ise bunların düşüşüne neden olur. Kompulsiyonun şiddeti önem arz eder (Sakallı, 2014).

Obsesif Kompulsif Bozukluk kişinin anlamsız, yersiz ve saçma olarak bildiği halde zihnini zorlayan, aklına istemeden gelen, tekrarlayıcı düşünceler, duygular veya görüntüler (obsesyonlar-takıntılar) ile bunlara karşı gelişen sıkıntı ve gerginliği gidermek amacıyla yapılan zorlantılı davranışlarla (kompulsiyon-davranışlar) seyreden nöropsikiyatrik bir rahatsızlıktır. Obsesyonlar gün içinde bir saatten fazla zaman alarak, kişinin başlıca sosyal, akademik ve meslekî uyumunu bozar (Snider ve Swedo, 2004).

3.2. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Tarihçesi

M.Ö. 11. yüzyılın 2. yarısında; İsrail devletinin ilk hükümdarı Tâlût'un şeytandan yaklaşan kötü niyetli düşüncelerin esiri olduğu, buna karşın damadı olan David'in ise telli bir enstrüman aleti çalarak bu düşüncelerden kurtardığı tarihi eserlerde görülmüştür. Orta çağ dönemlerine baktığımızda ise bu tür kişilik durumlarının, diğer mental hastalıklardaki gibi doğa üstü güçlerden geldiğine inanılmış ve sıklıkla dinsel inanışlara atıflar yapılmıştır. Bu tarz problemleri olan kişiler din adamlarına başvurmuşlardır. Obsesyon terimi, ilk kez 1866 yılında Fransız bir psikiyatrist olan Bénédict Augustin Morel tarafından kullanılmıştır. Morel (1809-1873) OKB'yi, beyni etkileyen patolojiden kaynaklandığına inandığı

"delire emotif" (duygu hastalıkları) kategorisine yerleştirmiştir. Esquirol ve ardından gelen araştırmacılar ise yaptıkları ilk çalışmalarda OKB'yi "öz farkındalığı olan delilik" olarak tanımlamışlardır. 1878 yılında ise Alman doktor Wespahl; rahatsızlığın altında yatan temel düzeneğin akıl dışı düşünceler olduğunu belirtmiş ve bu düşünceleri 'mental tikler' şeklinde adlandırmıştır. Pierre Janet ise 1900'lü yılların başında, obsesyonları, kompulsiyonları ve fobileri 'psikasteni (Saplantı-takıntılı düşünce bozukluğu)' adı altında toplamış ve 'şüphe hastalığı' olarak adlandırmıştır. Ardından bu psikiyatrik klinik tablo, obsesif kompulsif reaksiyon, obsesif kompulsif nevroz, anankastik nevroz gibi çeşitli isimlerle anılmaya başlamıştır (Freud, 1959; Özerdem, 1998).

3.3. Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-VI) ve Uluslararası Hastalık Sınıflaması-10 (International Classification of Diseases-10, ICD-10) Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanı Kriterleri

Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5

Bu rehberde hastalıkların tanımlamaları ve semptomlarına yer verilmiştir. Psikiyatrik hastalara daha objektif tanı konulması ve diğer uzmanların hastalığı veya hastayı adlandırıp tanımlarken ortak bir otoriter dil geliştirilmesini sağlamıştır. Son baskısı ise 18 Mayıs 2013 tarihinde yayımlanan DSM-VI'dir (Öztürk, 2004).

Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5'de OKB'nin Tanı Kriterleri

Toplamda dört tane temel tanı kriteri bulunmaktadır. Bunlar;

A. Obsesyonlar, kompulsiyonlar veya her ikisininde birlikte görülme durumu:

A.1. Obsesyonlar aşağıda iki madde ile açıklanır:

A.1.1. Bu bozukluğa sahip iken bazı zamanlarda cebren ve istenilmeden gelişen ve büyük bölümü kişiyi anksiyete veya darlanmaya iten, tekrarlı ve aralıksız fikirler, hülyalar veya dürtülerdir.

A.1.2. Kişi bunlara değer göstermemeye veya bunları zaptetmeye gayret eder veya farklı bir fikir ya da fiil ile sönümlemeye çalışır.

A.2. Kompulsiyonlar aşağıda iki madde ile açıklanır;

A.2.1. Kişinin takıntılara tepki olarak veya katı kurallara uygun olarak gerçekleştirmekten kendini alamadığı tekrarlayan davranışlar (örn. el yıkama, eşyaları sıraya koyma, kontrol etme) veya zihinsel eylemler (örn. dua etme, sayma, kelimeleri sessizce tekrarlama).

A.2.2. Davranışlar veya zihinsel eylemler, sıkıntıdan kaçınmayı veya mevcut huzursuzluğu azaltmayı ya da korku yaratan olay veya konuya karşı korunmayı amaçlar. Ancak, bu davranışların veya zihinsel eylemlerin etkisiz hale getirilmesi veya korunması, yapmak için tasarlandıkları şeyle gerçekçi bir şekilde ilişkili değildir veya açıkça çok anormal bir düzeydedir.

B. Obsesyonlar veya kompulsiyonlar önemli ölçüde zamanın verimsiz harcanmasına neden olurlar veya kişinin günlük rutinini, mesleki (veya eğitimsel) üretkenliğini veya olağan sosyal faaliyetlerini veya ilişkilerini önemli ölçüde engellerler (günde 1 saatten fazla zaman alırlar).

C. Bozukluk, herhangi bir maddenin (örneğin, kötüye kullanılan bir ilaç veya kimyasal madde) veya genel bir tıbbi sorunun doğrudan fizyolojik etkilerinden kaynaklanmamaktadır.

D. Başka bir ruhsal bozukluk varsa obsesyon veya kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örneğin yeme bozukluğu durumunda sürekli yemek düşünme, trikotillomani durumunda saç çekme ile meşgul olma, beden dismorfik bozukluğu durumunda dış görünüşle çok ilgili olma, herhangi bir madde kullanım bozukluğu durumunda bu maddeleri düşünme)

Varsa, lütfen belirtiniz:

İyi bir içgörü: Kişi inançlarının gerçek olmadığının farkındadır.

Zayıf içgörü: Kişi inançlarının gerçek olduğunu, sanki olasıymış gibi düşünür.

İçgörü yok / sanrısız inançlar derecesinde: Kişi inançlarının doğru olduğuna kesin olarak inanır.

Varsa, lütfen belirtiniz:

Tik ile ilgili: Kişinin şu anda veya geçmişte istemsiz hareket bozukluğu öyküsü vardır (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013).

Uluslararası Hastalık Sınıflaması-10

Etiyolojik, epidemiyolojik, sağlık idaresi ve tıbbi amaçlara yönelik küresel düzeyde kullanılan bir tanılama ayırt aracıdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulur. ICD'nin resmi ve tam olarak adı "Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması"dır (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). OKB ile alakalı bölümler 'Akıl ve Davranış Bozuklukları (F00-F99)' bölümündedir (Öztürk, 2004).

Kesin tanı koyabilmek için obsesyonel belirtilerin ya da kompulsif eylemlerin en az iki haftadır var olması; birçok günde mevcut olması, sıkıntı verici olması ve rutin yaşamsal faaliyetleri engellemesi gerekmektedir (Brämer, 1988).

Obsesyonel semptomlar aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

A. Bunlar kişinin kendi düşünceleri veya dürtüleri olarak algılanmalıdır.

B. Kişi bu düşünce ya da hareketlerden en az birine karşı kapasite eylemi gösteriyor olmalıdır. Hasta artık karşı koyamadığı başka tür düşünce veya eylemlerde bulunabilir.

C. Bu hareketi gerçekleştirme düşüncesi zevk verici olmamalıdır (sadece gerginliğin veya sıkıntının giderilmesi içindir).

D. Düşünceler, görüntüler veya dürtüler rahatsız edici davranışsal ritüeller şeklinde olmalıdır.

ICD-10'da beş ana OKB tipi tanımlanmıştır:

F42.0: Obsesyonel düşünce veya geniş getirmelerin hakim olduğu tip

F42.1: Kompulsif davranışın baskın olduğu tip

F42.2: Obsesyonel düşünce ve hareketleri olan karma tip

F42.8: Diğer obsesif-kompulsif bozukluk türleri

F42.9: Obsesif kompulsif bozukluk, tanımlanmamış

3.4. Hastalarda Yaygın Görülen Obsesyon Çeşitleri

Kişide hem obsesyon hemde kompulsiyon semptomları birlikte görülebileceği gibi, sadece obsesyon veya kompulsiyon bulunan hastalarda vardır.

3.4.1. Kontaminasyon/Bulaş Obsesyonları

Herhangi bir biçimde bunlar; paraya veya kapı ziline dokunmama, idrar sıçraması şüphesi, el tokalaşmama, günlük ortak kullanım alanlarındaki sahalara dokunmada kaçınanlık ve çoklukla dışkı, idrar, sperm bulaşına karşı, nesne ve insanlara dokunmaktan korkma veya yakın temas kuramama ile karakterize tipdedir.

3.4.2. Dinsel obsesyonlar

Kişinin öz dini hususlarında karşıt kabul edilen düşünce veya davranışların zihne gelmesi şeklindedir.

3.4.3. Saldırganlık / Zarar Obsesyonları

Kişinin kendisine yönelik olmasıyla birlikte ekseriyetle başka kişiye yönelik öldürme, yaralama gibi çeşitli şekillerde zarar verme düşünceleridir. Bu obsesyon türünün en tipik özelliği kişide; düşüncenin büyüsel gücünün varlığıdır. Kişi gelen bu düşünceyi fiili olarak eylemi gerçekleştirme ile eş düzeyde tutar ve bundan kaynaklı suçluluk duygusunda maksimum düzeydedir. Zarar verme obsesyonu iki türde tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi kişinin kendisine yönelik zarar düşünceleridir. Yüksek bir zeminden bakarken gelen atlama, hızlı bir aracın önüne atlama veya bir temizlik sırasında kimyasal solüsyonu içme düşüncesi tipik örneklerdir. İkinci zarar verme obsesyonu ise kişinin sevdikleri ve çevresine yönelik olabilir. Kesici, delici, ateşli, sivri ve patlayıcı eşyalar ile teması olduğun an çevresindekilere karşı bu tür materyallerle zarar vermeyeyle ilgili obsesyonlar

oluşur. Ve belli bir süre sonra çevresinden uzaklaşma bile görülebilir (Yılmaz, 2018; Baer, 1994; Bolton ve ark., 2000).

3.4.4. Kuşku Obsesyonları

Yapmış olduğu eylemden emin olamama ve şüpheli tutum hakimdir. Kişi genellikle tüp, doğalgaz, ütü, fırın, kilitleme ve bulaş kontaminasyonunun olup olmaması gibi düşüncelerden rahatsızdır. Orijininde ölüm veya zarar gelme endişesine bağlı emin olamama düşüncesinin ritüeller şeklinde zihine gelmesidir.

3.4.5. Cinsel Obsesyonlar

Kişi için utanç verici ve ayıp oluşturabilecek ahlaki düzeyde olmayan veya kabul edilebilirlik tarafı olmayan niteliktedir. Farklı cinsiyet özelliklerine sahip olma korkusal düşünceleri ve yakınlarına yönelik cinsel imgeler, düşünceler kurması ile belirlenir.

3.4.6. Somatik Obsesyonlar

AIDS, kuduz veya kanser gibi yaşamı tehdit eden bir hastalığa yakalanma takıntısı tipiktir. Sokak hayvanlarından veya herhangi bir memeliden kuduz virüsü kapma ve bireylerden HIV virüsü kapma endişesi vardır.

3.4.7. Simetrik Obsesyonlar

Nesne, olay veya işleyişin belirli bir düzende olması ve konumsal açıdan sıralı, simetrik ortam şartlarının mükemmel uyumu ile karakterizedir (Yılmaz, 2018; Baer, 1994; Bolton ve ark., 2000).

3.5. Hastalarda Yaygın Görülen Kompulsiyon Çeşitleri

3.5.1. Sayma Kompulsiyonları

Otomobil plakaları, parke-karo taşları, bina katları veya bir koridordaki kişileri sayma en tipik özelliğidir. Fiile dökülmemiş zihinsel kompulsiyon türünün temel örneğidir.

3.5.2. Temizlik Kompulsiyonları

Kişi kendisini, eşyasını ve çevresini kirli veya kontamine olmuş düşüncesine bağlı üstesinden gelmek için defalarca el-yüz yıkama, banyo sayısında artış, fazla sayıda ağız bakımı veya yıpranacak seviyede eşyayı temizleme ile gösterir. Kişide çoğunlukla yıkamaya bağlı ellerinde beyazlama veya tahriş ve diş etinde incelme gibi problemler görülür.

3.5.3. Törensel Kompulsiyonlar

Bir dizi davranışların belli sayı ve biçimde tekrarlanarak yapıldığı kompulsiyonlardır. Kişinin seramonik davranışın yapıldığından emin olamama veya istenildiği şekilde yapılmadığından kuşku duymasıda tipiktir.

3.5.4. Biriktirme Kompulsiyonları

Gereksinim olmadığı halde fazlasıyla sahiplik derecesinin vermiş olduğu satın alma isteği ve aldığıında vermeme kompulsiyonu olarak açıklanır.

3.5.5. Dokunma Kompulsiyonları

Farklı biçimlerde olmakla birlikte temelinde nesnelere dokunma gibi zorunluluk sezişleri barındırır.

3.5.6. Kontrol Etme Kompulsiyonları

Eylem; emniyeti sağlama, facia unsurlarını engelleme veya risk potansiyeli oluşturabilecek durumların bertaraf edilmesi şeklinde kendini gösterir. Tekrarlı şekilde araç kapısı, tüp gazı, pencere ve balkon girişlerinin kontrolü belirgin tipik örneklerdir (Yılmaz, 2018).

Genellikle cinsiyetler arası değişen düzeyde farklı yoğunluk ve sıklıkta obsesyon ve kompulsiyonlar belirgindir. Örneğin erkek bireylerde saldırganlık, cinsellik ve simetrik obsesyonlar ile kontrol kompulsiyonları egemenken bayan bireylerde ise kirlilik obsesyonu ve temizlik kompulsiyonu baskındır (Frederick W. Thompson Anxiety Disorders Centre, 2015).

Kaçınma: Psikiyatride kişi için istenmeyeni anımsatan yer, durum, zaman, konuşma, duygu ve düşüncelerden mümkün olduğunca uzak durmaya çalışması veya bulunmak istememesi kaçınma olarak tanımlanmaktadır. Ekseriyetle obsesif ve kompulsif olarak tespit edilmiş üç temel kaçınma davranışı vardır. Bunlar;

1. Fobik (ürküşel) Kaçınma: Kirli veya mikrop kapma olasılığı korkusuyla kişide fobik durumdan veya alandan bir kaçınma eylemi oluşur. Bu sebeple kişi belli bir yere gitmemek, binmemek veya temas etmemek şeklinde kaçınma davranışı gerçekleştirir.

2. Kompulsif Kaçınma: Obsesyonların yarattığı kaygı veya sıkıntıyı düşürmek veya nötrleştirmek amacıyla belirli hareketleri ritüeller şeklinde

tekrarlamak kompulsif kaçınmadır. Örnek olarak; kirlilik obsesyonu nedeniyle ellerini ard arda yıkamak verilebilir.

3. Kompulsiyondan Kaçınma: Kompulsiyona sebep olabilecek belirli davranış ve hareketlerden kaçmak ise kompulsiyondan kaçınma olarak adlandırılır. Örnek adına; kontamine olduğunu düşündüğü televizyonu kumandasını kullanmadan önce, eğer kullanırsa elleri sayısızca yıkamak gerekeceği için televizyonu açmamak veya saatlerce yıkanan bir kişinin yıkamayı sonlandıramayacağı için banyo olmaktan tamamen kaçınması gibi örnekler verilebilir (Ruscio ve ark., 2010)

3.5.7. Obsesif Kompulsif Bozuklukda Klinik Test Ölçekleri

Kapsamlı bir kanıta dayalı değerlendirme, hem klinik olarak tedavide hem de araştırma uygulamalarında obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) varlığını ve ciddiyetini doğru bir biçimde tanımlamada kritik basamaktır (Taylor, 1995). Obsesif-kompulsif semptomların çoğunlukla içsel olarak ortaya çıkması ve OKB'si olan kişilerin belirtilerini (yani sınırlı içgörü) tanıma ve bildirme yatkınlığında olmamaları nedeniyle, değerlendirilmesi zordur. Bu zorluklara karşılık; klinisyenlerin OKB semptom yoğunluğunu tespit etme, tedavi sürecinde izleme yeteneklerini geliştirmek ve araştırma çalışmalarında rutin kullanılması için çeşitli test ölçekleri geliştirilmiştir (Rapp ve ark., 2016). Bunlardan sıklıkla kullanılanlara bakacak olursak; Yale-Brown Takıntı Zorlantı Ölçeği (YBOCS) (Goodman ve ark, 1989), Obsesif İnanışlar Ölçeği (OIÖ) (Obsessive Compulsive Cognitions Working Group, 2001) ve Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKB) örnek verilebilir (Woods, 2002).

3.6. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Epidemiyolojisi

OKB, 1980'li yılların sonuna kadar nadir görülen bir bozukluk olarak kabul edilmekle birlikte, gelişmiş ve duyarlı klinik değerlendirme ölçütlerinin oluşturulmasıyla ruhsal bozukluklar arasında dördüncü sıraya yükselmiştir. OKB'nin kültürel farklılıklara rağmen yaşam boyu yaygınlığı ortalama %2-3 olarak bildirilmiştir.

Türkiye'de OKB'nin yaşam boyu görülme sıklığı %2-3,7 olarak bulunmuştur. ABD'de yapılan çalışmalarda kadın ve erkeklerde görülme sıklığının farklı olmadığı gösterilmiştir. Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışmalarına göre OKB'nin 1 yıllık prevalansı incelendiğinde (kadınlarda %0,6, erkeklerde %0,2) kadınlarda 3 kat daha fazla olduğu görülmektedir. OKB'nin ortalama başlangıç yaşı 18-25 yaş arasındadır. Erkeklerde kızlara göre daha erken yaşlarda başladığı saptanmıştır. Genel toplumda panik atak bozukluğu (PB) ve şizofreniden iki kat daha sık görülmesine rağmen tespit edilmesi zor ve tedavisi düşük düzeylerde olduğundan iş gücü kaybı ve maliyeti oldukça yüksektir.

Çocuk ve ergen yaş grubunda OKB'nin yaşam boyu prevalansı % 0,5-1 arasındadır. OKB'li erişkin bireylerin yaklaşık 1/3-1/2'sinde belirtilerin çocukluk çağında başladığı bildirilmektedir. OKB'nin çocuklarda ve yetişkinlerde ailesel bir yatkınlık yarattığı bilinmekle birlikte, OKB ile ilişkili spesifik genetik faktörler ve aileye özgü karakteristik risk potansiyelleri henüz kesin olarak bilinmemektedir (Karno ve ark., 1988).

3.7. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Etiyolojisi

3.7.1. Psikodinamik etkenler

Freud ve meslektaşları psikoz ve nevrozların çoğunun kişinin çocukluktan beri tatmin edilmemiş arzu ve ihtiyaçlarının bastırılması ve bilinçdışı ortama sürüklenmesinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Freud'un psikodinamik modelinde fobiler ve OKB'nin farklı bozukluklar olduğu, obsesif-kompulsif durumların bastırılmış cinsel suçluluk anılarına karşı gelişen patolojik çatışmalar olduğu belirtilmiştir (Samuels vd., 2007; Westenberg vd., 2007).

3.7.2. Davranışsal etkenler

Öğrenme yöntemine göre, takıntılar koşullanmış uyaranlardır. Bu konuda psikolog Orval Hobart Mowrer'in “İki Aşamalı Öğrenme” teorisi çok önemlidir. Buna göre obsesyonlar, başlangıçta nötr olan düşünce ya da nesnelerin kaygı ve endişe yaratma potansiyeli olan uyaranlarla (koşullu uyaran) koşullandırılmasıyla ortaya çıkar. İkinci aşamada, semptomların gelişimi tamamlandığında, kaygıya neden olan obsesyonel düşünceleri ortadan kaldırmak için kaçınma tepkileri (yani kompulsif eylemler) oluşturulur (Samuels ve ark., 2007; Westenberg ve ark., 2007).

3.7.3. Bilişsel (Kognitif) etkenler

OKB' de ilk yetiyetim etkenlerden birini açıklamış olan Anthony T. Carr (1974), OKB' de abartılı seviyede öznel bir değerlendirme varlığının olduğunu belirtmiştir. OKB'li bireyler herhangi bir tehdit unsurunu en yüksek düzeyde hissetmekte ve yaşamaktadır. Hem tehdidin ihtimali, hemde gerçekleşmesi istenmeyen bu olasılığın gerçekleşmesi halinde olabilecekleri büyütmetedirler. Bu

aşırı abartılı düşünceler anksiyete ve kaygının ortaya çıkmasına neden olmakta ve kötü bir biçimde sonlanacak olan durumu başarısız hale getirmek için, engelleme girişimleri ile ritüel benzeri eylemlere yani kompulsiyonlara yol açmaktadır (Samuels ve ark.,2007; Westenberg ve ark., 2007).

3.7.4. Genetik etkenler

OKB'nin oluşumunda kalıtsal faktörlerin rolüne ilişkin çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Ailesel kökenli çalışmalarda; OKB tanısı alan bireylerin birinci derece akrabalarının %7,5-40'ında OKB saptanmıştır. Yine birçok ikiz çalışmasında tek yumurta ikizlerinde OKB görülme oranı çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek bulunmuştur. OKB'deki eksik penetrans, otozomal dominant genetik geçişin sorumlu olduğunu düşündürmektedir, ancak genetik olmayan faktörler de dikkate değerdir (Samuels ve ark., 2007; Westenberg ve ark., 2007).

3.7.5. Nörokimyasal etkenler

Nörotransmitter sistemin OKB'de bütünsel boyutta fizyopatolojiyi açıklaması beklenilmese de son zamanlarda yapılan bilimsel araştırmalar, başlıca serotonin üzerine odaklanmaktadır. OKB'nin nörokimyasal etiyolojisinde serotonerjik sisteminin rol oynadığına dair ilk düşünceler ilaç etkisine bağlı gözlemlenen tedavi cevabına göre kurgulanmıştır. Serotonin hipotezi üzerinde oluşturulan bu varsayımda nörokimyada serotonin disfonksiyonu etkindir. Dopamin ve ayrıca merkezi sinir sisteminin temel eksitatör bir nörotransmitteri olan glutamatında etiyolojide rol aldığı belirtilmiştir (Samuels ve ark., 2007; Westenberg ve ark., 2007).

3.7.5.1. Serotonin ve reseptörleri

Kromozom 17 üzerindeki serotonin taşıyıcı (SLC6A4, Sodyum bağımlı serotonin taşıyıcı ve çözünen taşıyıcı aile 6 üye 4), serotonin geri alım inhibitörlerinin klinik etkinliği için hedeftir. Yapılan araştırmalarda 17. kromozomun uzun kolunda 17q11-17q12 lokalitesinde 5HTTLPR, (Serotonin-transporter-linked promoter region) geninin transkripsiyonu başlatan promoter kısmında bir mutasyon keşfetmişlerdir. Daha sonra Lesch ve ark. 44 bp'lik bir ekleme/silme dizisi şeklindeki bir polimorfizmin genin transkripsiyon etkinliğinde bir azalmaya neden olabileceğini belirtmişlerdir (Thorén ve ark., 1980; Lesch ve ark., 1996; Hollander ve ark., 2000).

3.7.5.2. Dopamin ve reseptörleri

D4 reseptörünü (DRD4, Dopamine Receptor D4) kodlayan gendeki polimorfizm ile OKB arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca Billet ve ark. OKB tanısı almış hastalarda dopamin taşıyıcı D2, D3 ve D4 reseptör geni polimorfizmlerini incelemişler ve OKB ile sadece DRD4 varyantı arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuşlardır (Thorén ve ark., 1980; Billet ve ark., 1997; Hollander ve ark., 2000).

3.7.5.3. Katekol-o-metil transferaz (Catechol-O-methyltransferase COMT) geni

Katekol-o-metil transferaz, katekolaminlerin (adrenalin, noradrenalin, dopamin) ana tüketici enzimidir. Karayiorgou ve ark. erkek OKB bireyleri ile 22 kromozomun uzun kolu üzerindeki COMT enzim gen polimorfizmi arasında pozitif

bir etkileşim tespit etmişlerdir (Thorén ve ark., 1980; Karayiorgou ve ark., 1997; Hollander ve ark., 2000).

3.7.5.4. Glutamat ve reseptörleri

Son çalışmalarda, OKB’de glutamat aracılığıyla düzenlenen talamo-kortikal-striatal hattın işlev bozukluğundan bahsedilmektedir. Bu görüşlere dayanarak glutamat reseptör iyonotropik NMDA 2B (GRIN2B) ile OKB arasındaki bağlantı araştırılmış ve söz konusu genin 5072T/G varyantı (GRIN2B, Glutamat [NMDA] reseptör alt birimi epsilon-2) ile OKB arasında anlamlı düzeyde yakınlık gözlenmiştir. Vaka-kontrol ve aile temelli çalışmalarda ise başka bir glutamat sistemine ait iki kainat reseptörü olan glutamat reseptörü iyonotropik kainat 2 (GRIK2) ve glutamat reseptörü iyonotropik kainat (GRIK3) polimorfizmleri ile OKB arasında herhangi bir ilişki tespit edilmiştir (Thorén ve ark., 1980; Hollander ve ark., 2000).

3.7.5.5. μ Opiod reseptör (MORs) geni

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada opioid reseptör geninin C17T ve A118G polimorfizmleri ile özellikle istem dışı davranışların bulunduğu OKB türleri arasında bir ilişki belirlenmiştir (Thorén ve ark., 1980; Hollander ve ark., 2000; Urraca ve ark., 2004).

3.7.6. Çevresel ve Sosyokültürel etkenler

Doğum esnasında gelişen komplikasyonlar gibi istenmeyen durum olarak nitelendirilebilecek perinatal vakalar, stresli veya travmatik olayların da ilave edildiği çok sayıda ortamsal ve sosyokültürel etkenler OKB için potansiyel risk faktörü olarak bildirilmektedir. OKB’de ki bu etkenlerin ruhsal bozukluklardaki

önemi DSM-IV’ te vurgulanmakla birlikte, bir kültüre ait gerekliliklerin veya o kültüre özgü geleneklerin OKB kuşkusu yönünden bağlayıcı olmadığı vurgulanmıştır. Fakat bu adetler özdeş kültür yapısından olan diğer bireylerden aşırı fazla miktarda, yerinde olmayan ortam ve sürelerde gerçekleştirildiğinde OKB şüphesi olarak açıklanmalıdır (Samuels ve ark., 2007; Westenberg ve ark., 2007).

3.7.7. Nöroanatomik etkenler

Beyin görüntüleme çalışmalarında (Brain Computed Tomography, BCT) OKB tanısı alan hastalarda sub-kortikal çekirdek ve kaudat çekirdeklerde boyutsal ufalma ve prefrontal motor kortekste bazı nöroanatomik değişiklikler tespit edilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging, MRG) yöntemine dayalı çalışmalarda ise artmış, azalmış veya standart kaudat hacimleri ile bilateral orbital frontal ve amigdala hacimlerinde azalma kaydedilmiştir (Samuels ve ark., 2007; Westenberg ve ark., 2007).

3.7.8. Nöroimmünolojik etkenler

Bağışıklık sistemi ile sinir sistemi arasındaki bağlantı özellikle son yıllarda ilgiyi üzerine çekmekte ve güncel araştırma konularından birisi haline gelmektedir. İmmün sistemin OKB’nin fizyopatolojisinde rol oynayabileceğini gösteren bazı kanıtlar sunulmuş ve yine bu doğrultuda OKB tanılı hastalarda azalmış düzeyde doğal katil hücre (NK) hücre etkinliği, artmış CD8 + ve azalmış CD4 + lenfositlerinin varlığı stres göstergesi olarak ifade edilmiştir (Samuels ve ark., 2007; Westenberg ve ark., 2007).

3.7.9. Nöroendokrin etkenler

Birçok OKB araştırmasında; hormonal bozukluğun OKB için sekonder olarak etkili olduğu belirtilse de olgu örnekleri ve kayıt altına alınmış tecrübeler, metabolik ve endokrin bozukluklarla OKB arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. OKB semptomları çoğunlukla adolesan devirlerde belirti vermekte ve özellikle bazen bayan bireylerde menstrüel siklus zamanında artış göstermektedir. Bu görüşü kuvvetlendiren bir diğer delil ise postmenopozal dönemde hastalığın daha fazla sıklıkla belirmesidir. Antiandrojen tedavisinin sonrası OKB belirtilerini azaltması bir diğer önemli kanıttır (Samuels ve ark., 2007; Westenberg ve ark., 2007).

3.8. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Komorbiditeler

Komorbiditenin değerlendirilmesi klinisyen için oldukça değerlidir. Eşlik eden komorbidin varlığı ve türü hastalığın prognozunu, remisyonunu, tedavi seçimini ve tedavi yanıtını etkileyebilir (Tablo.1) (Frederick W. Thompson Anxiety Disorders Centre, 2015).

Tablo 1. OKB’de komorbiditeler ve prevalansları (Wiegartz ve Rasminsky, 2005).

Komorbidite	Yüzdelik Prevelansı (%)
Kişilik bozukluğu	63
Major depresif bozukluk	28-31
Basit fobi	7-48
Sosyal fobi	11-16
Bipolar bozukluk	15
Yeme bozukluğu	8-13
Alkol bağımlılığı	8
Panik bozukluğu	6-12
Tourette’s sendromu ve tik bozukluğu	6-7

3.9. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Tedavi

Klinikçiler obsesif kompulsif bozukluğu efektif bir biçimde rehabilite edebilmek için psikoterapi ve farmakoterapi kombinasyonunu seçmektedirler. Ayrıca bu hastalığın sağaltımında farklı bir seçenek olarak nadiren de olsa cerrahi girişimlerde yapılmaktadır (Janardhan Reddy ve ark.; 2017).

3.9.1. Psikoterapiler

3.9.1.1. Davranışçı Terapi

Farmakoterapiye alternatif bir seçenek olarak; sakınılan durumun maruziyetine kalma ve oluşacak tepkiyi önleme şeklinde (ERP, İng:Event-related potentials) davranışçı tedaviler OKB'nin psikolojik açıdan tedavisinde ve yönetiminde uzun zamandır kullanılmaktadır.

3.9.1.2. Bilişsel Terapi

Bu terapide en önemli faktör, hasta bireyin kendi düşüncelerini daha az tehdit unsuru olarak açıklayabileceği yeni yorumlara veya anlamlara evirebilmesidir.

3.9.1.3. Bilişsel-Davranışçı Terapi (BDT)

Kişide ortaya çıkan aykırı tepkilerin engellenip sönümlendirilmesi ve bunların yerine daha sağlıklı ve iyi düzeyde yeni davranışların oluşturulmaya çalışılmasıdır.

3.9.1.4. Hümanist Terapi

Hastaların bilincinde olmadığı tutumlarına karşın farkındalığın oluşturulması ve bununla geliştirilmesi amaçlanır. Tedavi sırasında hastaya öz iyimserlik bilinci çerçevesinde yardım edilir.

3.9.1.5. Psikanaliz ya da Psikanalitik Yönelimli Psikoterapi

Bu terapi de OKB'ye eşlik eden diğer ruhsal problemlerin veya semptomların azaltılması hedeflenmiştir. Terapinin fonksiyonelliği ve verimliliği bireyin direnen katı kişiliği ve direncine bağlı olup sınırlı olabilmektedir.

3.9.1.6. Psikofarmakoterapi

Çocuk ve ergen bireyler için çok az sayıda ilaç olması nedeniyle özellikle pediatrik dönemdeki OKB hastalarında psikofarmakoterapi önem arz eder. Genellikle BDT ve SGI (Serotonin geri alım inhibitörleri) ilk aşamadır. Farmakolojik açıdan bir TCA olan klomipramin, pediatrik OKB durumlarında kullanılan FDA (Food and Drug Administration) onaylı bir ilaçtır.

3.9.2. Farmakoterapiler

Sinirbilim ve moleküler biyolojik çalışmalar sayesinde mental hastalığı bulunan kişilerde daha düşük yan etki ile daha etkili farmakolojik tedaviler sunulmuştur. Fakat henüz OKB' de farmakolojik tedaviye tam yanıt alınmamasına rağmen ilaç kullanımı ile semptomlar kontrol altına alınabilmektedir. OKB'nin tedavi ve yönetiminde kırk yıla aşkın bir süredir serotonerjik antidepressanlar ile antipsikotik ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Tablo-2 ve Tablo-3'te OKB

tedavisinde sıklıkla reçete edilen ilaçlar ve dozları verilmiştir (Janardhan Reddy ve ark.; 2017).

Tablo 2. Antidepresan ilaçların (OKB tedavisinde kullanılan) sınıflandırılması (Türkiye'de olan ilaçlara yer verilmiştir) (Rosenbaum ve Zajecka, 1997).

TCA'lar	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
Opipramol	Sertralin
İmipramin	Fluoksetin
Klomipramin	Paroksetin
Amitriptilin	Fluvoksamin
	Sitalopram
	Essitalopram

Tablo 3. Obsesif Kompulsif Bozuklukta ilaç tedavisi dozları (Rosenbaum ve Zajecka, 1997).

İlaç	Başlangıç Miktarı (mg/gün)	Günlük En Yüksek Miktarı (mg/gün)
Klomipramin	75	250
Fluoksetin	20	80
Fluvoksamin	50 ile 100	300
Sertralin	50	200
Paroksetin	20	60
Sitalopram	20	60
Essitalopram	10	30

3.9.2.1. Antikonvülzan İlaçlar ve Obsesif Kompulsif Bozukluk

OKB, ciddi morbidite ve sosyoekonomik yük ile ilişkili, yaygın ve kronik bir anksiyete bozukluğudur (Goodman, 1999). Önceki birçok çalışma seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) OKB tedavisinde klinik etkinliğini gösterdiğinden (Berlin ve ark. 2011) SSRI'lar OKB için ilk basamak tedavi yöntemi olarak tanımlamıştır (Mowla ve ark., 2010; Baldwin ve ark., 2005). Ancak OKB hastalarının yaklaşık %40-60'ı SSRI farmakoterapisine yetersiz yanıt

göstermektedir (Pallanti ve Quercioli, 2006). OKB'nin standart antidepresan tedaviye bu zayıf yanıtı göz önüne alındığında, OKB için ek tedavi stratejileri belirlemek için daha fazla çaba sarf edilmesi gerekmektedir.

OKB patofizyolojisinde işlevsiz glutamaterjik nörotransmisyonun rolü giderek artmaktadır (Maraone ve ark., 2021; Pittenger ve ark., 2006). Çeşitli manyetik rezonans spektroskopi (MRS) yöntemli araştırmalar, OKB hastalarında çeşitli beyin bölgelerinde anormal glutamat bölgeleri olduğunu göstermiştir (Rosenberg ve ark., 2001; Rosenberg ve ark., 2004). Ayrıca Chakrabarty ve ark. (2005) sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında OKB hastalarında BOS glutamat düzeylerinin yüksek olduğunu gösterdi. Bu arada, lamotrijin, pregabalin, topiramat ve zonisamid gibi bazı antikonvülzanların, glutamat salınımının azaltılması, glutamat membran taşıyıcılarının düzenlenmesi ve AMPA/kainat glutamat reseptörlerinin bloke edilmesi dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla glutamaterjik aktivitenin modüle edilmesinde rol oynadığı bilinmektedir (Gitto ve ark., 2012; Martinotti ve ark., 2013). Böylece, glutamat modüle edici aktiviteleri nedeniyle antikonvülzanların OKB tedavisindeki klinik potansiyeline dikkat çekilmiştir. Ancak şu ana kadar OKB'deki etkinliklerine ilişkin nispeten sınırlı kanıt vardır (Wang ve ark., 2014).

Antikonvülzan tedaviyle ilgili bir birkaç çalışmaya baktığımızda; Bruno ve ark. (2012) 16 haftalık, randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada tedaviye dirençli ve 12 hafta veya daha uzun süre SSRI ile yeterli tedaviye rağmen OKB semptomları göstermeye devam eden OKB hastaları üzerinde “lamotrijin” ile güçlendirme çalışması sonucunda lamotrijin grubunun plasebo grubuna göre Y-BOCS toplam, obsesyon ve kompulsiyon alt ölçek puanlarında anlamlı derecede

daha fazla iyileşme gösterdiğini belirtmişlerdir. Yine ayrı bir çalışmada Oulis ve ark. (2011) 8 haftalık açık etiketli bir çalışmada tedaviye dirençli OKB hastalarında pregabalın güçlendirmenin etkinliğini ve ardından 4 haftalık takip dönemini incelemiştir. 8 haftalık dönemde ortalama Y-BOCS toplam puanları 27,1'den 12,3'e önemli ölçüde düştüğünü ve yine sekiz hastasında, Y-BOCS skorlarında %35'ten fazla iyileşme gösterdiği görülmüştür. Hastalık süresi 1 yıldan uzun olan dirençli ve semptomları Y-BOCS'ta 18 veya daha fazla puan alan hastaların dahil edildiği bir diğer çalışmada da Berlin ve ark. (2011) topiramat takviyesinin etkinliğini ve tolere edilebilirliğini baktıklarında; topiramat takviyesinin SSRI monoterapisine göre üstün etkinliğini ortaya koyamadığı görülsede topiramatin standart SSRI tedavisine eklendiğinde tedaviye dirençli OKB hastalarında kompulsiyonların iyileştirilmesinde yararlı etkileri olduğu ortaya koymuştur. Önder ve ark. (2008)'nın yaptıkları 8 haftalık, açık etiketli, randomize bir çalışmada OKB hastalarında fluoksetin monoterapisi ile fluoksetin+gabapentin tedavi etkinliğinin benzer olduğu gösterilmiştir.

Son olarak DSÖ'nün temel ilaçlar listesinde yer alan, oral veya intravenöz kullanılan bir antikonvülzan olan “valproat” (veya valproik asit) ile ilgili son yıllarda kayda değer çalışmalar yapılmıştır (WHO, 2019).

Shaldubina ve ark. (2002), bir dopamin D2 reseptör agonisti olan quinprole'nin uygun dozlarda akut tedavi ile mani benzeri hiperaktiviteye neden olabileceğini ve daha sonra valproat veya karbamazepinin kronik kullanımı ile rahatlatılabileceğini göstermiştir. Yine Wang ve ark. (2016) şizofreni ve şizoafektif psikozlarda antipsikotiklerin valproat ile güçlendirilmesi ile ilgili yaptıkları çalışmada; klinik yanıt (klinik olarak anlamlı yanıt, saldırganlık/ajitasyon),

Çalışmadan erken ayrılma (tedavinin kabul edilebilirliği, genel tolere edilebilirlik), olumsuz olaylar (sedasyon, kilo alımı) ve yaşam kalitesi gibi yedi farklı parametreden yaşam kalitesi ve çalışmadan erken ayrılma haricinde diğer parametrelerde istenilen belirgin iyileşmenin olduğunu belirtmişlerdir. Corá- Locatelli ve ark. (1998) ise SSRI İntoleransı olan dirençli OKB hastasında Valproat monoterapisi uyguladığında valproik asitle ön tedaviden sonra olumsuz etkilerde azalma görüldüğünü ve bu nedenle standart fluoksetin, sertralin ve klomipramin dozlarını tolere edemeyen OKB hastalarının valproik asitle ön tedavi edilebileceklerini belirtmişlerdir. Yine Haddat ve ark. (2009) yaptığı psikiyatri pratiğinde valproatın gözden geçirilmesi adlı geniş derleme çalışmasında dopamin, GABA ve glutamat nörotransmisyonu ve hücre içi sinyalleşme üzerinde etkileri olan valproatın; başlıca psikiyatrik kullanımının bipolar bozukluk olduğunu, şizofreni ve borderline kişilik bozukluğu dahil olmak üzere diğer psikiyatrik bozukluklarda da kullanıldığını ancak ilacı tavsiye etmede verilerin yetersiz kalmasıyla birlikte, antipsikotik monoterapiye nazaran kombine şekilde kullanılmasının daha etkili olduğunu belirtmişlerdir.

3.9.3. Nöroelektrofizyolojik Terapi

3.9.3.1. Elektroşok

Anestezi uygulamadan, önce spesifik dozda nöromüsküler bloker verilir. Elektrotlar yardımıyla kontrollü olarak elektrik akımı uygulanır. Tedavi yaklaşık 2 ile 4 hafta devam eder ve beynin nörokimyasında değişiklikler hedeflenir. Bu terapinin pilot şekilde ve eser miktarda yapıldığı bilinmektedir (Janardhan ve ark., 2017).

3.9.3.2. Tekrarlamalı Transkranyal Manyetik Uyarım Tedavisi

Anestezi uygulanmayan ve yan etkileri düşük olan bir beyin uyarı yöntemidir. Bu tedavi protokolünde hasta, bobinsel alet tarafından iletilen manyetik dalgalara bir seans boyunca 30-60 dk arası maruz bırakılır. Haftada 3 ila 5 seans olacak şekilde, toplamda 15-20-30 seans olarak, 4 ile 6 haftalık zaman dilimini kapsayacak şekildedir.

3.9.3.3. Vagus Sinir Uyarım Tedavisi

Vücuda yerleştirilen bir osilatör cihazıyla, sol vagus siniri üzerinden beyine kontrollü stimülasyon akımları gönderilir. OKB tanılı hastalarda yapılan son pilot çalışma, vagus siniri stimülasyonunun tedavide başarısız olduğunu bildirmiştir.

3.9.4. Cerrahi

3.9.4.1. Nörocerrahi

Tedaviye yanıt alınamayan veya aşırı dirençli OKB vakalarında, özel titizlik ve dikkatle yapılan cerrahi girişim sonucunda komplikasyonlarda düşüş gözlemlenmiştir. Limbik sistem ve frontal lob temel işlem bölgeleridir.

3.9.4.2. Stereotaktik Radyocerrahi

Hedef bölgedeki doku bozukluğunu tedavi etmek amacıyla girişimsel olmayan bir yöntemin kullanılmasıdır. Hayli yüksek seviyede ve işaretlenmiş radyasyon dozu, kısa bir süre içinde iletilir. Yöntem halen geliştirilmekle birlikte ağrısız bir tedavi yöntemidir (Janardhan ve ark., 2017).

3.9.4.3. Gama Bıçağı Radyocerrahi

Gama bıçağı radyocerrahide; beyindeki spesifik bölgeye yüksek enerjili radyasyon ışını gönderilir. Bu ışınlar hedefde ki hücrelerin özellikle DNA'larını veya diğer genetik materyallerini yıkıma uğratar. DNA yapı materyalleri bozulan bu hücreler normal niteliklerini yitirerek ölür (Janardhan ve ark., 2017).

3.10. OKB'nin Hayvan Modelleri ve Davranış Ritüelleri

Psikiyatrik deneysel modellerde olduğu gibi OKB ile ilgili çalışmalarda da; ideal şekilde uygun bir deney hayvan modelinin görünüş, yapı ve yordama geçerliliği olmak üzere en az 3 ana kriteri karşılaması gerekmektedir (Willner, 1984).

McKinney ve Bunney (1969), hayvan deneylerini özellikle depresyon ekseninde incelerken 5 kriter daha önermiştir. Bunlar semptomların benzerliği, saptanabilir ve ölçülebilir davranışsal değişiklikler, araştırmacılar arası güvenilirlik, antidepresan tedaviye yanıt ve sistemin gelişime açık olmasıdır. Daha sonra tartışmaya etiyolojik geçerlilik de eklenmiştir. Temel olarak bir hayvan modelinin: 1. Davranışsal fenotip ile klinik semptom profilinin örtüşmesi (görünüş geçerliliği) 2. Anti-depresan tedavi ile semptomların azalması veya tersine hastalarda klinik olarak etkisiz olan tedavi ile semptomlarda değişiklik olmaması (tahmin geçerliliği) 3. Semptomların insanlarda önemli olduğu düşünülen olaylar tarafından tetiklenmesi (etiyojik geçerlilik) ve 4. Benzer nörobiyolojik faktörler (yapı geçerliliği) şeklindeki kriterleri karşılaması beklenir (Atay, 2016).

Mevcut kriterler göz önüne alındığında, depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklardaki karmaşık sendromun tamamını kapsayan bir hayvan deneysel

modeli hala mümkün görünmemektedir. Ancak son yıllarda psikiyatrik hastalıklardaki çokca örtüşen belirtiler sebebiyle sendromun modellenmesine karşılık hastalığın karakteristik endofenotipinin kullanılmasının ön planda olduğu özellikle vurgulanmıştır. Böylece hastalıkların nörobiyolojik ve genetik özelliklerinin anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi hedeflenmektedir (Kumar ve ark., 2013).

OKB ve anksiyeteyi de içeren hayvan davranışsal test modelleri, koşullu ve koşulsuz tepkiler; dışa dönük ve içe dönük uyaranlar gibi çeşitlere ayrılabilir (Nestler ve Hyman, 2010). Koşullu tepkiler deney hayvanlarının strese neden olan ağrı gibi uyaranlara verdiği tepkilerle ilgilenirken, koşulsuz tepkiler deney hayvanının ağrıya neden olmadan strese verdiği spontan ya da doğal tepkilerle ilgilenir.

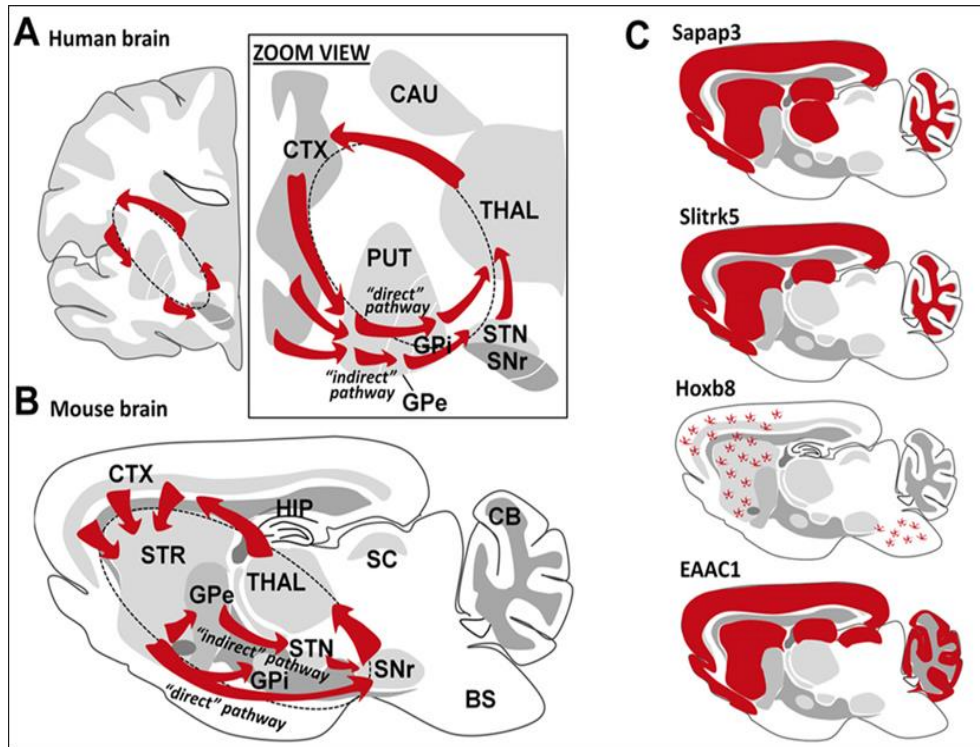
Yaygın olarak anksiyete bozukluklarında testler: 1. Cezaya bağlı çatışma testleri (Geller-Seifter testi, Vogel testi, Şartlı bastırma testi), 2. Etiyolojik çatışma testleri (Açık alan testi, Yükseltilmiş Plus-Maze, Aydınlık-Karanlık Kompartıman Testi, Sosyal ilişki testi), 3. Olumsuz (aversif) testler (Predatör maruziyeti), 4. Şartlı korku testleri Gelişimsel modeller (Maternal ayrılma, neonatal sepsis modeli), 6. Patofizyolojik modeller (Hipotalamus disfonksiyon modeli, Amyg-dala ateşleme modeli, Travma ve stres sonrası bozukluk açısından HPA eksen duyarlılık modeli), 7. Transgenik modeller (Serotonin reseptörü knock-out sıçanlar, CRF reseptör modelleri, GABA sistemi mutant sıçan modelleri) (Bourin ve ark, 2007; Mechan ark., 2002; Hayashi ark., 2010;

Birçok OKB modeli mevcut olmakla birlikte aşağıda, yukarıda bildirilen etiyolojik çatışma testlerinin koşullarına bağlı kalarak modeller sunulmuştur.

Ayrıca bu modellerdeki karmaşık davranışsal parametreler OKB'nin özgül fenolojisi bakımından önemlidir. Bu tür davranışlar haricinde deney hayvanlarında gözlemlenen spontan tekrarlayıcı ve özgül ritüelleştirilmiş stereotipik hareketlerde saptanmıştır (Powell ve ark., 1999).

3.10.1. Transgenik (Genetik) Modeller

OKB'nin genetik hayvan modellerinde; net bir genetik mutasyon bilinmediğinden transgenik modellere ilgi devam etmektedir. Ayrıca genetiği değiştirilmiş farelerin davranışlarının, belirli yönlerden OKB hastalarınınkine benzer olduğu öne sürüldüğünden, davranışsal benzerlik temelini sağlayan modellerdir. Bu tür modellerin gerçek OKB modelleri olarak kabul edilmemesi gerektiği savunulmakla beraber; Slc1A1, SAPAP3, Hoxb8, Slitrk5 ve 5-HT2c reseptörü nakat fareler nörogelişimsel açıdan halen transgenik OKB modeli olarak kullanılmaktadır (Şekil.1) (Atay, 2016).



Şekil 1. OKB modellerinde beyindeki hedef genlerin transkripsiyonlarının bazal düzeyde diyagramı. (Kortiko-striatal-talamo-kortikal (Cortico-striatal-thalamo-cortical, CSTC) döngüsünde yer alan beyin bölgelerinde gen ekspresyonlarının anlamlı bir şekilde pekişmesi belirgindir.) (A,B: Temel bir CSTC döngüsünü gösteren insan/fare beyni bölümünün (koronal) diyagramı. CTX, korteks; STR, striatum; CAU, kaudat; PUT, putamen; HIP, hipokampus; THAL, talamus; STN, talamik çekirdek; SNr, substantia nigra pars reticulata; GPe, globus pallidus eksterna; GPi, globus pallidus interna; SC, üstün kollikulus; BS, beyin sapı; CB beyincik. C. Fare. (Ting ve Feng, 2011).

3.10.2. Farmakolojik Modeller

Farmakolojik modeller, artan anksiyetenin yanı sıra perseverasyon, tutarsızlık veya kompulsif kontrol gibi insanlarda spesifik OKB semptomlarına benzer ilaca bağlı davranışsal değişikliklerdir. Bu modellerin yapı geçerliliği; OKB ile bağlantılı olduğu varsayılan nörotransmitter sistemlerinin, özellikle serotonin ve dopamin yollarının manipülasyonu ile anormal davranışların indüklenmesine dayanmaktadır. OKB'nin en çok çalışılan hayvan modellerinden ikisi; bir D2 agonisti olan QNP ve 8-OHDPAT ile indüklenen kompulsif kontrol modelleridir (Atay, 2016).

3.10.2.1. QNP OKB Modeli

Obsesif-kompulsif bozukluğun yerleşik bir farmakolojik hayvan modeli, dopaminerjik D2 ve D3 reseptörlerinin bir agonisti olan QNP'nin kronik uygulamasına dayanmaktadır. Bu tedavi, QNP'ye karşı davranışsal duyarlılığa ve fenomenolojik olarak insan zorlayıcı kontrol ritüellerine benzeyen zorlayıcı kontrol davranışına neden olur.

D2/D3 dopamin agonisti QNP'nin uygulanması ile indüklenen kompulsif kontrolün, klomipramin'in kronik uygulamasıyla (5 hafta boyunca günlük

enjeksiyonlar) kısmen hafifletildiği gösterilmiştir. Ayrıca serotonin-1B reseptör (5-HT1B) agonisti uygulamasıda bazı çalışmacılar tarafından önerilmiştir. Bu farmakolojik model halen güncelliğini ve güvenilirliğini korumaktadır (Stuchlik ve ark., 2016).

3.10.2.1.1. QNP Duyarlılaştırma Modeli (QDM) Fenomenolojisi

QNP ile duyarlılaştırılmış hayvanlar, aşırı kontrol ve sonuna kadar direnmenin yanı sıra değiştirilmiş ödülle ilgili davranışlar sergiler. QDM, psikozun hayvan modelleriyle yapılan deneyler sırasında tesadüfen keşfedilmiştir. Araştırmacıların OKB’de bir hayvan modeli olarak görmelerini sağlayan şey davranışsal görünüş geçerliliğidir. Bu hayvan modelinin benzersizliği; simetri obsesyonları ile ilgili kompulsif kontrol OKB semptomolojisi göstermesidir.

İnsan ve hayvan davranışlarını doğrudan karşılaştırmak zor olduğu için, kompulsif davranışın değerlendirilmesinde bir dizi etolojik kriter geliştirilmiştir. Bu kriterler hem hayvan hem de insan davranışını etolojik terimlerle tanımlayabilir.

- 1- Öznenin yaşam alanındaki diğer yerlerden/nesnelerden daha fazla geri döndüğü bir veya iki belirli (anahtar) yer/nesne vardır.
- 2- Bu belirli yerler/nesneler diğerlerinden önemli ölçüde daha sık ziyaret edilir.
- 3- Kilit yerlere/nesnelere dönüşler arasında sınırlı sayıda yer ziyaret edilir.
- 4- Belirli yerlerde/nesnelerde karakteristik bir dizi eylem gerçekleştirilir.
- 5- Bu eylemler dizisi belirli yerlere/nesnelere bağlıdır ve yerlerin/nesnelerin çevresel özellikleri değiştirildiğinde değişir.

Tüm bu beş kriterin hem OKB hastalarına hem de QDM'de ortak davranışlar olduğu gösterilmiştir. QNP ile duyarlı hale getirilmiş bir sıçan, sabit yerlere yerleştirilmiş birkaç (genellikle dört) nesne ile tekrar tekrar açık bir alana yerleştirildiğinde, genellikle aktivitesini bir veya iki nesneye ve bir "ev üssüne" yönlendirir. Ev-üs, hayvanın en sık geri döndüğü yerdir. Bu nedenle hayvan, nispeten az sayıda uygun yeri aşırı derecede ziyaret eder. Bu, kompulsif ritüelleri sırasında sıçan çoğunlukla obsesif bir şekilde nesnelerini kontrol etmeye odaklanan bir hastaya benzer.

QDM hayvanlarında aşırı ısrarcı davranış, bir T-labirentinde spontan değişim davranışı ile gösterilmiştir. Spontan değişim, henüz tam olarak açıklanamayan birçok biyolojik sistemde gözlemlenen ilgi çekici bir olgudur. Spontan değişim sırasında, sağlam hayvanlar bir sonraki denemede ve önceki denemede T-labirentinin farklı bir koluna girer. QNP ile duyarlılaştırılmış hayvanlar, kontrol hayvanlarından çok daha az farklı kola girer.

QNP'ye duyarlı hayvanlar da ödülle ilgili anormal davranışlar sergiler. Serbestçe erişilebilen bir kaynak seçmek yerine bir ödül için çalışmayı seçerler. Bu fenomene kontrafreeloding denir. Aşırı olarak, kontrafree yükleme, zorlayıcı davranışın bir tezahürü olarak kabul edilir.

Bu paradigmanın bir örneği olarak, sudan yoksun hayvanlar önce az miktarda su almak için bir kola basmak üzere eğitilir. Bu kısma edimsel koşullandırma aşaması denir. Bunu bir seçim aşaması takip eder. Burada hayvanlar ya bir kola basarak ya da doğrudan serbestçe bulunabilen bir su kabından su alabilirler. QNP'ye duyarlı hayvanlar, salinle tedavi edilen hayvanlara kıyasla manivela presleme yoluyla önemli ölçüde daha fazla su elde etmeyi seçmiş, ayrıca

elde ettikleri suyun tamamını içmemişlerdir. Aslında, tuzlu su ile tedavi edilen hayvanlardan daha az su içerler. Bu, artan kola basmanın artan susuzluktan kaynaklanmadığını göstermektedir. OKB için çıkarımların yanı sıra, bu bulgular aynı zamanda D2/D3 reseptörlerinin bu tür esnek davranışlara dahil olduğunu da göstermektedir (Stuchlik ve ark., 2016).

3.10.2.1.2. QDM'nin Yapı Geçerliliği

QDM'nin yapı geçerliliğini, D2 dopamin reseptörlerinin striatum ve OFC'deki değişiklikleri desteklemektedir. QNP duyarlılığını takiben, QDM'de striatal yapılarda değişiklikler gözlenmiştir. QNP ile duyarlılaştırmadan sonra NAc'de D2 reseptörü bağlanmasında bir artış ve glikoz kullanımında azalma görülmüştür. Önemli olarak, bu değişiklikler, QNP ile akut tedaviden sonra görülmemiştir. Ek olarak, de Haas ve ark. (2011), bozulmamış hayvanlara kıyasla QDM'de çekirdek akumbensindeki dopamin akışında değişiklikler olduğunu göstermiştir.

OKB ile ilgili bir diğer beyin bölgesi orbitofrontal korteks (Orbitofrontal cortex, OFC)'dir İlginç bir şekilde, bir OFC lezyonu, zorunlu kontrolde hedefe yönelik aktivitenin odağını etkilemiştir. OFC hiperaktivitesi, OKB'nin en belirgin ara fenotiplerinden biri olarak kabul edilir. Karmaşık nöro-humoral dengesizliklerle sonuçlanan hipofizektominin, QNP ile lokomotor duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir. Özellikle, duyarlılaştırılmış hayvanlarda zorunlu kontrol üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Ek olarak, QNP duyarlılığının d-amfetaminin ödüllendirici etkilerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu veri ile ödül sistemlerindeki değişiklikler, dürtüsellik ve

OKB dahil psikiyatrik bozukluklar arasındaki bağlantıyı desteklemektedir. QNP duyarlılığının nörobiyoloji ile ilgili önemli bir anlamı, klinik bir durum olarak OKB'nin bir “güvenlik motivasyonu” sisteminin bir bozukluğunu temsil edebileceği önerisidir. Bu, potansiyel, ancak belirsiz, gelecekteki yaşamı tehdit eden durumları tahmin etmekten sorumlu beynin özel bir motivasyon sistemidir (Stuchlik ve ark., 2016).

3.10.2.1.3. QDM'nin Tahmini Geçerliliği

3.10.2.1.3.1. Serotonin Geri Alım İnhibitörleri ve Spesifik Olmayan İlaçlar

QDM' de, QNP ile birlikte uygulanan klomipramin, zorlayıcı kontrolü zayıflatmıştır. Ayrıca, yeni bulgularda, QDM' deki klomipramin'nin, dönen bir arenada aktif bir yerden kaçınma görevinde uzamsal öğrenmenin edinilmesi üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu göstermektedir.

QDM, SSRI tedavisi ile hiçbir zaman doğrulanamamıştır. Bu; zorlayıcı kaldıraç basma veya genetik modeller gibi davranışsal modeller de dahil olmak üzere diğer bazı modellerle biraz zıtlık içindedir. Sadece bir çalışmada QDM' de fluoksetin test edilmiştir. Fluoksetinin kronik uygulamasının, QNP tarafından indüklenen lokomotor hiperaktivite üzerinde güçlendirici etkiye sahip olduğu, ancak QDM' de klişeleşmiş davranış üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

3.10.2.1.3.2. Antipsikotik İlaçlar

Bazı OKB hastalarda SSRI' ların veya TCA' nın klasik veya atipik nöroleptik ilaçlarla birlikte uygulanması tedavinin etkinliğini artırır. Haloperidol ve

risperidon, OKB' de SSRI tedavisini güçlendirmek için en sık kullanılan antipsikotiklerdir. QDM' de elde edilen verilerimiz, klomipramin'e eklenen risperidon'un atlıkarınca'da aktif bir yerden kaçınma görevinde performans üzerinde faydalı bir etkisi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, haloperidol veya aripiprazol (dopamin stabilizatörü) gibi diğer antipsikotik ilaçların uygulanması, QDM' de diğer OKB benzeri semptomları (kontrafreeloding ve hipodipsi) iyileştirmemiştir. Henüz ele alınmamış dozlama ve program sorunları olduğundan, QDM' de antipsikotik ilaçların etkileri hakkında yeterli veri bulunmadığına dikkat edilmelidir (Stuchlik ve ark., 2016).

3.10.2.1.3.3. Diğer Farmakolojik Maddeler ve Gelecekteki Zorluklar

Çalışmalar, SSRI ve/veya bilişsel davranışçı terapiye yetersiz tedavi yanıtı olan vakalar için yeni yaklaşımlar önermektedir. Bunlar, yalnızca yukarıda belirtilen antipsikotiklerle güçlendirmeyi değil, aynı zamanda glutamat veya asetilkolin sistemleri üzerinde etkili olan yeni ilaçların kullanımını da içerir. Nikotinik asetilkolin reseptörünün agonisti olan nikotin, OKB hastalarında kompulsiyonları azaltması ve ayrıca QNP'ye duyarlı hayvanlarda ise artmış aktiviteyi azaltması modelin öngürücü geçerliliğini desteklemektedir (Stuchlik ve ark., 2016).

3.10.3. Davranışsal Manipülasyonlu Modeller

Bu model grubunda, OKB'nin "davranışsal" ve "bilişsel" hayvan modelleri yer almaktadır. OKB'nin spesifik nöropsikolojik niteliklerini (ters öğrenme, bozulmuş set değiştirme ve reaksiyon inhibisyonu veya değişmiş alışkanlık

öğrenme) ve bunların nörokimyasal ve nöroanatomik bağlantılarına erişilmeye çalışılır. Mermer gömme testi ve sinyal zayıflaması bu yönden değerlidir (Atay, 2016).

3.10.4. Nörofarmakogelişimsel Modeller

Eser sayıda araştırmanın varlığı bulunmakla birlikte yeni doğan bireylerde antidepresan uygulanması ve bilhassa klomipramin maruziyeti gibi işlemler denenmiştir. Nörokimyasal açıdan lokal farklılıklar ve bu farklılıklara bağlı davranışsal bozulmalar kaydedilmiştir (Atay, 2016).

3.11. İyon Kanalları

İyon kanalları, zarın fosfolipid çift katmanını kesen ve iyonların bu katmandan akışına izin veren hidrofilik integral membran proteinleridir. Zarda yaklaşık 3-5 Å genişliğinde boşluklar meydana getirirler ve iyonların giriş çıkışı bu deliklerden sağlanır. İyonların fizyolojik olarak bu davranışı yaşam için gerekli olup ve bu sistem bakterilerden insanlara kadar filogenetik evrimle muhafaza edilmiştir. İyon kanallarının basit sulu gözeneklerden ayıran iki önemli özellik vardır . İlk olarak, bazı inorganik iyonların transferine onay verirken diğerlerinin geçişine engelleyerek iyon seçiciliği kontrol eder. İkinci önemli fark ise iyon kanallarının sürekli açık durumda bulunmamasıdır. Buna karşılık, kısa süreliğine açılıp tekrar kapanmalarını sağlayan kapılarla kuşatılmışlardır.

Membran potansiyelinin oluşumu kanallardan geçen iyon akımından kaynaklanır ve bu hücrenin elektriksel uyarımı için zorunludur. Ek olarak, kanalların aktive olmasına neden olduğu bilinen temel uyaran türleri şunlardır;

membran boyunca voltaj değişimi (voltaj kapılı kanallar), mekanik stres (mekanik kapılı kanallar) veya ligand bağlanmasıdır (ligand kapılı kanallar).

İyon değişimleri; ozmotik dengeyi, yani pH'ı ayarlamayı ve Ca^{++} gibi iyonların ikincil haberciler olarak hücre içi sinyalizasyona katılmasına sağlar. İyon kanalları farklı genler vasıtasıyla kodlanan çeşitli alt birimlerden meydana gelir. İki ana alt tip bulunur; bunlar ligand (nörotransmitter) kapılı ve voltaj kapılı kanallardır (Bernard ve Shevell, 2008).

3.11.1. Ligand Kapılı İyon Kanalları

3.11.1.1. Nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR) kanalı

Nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR'ler) ligand kapılı iyon kanallarıdır. Doğrudan nörotransmitterler tarafından açılırlar. Bu kanallara nikotinik denmesinin nedeni nikotine de afinitelerinin olması ve bağlanabilmeleridir (Hogg ve ark., 2003).

3.11.1.2. GABA ve Glisin reseptör kanalları

GABA reseptör kanalları memeli santral sinir sisteminde her yerde bulunur ve GABA'ya yanıt olarak klorür iyonlarına geçirgen hale gelerek hızlı inhibitör nörotransmisyonu aracılık eder. Glisin reseptör kanalları da GABA'ya benzer şekilde hareket eder. GABAA reseptörleri beyinde sıklıkla dağılırken, glisin reseptörlerinin büyük bir kısmı beyin sapı ve omurilikte lokalize olmuştur (Hernandes ve Troncone, 2009).

3.11.1.3. 5-HT-kapılı kanal

Serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT), monoamin reseptörleri ve ligand kapılı iyon kanallarının bir kombinasyonunu içeren A tipi aileden en az dört farklı reseptör aracılığıyla etkilerini göstermektedir. Bunlardan üçü G-protein reseptörleri olup yavaş yanıtlar üretirler. 5HT3 reseptörü ligand kapılı iyon kanalı yapısında olduğundan hızlı sinaptik yanıtlar oluşturur (Hannon ve Hoyer, 2008).

3.11.1.4. Glutamat reseptör kanalları (iGluR)

Nöronal ve nöronal olmayan hücrelerde lokalize olan glutamat reseptörleri, merkezi sinir sisteminde hızlı uyarıcı sinaptik ilettime aracılık eder. Bu reseptörler beyin, omurilik, retina ve periferik sinir sisteminde çok çeşitli süreçleri düzenler. Kanalların alt türleri arasında çeşitlilik olmasına karşın, bu çeşitlilik ‘alternatif kesilme’ yoluyla elde edilmektedir. Buna örnek olarak Glutamat reseptör alt birimi zeta-1 (Glutamate receptor subunit zeta-1, NMDAR1) alt birimindeki 3 ekzonun kesilmesiyle beynin farklı bölgelerinde ifade edilen 8 farklı varyantın oluşması gösterilebilir (Traynelis ve ark., 2010).

3.11.2. Voltaj-Kapılı İyon Kanalları

Voltaj kapılı iyon kanalları, hücrelerde elektrik sinyallerinin üretilmesinde anahtar moleküllerdir. Depolarize edici bir membran potansiyeli ile aktive olurlar. Kanalin iletken olmayan bir durumuna yol açan ek bir konformasyonel değişiklikle bu açık durumdan inaktive edilebilir veya repolarize bir membran potansiyeli ile deaktive edilebilirler. Bu sınıftaki iyon kanalları voltaj kapılı Na⁺ ve K⁺ kanallarıdır.

3.11.2.1. Voltaj kapılı sodyum kanalı

Voltaj kapılı sodyum kanalları (VGSC'ler), nöronlarda dinlenme potansiyelinin ve aksiyon potansiyellerinin üretilmesi ve yayılması için çok önemli olan nöronal uyarılabilirliğin anahtar iyon kanallarıdır. Bugüne kadar sinir sisteminde en az dokuz farklı sodyum kanalı izoformu tanımlanmıştır (Surtees, 2000; Cannon, 2007; Wang ve ark., 2017).

Son yıllarda yapılan çalışmalar voltaj kapılı sodyum kanallarının nöronların normal elektrofizyolojik aktivitelerinde önemli bir rol oynamasının yanı sıra nörolojik hastalıklarla da yakın bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin; epilepsi, migrenozis, nörodejeneratif bozukluklar ve nöropatik ağrı gibi (Mantegazza ve ark., 2010).

3.11.2.2. Voltaj kapılı kalsiyum kanalı

Voltaj kapılı kalsiyum (Ca^{2+}) kanalları, birçok fizyolojik olayı başlatan hücre içi Ca^{2+} geçişlerine dönüşen membran potansiyeli değişikliklerinin anahtar dönüştürücüleridir. Memelilerde voltaj kapılı Ca^{2+} kanal ailesinin on üyesi vardır ve farklı hücresel sinyal iletimlerinde görevlidirler. Ca alt aileleri; kasılmayı, salgılanmayı, gen ifadesinin düzenlenmesini, nöronlarda sinaptik girdinin entegrasyonunu ve özelleşmiş duyu hücrelerinde şerit sinapslarda sinaptik iletimin başlatılmasından sorumludurlar (Catterall, 2011).

3.11.2.3. Voltaj kapılı potasyum kanalı

Voltaj kapılı potasyum iyon kanalları (Kv), uyarılabilir hücrelerin işleyişinde, kontrollü hücre ölümünün düzenlenmesinde, hücre büyümesi ve farklılaşmasında, nörotransmitterlerin ve iç salgı bezlerindeki hormonların

salınımında, kardiyak aktivitenin devam ettirilmesinde vb. dahil olmak üzere farklı hücrel mekanizmalarda önemli bir rol oynar. Fizyolojik olarak, membranın depolarizasyonu voltaj kapılı potasyum kanallarını aktive eder. Ayrıca İyon kanalları ile ilgili ilişkilendirilmiş hastalıklar Tablo 4’de gösterilmiştir. (Aidley ve Stanfield, 1996).

Tablo 4. İyon kanalları ile ilişkili hastalıklarının genel kategorizasyonu (Celesia, 2001)

1) Voltaj kapılı kanal Paramiyotoni konjenita ve varyantları Hiperkalemik periyodik duyu kaybı Potasyumla agreve olan myotoni Hipokalemik periyodik duyu kaybı Potasyum kanal defektleri Benin infantil epilepsi veya yenidoğan havaleler Otozomal resesif myotoni konjenita Epizodik ataksi Tip1	c) <u>Kalsiyum kanal hasarlarıyla ilgili</u> Epizodik ataksi tip 2 Spinocerebellar ataksi tip 6 Hereditör hemiplejik migren Hipokalemik periyodik duyu kaybı Merkezi delik hastalığı (Maküler Hole) Malignant hipertermi sendromu Konjenital gece körlüğü
2) Ligand kapılı kanal a) <u>AChR kanal hasarlarıyla ilgili</u> Otozomal dominant frontal noktörsal epilepsi Konjenital myastenia gravis sendromları Ailesel infantil myastenia gravis Yavaş kanal sendromları Endplate Ask-esteraz yetmezliği b) <u>Glisin reseptörü kanalı</u> <u>hasarlarıyla ilgili</u> Hiperepleksi Hiperepleksi ve spastik parapleji	d) <u>Klor kanal hasarlarıyla ilgili</u> Otozomal dominant myotoni konjenita

3.12. Nöropsikiyatrik Bozukluklarda İyon Kanallarının Rolü

1990'lı yılların başından bu yana iyon kanalı genlerinin yerleşimleri ve bu genlerde gözlemlenen mutasyonlarla bağlantılı çeşitli hastalıklar saptanmaktadır (Gargus, 2009; Kullmann, 2010; Imbrici ve ark., 2011). Psikiyatrik bozuklukların etyopatolojisine bakıldığında ilgili beyin bölgelerindeki iyon kanalları aktivitesinde bir dizi değişikliklerin olduğu bildirilmiştir (Gargus, 2006). Çeşitli iyon kanallarının aktivasyonunun veya inhibisyonunun, dopamin, serotonin, glutamat ve GABA dahil olmak üzere nörotransmitterlerin hücre dışındaki miktarlarını değiştirebilmesi çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisi açısından değerlidir (Aldana ve Sitges, 2012; Mele ve ark., 2012; O'Donnell, 2012).

Bipolar bozukluğun genetik kökeninde iyon kanalları işlev bozukluklarının da etkili olabileceği görüşünü savunan birbirinden bağımsız GWAS'lar bulunmaktadır (Ferreira ve ark., 2008; Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group, 2011; Liao ve Soong, 2010). Askland ve ark. potasyum kanallarının, başta hipokampus bölgesi olmak üzere bipolar ve birçok diğer psikiyatrik bozukluklarda farklılaşan nöral plastisiteden sorumlu olduğunu ifade etmişlerdir (Askland, 2006).

Şizofreni üzerine yapılan bir takım genetik bağlantı ve ilişkilendirme çalışmalarında bazı iyon kanalı genleri de dahil olmak üzere etkili düzeyde aday olabilecek risk genler saptanmıştır (Askans, 2012; Lee ve ark., 2012; Owen, 2012).

Nörogelişimsel ve psikiyatrik bir rahatsızlık olan, etiyolojik açıdan çoğunlukla henüz aydınlatılmamış Otizm Spektrum Bozukluğuna (OSB) bakıldığında; OSB ile bağlantılı patolojilerden biri olan Timothy sendromu, kanalopatiler ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar dışında; kalsiyum voltaj kapılı kanallar

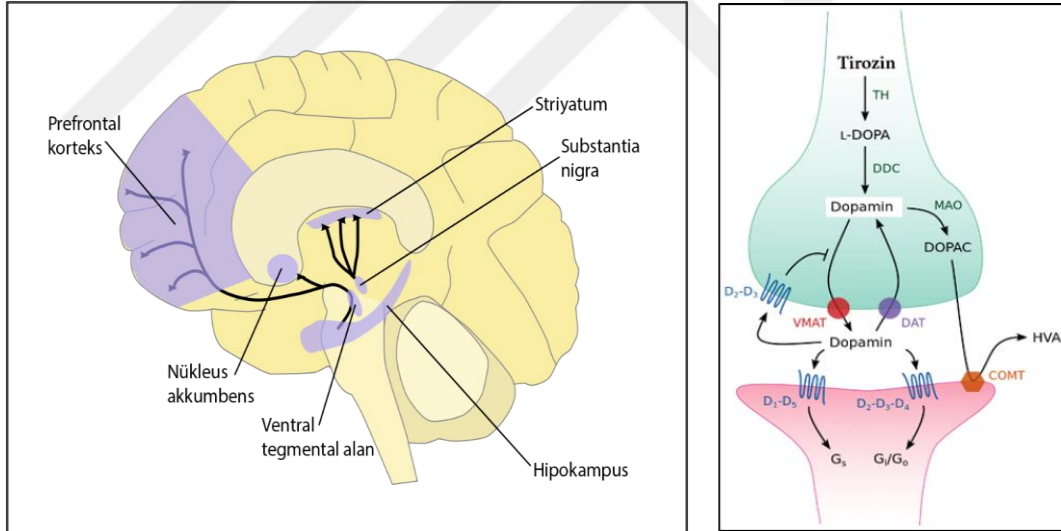
(CACNA1A , CACNA1C , CACNA1D , CACNA1G ve CACNA1H) ile sodyum voltaj kapılı kanallarla ilişkili genlerdeki (SCN1A , SCN2A , SCN3A , SCN7A , SCN9A , SCN10A ve SCN1B) değişimlerin OSB patogeneze ne kadar katkıda bulunduğu bilinmemekle beraber, OSB'ye yatkınlığı arttırdığı saptanmıştır (Lee ve ark., 2021; Boczek ve ark., 2015; Barrett ve Tsien, 2008). Yine son yıllarda yapılan araştırmalar iyon kanallarını (Ca^{2+} , K^{+} , Na^{+} ve Cl^{-} kanalları) kodlayan genlerdeki varyasyon ve mutasyonların OSB (Otizm Spektrum Bozukluğu) için önemli bir etken olduğunu göstermektedir. Bu kanallardaki anormal fonksiyon değişiklikleri, patolojinin tam olarak bilinmeyen karmaşık kompleksini yansıtmaktadır. OSB'de ilişkili iyon kanal genlerinin geniş repertuarı, otistik tanılı bireylerin farmakolojik tedavisine şans vermekte ve kuvvetli seviyede potansiyel ilaç hedefini temsil etmektedir (Daghsni ve ark., 2018).

3.13. Dopaminerjik Sistem

Santral sinir sistemindeki katekolaminlerin hormonların büyük bir bölümünü oluşturan dopamin (DA) yaklaşık yarım yüzyıl önce Nobel Fizyoloji Ödülü sahibi Arvid Carlsson tarafından tanımlanmıştır. Greengard ve ark., dopamin reseptörlerinin aktivasyonu ile aktive olan hücre sinyal yolları hakkında ilk bilgileri elde etmişlerdir.

Dopaminin, D1 reseptörleri aracılığıyla hareket ederek siklik AMP'yi (cAMP) aktive ettiğini, bunun da cAMP'ye duyarlı protein kinazı aktive ederek DARPR-32 (DA ve cAMP tarafından ayarlanan bir fosfoprotein) substratının fosforilasyonunu artırdığını ve fosfataz 1' ile senkronize olduğunu belirtmişlerdir. Dopaminerjik sistem, beyin ödül sistemi, bilişsel işlevler, motor koordinasyon

işlevleri ve endokrin sistemlerin düzenlenmesinde büyük bir role sahip olduğu için büyük önem taşımaktadır (Iversen ve Iversen, 2007; Oak ve ark., 2000). Benzer şekilde, merkezi sinir sisteminin başlıca monoaminerjik vericisi olan dopaminerjik sistemin dejenere olması durumunda Parkinson hastalığı ve şizofreni gibi nörodejeneratif ve nörogelişimsel patolojilerde ortaya çıkmaktadır (Kandel ve ark., 2000). Çoğu çalışmada beyin ödül sisteminde dopamin salınımının birincil olduğu bildirilmiştir (Schultz, 1997). Alkol, opioidler (morfin gibi) ve amfetamin benzeri maddeler gibi bağımlılık yapıcı maddelerin ödül ve pekiştirme için mezolimbik ve mezokortikal bölgelerdeki dopaminerjik sistemi etkileyerek doğal sistemlere benzer şekilde hareket ettiği belirlenmiştir. Şekil 2’de dopaminerjik sistem yolları ve sinapsları gösterilmiştir (Wise ve Rompre, 1989).



3.13.1. Dopamin Sentezi

Dopamin üretimi periferde adrenal medullada katekolamin sentezleyen kromaffin hücreleri ve sempatik sinir sisteminin gangliyonik nöronlarında, MSS'de

ise özellikle beyin sapında lokalize olan dopaminerjik nöronlar da beslenme yoluyla elde edilen veya karaciğerde fenilalanin metabolizmasının fenilalanin hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyonu sonucu oluşan tirozin amino asidi aracılığıyla üretilir. Fenilalaninden dopamin sentezinin basamakları aşağıdaki gibi gerçekleşir;

- Fenilalanin, fenilalanin hidroksilaz enzimi tarafından tirozine dönüştürülür, bu reaksiyonda moleküler oksijen (O_2) ve sapropterin olarak da bilinen tetrahidrobiopterin katalizör olarak kullanılır.

- Elde edilen tirozin amino asidi, tirozin hidroksilaz (TH) tarafından mitokondride dopamin öncüsü Levodopa'ya (L-DOPA) çevrilir, bu reaksiyonda tetrahidrobiopterin, O_2 ve iyonize forma demir (Fe^{2+}) aktivatör olarak kullanılır (hız sınırlayıcı adım),

- L-DOPA, aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi tarafından L-DOPA'dan karboksilik asidin çıkarılmasıyla dopamine dönüştürülür ve bu enzimatik reaksiyonda vitamin B6'nın aktif formu koenzim olarak kullanılır.

Bu büyük üretim hattına ek olarak, bir tirozin amino asit türevi olan p-tiraminin, orta beyindeki substantia nigranın dopaminerjik nöronlarında sitokrom P450 2D6 kanalı yoluyla doğrudan dopamine dönüştürüldüğü küçük bir üretim hattı da bildirilmiştir (Şekil 2) (Goldstein, 2012; Klein ve ark., 2019; Meiser ve ark., 2013)

3.13.2. Dopamin Yıkımı

Dopamin, sırayla işlev gören ve çeşitli bozunma yollarını içeren monoamin oksidaz (MAO), katekol-O-metil transferaz (COMT) ve aldehit dehidrojenaz (ALDH) enzimleri tarafından inaktif moleküllere ayrılır. Monoamin oksidazın her

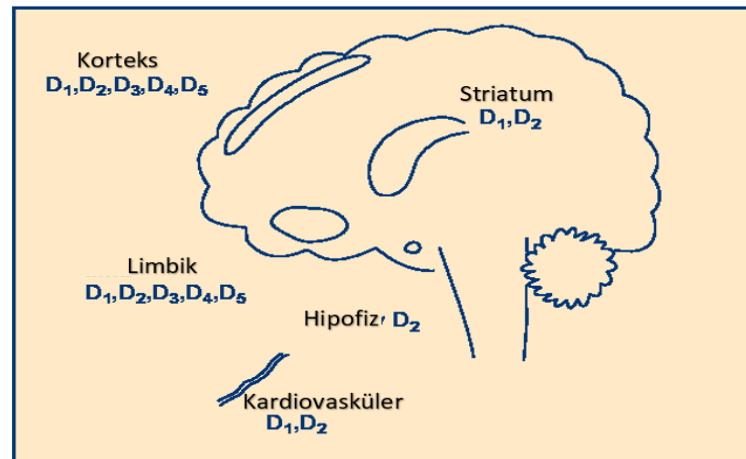
iki özdeş formu olan MAO-A ve MAO-B, dopamini etkili bir biçimde metabolize eder ve kimyasal olarak değiştirir. Dopamin, yukarıda bahsedilen enzimler kullanılarak çeşitli bozunma aşamalarına sahip olsa da, son ürün, bugüne kadar bilinen hiçbir biyolojik aktivitesi olmayan homovanilik asit (HVA) metabolitidir. Homovanilik asit, üriner sisteminden böbrekler yoluyla filtrasyona uğrar ve idrarla atılır (Şekil 2) (Graves ve ark., 2020).

3.13.3. Dopamin Reseptörleri

Beyinde dopamin reseptörlerinin en az beş alt tipi bulunmaktadır. Bunlar; D 1 , D 2 , D 3 , D 4 ve D 5' dir (Edremitlioğlu, 2019). Dopaminin; metobotropik G protein kenetli bilinen bu 5 reseptörü incelediğinde başlıca iki ana kategoriye ayrılırlar. Bunlar; D1 benzeri reseptörler: D1 beyinde miktar olarak en fazla bulunan dopamin reseptörüdür. D1 mRNA'sı striat çekirdek, akübens çekirdeği ve koku kortikal bölgesinde, D1 reseptörleri ise limbik yapıda, hipotalamus ve talamusta saptanmıştır. D1 benzeri reseptörlerin hücre içi önemli bir görevi G-proteinleri yardımıyla adenilat siklazı aktifleştirmeleridir, bunun sonucunda hücre içerisinde cAMP'e artışa geçer. Birçok D1 reseptör alt tiplerinin iyonik Ca⁺, K⁺ ve Na⁺ kanallarının aktivasyonlarını düzenlediğine dair bulgulara mevcuttur (Beaulieu ve ark., 2015; Bhatia ve ark.,). D2 benzeri reseptörler: araştırmalar Striatal bölgedeki D2 reseptörlerinin çoğunun "dolaylı" striato-talamik-kortikal devrede lokalize olduğu bildirilmiştir. D1-benzeri reseptörlerin fonksiyon ve etkinlikleri yeteri kadar bilinirken, D2-benzeri reseptör alt tiplerinin henüz sistematik bir biçimde özelliklerinin tanımlandığı çalışmalar yapılmamıştır (Missale ve ark., 1998). D1 ve D5 reseptörleri, Gs proteini aracılığıyla adenilat

siklaz enzimini aktive eder. D2, D3, D4 reseptörleri ise, Gi proteini üzerinden adenilat siklazı inaktive eder. D1 reseptörü; çoğunlukla dopaminerjik sistemi oluşturan dört bileşenden biri olan nigrostriatal yolda bulunur. D2 reseptörü; striatum ve mezolimbik hatlarda lokalize olan ana dopaminerjik reseptördür. Subkortikal bölgede ekstrapiramidal sistemle ilgili motor regülasyonda görev alır. Presinaptik otoreseptör olarak dopamin salınımının düzenlenmesinden de sorumludur. Şizofreni tanısı alan hastalarda mezolimbik bölgede aşırı aktivasyon saptanmaktadır. Uyarıcılar, özellikle amfetamin ve kokain, mezolimbik dopamin hattını aktive eder. D3 reseptörü; sıklıkla akübens çekirdeği'nde transkribe edilir. D4 reseptörü; ön frontal, hipotalamus, amigdala, talamus ve hipokampus bölgelerinde bulunur. Bilişsel fonksiyonların düzenlenmesinde görev alır (Edremitlioğlu, 2019; Mishra ve ark., 2018).

Merkezi sinir sistemindeki önemli gereksinimi nedeniyle, dopamin reseptörlerinin kodlama sırası güçlü bir şekilde korunur ve polimorfizmleri çok nadirdir (Şekil 3) (Kebabian ve Calne, 1979). Tablo 5'te insan dopamin reseptörlerinin genel özellikleri verilmiştir.



Şekil 3. İnsan dopamin reseptörlerinin doku dağılımları (Bhatia ve ark., 2023)

Tablo 5. Dopamin reseptör alt türlerinin nitelikleri (Siegel ve ark., 2006)

	D1-benzeri D1	D5	D2-benzeri D2	D3	D4
Amino asit sayısı	446	467	414/443	400	387-515
Hücre içi yolakları	cAMP↑	cAMP↑	cAMP↓ K+ kg ↑ Ca 2+ kg ↓	cAMP↓ K+ kg ↑ Ca 2+ kg ↓	cAMP↓ K+ kg ↑ Ca 2+ kg ↓
Kromozomal Lokasyon	5q35	4p15-16	11q22-23	3q13	11q15
Nöranatomik Dağılım	Kaudat/putamen, Nükleus akümbens, Olfaktör tüberkül	Hipokampus, Hipotalamus	Kaudat/putamen, Nükleus akümbens	Olfaktör tüberkül, Hipotalamus	Frontal korteks, Medulla, Orta beyin

(kg: kanal geçirgenliği)

3.14. Dopamin Agonistleri ve Hücre İçi Sinyal Mekanizmaları

Dopamin agonistleri, dopamin reseptörlerine bağlanan ve hücresel ateşleme yollarını aktive eden önemli farmakoterapötik ajanlardır. Agonistler genellikle klinik olarak Parkinson'da daha az düzeyde depresyon, hiperprolaktinemi ve Willis-Ekbom hastalığını tedavi etmek için kullanılır (Beaulieu ve Gainetdinov, 2011; Silva ve ark., 1997).

Dopamin reseptör agonistleri genel olarak; kimyasal iskelet bakımından ergolin ve ergolin olmayan agonistler şeklinde ikiye ayrılır. Tüm dopamin reseptörleri G protein reseptörleridirler. D1 ve D5 reseptörleri, G proteinlerinin Gs ailesine bağlanır ve dolayısıyla bu reseptörlere yapılan bir agonist bağlanması, adenilil siklazı aktive eder ve dolayısıyla cAMP sentezini uyarır. D2, D3 ve D4 reseptörleri, G proteinlerinin Gi/o ailesine bağlanır ve agonistler , adenilil siklazı ve dolayısıyla cAMP sentezini inhibe eder. Artan hücre içi cAMP, 32-kDa dopamin ve cAMP ile düzenlenen fosfoprotein (DARPP-32), iyonotropik glutamat reseptörü

ve GABA reseptörleri dahil olmak üzere birçok aşağı yöndeki protein hedefini fosforile eden protein kinaz A'yı aktive eder . DARPP-32, protein fosfataz 1'i inhibe ettiğinden, bu fosfoprotein, fosforilasyon durumunu ve dolayısıyla çeşitli protein kinaz A hedef proteinlerinin aktivitesini ve nöronal aktiviteyi düzenler (Tablo 6).

Tablo 6. Bazı önemli dopamin reseptör agonistlerinin reseptör seçiciliği ve etkinliği (Lam, 2000).

	D1	D2	D3	5-HT	$\alpha 1$	$\alpha 2$
Bromokriptin	0/-	+	+	+	+	+
Kabergolin	0/+	++	++	+	+	+
Pergolid	+	++	++	+	+	++
Apomorfin	+	++	++	MBY	MBY	MBY
Pramipeksol	0	++	+++	0	0	+
Ropinirol	0	++	++	0	0	0

(+ = agonist (düşük afinite); ++ = agonist (yüksek afinite); +++ =maksimum yakınlık; - = antagonist;

0 = aktivite yok; MBY = mevcut bilgi yok.)

Dopamin agonistleri esas olarak Parkinson ve prolaktinoma hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca antipsikotik ajanların yan etkilerini tedavi etmek içinde dopamin agonistlerinin kullanıldığı görülmektedir. Antipsikotik ajanlarla, özellikle de birinci kuşak ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, Parkinson hastalığındakine benzer ekstrapiramidal semptomlar yaygındır. Nigrostriatal yoldaki D2 dopamin reseptörlerinin blokajı, ekstrapiramidal yan etkilerden sorumlu olduğu ileri sürülen mekanizmadır. Antipsikotik kaynaklı Parkinson sendromunu tedavi etmek için dopamin agonistleri veya levodopa uygulanması, antipsikotik tedaviyi antagonize edebilir ve psikotik semptomları şiddetlendirebilir. Atipik, ikinci kuşak antipsikotik ajanlar, D2 dopamin reseptörlerine daha düşük afinite

gösterirler ve serotonin reseptörlerini aktive etme yeteneğine sahiptirler; bunun ekstrapiramidal yan etkileri azalttığı düşünülmektedir (Ware, 2018).

AMAÇ

Mevcut çalışmamızda; BALB/C fare ırkında QNP ile “Obsesif Kompulsif Fare Modeli” oluşturup modelin davranış deneyleriyle değerlendirilmesi, valporik asidin tedavi etkinliğinin TRPC3/TRPC6 ile Netrin1-DCC sinyalizasyonu üzerinden araştırılması ve modelin yapısal geçerliliğinin nörotransmitter ağ üzerinden ortaya konması amaçlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Deney Hayvanları

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 20.05.2023 tarih ve 325669 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra başlandı. Çalışmada denek olarak Tarım ve Orman Bakanlığı Elazığ Veteriner Kontrol Enstitüsü'nden temin edilen 24 adet 3 aylık Balb/c albino erkek fare kullanıldı. Gruplardaki hayvanlar çalışma boyunca polikarbonat (50cm×30cm×20cm), üstü ızgaralı koloni kafeslerinde, yaklaşık 23°C ortam sıcaklığında, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ortamda, *ad libitum* su ve yem verilerek tutuldu.

4.2. Deney Grupları

Çalışmada hayvanlar rastgele şekilde 4 deney grubuna ayrıldı. Gruplara uygulanan işlemlerin detayları ilgili bölümlerde anlatılmıştır.

1. Kontrol grubu (n=6): Subkutan yolla günlük 70 µl salin uygulanarak davranış testleri yapıldı

2. QNP grubu (n=6): Subkutan olarak günlük 0,75 mg/kg kronik QNP uygulaması yapılarak davranış testleri uygulandı.

3. Sham grubu (n=6): Oral gavaj yoluyla günlük 13'üncü ve 19'uncu günler arası 100 µl VPA verilerek davranış testlerine uygulandı

4. QNP + Valproik asit grubu (n=6): Deneysel OKB modeli için günlük subkutan olarak 0,75 mg/kg kronik QNP uygulaması ve terapötik etki amacıyla oral gavajla günlük 13'üncü ve 19'uncu günler arası 100 µl VPA verildi. Daha sonra davranış testlerine tabi tutuldu.

Deri altı salin ve QNP enjeksiyonu işleminde; steril, tek kullanımlık ve 1 cc hacimli 26G’luk insülün enjektörü kullanıldı. Oral gavajla VPA uygulanmasında, paslanmaz çelikten yapılmış balon uçlu fare gavaj kanülü insülün enjektörüyle kullanıldı.

Kontrol grubu ve diğer gruplardaki tüm farelerin vücut ağırlıkları; çalışmanın başında ve takip eden haftalarda aynı gün ve saatte darası alınmış duyarlı tartı ile ölçülerek ve kayıt altına alındı.

4.3. Çalışma Planı ve Metodu

Çalışmanın daha net anlaşılması için uygulanacak yöntemler ve çalışma planı aşağıdaki adımlarda özetlenmiştir. Yöntemlerin detayları ilgili bölümlerde belirtilmiştir.

1. Modele yönelik özgün konu seçimi, geniş literatür taraması ve hipotezler geliştirilerek yapıldı.
2. Davranış ekipmanları, sahası, kimyasallar ve yöntemler literatürde belirtilen validasyon ve kalitifikasyonlara göre hazırlanarak çalışma başlatıldı.
3. Bütün gruplara davranış testleri (ana üs tercih testi, sükroz tercih testi, açık alan testi, yeni nesne tanıma testi, bilye gömme testi, yükseltilmiş artı labirent testi) kamera kaydı altında yapıldı.
4. Model oluşumuna takiben tedavi başlatıldı ve süreç boyunca tüm gruplara davranış testi uygulanmaya devam edildi.
5. Beyinlerin hipokampus, striatum ve korteks bölgelerinde seçilen genlerin mRNA miktarları qRT-PCR ile analiz edildi.

6. Beyinlerin hipokampus, striatum ve korteks bölgeleri TRPC3 ve TRPC6 açısından immnühistokimyasal olarak incelendi.
7. Total beyin dokularında nörokimyasal açıdan önemli olan; Serotonin, Dopamin, BDNF ve GDNF düzeyleri ELİSA yöntemiyle incelendi.
8. Tüm davranış test kayıtları detaylıca farklı parametreler açısından incelenip nicel olarak sayısal verilere dönüştürüldü.
9. Çalışma sonundaki tüm bulgular istatistiksel olarak etkiel, ilişkiel ve neden-sonuç bazında analiz edildi.

NOT: Analiz edilen iyon kanalları ve diğeri genlerin seçiminde aşağıdaki ölçütler göz önünde bulunduruldu.

1. Özellikle korteks, hipokampus ve striatum beyin bölgelerin de ortak yüksek oranda ifade edilen iyon kanalları seçilmiştir.
2. Daha önce OKB kemirgen modellerinde terapötik amaçlı uygulanmamış tedavi ajanları veya iyon kanal düzenleyicilerin (agonist, antagonist) hedeflediği iyon kanalları tercih edilmiştir.

4.4. İlaçların Hazırlanması ve Uygulanması

Literatürde OKB modellemesi ve antidepresan etkinliği konusunda yapılan çalışmalarda ilaçlar çoğunlukla akut, subakut veya kronik olarak uygulanmıştır. (Detke ve ark., 1997; Janikova ve ark., 2019; Sun ve ark., 2019; Yu-chong ve ark., 2022).

Çalışmada, oluşturduğumuz OKB modelinde kullandığımız QNP ana stoğu liyofilize toz halde üretici firmadan (Tocris-Biotechnique, Kat. Num. 1061, Saflık: $\geq 98\%$ (HPLC)) satın alınıp uygun çözücüde çözüldü. İlgili gruptaki her hayvana tek

seferde 0,75 mg/kg doz verilecek şekilde hesaplanarak haftalık olarak 1,5 ml’lik plastik eppendorf tüplerde hazırlandı. Ve model oluşumu boyunca subkutan olarak ilgili gruptaki her bir farklı hayvan için ayrı saatte ve davranış testi başlangıcında akut olarak enjekte edildi (Sun ve ark., 2019; Yu-chong ve ark., 2022).

Farelerde QNP ile OKB modeli oluşturulduktan sonra, valproik asidin tedavi etkinliği için tablet halinde bulunan antikonvülzan ilaç (Ticari isim/Üretici firma: Depakin- Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş., 500mg) toz hale getirilip serum fizyolojik içinde uygun yöntemle homojen olarak çözündürülüp 400 mg/kg/gün dozunda oral gavaj yoluyla çalışma takvimine göre aynı saatte ilgili gruplardaki bütün hayvanlara verildi (Hafez ve ark., 2018).

Tablo 7. Çalışmada kullanılan kimyasallar.

Adı	Formülü	CAS Numarası	Hedefi	Çözücüsü, Doz ve Yöntem
QNP	$C_{13}H_{21}N_3$	80373-22-4	D2/D3 Reseptör	SF 75 mg/kg/gün, subkutan
Valproik Asit	$C_8H_{16}O_2$	99-66-1	Nöroepitelyum, GABA	SF 400 mg/kg/gün, oral gavaj

4.5. QNP ile Obsesif Kompulsif Bozukluk Modelinin Oluşturulması

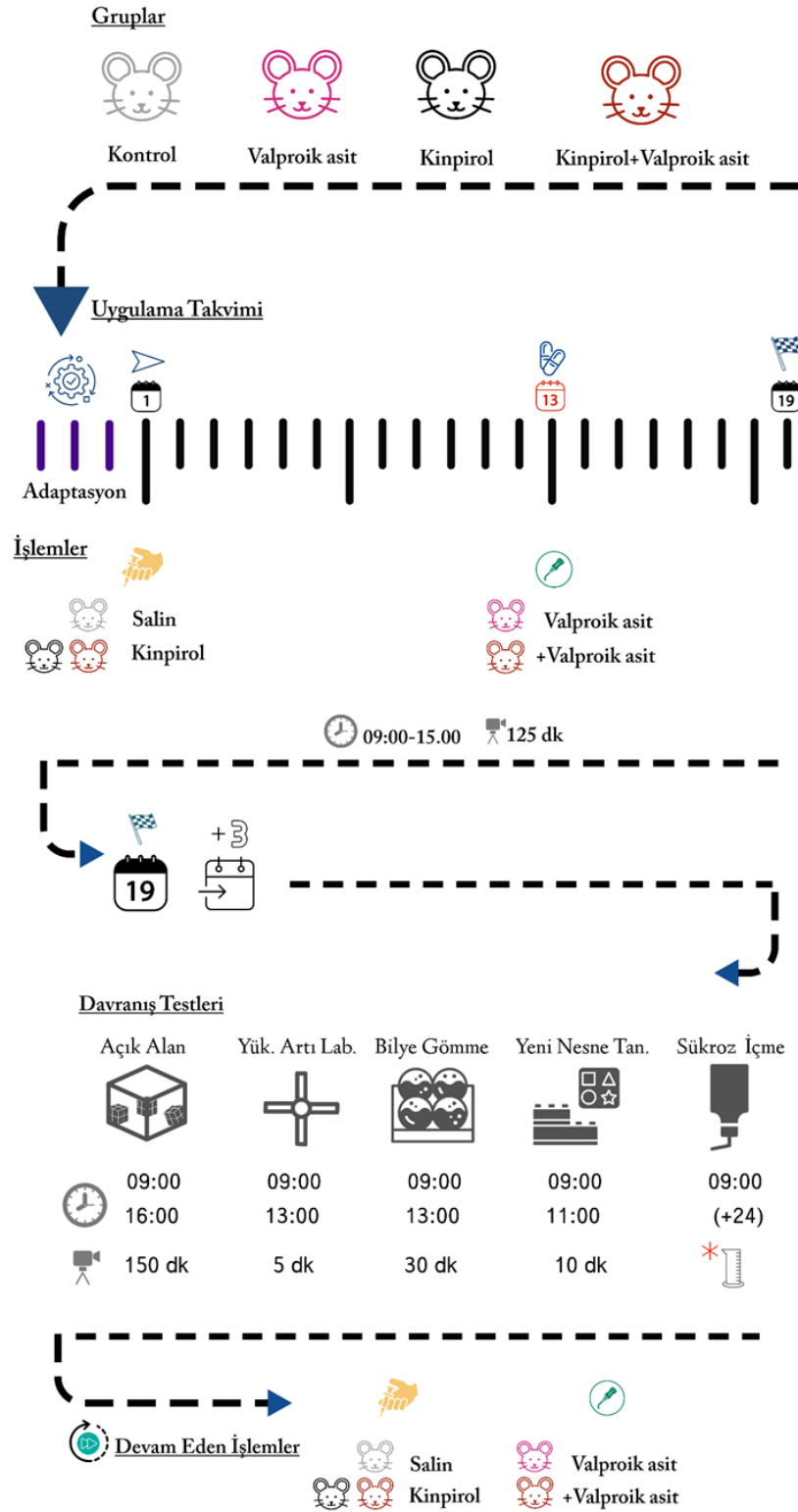
Yaygın farmakolojik indüklemeye modellerinden biri olan ve çalışmamızda da kullandığımız QNP OKB Modeli, kompulsif davranışa ve lokomotor duyarlılığa neden olmaktadır. Yaklaşık olarak çeyrek asır önce Dr. Henry Scheztman tarafından OKB'nin bir sıçan modeli olarak önerilmiş olan bu modelde lokomotor sensitizasyonun yanı sıra, kronik QNP uygulanan model sıçanların, zorlayıcı

kontrol davranış özelliklerine benzeyen, ritüel benzeri bir motor aktivite sergiledikleri gösterilmiştir (Szechtman ve ark., 1998).

QNP ile indüklenmiş OKB hayvan modeli yaygın olarak kullanılan ve oldukça güvenilir bir yöntemdir. Standart bir QNP-OKB protokolü yoktur ve çalışmalarda çeşitli şekillerde uygulanabilmektedir. Çalışmamızda; literatürde mevcut olan sadece iki farklı QNP protokolünden biri olan kesintisiz günlük program seçilmiştir. Yu-chong ve ark. oluşturduğu bu programda temel hususlar baz alınarak çeşitli modifikasyonlarla bir QNP OKB protokolü oluşturuldu (Sun ve ark., 2019; Yu-chong ve ark., 2022). OKB modeli oluşturmak ve tedavi etkinliğinin araştırılması amacı ile fareler, adaptasyon ve deney süreci olmak üzere kontrol grubu dahil yaklaşık olarak üç hafta boyunca hergün kamera kaydı altında kompulsif sükröz içme-ana üs tercih davranış testine tabi tutuldu.

4.6. Diğer Davranış Testleri

Farelerde QNP ile oluşturulan OKB modelinin davranışsal değerlendirmesi ve valproik asidin tedavi etkinliği için kompulsif sukroz içme-ev tabanı tercih testi, açık alan testi, sukroz tercih testi, yeni nesne tanıma testi, bilye gömme testi ve yükseltilmiş artı labirent testi uygulanmıştır. Çalışmada tüm davranış testleri birebir hayvanlar için aynı gün ve aynı saatte gerçekleştirilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Kompulsif sükroz tercih ve ana üs tercih testinde; QNP ile OKB modeli oluşturulması ve VPA'nın tedavi amaçlı farelere uygulama ve diğer anksiyete ilgili davranış testleri uygulamaları takvimi.

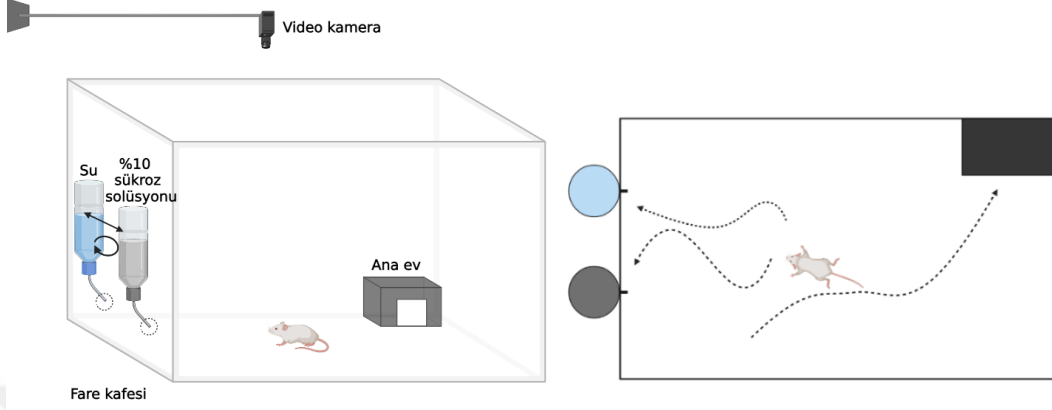
4.6.1. *Kompulsif Sükroz İçme - Ana Üs Tercih Testi*

Kompulsif sükroz içme davranışı ve ana üs tercih testi; bir dopamin D2 reseptörü agonisti olan QNP'nin kronik enjeksiyonu sonucu OKB benzeri bir davranışsal fare modelinin fenolojik yapı geçerliliği için yapılmaktadır. Modelin yaratıldığı davranış testinde; kompulsif sükroz içme davranışı başta olmak üzere tekrarlanan aktivasyonel hareketler, lokomotor duyarlılık (baskılanma ve artış) ve zorlayıcı davranışlar belirgindir. Kompulsif sükroz içmede; birinde %10'luk sükroz ile diğerinde sadece su bulunan iki adet suluk yerleştirilip, tüketim miktarları ile sulukların yerlerinin değiştirilmesi sonucu tüketim miktarları ölçülür. Kompulsif açıdan birinci aşamada sükrozun bulunduğu suluğa yönelim ikinci aşamada artmaktadır (Sun ve ark., 2019; Yu-chong ve ark., 2022).

Davranışsal genel test sahası için 37 cm x 26 cm x 34 cm ebatlarında kafes, genel test sahası içinde ise bir köşesine yerleştirilen 8 cm x 7 cm x 7 cm boyutunda opak siyah bir ana üs ve bu üsse hayvanın girebileceği 4 cm x 4 cm x 4 cm uzunluğunda olan bir açıklık bırakıldı. Genel test kafesin bir tarafında hayvanın rahat bir şekilde ulaşabileceği standart yükseklikte iki adet suluk monte edildi ve suluklardan biri %10'luk sükroz diğerinde ise su konuldu (Şekil 5).

Hayvanlar davranış testi öncesinde de 3 gün boyunca kafeslere adapte edildi. Adaptasyondan sonra model ve davranış testi başlatıldı. 19 gün boyunca her gün ilgili gruplara subkutan olarak QNP (-hidroklorür) ve eşdeğer hacimde salin enjekte edildi. Son 7 gün ise aynı saatte ilgili grup hayvanlara oral gavaj yoluyla VPA'a verildi. Aynı numaralı hayvan her gün aynı saatte enjeksiyon yapılp davranış sahasına bırakıldı ve görüntü kaydı alındı. Tüm beklenen veya

beklenilmeyen davranışsal paradigmaları titizlikle takip edildi (Yu-chong ve ark., 2022).



Genel Saha

Yüzey Alanı	: 962 cm ² (37 cm x 26 cm)
Kenar Yüksekliği	: 34 cm
Materyal	: MDF (ahşap)
Renk	: Beyaz
Şekil	: Üstü açık dikdörtgen prizması

Ana Üst

Yüzey Alanı	: 56 cm ² (8 cm x 7 cm)
Kenar Yüksekliği	: 7 cm
Giriş Tipi / Ölçüleri	: 4 cm x 4 cm x 4 cm
Materyal	: MDF (ahşap)
Renk	: Siyah
Şekil	: Dikey geniş yüzünde, zemin kenarının ortasından yükselen açıklığı olan dikd. prizma

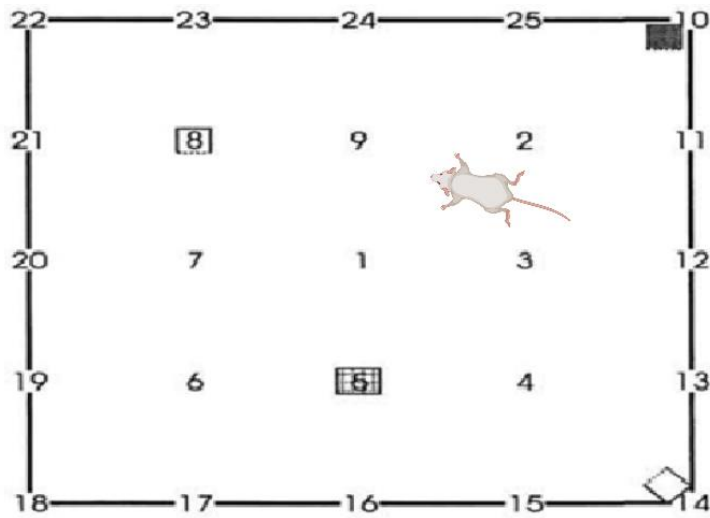
Suluk

Uzunluk	: 20 m
Çap	: 16 cm
Türü	: Plastik hamster suluğu
Materyal	: Plastik
Açısal Yataylık	: 45 °

Şekil 5. Kompulsif sükröz içme ve ana üst tercih testi şeması ve standart ölçüler (Yu-chong ve ark., 2022).

4.6.2. Açık Alan Testi

Açık alan testi, araştırılacak ilaç veya deneyden önce ve sonra duygusal durumdaki değişiklikleri tespit etmek için en yaygın kullanılan testlerden biridir (Mermerci, 2018). Açık alan testinde lokomotor aktivite, keşif aktivitesi ve kaygı düzeyi yorumlanabilir. Açık alan; 80 x 80 cm boyutlarında, 25 eşit kareye bölünmüş, kenarları 40 cm yükseklikte aynı malzeme ile kaplanmış, pleksiglastan yapılmış üstü açık bir düzendir. Denekler açık alanın ortasına yerleştirilmiş ve 120 dakika boyunca video kaydı alınmıştır. Hayvanın kenar ve merkez bölgelerde geçirdiği zaman, geçtiği kare sayısı (kat edilen mesafe, horizontal etkinlik), dışkılama sayısı ve hayvanın iki arka bacağı üzerinde durarak etrafı izleme hareketi (yaylanma, vertikal etkinlik) ölçülmüştür. Kenarda geçirilen zamanın artışı, hareketsizlik ve dışkılama kaygı göstergesi olarak kabul edilmiştir. Her bir fare videoya kaydedildikten sonra diğer hayvanların etkilenmemesi için aparat %70'lik alkol ile temizlenmiştir (Şekil 6) (Erdoğan, 2007).



Ana Kutu

Yüzey Alanı	: 6400 cm ² (80 cm x 80 cm)
Kenar Yüksekliği	: 40 cm
Periferal Alan	: 4096 cm ² (16)
Merkez Alan	: 2304 cm ² (9)
Birim olarak bölünmüş yüzey yüzey alanı	: 256 cm ²
Birim olarak bölünmüş yüzey yüzey sayısı	: 25
Materyal	: Pleksiglas
Renk	: Beyaz
Şekil	: Üstü açık kare prizma

Saha İçi Kutular

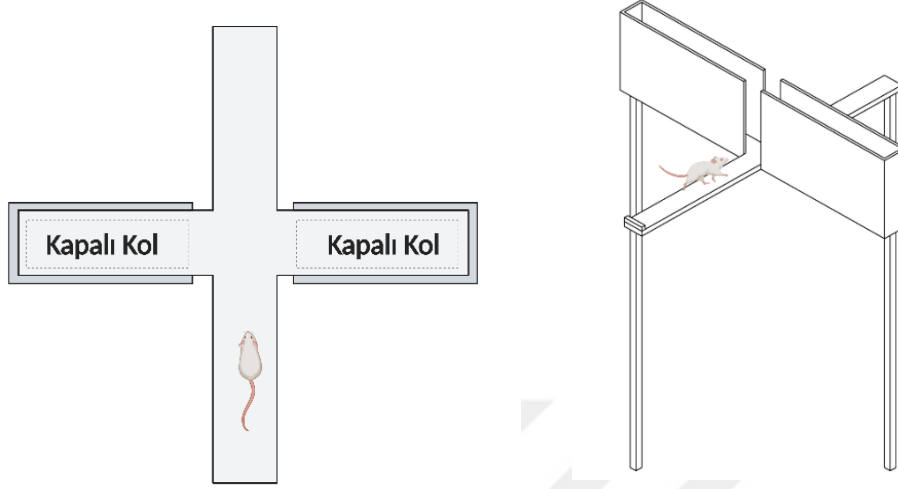
Yüzey alanı	: 64 cm ² (8 cm x 8 cm)
Kenar Yüksekliği	: 8 cm
Materyal	: Pleksiglas
Renk	: Şeffaf/ Siyah (1)
Şekil	: Küp

Şekil 6. Açık alan testi şematiği ve standart ölçüler (Erdoğan, 2007).

4.6.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent testi, OKB'nin önemli ve tipik belirtilerinden biri olan anksiyeteyi değerlendirmek için kullanılır. Davranışsal testte, iki yükseltilmiş, karşılıklı iki kolu kapalı ve diğer iki kolu açık olan lif levhadan (MDF) yapılmış artı şeklinde bir aparat kullanılmıştır. Tüm gruptaki hayvanlar, başları açık kola bakacak şekilde labirentin ortasına yerleştirildi ve 5 dakika boyunca görüntü kaydı yapıldı. Deney hayvanının kapalı kolda geçirdiği süre ile hareketsizlik süresinin artması ve açık kola girme sayısının, orta alanda dolaşma süresinin ve şaha kalkma sayısının (eng. rearing count) azalması anksiyete işareti olarak değerlendirilmiştir. Her bir hayvan yükseltilmiş artı labirent testinde değerlendirildikten sonra, diğer

hayvanları etkilememesi için labirent %70 alkol ile temizlenmiştir (Şekil 7)
(Komado ve ark., 2008).



Aparat Bilgileri

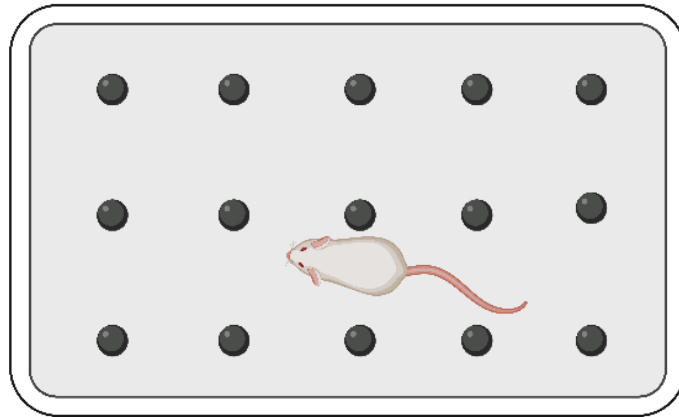
Kolların Uzunluğu (Arms length)	: 30 cm
Kolların Genişliği (Arms width)	: 5 cm
Taşıyıcı ayakların yüksekliği (4x) (Height)	: 75 cm
Kapalı Labirent duvarları yüksekliği (Maze walls)	: 17 cm
Renk (Colour)	: Beyaz (zemin) / Siyah (kapalı labirent duvarları)
Materyal (Material)	: MDF (medium-density fiberboard) / PVC ayaklar
Kol yüzey alanı (Arm surface Area)	: 9,75 cm ² (3,25 cm x 3 cm)
Açık kol kenarı (Open arms Edge)	: Yok
Merkez Uzunluğu (Center length)	: 5 cm
Merkez Genişliği (Center width)	: 5 cm
Merkez yüzey alanı (Center surface Area)	: 25 cm ²

Şekil 7. Yükseltilmiş artı labirent testi şematığı ve standart ölçüler (Komado ve ark., 2008).

4.6.4. Bilye Gömme Testi

Mermer veya top gömme; bilimsel araştırmalarda anksiyete veya obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) davranışını tasvir etmek için kullanılan bir hayvan modelidir. Bu davranış anksiyete ile ilişkili veya OKB'nin semptomatik bir belirtisi olarak görölmektedir (Deacon, 2006). Anksiyete veya OKB tedavisinde kullanılan ilaçlar kemirgenlere enjekte edildiğinde gömülen misket miktarının azaldığı gözlemlenmiştir (Borsini ve ark., 2002).

Davranışsal testler sabah 9:00 ile öğleden sonra 16:00 arasında gerçekleştirilmiş ve farelerin bulunduğu tüm kafesler testin başlamasından yaklaşık bir saat önce test odasına taşınmıştır. Standart cam oyuncak bilyeler (eřitli i stillerde ve renklerde) yatak yüzeyine 4 bilyeden oluşan 5 sıra halinde nazikçe yerleştirilmiştir. Toplar her kullanımdan sonra %70 etil alkol ile silinmiş ve kurutulmuştur (şekil 8) (Angoa-Pérez ve ark., 2013).



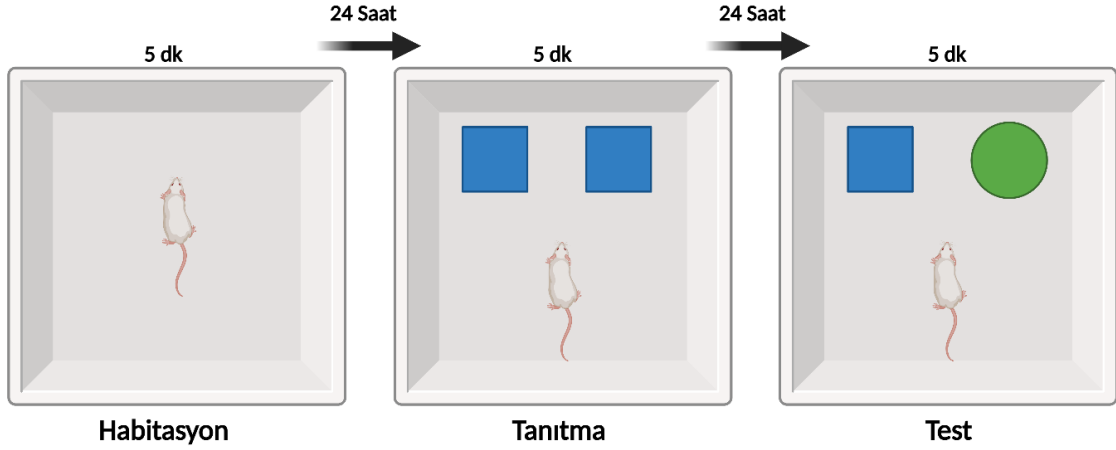
<u>Bilye</u>	
Ağırlık	: Standart (5,31 gr)
Çap	: 15 mm
Materyal	: Cam
Renk/Desen	: Şeffaf /Eş renkli desen
Şekil	: Küre
<u>Kum</u>	
Derinlik	: 5 cm
Materyal	: Bentonit kil
Renk	: Beyaz
Şekil	: Amorf
<u>Davranış Kutusu Ölçüleri</u>	
Yüzey Alanı	: 12,480 cm ²
Kenar Yüksekliği	: 20 cm
Materyal	: Ahşap
Renk	: Beyaz
Şekil	: Üstü açık dikdörtgen prizması

Şekil 8. Bilye gömme testi şematığı ve standart ölçüler (Deacon, 2006).

4.6.5. Yeni Nesne Tanıma Testi (YNTT)

Yeni nesne tanıma testi (YNTT) kemirgenlerde öğrenme ve hafızanın farklı safhalarını test etmek için nispeten hızlı ve etkili bir araçtır. Toplamda üç oturumdan oluşan test, basitçe iki özdeş nesnenin görsel olarak keşfedilmesini ve akabinde test oturumunda ise daha önce keşfedilen nesnelerden herhangi birinin yeni bir nesneyle değiştirilmesini içerir. Test toplamda üç oturum şeklinde uygulandı. İlk olarak ortama alışma oturumu, 24 saat sonra ikinci olarak eğitim oturumu ve son olarak 24 saat sonra test oturumu gerçekleştirildi. Tüm oturumlar 5

dk olarak gerçekleştirildi. Kemirgenlerin yenilik konusunda doğuştan bir yönelimi olduğundan, bilinen nesneyi hatırlayan bir kemirgen, yeni nesneyi keşfetmek için daha fazla vakit harcamaktadır (Şekil 9) (Lueptow, 2017).



Objeler

Yüzey Alanı	: 15,4 cm ² (5,5 cm x 2,8 cm)
Kenar Yüksekliği	: 2,8 cm
Materyal	: Plastik
Renk	: Turuncu, Kırmızı, Mavi, Yeşil
Şekil	: Çentikli dikdörtgen prizması (lego)

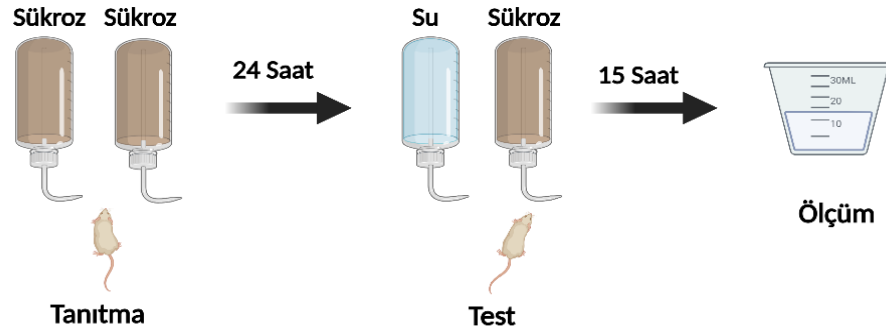
Davranış Kutusu Ölçüleri

Yüzey Alanı	: 882 cm ² (42 cm x 21 cm)
Kenar Yüksekliği	: 15 cm
Materyal	: Polikarbonat
Renk	: Şeffaf
Şekil	: Dikdörtgen prizması

Şekil 9. Yeni nesne tanıma testi şematiği ve standart ölçüler (Lueptow, 2017).

4.6.6. Sükroz Tercih Testi (STT)

Kemirgenlerde sükroz tüketim seçiminin azalması (%65'in altına inmesi) psikiyatrik bozuklukların ana semptomlarından biri olan anhedoni olarak açıklanmaktadır. Çalışmamızda anhedoni gelişip gelişmediğini belirlemek için sükroz testinde modifikasyonlar yapılmış ve STT uygulanmıştır. Sükroz tercih testi çalışmanın son safhasında olmak üzere toplam 3 kez yapıldı. Başlangıçtan önce yapılan bazal STT ile grupların % sükroz tercih değerinin sağlıklı düzeyde ($\geq$ %65) olduğu görülmüştür. Hesaplamalar ($\% \text{ sükroz tercihi} = (\text{sükroz tüketimi} / (\text{su} + \text{sükroz tüketimi}) \times 100)$) formülüne göre yapılmıştır. Test için %1'lik sükroz (Marka: Sigma-Aldrich, Kat No: S8501) solüsyonu hazırlandı. Testten önce deney hayvanları sükroza maruz bırakıldı. Bu aşamada, her kafese 24 saat boyunca %1'lik sükroz çözeltisi içeren iki su şişesi verildi. Ertesi gün şişelerden birine normal içme suyu, diğerine ise %1 sakkaroz içeren sakkaroz solüsyonu konulup ve 15 saat sonra ölçümler yapıldı. Herhangi bir tercih yanlılığını önlemek için şişelerin yerleri değiştirildi. Testten önce herhangi bir yem ya da su kısıtlaması yapılmadı. Sükroz solüsyonu ve su alım miktarı, şişelerin başlangıçtaki miktarından son miktarın (15 saat sonra) çıkarılmasıyla belirlendi (Şekil 10) (Wiborg, 2013; Primo ve ark., 2023)



Suluk

Uzunluk	: 25 cm
Çap	: 20 cm
Türü	: Deney hayvanı kafes suluğu
Materyal	: Cam
Açısal Yataylık	: 45°

Davranış Kutusu Ölçüleri

Yüzey Alanı	: 882 cm ² (42 cm x 21 cm)
Kenar Yüksekliği	: 15 cm
Materyal	: Polikarbonat
Renk	: Şeffaf
Şekil	: Dikdörtgen prizması

Şekil 10. Sükroz testi şematiği ve standart ölçüler (Primo ve ark., 2023)

4.7. Hayvanların Dekapite Edilmesi ve Dokuların Alınması

Davranışsal testlerinin ardından deneklere anestezi verilmeden ötenazi uygulandı ve beyinleri buzlu zeminde hızla açıldı. Beyin korteks, hipokampus ve striatum bölgelerine ayrılıp eppendorf tüplere alındı. Toplanan beyin dokuları sıvı nitrojen tankında hızlı bir şekilde donduruldu ve ardından biyokimyasal ve moleküler çalışmalarda kullanılmak üzere -80 °C'de saklandı.

4.8. Laboratuvar Analizleri

4.8.1. İmmünohistokimyasal Analiz

Her gruptan alınan beyin dokuları (sağ ve sol loblar) hızlı bir şekilde %10'luk nötral formaldehit solüsyonuna yerleştirildi. Fiksasyonun ardından dokular akan musluk suyu altında yıkandı ve rutin histolojik takip serilerinden geçirilerek dehidrate edildi (Tablo 8). Dehidrasyondan sonra dokular ksilende tamamen deparafinize edildi, parlatıldı ve parafine gömüldü (P3558-1kg Sigma-Aldrich Paraplast Embedding Media, U.S.A). Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom kullanılarak polilizin lamalar üzerine 5 µm kalınlığında kesitler alındı.

Tablo 8. Histolojik izlem basamakları.

Sıra	İşlem	Süre (saat)
1	% 70 Alk.	2
2	% 80 Alk.	1
3	% 96 Alk.	1
4	% 96 Alk.	1
5	% 100 Alk.	1
6	% 100 Alk.	1
7	Ksilol I	1
8	Ksilol II	1
9	Sert Parafin	Gece boyu
10	Gömme	

Kesitler bir gece 58°C'de etüvde bekletildikten sonra ksilol ile deparafinizasyon ve saydamlaştırma yapıldı. Kesitler giderek azalan bir etanol serisinden geçirildi ve distile suya konularak rehidrate edildi. Dokuları sabitlemek için kullanılan formaldehitin oluşturduğu çapraz bağları parçalamak ve maskelenmiş antijenleri ortaya çıkarmak için kesitler sitrat tampon çözeltisine (pH: 6) yerleştirilerek ve mikrodalga fırında (750 W) 12 dakika kaynatılarak antijen

alımları gerçekleştirildi. Soğutulan kesitler PBS içine yerleştirilmiş ve doku kesitleri hidrofobik bir kalemle (PatoLab Hydrophobic PAP PEN) evrelendi. Endojen peroksidaz aktivitesi, kesitlere H₂O₂ engelleyici (Hydrogen Peroxide Block, TA-125-HP, Lab Vision Corporation, ABD) uygulanarak önlendi. PBS ile yıkandıktan sonra (2x5 dakika), spesifik olmayan arka plan boyamasını önmek için kesitlere Ultra V Block (Ultra V Block, TA-125-UB, Thermo Scientific, ABD) solüsyonu uygulandı ve ardından kesitler oda sıcaklığında karanlık ve nemli bir ortamda 60 dakika boyunca birincil antikor [TRPC3 (Affinity, DF13397) ve TRPC6 (Affinity, DF13808)] ile muamele edildi. İkincil antikor (TP-060-BN, Biotinylated Goat Anti-Polyvalent (anti-mouse/rabbit IgG), Thermo Scientific) PBS ile yıkanan dokuların üzerine damlatılmış (2x5 dk) ve 40 dk oda sıcaklığında bekletildi. Kesitler PBS (2x5 dk) ile yıkandıktan sonra kromojenik substratların dönüşümünü katalize ederek fotometrik sinyali artırmak için Streptavidin HRP (Horse radish peroxidase) (TS-060-HR, Streptavidin Peroxidase, Thermo Scientific) ile nemli ortamda oda sıcaklığında 30 dk inkübe edildi. PBS ile yıkandıktan sonra immunohistokimyasal reaksiyonun görünürlüğünü saptamak amacıyla dokulara AEC (3-Amino-9-ethyl carbazole), (TA-060-HA, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu damlatılıp ışık mikroskopunda kahverengi görüntü sinyali alınmasının ardından reaksiyon eş zamanlı olarak distile su ile durduruldu. İşlem preparatlara Harris Hematoksilen ile zıt boyama yapılp akan suda yıkanarak sonlandırıldı ve su bazlı kapatma solüsyonu ile (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatma yapıldı.

İmmünohistokimyasal boyama yapılan kesitler ışık mikroskobu altında değeriendirildi ve fotoğraflandı. Değeriendirmede boyamanın şiddeti ve yaygınlığı

esas alındı. İmmünreaktivitenin yaygınlığı 0,1:<%25; 0,4: %26-50; 0,6: %51-75; 0,9: %76-100 ve şiddeti 0: yok; +1: az; +2: orta; +3: şiddetli olarak kabul edilerek semikantitatif olarak skorlandı (Histoskor: yaygınlık x şiddet).

4.8.2. ELISA Analizleri

Tüm grupların total beyinlerinde; serotonin, dopamin, GDNF, BDNF düzeyleri fare spesifik ELISA kitleri kullanılarak analiz edildi. ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) analizi için kullanılacak beyin örnekleri 50 mg olarak tartıldıktan sonra 1,5 ml eppendorf tüplerine konuldu. Üzerine proteaz inhibitör kokteyli (Sigma-Aldrich, Kat No: P2714) ve 450 µl soğuk fosfat tamponlu salin (Phosphate Buffer Saline; PBS, pH 7.4) (Sigma-Aldrich, Kat No: P4417) (100 ml tampon için 1 ml) eklendi. Ardından 0,5 mm zirkonyum oksit homojenizasyon boncukları (Next Advance, Kat No: ZROB015) kullanılarak homojenizatör cihazı (Next Advance, Kat No: BBY24M) ile homojenize edildi. Homojenize edilen örnekler santrifüjlenerek süpernatantlar (Beckman Coulter, Allegra) ELISA analizleri için kullanıldı. ELISA kitlerinde yer alan kullanım protokolü takip edilerek aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir;

1. Yöntem

1.1. Standart dilüsyonlar; kit içerisinde bulunan standart çözelti ve standart dilüe edici çözeltinin kullanma talimatında belirtilen miktarlarda eklenmesi ile hazırlandı.

1.2. Boş Kuyu: 96 kuyucuk içeren plakanın ilk (A1) kuyucuğu boş bırakıldı.

1.3. Standart Numune Kuyuları: 50 µl standart seyreltme çözeltisi ve 50 µl streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) eklendi.

1.4. Test Örneği kuyucukları: 40 µl homojenize beyin dokusu örneği, 10 µl spesifik antikor ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi

2. Plaka mühürleyici ile kapatıldıktan sonra hafifçe çalkalanarak ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Süre sonunda plaka üzerindeki yapışkan kaldırılmış ve distile su ile 30 kez seyreltilmiş yıkama solüsyonu ile 1-2 dakika bekletilerek 5 kez yıkandı. Çözelti döküldü ve plaka kurutma kağıdı üzerinde kurutuldu

3. Her bir kuyucuğa 50 µl kromojen A ve 50 µl kromojen B çözeltileri eklenerek hafifçe çalkalandı ve tekrar 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.

4. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi eklenerek mavi rengin sarı renge dönüşümü gözlemlendi. Renk skala değişimi (OD) 450 nanometre (nm) dalga boyunda bir mikropilaka okuyucuda (Thermo Fisher Scientific, Multiscan™ FC Mikropilaka Fotometresi, Kat No: 51119000) ölçüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışılan ELISA kitlerine ait bilgiler.

Kit adı	Reaktivite	Hassasiyet	Ölçüm Aralığı	Marka/Menşei	Katalog Numarası
Serotonin	Fare	0.26ng/ml	0.5-150ng/ml	BT-LAB Şanghay, Çin	E1448Mo
Dopamin	Fare	4.93ng/L	10-2000ng/L	BT-LAB Şanghay, Çin	EA0046Mo
BDNF	Fare	2 pg/mL	31,2-2000 pg/mL	Sunred Bio Şanghay, Çin	SRB-T-85856
BDNF	Fare	2 pg/mL	31,2-2000 pg/mL	Sunred Bio Şanghay, Çin	SRB-T-81491

4.9. Moleküler Genetik Analizler

mRNA'ların ekspresyon seviyelerini belirlemek için qRT-PCR yöntemi kullanıldı. Analiz için öncelikle hipokampus, korteks ve striatum dokularından RNA izole edilerek ters transkriptaz enzimi ile cDNA sentezi gerçekleştirildi.

4.9.1. *Beyin Dokularından Total RNA İzolasyonu*

Beynin hipokampus, korteks ve striatum bölgelerinden RNA izolasyonu manuel olarak gerçekleştirildi. RNA izolasyonu için;

1. 1,5 ml nükleaz içermeyen Eppendorf tüplerine yaklaşık 30-40 mg doku yerleştirildi.
2. 500 µl Trizol ve 0,5 mm zirkonyum oksit homojenizasyon boncukları (Next Advance, Kat No: ZROB015) eklendi.
3. Manyetik homojenizasyon (Next Advance, Kat No: BBY24M) cihazında 5 dakika süreyle ve 5. hızda homojenize edildi.
- Oda sıcaklığında 4,5 dakika bekletildi.
5. Boncuk içeren tüpler 12.000 g'de 2 dakika santrifüj edildi.
6. Süpernatant yeni bir tüpe aktarıldı ve 100 µl kloroform eklendi.
7. Vortekslendi ve 2-3 dakika oda sıcaklığında bekletildi, ardından 2-4 °C'de 15 dakika boyunca 12.000 g'de santrifüjlendi.
8. Üç fazın üst süpernatant kısmı nükleaz içermeyen başka bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı, kullanılan Trizol çözeltisinin yarısı hacminde (250 µl) izopropil alkol eklendi ve vortekslendi. Oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Ardından 12.000 G'de 10 dakika santrifüj işlemi gerçekleştirildi.

9. Süpernatant atıldı, toplam RNA peleti tüpün dibinde gözlendi ve ardından 250 µl %75 etanol iki kez eklendi, vortekslendi ve 7.500 g ve 2-4 °C'de 5 dakika santrifüjlendi

10. Etanol atıldı ve yaklaşık 15 dakika kurumaya bırakıldı

11. 40 µl nükleaz içermeyen deiyonize su eklendi ve seyreltildi.

12. Son olarak, ependorf tüpü 10 dakika boyunca 55°C'deki ısı bloğunda tutuldu ve RNA'lar kullanılana kadar -80°C'de saklandı. Analizlerin düzgün bir şekilde yapılabilmesi için izole RNA'ların konsantrasyonu 260 nm'de spektrofotometri (Maestrogen, MaestroNano Spectrophotometer, Cat No: MN-913) ile ölçüldü, en düşük RNA değeri standart olarak kabul edilip her grup için ayrı bir RNA havuzu oluşturuldu.

4.9.2. mRNA Analizi için cDNA Sentezi

Havuzlanmış tüm grupların RNA örnekleri, iyon kanalı genlerinin ve diğer genlerin mRNA seviyesindeki ifade farklılıklarını tespit etmek için cDNA'lara çevrildi. cDNA sentezi için Yüksek Kapasiteli RNA-to-cDNA™ Kiti (A.B.T. Atlas Biotechnologies, Kat. No: Q05-02-01) kullanıldı (Tablo 10). Toplam 20 µl hacminde cDNA sentezi için hazırlanan örnekler termal döngüleyiciye (Applied Biosystems, Veriti Thermal Cycler, Kat No: 4375786) yerleştirildi. Tablo 11'de RNA'dan cDNA'a çevriminde kullanılan PCR programı verilmiştir. Sentezlenen cDNA örnekleri kullanıma kadar kısa bir süre için -20 °C'de saklandı.

Tablo 10. Komplementer DNA sentezinde karışım içeriği ve miktarı (20 µl'lik reaksiyon)

Bileşik	Hacim (µl)
10X Buffer	1
25X dNTP mix (100mM)	0,50
Random Hexamer	1
Revers Transkriptaz (50U/µl)	0,50
İnhibitör	0,25
Nükleaz içermeyen H ₂ O	1,75
Örnek	10
Reaksiyon toplamı	20

Tablo 11. Komplementer DNA sentezi PCR programı

PCR	1. Aşama	2. Aşama	3. Aşama	4. Aşama
Sıcaklık	25°C	37°C	85°C	4°C
Süre	30 dk	120 dk	5 dk	∞

4.9.3. *Kantitatif Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR) ile cDNA*

Amplifikasyonu

Tablo 14'te verilen genler, beynin hipokampus, korteks ve striatum bölgelerinde, RT-PCR ile analiz edildi. Analiz için kullanılan SYBR Green bazlı primerler Oligomer Biotechnology şirketinden temin edildi.

İyon kanalı mRNA'larının ve diğer mRNA'ların ifade düzeylerinin analizinde referans gen (housekeeping) olarak 18S rRNA geni kullanıldı. Çalışma 96 kuyucuklu 0,1 ml plakalarda (Applied Biosystems, Kat. No: 4346906) üç kopya olarak gerçekleştirildi. Gen ifadesinin analizi için hazırlanan karışımda SYBR Green primerleri için Power SYBRTM Green PCR Master Mix (A.B.T. Atlas

Biotechnologies, Kat. No: Q05-02-01) (Tablo 12) kullanıldı. Analiz için 0,5 µl cDNA ve tabloda belirtilen miktarlarda hazırlanan karışımdan 4,5 µl kuyucuklara bırakıldı. Karışımlar mini plate spin cihazında (Labnet, Kat No: C1000) 30 saniye santrifüj edilerek tamamen dibe çökmesi ve kabarcıkların giderilmesi sağlandı.

Gen ifade seviyeleri, Real-Time PCR kitinde (A.B.T. is a brand of Atlas Biotechnologies, Kat. No: Q05-02-01) belirtilen (Tablo 13) 95°C’de 5 dakika, 95°C’de 15 saniye ve 60°C’de 1 dakika olacak şekilde ayarlandı. Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR sistemi ile ölçüldü. Gruplarda gen ekspresyonları arasındaki farklılıkların hesaplanmasında $2^{-\Delta\Delta CT}$ metodu kullanıldı.

Tablo 12. qRT-PCR reaksiyonunda kullanılan bileşenler ve miktarları

Bileşik	Hacim (µl)
cDNA	0,5
Primer (F/R)	0,25
SYBR Green Master Mix (Rox)	2,5
Nükleaz içermeyen H ₂ O	1,5
Toplam	5

Tablo 13. qRT-PCR çalışma programı

RT-PCR	1. Adım	2. Adım	3. Adım
Sıcaklık	95°C	95°C	60°C
Zaman	15 dk	15 sn	1 dk

Tablo 14. qRT-PCR’da ifade düzeyi analiz edilen fare spesifik ilişkili primerler

Gen Adı	Gen Kimliği / Sembol		Dizisi (5’-3’)	Kaynak
mmu-NCS-1	14299/ Ncs1	F	AGCAAGTTGAAGCCTGAAGTT	PrimerBank
		R	CTTGGTGGGGTCTCCAAATGG	
mmu-Netrin 1	18208/ Ntn1	F	CAGCCTGATCCTTGCTCGG	PrimerBank
		R	GCGGGTTATTGAGGTCGGTG	
mmu-Dopamin-D2 Reseptör	13489/ Drd2	F	ACCTGTCCTGGTACGATGATG	PrimerBank
		R	GCATGGCATAAGTAGTTGTAGTGG	
mmu-DCC	13176/ Dcc	F	GAAAGACGGCCTTATCCTAGC	PrimerBank
		R	GCTTATGGTGTCTGGAATGAAGT	

mmu-TRPC 3	22065/Trpc3	F	TTCATGTTCCGGTGCTCGTG	Da Silva et
		R	TTTGTGCCCCGTGTCTTTC	al., 2008
mmU-TRPC 6	22068/Trpc6	F	GAAGTCACGAAGACCTTTC	Da Silva et
		R	GGCTCTAACGACAGTCTC	al., 2008
mmu-PPAR DELTA(BETA)	19015/ Ppard	F	TTGAGCCCAAGTTCGAGTTTG	Pellegrin et
		R	CGGTCTCCACACAGAATGATG	al., 2017
mmu-NFAT C1	18018/Nfatc1	F	GGTGCCCTTTTGCGAGCAGTATC	Nakashima
		R	CGTATGGACCAGAATGTGACGG	et al., 2013
*mmu-18S	*19791/Rn18s	F	CTTAGAGGGACAAGTGGGCG	Dai et al.,
		R	ACGCTGAGCCAGTCAGTGTA	2012

F: Forward, R: Reverse.

4.10. İstatistiksel Analizler

Çalışmanın tüm istatistiksel değerlendirmeleri Fırat Üniversitesi (193.255.124.131) tarafından lisanslanan IBM SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel farklılıklar bağımsız gruplarda tek yönlü ANOVA ve iki yönlü ANOVA testleri ile hesaplanmış ve elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma/ hata (SS, SD) ile sunulmuştur. Sonuçların yorumlanmasında p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

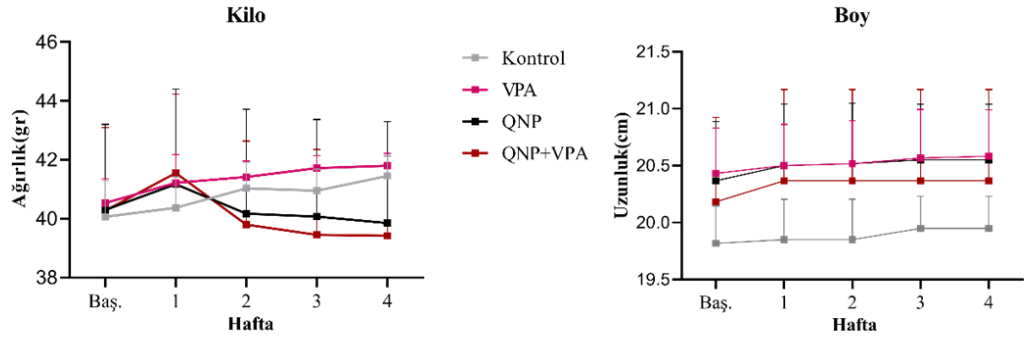
5.1. Deney Hayvanlarının Vücut Parametreleri

QNP ile oluşturulan fare OKB modelinde; QNP ve QNP+VPA grupları başta olmak üzere gruplardaki hayvanların 4 haftalık süreçteki vücut ağırlık (gr) ve boy uzunluk (cm) değişimleri değerlendirildi. Dört haftalık uygulamalar boyunca yapılan ölçümlerde, tüm gruplardaki farelerin ağırlıkları ve boylarında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p > 0,05$). (Tablo 15, Şekil 11)

Tablo 15. Uygulamaların vücut ağırlığı ve boy uzunluğuna etkisi

Parametre / Grup	K	V	QNP	QNP+VPA	<i>p</i>	<i>F</i>
Başlangıç Kilo	40,06±1,22	40,53±0,81	40,30±2,90	40,26±2,83	0,986	0,047
Başlangıç Boy	19,81±0,33	20,43±0,39	20,36±0,52	20,18±0,74	0,202	1,686
1.Hafta Kilo	40,36±1,04	41,21±0,96	41,16±3,22	41,55±2,68	0,819	0,308
1.Hafta Boy	19,85±0,35	20,50±0,36	20,50±0,54	20,36±0,80	0,158	1,923
2.Hafta Kilo	41,03±0,88	41,41±0,53	40,16±3,54	39,80±2,83	0,61	0,62
2.Hafta Boy	19,85±0,35	20,51±0,37	20,51±0,53	20,36±0,80	0,144	2,013
3.Hafta Kilo	40,95±0,73	41,72±0,41	40,07±3,30	39,45±2,90	0,341	1,185
3.Hafta Boy	19,95±0,28	20,56±0,42	20,55±0,48	20,36±0,80	0,193	1,728
4.Hafta Kilo	41,45±0,67	41,80±0,41	39,85±3,44	39,41±2,72	0,208	1,657
4.Hafta Boy	19,95±0,28	20,58±0,40	20,55±0,48	20,36±0,80	0,179	1,805

Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.



Şekil 11. Uygulamaların vücut ağırlığı ve boy uzunluğuna etkisinin çizgi grafik ile gösterimi.

5.2. Davranış Testlerinin Sonuçları

5.2.1. Ana Üs Tercih Testi Verilerinin Analizi

5.2.1.1. Adaptasyon

19 Günlük Ana Üs Tercih Testine başlamadan önce 3 gün boyunca tüm hayvanlar uyum sağlama amacıyla ortama ve nesnelere adate edildi. Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında; 3 gün boyunca değerlendirilen parametrelerde anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (Tablo 16) ($p > 0,05$).

Tablo 16. Üç günlük adaptasyon periyodunda davranışsal parametre ölçümleri

Gün	Grup	Tımarlanma (0-60 dk)	Tımarlanma (60-120 dk)	Şahlanma (0-60 dk)	Şahlanma (60-120 dk)	Dönme (0-60 dk)	Dönme (60-120 dk)	Defekasyon Sayısı (0-60 dk)	Defekasyon Sayısı (60-120 dk)	İdrara Çıkma (0-60 dk)	İdrara Çıkma (60-120 dk)
1.gün	K	9,67±1,75	11,33±2,06	5,83±1,47	5,83±1,60	4,83±1,72	5,83±1,21	5,00±1,89	5,92±2,63	0,83±,75	0,83±0,75
	VPA	11,33±2,94	10,17±1,47	5,67±0,81	4,83±1,16	4,83±0,40	5,83±2,56	6,67±2,25	4,25±2,09	1,00±1,09	0,67±1,21
	QNP	11,00±3,09	12,83±3,76	5,67±1,96	6,33±0,81	5,50±2,42	3,83±1,57	5,67±3,01	6,33±2,38	0,83±1,16	0,83±0,75
	QNP+VPA	9,33±3,26	10,00±2,36	5,83±0,75	6,00±1,09	5,17±1,83	4,50±1,78	4,67±1,96	4,58±1,65	0,67±0,81	1,00±1,09
	P	0,55	0,228	0,993	0,194	0,897	0,189	0,476	0,321	0,949	0,949
	F	0,722	1,569	0,031	1,724	0,197	1,752	0,864	1,241	0,117	0,117
2.gün	K	12,67±2,94	10,17±2,48	4,50±1,64	4,33±1,63	5,00±1,67	5,83±1,72	5,33±2,06	5,00±1,09	0,67±0,33	0,83±0,47
	VPA	10,17±1,83	12,17±2,92	4,67±1,36	4,17±1,47	5,00±1,41	5,00±1,89	6,17±2,48	6,17±2,40	0,50±0,22	0,67±0,33
	QNP	9,50±3,27	11,33±1,86	3,67±1,21	4,83±0,98	5,50±1,64	5,00±0,63	3,50±1,37	5,50±2,34	0,83±0,40	1,00±0,44
	QNP+VPA	9,00±1,78	9,83±0,98	5,33±0,81	4,17±1,16	4,67±2,06	4,00±1,67	6,50±1,37	4,83±2,85	1,17±0,98	0,83±0,75
	P	0,093	0,259	0,203	0,801	0,867	0,277	0,053	0,742	0,58	0,949
	F	2,451	1,446	1,683	0,333	0,241	1,382	3,041	0,417	0,67	0,117
3.gün	K	10,83±3,18	12,50±3,39	4,67±1,03	4,00±1,67	4,17±1,60	5,67±1,75	4,83±1,72	5,17±1,72	0,83±0,75	0,67±0,33
	VPA	10,17±2,13	11,67±2,06	4,50±1,04	4,50±1,04	4,67±1,96	4,67±1,03	5,50±2,34	5,17±2,78	0,83±0,75	0,67±0,49
	QNP	11,17±2,63	10,33±2,06	4,33±1,63	5,50±0,83	5,67±0,81	4,83±2,04	6,33±2,80	4,33±1,50	0,33±0,21	1,17±0,98
	QNP+VPA	9,17±3,31	9,83±2,40	4,67±1,86	4,17±1,47	5,17±1,32	5,00±1,78	4,67±1,36	6,50±2,07	1,00±0,89	0,83±0,75
	P	0,64	0,276	0,973	0,221	0,362	0,754	0,531	0,367	0,454	0,78
	F	0,571	1,387	0,074	1,601	1,128	0,401	0,757	1,114	0,909	0,364

Tablo 16'nın devamı

Gün	Grup	Ana Üste Durma Süresi (0-60 dk)	Ana Üste Durma Süresi (60-120 dk)	Ana Üs Dışında Durma Süresi (0-60 dk)	Ana Üs Dışında Durma Süresi (60-120 dk)	Merkezde Geçirilen Süre (0-60 dk)	Merkezde Geçirilen Süre (60-120 dk)	Toplam hareket süresi (0-60 dk)	Toplam hareket süresi (60-120 dk)	Toplam Kenarda Geçirilen Süre (0-60)	Toplam Kenarda Geçirilen Süre (60-120 dk)
1. Gün	K	20,58±22,61	10,29±11,30	39,42±22,61	49,71±11,30	0,54±0,64	0,67±0,51	38,42±22,61	48,71±11,30	37,42±22,61	47,71±11,30
	VPA	42,08±21,28	21,04±10,64	17,92±21,28	38,96±10,64	1,18±0,91	0,50±0,54	16,92±21,28	37,96±10,64	16,08±21,14	36,96±10,64
	QNP	29,83±23,46	14,92±11,73	30,17±23,46	45,08±11,73	0,77±0,64	0,83±0,75	29,17±23,46	44,08±11,73	28,17±23,46	43,08±11,73
	QNP+VPA	28,79±21,20	14,40±10,60	31,21±21,20	45,60±10,60	0,85±0,76	1,00±0,63	30,21±21,20	44,60±10,60	29,21±21,20	43,60±10,60
	<i>p</i>	0,431	0,431	0,431	0,431	0,532	0,549	0,431	0,431	0,437	0,431
	<i>F</i>	0,960	0,960	0,960	0,960	0,755	0,725	0,960	0,960	0,947	0,960
2. Gün	K	24,00±10,85	11,83±5,31	36,00±26,58	48,17±13,02	0,83±0,75	1,33±0,51	35,00±26,58	47,17±13,02	34,00±26,58	46,17±13,02
	VPA	31,67±21,78	15,50±11,96	28,33±21,78	44,50±11,96	1,50±0,54	1,00±0,44	27,33±21,78	43,50±11,96	26,33±21,78	42,17±11,46
	QNP	28,00±23,22	15,17±10,42	32,00±23,22	44,83±10,42	0,50±0,22	0,17±0,16	31,00±23,22	43,83±10,42	30,00±23,22	42,83±10,42
	QNP+VPA	38,17±20,28	18,50±10,67	21,83±20,28	41,50±10,67	0,67±0,51	1,67±1,03	20,83±20,28	40,50±10,67	19,83±8,28	39,17±10,94
	<i>p</i>	0,749	0,801	0,749	0,801	0,045	0,029	0,749	0,801	0,749	0,773
	<i>F</i>	0,408	0,333	0,408	0,333	3,217	3,683	0,408	0,333	0,408	0,374
3. Gün	K	26,41±18,89	27,41±19,44	33,58±18,89	32,58±19,44	0,50±0,342	0,33±0,21	32,08±18,89	31,58±19,44	31,08±18,89	30,58±19,44
	VPA	22,75±18,81	36,00±21,68	37,25±18,81	24,00±21,68	1,00±0,63	1,50±1,22	35,75±18,81	23,00±21,68	34,75±18,81	21,50±9,02
	QNP	20,25±20,16	31,83±18,66	39,75±20,16	28,16±18,66	1,00±0,63	0,83±0,75	38,25±20,16	27,16±18,66	37,25±20,16	26,16±18,66
	QNP+VPA	51,58±3,94	24,83±24,29	8,41±3,94	35,16±24,29	1,17±0,98	1,50±0,83	6,92±3,94	34,16±24,29	5,67±3,86	33,16±24,29
	<i>p</i>	0,015	0,807	0,015	0,807	0,503	0,085	0,015	0,807	0,014	0,790
	<i>F</i>	4,421	0,326	4,421	0,326	0,811	2,546	4,421	0,326	4,499	0,349

Veriler ortalama ± standart sapma/standart error (kırmızı renk) olarak gösterilmiştir.

5.2.1.2. Ana Test

QNP ile indüklenen fare OKB modelinde; tüm parametreler gün sırasıyla olmak üzere ayrı ayrı olarak hesaplandı. Son olarak parametrelerin 19 gün boyunca ki gruplardaki değişimlerinin de bakıldı.

19 gün boyunca “**Tımarlanma (0-60 dk)**” davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 1.-19. günler arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) ve 13 günde uygulanmaya başlanan VPA’nın QNP+VPA grubunda 15 günden itibaren “Tımarlanma (0-60 dk)” davranışındaki azalışı normalize ettiği gözlemlendi. Kontrol grubuna göre VPA grubunda; 13. ($p=0,002$) gün anlamlı artış, QNP grubunda 1. ($p=0,000$), 3. ($p=0,004$), 4. ($p=0,000$), 5. ($p=0,000$), 6. ($p=0,000$), 7. ($p=0,000$), 8. ($p=0,000$), 9. ($p=0,000$), 10. ($p=0,000$), 11. ($p=0,000$), 12. ($p=0,000$), 13. ($p=0,003$), 14. ($p=0,000$), 15. ($p=0,002$), 16. ($p=0,000$), 17. ($p=0,000$), 18. ($p=0,000$) ve 19. ($p=0,000$) günlerde ve QNP+VPA grubunda 1. ($p=0,000$), 2. ($p=0,000$), 3. ($p=0,007$), 4. ($p=0,000$), 5. ($p=0,000$), 6. ($p=0,000$), 7. ($p=0,000$), 8. ($p=0,005$), 9. ($p=0,000$), 10. ($p=0,000$), 11. ($p=0,000$), 12. ($p=0,000$) ve 14. ($p=0,000$) günlerde anlamlı azalma gözlemlenmiştir. VPA grubuna kıyasla; QNP grubunda, 1. ($p=0,000$), 2. ($p=0,000$), 3. ($p=0,002$), 4. ($p=0,000$), 5. ($p=0,002$), 6. ($p=0,000$), 7. ($p=0,000$), 8. ($p=0,000$), 9. ($p=0,000$), 10. ($p=0,000$), 11. ($p=0,003$), 12. ($p=0,000$), 13. ($p=0,000$), 14. ($p=0,000$), 15. ($p=0,000$), 16. ($p=0,002$), 17. ($p=0,002$), 18. ($p=0,001$) ve 19. ($p=0,000$) günlerde ve QNP+VPA grubunda 1. ($p=0,000$), 2. ($p=0,001$), 3. ($p=0,002$), 4. ($p=0,000$), 5. ($p=0,006$), 6. ($p=0,000$), 7. ($p=0,000$), 8. ($p=0,001$), 9. ($p=0,000$), 10. ($p=0,000$), 11., 12. ($p=0,000$), 13. ($p=0,000$) ve 14. ($p=0,000$) günlerde anlamlı azalma gözlemlendi. QNP grubuna göre ise; QNP+VPA grubunda 17.

($p=0,008$) ve 19. ($p=0,000$) günlerde anlamlı artış gözlemlendi. 15'inci günden itibaren QNP+VPA grubunda **“Tımarlanma (0-60 dk)”** normalize olduğu belirlenmiştir.

19 gün boyunca **“Tımarlanma (60-120 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 1.-19. günler arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Kontrol grubuna göre VPA grubunda 14. Günde ($p=0,003$); ve QNP grubunda ise 1. ($p=0,000$), 2. ($p=0,000$), 5. ($p=0,002$), 6. ($p=0,000$), 7. ($p=0,001$), 9. ($p=0,000$), 10. ($p=0,000$), 13. ($p=0,001$), 14. ($p=0,000$), 15. ($p=0,001$), 16. ($p=0,000$), 17. ($p=0,000$), 18. ($p=0,001$), 19. ($p=0,000$) günlerde; QNP+VPA grubunda ise 1. ($p=0,000$), 2. ($p=0,000$), 3. ($p=0,004$), 5. ($p=0,006$), 6. ($p=0,000$), 7. ($p=0,002$), 8. ($p=0,001$), 9. ($p=0,000$), 10. ($p=0,000$), 13. ($p=0,000$), 14. ($p=0,000$) ve 16. ($p=0,004$) günlerde anlamlı azalma gözlemlendi. VPA grubuna kıyasla; QNP grubunda 1. ($p=0,000$), 2. ($p=0,000$), 3. ($p=0,002$), 5. ($p=0,002$), 6. ($p=0,000$), 7. ($p=0,001$), 9. ($p=0,000$), 11. ($p=0,008$), 12. ($p=0,000$), 13. ($p=0,000$), 15. ($p=0,001$), 16. ($p=0,004$), 17. ($p=0,000$), 18. ($p=0,000$) ve 19. ($p=0,000$) günlerde; QNP+VPA grubunda 1. ($p=0,000$), 2. ($p=0,001$), 3. ($p=0,003$), 5. ($p=0,007$), 6. ($p=0,000$), 7. ($p=0,003$), 8. ($p=0,004$), 9. ($p=0,009$), 11. ($p=0,006$), 12. ($p=0,000$) ve 13. ($p=0,000$) günlerde anlamlı azalma gözlemlendi. QNP grubuna kıyasla ise; QNP+VPA grubunda 19. ($p=0,000$) günde anlamlı artma belirlendi.

19 gün boyunca **“Şahlanma (0-60 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde sadece 3. günde anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Kontrole kıyasla 3. ($p=0,003$) günde QNP grubunda anlamlı azalma gözlemlendi.

19 gün boyunca **“Şahlanma (60-120 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 1.-19. günler arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. ($p>0,05$).

19 gün boyunca **“Dönme (0-60 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 3., 4., 5., 8., 11., 12., 14., 15., 16., 18. ve 19. günlerde anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Kontrole kıyasla; QNP grubunda 14. ($p = 0,003$) ve 18. ($p = 0,004$) günde; VPA’ya kıyasla; QNP grubunda 14. ($p = 0,002$) günde ve QNP+ VPA grubunda 3. ($p = 0,008$) günde anlamlı azalma gözlemlendi. Son olarak QNP grubuna kıyasla ise; QNP+VPA grubunda ise 18. ($p = 0,004$) günde anlamlı artma gözlemlendi.

19 gün boyunca **“Dönme (60-120 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 1., 7., 9. ($p = 0,006$), 17., 18. ve 19. günlerde anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Kontrol grubuna kıyasla; QNP grubunda 1. ($p = 0,002$), 9. ($p = 0,006$) , 18. ($p = 0,004$) ve 19. ($p = 0,000$) günlerde anlamlı azalma; QNP grubuna kıyasla ise; QNP+VPA grubunda 17. ($p = 0,002$) ve 19. ($p = 0,002$) günlerde anlamlı artma gözlemlendi.

19 gün boyunca **“Defakasyon Sayısı (0-60 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 1., 2. ve 15. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Kontrole kıyasla; QNP grubunda 1. ($p = 0,000$) ve 2. ($p = 0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 1. ($p = 0,000$) ve 2. ($p = 0,001$) günlerde, VPA grubuna kıyasla ise; QNP grubunda yine 1. ($p = 0,001$) ve 2. ($p = 0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 1. ($p = 0,004$) ve 2. ($p = 0,001$) günde anlamlı artma gözlemlendi.

19 gün boyunca **“Defakasyon Sayısı (60-120 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 5., 8., 9., 10., 11., 13., 14., 15. ve 17. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Kontrole kıyasla; QNP grubunda 8. ($p = 0,008$), 11. ($p = 0,002$) ve 15. ($p = 0,002$) günlerde ve QNP+VPA grubunda 5. ($p = 0,002$), 9. ($p = 0,007$) ve 11. ($p = 0,000$) günlerde, VPA’ya kıyasla; QNP grubunda

8. ($p=0,008$), 11. ($p=0,000$), ve 15. ($p=0,001$) günlerde ve QNP+ VPA grubuna göre 11. ($p=0,000$), 14. ($p=0,000$) ve 17. ($p=0,002$) günlerde anlamlı artma gözlenmiştir.

19 gün boyunca **“İdrara Çıkma (0-60 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 1., 3., 4., 7., 10., 11., 13., 14., 15., 16. ve 17. günlerde anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. ($p<0,05$). Kontrol grubuna kıyasla; VPA grubunda 14. günde ($p=0,001$), QNP grubunda 1. ($p=0,000$), 3. ($p=0,000$), 4. ($p=0,002$), 11. ($p=0,008$) ve 15. ($p=0,004$) günlerde, QNP+VPA grubunda 1. ($p=0,003$), 3. ($p=0,001$), 11. ($p=0,008$), 15. ($p=0,000$), 16. ($p=0,009$) ve 17. ($p=0,000$) günlerde anlamlı artış gözlenmiştir. VPA grubuna kıyasla; QNP grubunda 1. ($p=0,000$), 3. ($p=0,000$), 4. ($p=0,002$) ve 15. ($p=0,000$) günlerde, QNP+VPA’ya göre 1. ($p=0,001$), 13. ($p=0,007$), 15. ($p=0,002$), 16. ($p=0,004$) ve 17. ($p=0,001$) günlerde anlamlı artma gözlenmiştir.

19 gün boyunca **“İdrara Çıkma (60-120 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 1., 3. ve 4. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. ($p<0,05$). Kontrol grubuna kıyasla; QNP grubunda 1. ($p=0,002$), 3. ($p=0,000$) ve 4. ($p=0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 3. ($p=0,001$) ve 4. ($p=0,000$) günlerde anlamlı artma gözlemlendi. VPA grubuna kıyasla ise; QNP grubunda 1. ($p=0,002$), 3. ($p=0,000$) ve 4. ($p=0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 3. ($p=0,000$) ve 4. ($p=0,005$) günlerde anlamlı artma gözlemlendi.

19 gün boyunca **“Ana Üstte Durma Süresi (0-60 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 2., 5., 8., 9., 10., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18. ve 19. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Kontrole kıyasla; VPA grubunda 5. ($p=0,002$) gün, QNP grubunda 9. ($p=0,003$), 10. ($p=0,009$), 14. ($p=0,004$), 15. ($p=0,001$), 17. ($p=0,000$), 18. ($p=0,001$) ve 19.

($p=0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 13. ($p=0,003$) ve 15. ($p=0,000$) günde anlamlı artma gözlemlendi. VPA grubuna kıyasla; QNP grubunda 12. ($p=0,000$), 16. ($p=0,002$), 17. ($p=0,000$) ve 19. ($p=0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 12. ($p=0,002$) günde anlamlı artma gözlemlendi. K ve VPA gruplarına kıyasla QNP gruplarında artış QNP'nin oluşturduğu stresin önemli göstergesi olarak değerlendirilmiştir. QNP grubuna kıyasla ise ; QNP+VPA grubunda 17. ($p=0,000$), 18. ($p=0,007$) ve 19. ($p=0,000$) günlerde anlamlı azalma gözlemlendi.

19 gün boyunca **“Ana Üstte Durma Süresi (60-120 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 1.-19. günler boyunca gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

19 gün boyunca **“Ana Üst Dışında Durma Süresi (0-60 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 2., 5., 8., 9. ($p=0,003$), 10., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18. ve 19. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Kontrole kıyasla; VPA grubunda 5. ($p=0,002$) gün, QNP grubunda 9. ($p=0,003$), 10. ($p=0,009$), 14. ($p=0,004$), 15. ($p=0,001$), 17. ($p=0,000$), 18. ($p=0,001$) ve 19. ($p=0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 13. günde anlamlı azalma gözlemlendi. VPA grubuna kıyasla; QNP grubunda 12. ($p=0,000$), 16. ($p=0,002$), 17. ($p=0,000$) ve 19. ($p=0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 12. ($p=0,002$) günde anlamlı azalma gözlemlendi. QNP grubuna kıyasla ise; QNP+VPA grubunda 17. ($p=0,000$), 18. ($p=0,007$) ve 19. ($p=0,000$) günlerde anlamlı azalma gözlemlendi.

19 gün boyunca **“Ana Üst Dışında Durma Süresi (60-120 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde sadece 4. gün gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Kontrole kıyasla; VPA grubunda 4. gün ($p=0,000$)

anlamli azalma, VPA grubuna kiyasla ise QNP grubunda 4. gün ($p=0,002$) anlamli artma gözlendi.

19 gün boyunca **“Merkezde Geçirilen Süre (0-60 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 14., 15., 17., 18. ve 19. günlerde gruplar arasında anlamli farklılık olduğu gözlendi ($p<0,05$). Kontrole kiyasla; QNP grubunda 18. ($p=0,000$) ve 19. ($p=0,007$) günlerde anlamli azalma, QNP+VPA grubunda 15. ($p=0,000$) günde anlamli artma gözlendi. VPA grubuna kiyasla; QNP grubunda 18. ($p=0,03$) ve 19. ($p=0,002$) günlerde anlamli azalma, QNP+VPA grubunda 15. ($p=0,000$) günde ise anlamli artma gözlendi. QNP grubuna kiyasla; QNP+VPA grubunda 15. ($p=0,000$) 17. ($p=0,004$), 18. ($p=0,001$) ve 19. ($p=0,001$) günlerde anlamli artma gözlendi.

19 gün boyunca **“Merkezde Geçirilen Süre (60-120 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 1., 3., 4., 6., 7., 8., 9., 10., 12., 13., 14., 16., 18. ve 19. günlerde gruplar arasında anlamli farklılık olduğu gözlendi ($p<0,05$). Kontrole kiyasla; QNP grubunda 8. ($p=0,009$) ve 16. ($p=0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 6. ($p=0,008$), 10. ($p=0,000$), 14. ($p=0,004$) ve 16. ($p=0,002$) günlerde anlamli artış gözlendi. VPA’ya kiyasla; QNP grubunda 1. ($p=0,03$) , 7. ($p=0,000$), 8. ($p=0,009$), 10. ($p=0,002$), 12. ($p=0,003$) ve 13. ($p=0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 7. ($p=0,000$), 10. ($p=0,000$), ve 13. ($p=0,001$) günlerde anlamli artış gözlendi.

19 gün boyunca **“Toplam Hareket Süresi (0-60 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 2., 5., 8., 9., 10., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18. ve 19. günlerde gruplar arasında anlamli farklılık olduğu gözlendi ($p<0,05$). Kontrole kiyasla; VPA grubunda 5. ($p=0,002$) gün, QNP grubunda 9. ($p=0,003$), 10. ($p=0,009$),

14. ($p=0,004$), 15. ($p=0,001$), 17. ($p=0,000$), 18. ($p=0,001$) ve 19. ($p=0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 13. ($p=0,003$) günde anlamlı azalış gözlemlendi. VPA'ya kıyasla; QNP grubunda 12. ($p=0,009$), 16. ($p=0,000$), 17. ($p=0,000$) ve 19. ($p=0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 12. ($p=0,002$) günde anlamlı azalış gözlemlendi. QNP grubuna kıyasla ise; 17. ($p=0,000$), 18. ($p=0,007$), ve 19. ($p=0,000$) günlerde anlamlı artış gözlemlendi.

19 gün boyunca **“Toplam Hareket Süresi (60-120 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 1.-19. günler boyunca gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

19 gün boyunca **“Toplam Kenarda Geçirilen Süre (0-60 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde 2., 5., 8., 9., 10., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18. ve 19. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Kontrole kıyasla; VPA grubunda 5. ($p=0,002$) gün anlamlı azalış, QNP grubuna göre 9. ($p=0,002$), 10. ($p=0,007$), 14. ($p=0,003$), 15. ($p=0,001$), 17. ($p=0,000$), 18. ($p=0,001$) ve 19. ($p=0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 9. ($p=0,002$) ve 13. ($p=0,003$) günde anlamlı artış gözlemlendi. VPA grubuna kıyasla; QNP grubunda 5. ($p=0,006$), 12. ($p=0,000$), 16. ($p=0,002$), 17. ($p=0,000$) ve 19. ($p=0,000$) günlerde, QNP+VPA grubunda 5. ($p=0,003$) ve 12. ($p=0,002$) günlerde anlamlı azalış gözlemlendi. QNP grubuna kıyasla ise; 17. ($p=0,000$), 18. ($p=0,007$), ve 19. ($p=0,000$) günlerde anlamlı artış gözlemlendi.

19 gün boyunca **“Toplam Kenarda Geçirilen Süre (60-120 dk)”** davranışı gruplar arası değerlendirildiğinde sadece 17. gün gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Tablo 17. 19 günlük OKB model periyodunda davranışsal parametre ölçümleri

Gün	Grup	Tımarlanma (0-60 dk)	Tımarlanma (60-120 dk)	Şahlanma (0-60 dk)	Şahlanma (60-120 dk)	Dönme (0-60 dk)	Dönme (60-120 dk)	Defekasyon Sayısı (0-60 dk)	Defekasyon Sayısı (60-120 dk)	İdrara Çıkma (0-60 dk)	İdrara Çıkma (60-120 dk)
1.Gün	K	11±3,09	12,16±2,78	4,66±1,03	4±1,67	4,16±1,6	5,66±1,75	4,83±1,72	5,16±1,72	0,83±0,75	0,5±0,22
	VPA	10,16±1,83	12,16±2,92	4,66±1,36	4,16±1,47	4,83±1,72	5±1,89	6,16±2,48	5,66±2,25	0,33±0,21	0,5±0,22
	QNP	2,66±1,5 ^{ab}	4,33±2,06 ^{ab}	5,5±1,37	4,33±1,21	2,16±1,16	1,83±0,75 ^a	12,16±2,13 ^{ab}	5±1,41	6±1,54 ^{ab}	4,5±1,87 ^{ab}
	QNP+VPA	3,5±1,87 ^{ab}	5,2±1,64 ^{ab}	3,5±1,22	5±1,09	3,66±1,36	4±1,09	11,5±2,16 ^{ab}	6,66±2,8	4±1,67 ^{ab}	3,16±2,13
	P	0,000	0,000	0,084	0,62	0,034	0,001	0,000	0,533	0,000	0,000
	F	24,318	17,791	2,561	0,604	3,517	7,978	17,923	0,754	28,683	11,077
2.Gün	K	8,16±4,44	12,5±3,39	4,66±1,03	4±1,67	4±1,26	5,5±1,87	4,5±1,64	5,33±1,5	0,66±0,51	0,5±0,22
	VPA	9,66±1,75	11,83±2,04	4,83±1,16	4,33±0,81	4±1,41	4,66±0,81	5±2,19	4,66±2,06	0,66±0,33	0,83±0,47
	QNP	3,16±1,47 ^b	4,33±2,16 ^{ab}	4,16±1,72	4,66±1,63	2,5±1,37	2,66±1,21	10,5±1,97 ^{ab}	6,83±2,13	1±0,63	0,16±0,16
	QNP+VPA	3,33±1,21 ^b	5±1,41 ^{ab}	4,83±1,6	4,33±1,75	3,33±1,5	3,16±1,72	12,83±2,13 ^{ab}	4,83±2,13	1,33±0,61	0,66±0,33
	P	0,000	0,000	0,825	0,9	0,229	0,011	0,000	0,248	0,575	0,52
	F	10,05	20,308	0,3	0,193	1,567	4,806	25,397	1,489	0,679	0,778
3.Gün	K	9,16±4,07	10,5±4,13	6±1,78	5,83±0,75	5,33±2,42	4,16±1,91	4,33±2,33	5,83±2,4	0,83±0,75	0,66±0,33
	VPA	9,83±1,72	12,16±2,04	5,5±1,37	6,33±1,5	5,83±1,47	4,83±1,29	6,16±2,63	6,16±3,02	1,16±1,16	0,66±0,51
	QNP	3±0,89 ^{ab}	5,33±1,36 ^b	2,83±0,75 ^a	4,5±1,22	2,83±0,98	4±1,41	6,33±2,73	6,83±1,47	4,5±0,54 ^{ab}	5,16±2,13 ^{ab}
	QNP+VPA	3,33±2,16 ^{ab}	4,16±1,72 ^{ab}	4,83±0,75	4,83±1,16	2,16±1,16 ^b	2,83±1,32	5,33±1,86	6±1,67	3±1,26 ^a	4,83±1,72 ^{ab}
	P	0,000	0,000	0,002	0,051	0,001	0,175	0,476	0,873	0,000	0,000
	F	12,924	13,919	7,442	3,07	7,605	1,825	0,863	0,232	18,246	17,795
4.Gün	K	11±3,09	12,83±3,76	5,66±1,96	6,33±0,81	5,5±2,42	3,83±1,57	5,66±3,01	6,33±2,38	0,83±1,16	0,83±0,75
	VPA	10,5±3,01	10,5±2,42	6,16±0,75	6±1,41	5,16±1,32	4,58±2,31	6,16±2,31	4,41±1,8	0,83±1,16	0,83±1,16
	QNP	2,5±0,83 ^{ab}	4,66±1,5	3,5±1,04	4,16±1,47	2,66±0,81	3,16±1,6	4,5±1,87	6,5±2,07	4±1,09 ^{ab}	5,66±1,5 ^{ab}
	QNP+VPA	3,16±1,47 ^{ab}	9,83±12,38	4,16±1,47	5,16±0,4	2,33±1,36	3,66±1,36	5,83±1,47	6,33±1,03	3,5±1,37	4,33±2,06 ^{ab}
	P	0,000	0,216	0,011	0,015	0,003	0,577	0,606	0,211	0,000	0,000
	F	23,377	1,62	4,87	4,489	6,383	0,675	0,627	1,645	11,838	17,244
5.Gün	K	11±2,75	10±2,28	4,16±1,47	6±1,26	5,33±1,03	4,5±1,87	6,5±2,5	4,33±1,5	0,33±0,21	1,16±0,98
	VPA	9,16±3,31	9,83±2,4	4,66±1,86	4,16±1,47	5,16±1,32	5±1,78	4,66±1,36	6,5±2,07	1±0,89	0,83±0,3
	QNP	2,83±1,47 ^{ab}	4,33±2,16 ^{ab}	4,83±1,6	5,33±1,63	3,16±1,72	2,66±1,21	6,33±2,5	8,66±2,5	1,5±0,83	0,5±0,22
	QNP+VPA	3,66±1,03 ^{ab}	5±1,41 ^{ab}	4,16±1,72	3,66±1,21	2,66±1,21	3,16±1,72	5,33±2,16	9,66±1,63 ^a	1,83±0,98	1±0,89
	P	0,000	0,000	0,058	0,036	0,004	0,081	0,44	0,001	0,028	0,541
	F	17,88	12,612	0,254	3,453	6,147	2,595	0,939	8,728	3,74	0,738

Tablo 17'nin devamı

6.Gün	K	10,66±2,87	12,33±3,26	4,5±1,04	4,16±1,6	4±1,54	5,83±2,04	5±1,67	5,33±1,5	0,66±0,33	0,66±0,33
	VPA	10±1,67	11,5±1,87	4,66±0,81	4,66±1,03	4,66±1,96	4,16±0,98	5,16±2,04	5,33±2,58	0,83±0,75	0,5±0,34
	QNP	3,83±1,72 ^{ab}	4,83±1,16 ^{ab}	4,83±1,94	5±1,09	3,16±1,72	2,83±1,72	5,66±3,01	6,16±2,63	1,5±0,83	0,83±0,75
	QNP+VPA	2,33±1,36 ^{ab}	4,83±2,4 ^{ab}	4,16±1,32	4,33±1,21	2,66±1,21	3±1,26	6±1,54	5,5±2,07	1,83±0,98	1±0,63
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,849	0,673	0,187	0,012	0,843	0,904	0,088	0,702
	<i>F</i>	27,124	18,975	0,266	0,52	1,76	4,737	0,274	0,187	2,51	0,476
7.Gün	K	10,66±2,87	11,83±3,06	5,16±1,47	4±1,41	4,33±1,63	5,16±1,72	4,66±1,63	5,16±1,16	0,66±0,51	0,33±0,21
	VPA	10,16±1,47	11,66±3,01	4,33±1,21	3,83±1,47	4,66±1,75	5,16±1,6	6,16±2,48	5,66±2,25	0,16±0,16	0,66±0,51
	QNP	3,83±1,94 ^{ab}	4,33±2,16 ^{ab}	4,83±1,6	4,16±1,32	2,66±1,21	2,16±1,16	4,83±1,16	6,33±1,96	1,66±0,81	0,66±0,33
	QNP+VPA	2,33±1,03 ^{ab}	5,33±1,36 ^{ab}	4,16±1,72	5,16±0,75	3,16±1,72	3,66±1,36	5,83±2,13	7,16±1,47	1,5±0,83	1,16±0,4
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,653	0,294	0,13	0,006	0,466	0,26	0,003	0,136
	<i>F</i>	28,836	15,494	0,552	1,325	2,115	5,646	0,884	1,444	6,667	2,073
8.Gün	K	8,16±2,48	9±2,09	5,66±1,63	5,83±0,75	5,83±2,63	3,91±1,62	4,66±2,06	5,5±1,97	0,66±0,33	0,5±0,22
	VPA	8,83±1,94	9,5±3,14	5,83±1,72	5,16±1,32	5,66±1,21	5±1,04	6,16±2,63	5,5±2,38	1±0,44	0,66±0,51
	QNP	2,66±1,21 ^{ab}	5,33±1,63	3,83±1,72	4,83±1,47	2,33±1,36	3±1,89	4,5±1,76	10,16±1,32 ^{ab}	2±1,09	0,83±0,4
	QNP+VPA	3,83±1,16 ^{ab}	4±1,78 ^{ab}	5,16±1,32	4,16±1,83	3,5±1,37	2,83±0,98	7±1,78	8,16±2,31	1,33±0,51	0,66±0,51
	<i>p</i>	0,000	0,001	0,162	0,253	0,005	0,062	0,148	0,002	0,105	0,863
	<i>F</i>	17,837	8,736	1,902	1,469	5,719	2,867	1,99	7,384	2,333	0,247
9.Gün	K	10,83±2,63	12,5±3,27	4,33±1,21	4±1,41	4±1,26	5,83±2,04	4,83±1,16	4,83±1,16	0,5±0,22	0,83±0,75
	VPA	9,83±1,94	11,33±1,75	5,33±1,5	4,5±0,83	4,33±1,36	4,16±0,98	5,16±2,04	5±2,09	1±0,63	0,66±0,33
	QNP	3,5±1,64 ^{ab}	4,83±1,47 ^{ab}	4,33±1,96	3,83±1,83	3,33±1,5	2,33±1,03 ^a	5,5±2,58	9±2,82	1,5±0,83	0,66±0,33
	QNP+VPA	3±0,89 ^{ab}	4,5±2,16 ^{ab}	4,66±1,36	5,16±1,16	2,5±1,37	3,5±1,64	6±1,78	9,33±1,21 ^a	1,83±0,98	0,83±0,75
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,645	0,35	0,138	0,005	0,765	0,000	0,036	0,965
	<i>F</i>	28,552	20,665	0,563	1,158	2,06	5,762	0,385	9,522	3,451	0,09
10.Gün	K	9±2	10,83±2,31	5,5±1,04	4,83±1,16	5±1,89	4±1,26	5±1,67	5,5±2,42	0,66±0,51	0,5±0,34
	VPA	7,83±1,94	8,66±1,86	5,83±0,98	6±1,09	5,33±2,42	4,33±1,83	4,16±2,04	5,66±2,16	0,66±0,51	0,33±0,21
	QNP	3,16±0,98 ^{ab}	4,66±2,06 ^a	4,16±1,16	3,66±1,21	3,16±1,47	2,33±1,03	5,66±2,16	7,5±2,07	1,33±0,51	0,66±0,33
	QNP+VPA	2,66±1,5 ^{ab}	4,66±1,63 ^a	4,5±1,64	5,33±1,63	2,66±1,5	3,16±1,47	5,83±2,31	9,66±1,03	2±1,09	0,83±0,75
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,092	0,035	0,054	0,103	0,503	0,005	0,01	0,683
	<i>F</i>	22,586	14,302	2,464	3,474	3,018	2,351	0,81	5,704	4,889	0,505
11.Gün	K	10±3,03	9,83±2,13	4,5±1,51	5,66±1,5	5,33±1,5	4,33±1,96	6±2,44	4,16±0,98	0,16±0,16	1±0,44
	VPA	8±2,36	10,33±3,38	4,16±1,47	5,66±1,36	4,83±1,72	4,16±0,93	3,66±2,65	3,5±1,09	0,33±0,21	0,66±0,51
	QNP	2,83±0,75 ^{ab}	4,83±2,4 ^b	4,83±1,47	4,83±1,32	2,16±0,98	2,5±1,64	6,33±2,25	8,66±2,65 ^{ab}	1,16±0,4 ^a	0,5±0,22
	QNP+VPA	3,5±1,22 ^a	4,66±1,21 ^b	4,16±1,83	4,16±1,94	3,66±1,5	3,33±1,21	5,16±2,04	9,66±1,36 ^{ab}	1,16±0,4 ^a	1±0,89
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,864	0,299	0,006	0,158	0,239	0,000	0,001	0,632
	<i>F</i>	17,194	9,828	0,244	1,31	5,617	1,923	1,522	21,021	8,913	0,584

Tablo 17'nin devamı

12.Gün	K	9±2,82	9±2	4,5±1,87	4,33±1,5	4,83±1,16	5±1,41	4,33±1,21	6,16±1,94	0,83±0,4	0,66±0,21
	VPA	10,16±2,13	12,66±3,66	5,5±1,51	5,66±1,03	5±1,78	3,75±1,4	5,17±2,13	5,75±1,36	0,83±1,16	0,33±0,21
	QNP	3,33±1,21 ^{ab}	5±1,89 ^b	3,83±0,98	4,33±1,5	2,66±1,21	2,83±1,16	5,33±2,65	8,5±1,87	2±0,89	0,66±0,33
	QNP+VPA	2,5±1,22 ^{ab}	4,33±1,75 ^b	4,16±1,83	4,66±1,86	2,33±1,03	2,66±1,5	6,17±1,6	8,16±1,72	1,33±0,81	0,83±0,75
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,326	0,391	0,003	0,031	0,475	0,026	0,157	0,624
	<i>F</i>	23,419	14,908	1,228	1,054	6,659	3,613	0,865	3,821	1,93	0,597
13.Gün	K	6,16±1,72	10,66±1,21	4,66±1,21	4,83±0,75	5±1,41	4,16±1,16	4,66±2,33	5,83±2,31	1,16±1,16	0,66±0,33
	VPA	10,16±1,83 ^a	12,16±2,92	4,66±1,36	4,16±1,47	5±1,41	5±1,89	6,16±2,48	5,83±1,83	0,5±0,22	1,5±1,04
	QNP	2,33±1,36 ^{ab}	4,5±1,04 ^{ab}	4,33±1,63	5±1,41	2,66±1,5	2,83±0,98	6,83±2,13	9,16±2,13	2,5±1,04	0,83±0,75
	QNP+VPA	3,5±0,83 ^b	4,83±2,4 ^{ab}	4,33±1,21	4±1,78	3,16±1,47	2,66±1,63	4,66±1,63	8±1,67	2,66±0,81 ^b	0,83±0,75
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,948	0,547	0,018	0,036	0,24	0,02	0,001	0,361
	<i>F</i>	32,578	22,127	0,119	0,728	4,236	3,463	1,519	4,096	7,686	1,13
14.Gün	K	9,5±1,04	11,16±1,47	5±1,09	4,66±1,03	4,5±1,64	4,33±0,81	5,5±2,16	5,33±2,58	0,83±0,4	0,5±0,34
	VPA	6,66±1,75	7±1,41 ^a	4,66±0,81	4,66±1,03	4,66±1,96	4,16±0,98	4±2,44	3,66±1,03	3,5±1,51 ^a	2,5±1,64
	QNP	2,5±1,22 ^{ab}	5,16±1,47 ^a	4,66±1,5	4,83±1,83	1,83±0,75 ^{ab}	2,83±1,16	6±2,52	7,5±2,07	2,66±0,51	1,16±0,4
	QNP+VPA	4±1,09 ^{ab}	5,5±2,07 ^a	3,66±1,21	4,33±1,21	3,33±0,81	3,33±1,5	6,5±2,25	9,16±0,75 ^b	2,5±0,83	0,83±0,75
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,264	0,927	0,008	0,111	0,314	0,000	0,001	0,015
	<i>F</i>	33,204	17,153	1,429	0,152	5,271	2,278	1,261	11,093	8,722	4,462
15.Gün	K	9,16±2,78	11,16±2,48	5,33±1,21	4±1,41	4,33±1,63	5,16±1,47	4,5±1,87	4,66±0,81	0,83±0,75	0,66±0,33
	VPA	10,16±1,83	11,16±2,48	4±1,26	4±1,26	4,83±0,75	4,16±1,83	3,5±0,54	4,16±1,16	0,66±0,51	1±0,89
	QNP	3,5±1,22 ^{ab}	4,5±1,87 ^{ab}	4,5±1,37	4,66±1,36	3±1,26	3,66±1,03	7,16±1,47	8,5±1,87 ^{ab}	2,5±0,83 ^{ab}	0,83±0,75
	QNP+VPA	6,16±2,13	7,16±1,94	4,33±1,63	4,5±1,76	5,33±1,03	4,83±1,16	6,16±2,22	6,16±1,72	3,33±0,21 ^{ab}	1,83±0,75
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,408	0,803	0,02	0,284	0,005	0,000	0,000	0,091
	<i>F</i>	12,752	13,061	1,012	0,331	4,096	1,36	5,935	10,686	22,469	2,479
16.Gün	K	8,83±2,13	11,33±1,63	5,83±1,47	6,33±1,63	5,83±1,83	5,16±1,32	6±1,78	6,33±2,52	0,83±0,75	0,66±0,51
	VPA	8±1,67	8,66±1,86	5,5±1,37	5,33±0,81	6,5±2,16	4,25±1,72	6,33±2,87	5,91±1,74	0,66±0,51	0,66±0,51
	QNP	3,5±0,83 ^{ab}	4,33±1,63 ^{ab}	4,33±1,5	4,16±1,16	1,83±0,75	2,16±1,16	4,83±1,16	6,33±1,96	1,66±0,81	0,83±0,75
	QNP+VPA	6,16±1,83	6,33±1,86 ^a	4,5±1,04	5,33±2,06	5,33±2,42	3,83±1,47	7,5±1,64	8,83±0,98	2,5±0,83 ^{ab}	1,16±1,16
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,188	0,132	0,002	0,014	0,169	0,055	0,001	0,66
	<i>F</i>	11,715	17,826	1,756	2,1	7,184	4,57	1,86	2,999	7,778	0,541
17.Gün	K	10,16±2,63	10,83±1,47	4,5±1,87	4,83±1,16	5,16±1,72	4,83±1,47	6±2	5±1,26	0,66±0,51	1,33±1,03
	VPA	8,66±1,5	11±1,54	4,83±1,47	4,33±0,81	4,33±2,06	4,33±1,21	5,33±1,86	4,33±1,5	0,5±0,22	1,33±0,55
	QNP	3,16±0,75 ^{ab}	4,5±1,37 ^{ab}	4,5±1,04	4±0,89	2,33±1,36	2,33±1,03	4,33±1,5	7,5±2,07	1,83±0,75	0,66±0,33
	QNP+VPA	8±2,82 ^c	8,33±2,65	4,5±1,64	4±1,26	4,66±2,06	5,5±1,04 ^c	7,66±1,03	8,5±1,37 ^b	2,5±0,54 ^{ab}	0,83±0,75
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,975	0,488	0,068	0,001	0,016	0,000	0,000	0,575
	<i>F</i>	12,36	16,322	0,07	0,84	2,772	7,701	4,362	9,404	15,31	0,68

Tablo 17'nin devamı

18.Gün	K	8,66±2,65	11,16±3,06	4,83±1,16	4,33±1,36	4,5±1,22	5,66±1,63	5,83±2,63	6±1,67	1,16±0,4	1,16±0,75
	VPA	9,33±1,75	11,5±2,42	4,66±1,63	4,33±0,81	4±1,41	4,83±1,16	5,33±1,86	5,16±1,6	1,33±0,81	0,83±0,47
	QNP	2,16±0,75 ^{ab}	4,83±1,32 ^{ab}	4,5±1,64	4,66±1,63	1,66±0,51 ^a	2,5±1,04 ^a	5,66±2,33	7,66±1,86	2,5±0,54	1,33±0,51
	QNP+VPA	8,16±3,6	9,66±1,21	4,16±0,98	4,16±0,75	4,5±1,22 ^c	5,5±1,22	7,5±1,22	8,16±1,72	2±0,89	1±0,63
	p	0,000	0,000	0,859	0,907	0,001	0,001	0,305	0,022	0,012	0,736
	F	11,127	12,285	0,253	0,183	8,354	7,73	1,29	4,011	4,713	0,427
19.Gün	K	11±2,52	12,16±2,4	4,16±1,16	4,16±1,94	4,33±1,03	6±1,54	5,33±1,5	5,33±1,36	1,16±0,75	1,16±0,75
	VPA	8,5±1,37	10,66±1,36	4,66±1,03	4,83±0,98	4,66±1,36	4,16±1,16	5,16±1,83	5,5±2,25	1,16±0,75	0,66±0,33
	QNP	3±0,89 ^{ab}	4,66±1,5 ^{ab}	3,5±1,37	4,16±0,98	2,16±0,75	2,16±0,75 ^a	5,33±1,75	7±2	1,33±0,51	1,33±0,51
	QNP+VPA	8,83±0,75 ^c	11±1,54 ^c	4,5±1,04	4,33±1,21	4,5±1,37	5,5±1,37 ^c	5,66±1,5	4,83±1,72	1,33±0,51	1,16±0,75
	p	0,000	0,000	0,344	0,801	0,004	0,000	0,961	0,245	0,939	0,427
	F	28,828	22,127	1,176	0,333	6,132	11,292	0,096	1,499	0,133	0,968

Tablo 17'nin devamı

Gün	Grup	Ana Üstte Durma Süresi (0-60 dk)	Ana Üstte Durma Süresi (60-120 dk)	Ana Üstte Dışında Durma Süresi (0-60 dk)	Ana Üstte Dışında Durma Süresi (60-120 dk)	Merkezde Geçirilen Süre (0-60 dk)	Merkezde Geçirilen Süre (60-120 dk)	Toplam hareket süresi (0-60 dk)	Toplam hareket süresi (60-120 dk)	Toplam Kenarda Geçirilen Süre (0-60)	Toplam Kenarda Geçirilen Süre (60-120 dk)
1.Gün	K	31,58±7,33	20±14,38	28,41±7,33	40±14,38	1±0,63	1,16±0,68	27,41±7,33	39±14,38	26,41±7,33	38±14,38
	VPA	31±21,18	15,5±11,96	29±21,18	44,5±11,96	0,91±0,49	0,41±0,27	28±21,18	43,5±11,96	27±21,18	42±11,96
	QNP	48,5±5,16	22±9,4	11,5±5,16	38±9,4	0,66±0,33	2,16±1,16 ^b	10,5±5,16	37±9,4	8,5±5,16	34,16±9,47
	QNP+VPA	42,16±7,13	25,16±11,85	17,83±7,13	34,83±11,85	1,16±0,75	2,33±1,03	16,83±7,13	33,83±11,85	14,83±7,13	30,83±12,67
	P	0,055	0,575	0,055	0,575	0,65	0,005	0,055	0,575	0,038	0,444
	F	2,997	0,679	2,997	0,679	0,556	5,798	2,997	0,679	3,398	0,93
2.Gün	K	27,33±17,11	27,5±17,85	32,66±17,11	32,5±17,85	0,5±0,22	0,5±0,22	31,66±17,11	31,5±17,85	30,66±17,11	30,5±17,85
	VPA	22,75±18,81	36,25±21,87	37,25±18,81	23,75±21,87	1±0,63	1,5±1,22	35,75±18,81	22,75±21,87	34,75±18,81	21,75±21,87
	QNP	48,33±8,01	28±12,36	11,66±8,01	36,16±14,38	0,33±0,21	9,16±7,76	10,66±8,01	35,16±14,38	9,66±8,01	26,16±16,94
	QNP+VPA	46,5±8,89	15,33±8,64	13,5±8,89	44,66±8,64	1,16±0,65	1,66±0,51	12,5±8,89	43,66±8,64	11,5±8,89	42,66±8,64
	P	0,008	0,191	0,008	0,205	0,384	0,389	0,009	0,205	0,009	0,204
	F	5,192	1,739	5,192	1,672	1,069	1,057	5,057	1,672	5,057	1,679
3.Gün	K	23,91±15,06	23,54±12,84	36,08±15,06	36,45±12,84	1,02±0,63	1±0,89	35,08±15,06	35,45±12,84	33,08±15,06	33,45±12,84
	VPA	30,5±13,97	23,12±7,03	29,5±13,97	36,87±7,03	0,68±0,31	0,66±0,51	28,5±13,97	35,87±7,03	27,5±13,97	34,87±7,03
	QNP	42,66±5,53	21,66±6,12	17,33±5,53	38,33±6,12	0,5±0,22	2±0	16,33±5,53	37,33±6,12	14,33±5,53	35,33±6,12
	QNP+VPA	37±9,07	25,16±11,37	23±9,07	34,83±11,37	1,16±0,4	1,5±0,54	22±9,07	33,83±11,37	20±9,07	31,83±11,37
	P	0,058	0,941	0,058	0,941	0,242	0,004	0,058	0,941	0,052	0,924
	F	2,946	0,13	2,946	0,13	1,511	5,976	2,946	0,13	3,047	0,157
4.Gün	K	29,83±23,46	15,58±10,78	30,16±23,46	44,41±10,78	0,77±0,64	0,83±0,75	29,16±23,46	43,41±10,78	28,16±23,46	42,41±10,78
	VPA	24,87±24,41	15,43±10,65	35,12±24,41	14,43±10,65 ^a	0,71±0,55	1±0,63	34,12±24,41	51,56±12,2	33,12±24,41	50,06±12,2
	QNP	38,33±8,8	19,33±6,88	21,66±8,8	40,66±6,88 ^b	1±0	1,66±0,51	20,66±8,8	39,66±6,88	18,66±8,8	37,66±6,88
	QNP+VPA	44,83±4,44	23,66±10,46	15,16±4,44	36,33±10,46	0,66±0,81	1,83±0,4	14,16±4,44	35,33±10,46	12,16±4,44	33,33±10,46
	P	0,241	0,442	0,241	0,000	0,77	0,02	0,241	0,073	0,198	0,059
	F	1,517	0,936	1,517	11,19	0,378	4,127	1,517	2,696	1,707	2,916
5.Gün	K	20,25±20,16	32±18,65	39,75±20,16	28±18,65	1,5±1,22	0,83±0,75	38,25±20,16	27±18,65	37,75±20,16	26±18,65
	VPA	51,58±3,94 ^a	25,25±24,27	8,41±3,94 ^a	34,75±24,27	1,16±0,98	1,66±0,81	6,91±3,94 ^a	33,75±24,27	5,91±3,94 ^a	32,75±24,27
	QNP	39,33±6,5	23,16±10,92	20,66±6,5	36,83±10,92	0,33±0,21	2,16±0,75	19,66±6,5	35,83±10,92	33,83±10,92 ^b	32,83±10,92
	QNP+VPA	41,5±8,24	20,83±4,26	18,5±8,24	39,16±4,26	1,16±0,65	1,83±0,4	17,5±8,24	38,16±4,26	36,16±4,26 ^b	35,16±4,26
	P	0,001	0,676	0,001	0,676	0,364	0,024	0,001	0,676	0,000	0,79
	F	7,719	0,517	7,719	0,517	1,122	3,927	7,655	0,517	9,762	0,349

Tablo 17'nin devamı

6.Gün	K	26,41±18,89	27,5±19,55	33,58±18,89	32,5±19,55	0,5±0,34	0,33±0,21	32,08±18,89	31,5±19,55	31,58±18,89	30,5±19,55
	VPA	22,75±18,81	36,25±21,87	37,25±18,81	23,75±21,87	1±0,63	1,5±1,22	35,75±18,81	22,75±21,87	35,25±18,81	34,75±18,81
	QNP	42±4,09	22,33±7,22	18±4,09	37,66±7,22	0,16±0,16	1,66±0,81	17±4,09	36,66±7,22	15±4,09	33,66±7,22
	QNP+VPA	46±6,92	23±9,46	14±6,92	37±9,46	1,16±0,65	2,16±0,4 ^a	13±6,92	36±9,46	10,66±6,97	33±9,46
	<i>p</i>	0,021	0,42	0,021	0,42	0,296	0,006	0,025	0,42	0,014	0,965
7.Gün	<i>F</i>	4,04	0,984	4,04	0,984	1,319	5,556	3,843	0,984	4,532	0,089
	K	31,58±7,33	20±14,38	28,41±7,33	40±14,38	1±0,63	1,16±0,68	27,41±7,33	39±14,38	26,41±7,33	38±14,38
	VPA	31±21,18	15,5±11,96	29±21,18	44,5±11,96	0,91±0,49	0,41±0,27	28±21,18	43,5±11,96	27±21,18	42,5±11,96
	QNP	38,83±7,98	29,33±5,78	21,16±7,98	30,66±5,78	0,83±0,4	2,5±0,54 ^b	19,16±7,98	28,66±5,78	16,16±7,98	25,66±5,78
	QNP+VPA	40±9,12	14,66±4,36	20±9,12	45,33±4,36	0,16±0,16	2,5±0,54 ^b	18±9,12	43,33±4,36	15±9,12	40,33±4,36
8.Gün	<i>p</i>	0,496	0,073	0,496	0,073	0,032	0,000	0,398	0,061	0,236	0,038
	<i>F</i>	0,823	2,698	0,823	2,698	3,575	16,971	1,036	2,887	1,535	3,384
	K	25,66±17,03	26,33±10,55	34,33±17,03	33,66±10,55	1,02±0,63	0,66±0,51	33,33±17,03	32,66±10,55	32,33±17,03	31,66±10,55
	VPA	22,5±9,18	24,16±17,15	37,5±9,18	35,83±17,15	0,5±0,22	0,66±0,51	36,5±9,18	34,83±17,15	35,33±9,37	33,5±17,62
	QNP	37,16±6,08	22,83±10,26	22,83±6,08	37,16±10,26	0,5±0,22	2,33±0,81 ^{ab}	20,83±6,08	36,16±10,26	18,83±6,08	33,16±10,26
9.Gün	QNP+VPA	43,16±4,16	18,33±10,05	16,83±4,16	41,66±10,05	0,83±0,4	2,16±0,98	14,83±4,16	40,66±10,05	12,83±4,16	37,66±10,05
	<i>p</i>	0,008	0,722	0,008	0,722	0,276	0,000	0,005	0,722	0,003	0,859
	<i>F</i>	5,254	0,448	5,254	0,448	1,384	9,308	5,873	0,448	6,41	0,252
	K	23,16±14,07	33,33±12,97	36,83±14,07	26,66±12,97	0,5±0,22	0,83±0,75	35,83±14,07	25,66±12,97	34,83±14,07	24,33±13,04
	VPA	33±11,34	33,33±9,62	27±11,34	26,66±9,62	0,5±0,22	0,5±0,22	26±11,34	25,66±9,62	25±11,34	24,66±9,62
10.Gün	QNP	47,83±4,57 ^a	27,66±13,24	12,16±4,57 ^a	32,33±13,24	0,83±0,4	2,33±0,81	11,16±4,57 ^a	31,33±13,24	9,16±4,57 ^a	28,33±13,24
	QNP+VPA	43,83±3,76	22,33±10,81	16,16±3,76	37,66±10,81	0,83±0,4	2,16±0,75	15,16±3,76	36,66±10,81	13,16±3,76 ^a	33,66±10,81
	<i>p</i>	0,001	0,332	0,001	0,332	0,434	0,000	0,001	0,332	0,001	0,501
	<i>F</i>	8,206	1,209	8,206	1,209	0,952	9,815	8,206	1,209	9,012	0,814
	K	21,83±16,19	19,33±11,48	38,16±16,19	40,66±11,48	0,83±0,4	0,83±0,4	37,16±16,19	39,66±11,48	36,16±16,19	38,66±11,48
11.Gün	VPA	23±19,45	22,83±15,32	37±19,45	37,16±15,32	0,66±0,51	0,33±0,21	36±19,45	36,16±15,32	35±19,45	35,16±15,32
	QNP	52±4,04 ^a	22,66±11,16	8±4,04 ^a	37,33±11,16	0,66±0,51	1,83±0,75 ^b	7±4,04 ^a	36,33±11,16	5±4,04 ^a	33,33±11,16
	QNP+VPA	50,33±8,31	22±9,69	9,66±8,31	38±9,69	1±0	2,66±0,21 ^{ab}	8,66±8,31	37±9,69	6,83±8,13	34±9,69
	<i>p</i>	0,001	0,954	0,001	0,954	0,472	0,000	0,001	0,954	0,000	0,874
	<i>F</i>	9,131	0,108	9,131	0,108	0,873	20,526	9,131	0,108	9,763	0,231
11.Gün	K	22,5±17,32	26±12,53	37,5±17,32	34±12,53	1,5±1,22	0,83±0,75	36,5±17,32	33±12,53	34,5±17,32	31±12,53
	VPA	27,16±17,52	24,5±16,18	32,83±17,52	35,5±16,18	0,5±0,22	0,83±0,75	31,83±17,52	34,5±16,18	30,83±17,52	33,5±16,18
	QNP	41,16±10,79	13,33±7,11	18,83±10,79	46,66±7,11	0,66±0,51	1,5±0,54	17,83±10,79	45,66±7,11	15,83±10,79	43,66±7,11
	QNP+VPA	48,16±6,46	20,33±10,57	11,83±6,46	39,66±10,57	0,66±0,33	1,66±0,51	10,83±6,46	38,66±10,57	8,83±6,46	36,66±10,57
	<i>p</i>	0,015	0,294	0,015	0,294	0,182	0,072	0,015	0,294	0,013	0,321
11.Gün	<i>F</i>	4,48	1,327	4,48	1,327	1,789	2,712	4,48	1,327	4,646	1,242

Tablo 17'nin devamı

12.Gün	K	39±13,31	31±20,12	21±13,31	29±20,12	1,16±0,98	1,66±0,81	20±13,31	28±20,12	17,66±13,18	25,66±19,82
	VPA	23,33±12,95	31,16±17,41	36,66±12,95	28,83±17,41	1±0,89	0,66±0,51	35,66±12,95	27,83±17,41	33,66±12,95	25,83±17,41
	QNP	53,33±4,41 ^b	19,33±5,04	6,66±4,41 ^b	40,66±5,04	1±0	2,5±0,83 ^b	5,66±4,41 ^b	39,66±5,04	3,66±4,41 ^b	36,66±5,04
	QNP+VPA	49±4 ^b	16,5±5,61	11±4 ^b	43,5±5,61	0,66±0,51	2±0,63	10±4 ^b	42,5±5,61	8±4 ^b	39,5±5,61
	<i>p</i>	0,000	0,17	0,000	0,17	0,674	0,002	0,000	0,17	0,000	0,208
13.Gün	<i>F</i>	11,187	1,854	11,187	1,854	0,519	7,077	11,187	1,854	11,257	1,658
	K	22,16±12,6	24,83±14,55	37,83±12,6	35,16±14,55	1,33±0,51	1,33±0,81	36,83±12,6	34,16±14,55	34,83±12,6	32,16±14,55
	VPA	33,83±13,9	30,83±14,3	26,16±13,9	29,16±14,3	1±0,63	0,5±0,22	25,16±13,9	28,16±14,3	23,16±13,9	26,16±14,3
	QNP	43,33±5,46	28,16±7,83	16,66±5,46	31,83±7,83	0,83±0,4	2,5±0,54 ^b	15,66±5,46	30,83±7,83	13,66±5,46	27,83±7,83
	QNP+VPA	48±3,89 ^a	22,33±9,54	12±3,89 ^a	37,66±9,54	0,83±0,4	2,33±0,51 ^b	11±3,89 ^a	36,66±9,54	9±3,89 ^a	33,66±9,54
14.Gün	<i>p</i>	0,001	0,631	0,001	0,631	0,292	0,000	0,001	0,631	0,001	0,668
	<i>F</i>	7,872	0,586	7,872	0,586	1,333	13,623	7,872	0,586	7,872	0,528
	K	25,16±14,98	28,16±12,81	34,83±14,98	31,83±12,81	1,33±0,51	0,66±0,51	33,83±14,98	30,83±12,81	31,83±14,98	28,83±12,81
	VPA	42±8,78	26,83±16,03	18±8,78	33,16±16,03	1,16±0,4	1,5±0,54	17±8,78	32,16±16,03	14,83±8,99	30±15,98
	QNP	49,16±3,81 ^a	23±10,91	10,83±3,81 ^a	37±10,91	0,66±0,51	2,66±0,51	9,83±3,81 ^a	36±10,91	6,83±3,81 ^a	33±10,91
15.Gün	QNP+VPA	36,33±7,78	28,83±6,96	23,66±7,78	31,16±6,96	2,5±0,54	1,83±1,32 ^a	22,66±7,78	30,16±6,96	19,66±7,78	27,16±6,96
	<i>p</i>	0,003	0,841	0,003	0,841	0,000	0,003	0,003	0,841	0,002	0,862
	<i>F</i>	6,537	0,277	6,537	0,277	14,444	6,325	6,537	0,277	6,902	0,247
	K	21,16±13,65	24,83±13,67	38,83±13,65	35,16±13,67	0,83±0,75	1,16±0,75	37,83±13,65	34,16±13,67	35,83±13,65	32,16±13,67
	VPA	33,16±15,25	38,33±13,41	26,83±15,25	21,66±13,41	0,66±0,51	1±0,63	25,83±15,25	20,66±13,41	23,83±15,25	18,66±13,41
16.Gün	QNP	51±3,09 ^a	15,66±8,47	9±3,09 ^a	44,33±8,47	0,66±0,51	2,66±0,51	7±3,09 ^a	42,33±8,47	5±3,09 ^a	40,33±8,47
	QNP+VPA	35,5±6,15	29,83±9,3	24,5±6,15	30,16±9,3	2,66±0,51 ^{abc}	1,83±1,32	22,5±6,15	28,16±9,3	20,5±6,15	26,16±9,3
	<i>p</i>	0,001	0,02	0,001	0,02	0,000	0,013	0,001	0,025	0,001	0,025
	<i>F</i>	7,729	4,105	7,729	4,105	16,707	4,593	8,297	3,851	8,297	3,851
	K	31,5±18,19	28,33±18,09	28,5±18,19	31,66±18,09	0,68±0,31	0,66±0,51	27,5±18,19	30,66±18,09	26,5±18,19	29,66±18,09
17.Gün	VPA	15,16±9,88	14,83±5,7	44,83±9,88	45,16±5,7	1,16±0,75	1,66±0,51	43,83±9,88	44,16±5,7	40,83±9,88	41,16±5,7
	QNP	46,66±6,68 ^b	24,5±14,82	13,33±6,68 ^b	35,5±14,82	1±0,63	2,83±0,4 ^a	11,33±6,68 ^b	33,5±14,82	9,33±6,68 ^b	31,5±14,82
	QNP+VPA	26,83±8,13	31,33±11,63	33,16±8,13	28,66±11,63	2,16±0,75	2,16±0,75 ^a	31,16±8,13	26,66±11,63	29,16±8,13	24,66±11,63
	<i>p</i>	0,001	0,193	0,001	0,193	0,014	0,000	0,001	0,165	0,001	0,22
	<i>F</i>	7,561	1,729	7,561	1,729	4,574	15,789	7,973	1,881	7,519	1,602
17.Gün	K	13,33±9,17	15,33±9,99	46,66±9,17	44,66±9,99	1,5±0,54	1,33±0,81	45,66±9,17	43,66±9,99	43,66±9,17	41,66±9,99
	VPA	15,66±12,56	12,83±9,19	44,33±12,56	47,16±9,19	1,83±0,4	1,66±0,51	43,33±12,56	46,16±9,19	41,33±12,56	44,16±9,19
	QNP	48,66±4,17 ^{ab}	12,33±4,13	11,33±4,17 ^{ab}	47,66±4,13	1±0,63	2±0,63	10,33±4,17 ^{ab}	46,66±4,13	8,33±4,17 ^{ab}	44,5±3,93
	QNP+VPA	19,66±9 ^c	27,5±8,4	40,33±9 ^c	32,5±8,4	2,33±0,51 ^c	1,83±0,75	38,33±9 ^c	30,5±8,4	36,33±9 ^c	28,5±8,4
	<i>p</i>	0,000	0,015	0,000	0,015	0,003	0,403	0,000	0,009	0,000	0,009
	<i>F</i>	19,022	4,472	19,022	4,472	6,667	1,023	18,82	5,111	18,82	5,093

Tablo 17'nin devamı

18.Gün	K	16,33±12,22	20,33±12,04	43,66±12,22	39,66±12,04	2±0	1,66±0,51	42,66±12,22	38,66±12,04	40,66±12,22	36,66±12,04
	VPA	26,33±19,16	21,16±16,04	33,66±19,16	38,83±16,04	1,33±0,81	1,5±0,54	32,66±19,16	37,83±16,04	30,66±19,16	35,83±16,04
	QNP	51,16±3,18 ^a	20,66±4,84	8,83±3,18 ^a	39,33±4,84	0,33±0,21 ^{ab}	2,66±0,51	6,83±3,18 ^a	37,33±4,84	4,83±3,18 ^a	35,33±4,84
	QNP+VPA	23,33±6,86 ^c	26,16±7,9	36,66±6,86 ^c	33,83±7,9	1,83±0,4 ^c	1,66±0,51	34,66±6,86 ^c	31,83±7,9	32,66±6,86 ^c	29,83±7,9
	p	0,000	0,776	0,000	0,776	0,000	0,004	0,000	0,704	0,000	0,704
	F	9,624	0,37	9,624	0,37	12,273	6,212	10,081	0,474	10,081	0,474
19.Gün	K	10,83±7,05	16±8,07	49,16±7,05	44±8,07	1,5±0,54	1,66±0,51	48,16±7,05	43±8,07	46,16±7,05	41±8,07
	VPA	19,33±11,69	20,66±9,81	40,66±11,69	39,33±9,81	1,66±0,51	1,33±0,51	39,66±11,69	38,33±9,81	37,66±11,69	36,33±9,81
	QNP	51±4,38 ^{ab}	21,66±7,44	9±4,38 ^{ab}	38,33±7,44	0,33±0,21 ^{ab}	2,33±0,51	7±4,38 ^{ab}	36,33±7,44	5±4,38 ^{ab}	34,33±7,44
	QNP+VPA	21±5,32 ^c	25,83±5,74	39±5,32 ^c	34,16±5,74	1,83±0,4 ^c	1,66±0,51	37±5,32 ^c	32,16±5,74	35±5,32 ^c	30,16±5,74
	p	0,000	0,229	0,000	0,229	0,000	0,023	0,000	0,155	0,000	0,155
	F	31,573	1,566	31,573	1,566	11,111	3,958	33,037	1,945	33,037	1,945

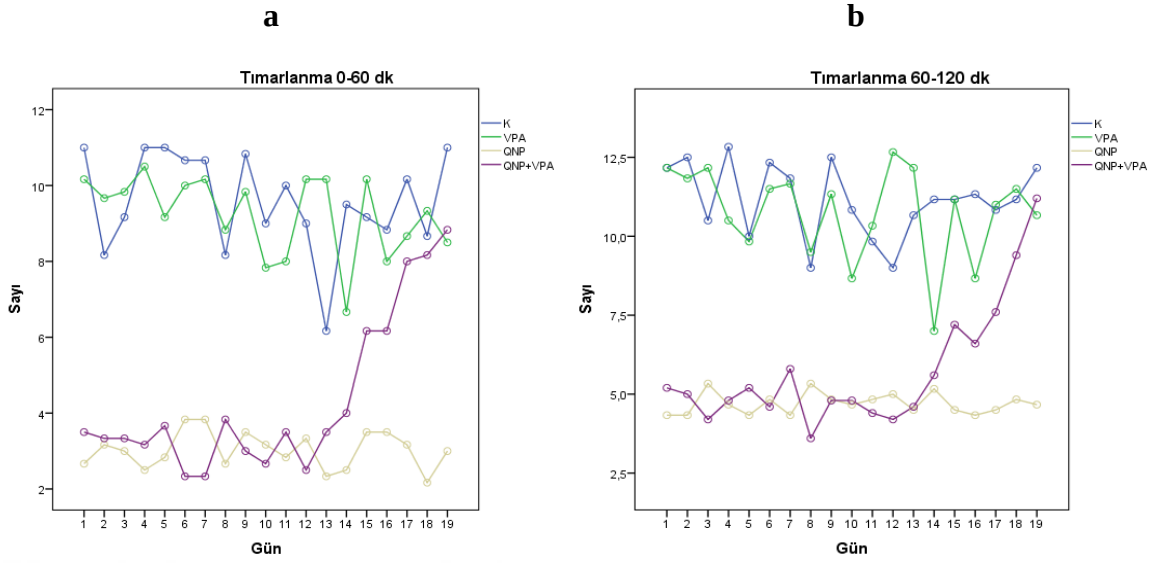
Veriler ortalama ± standart sapma/standart error (kırmızı renk) olarak gösterilmiştir. (^a: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^b: VPA grubuna göre

istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^c: QNP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim)

Ana Üs Tercih Testinde; son olarak 19 günlük zaman boyunca iki yönlü varyans analizi ile her bir parametrede ki (bir sürekli bağımlı değişken) grup içi ve gruplar arası değişimler incelendi. Gruplar içi ve gruplar arası anlamlı farklılık olup olmadığı Greenhouse–Geisser, grupların birbirine göre karşılaştırılmasında ise TUKEY HSD yöntemine göre sonuçlar belirlendi.

Tımarlanma (0-60 dk) davranışının zamana bağlı olarak, grup içinde sadece QNP+VPA ($p=0,001$) grubunda ve gruplar arası olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklılık ($p=0,000$) gözlenmiştir. 19 Gün boyunca kontrol ile VPA grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$) ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) ($p=0,000$) gruplarında anlamlı azalış, 14.Günden itibaren QNP+VPA grubunda anlamlı artış gözlenmiştir. (Şekil 12a).

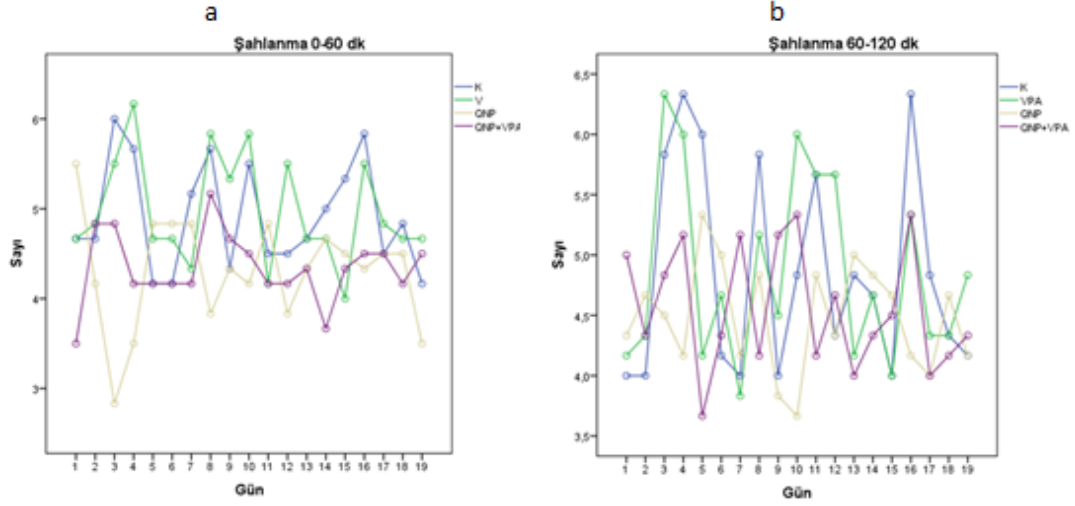
Tımarlanma (60-120 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde hiçbir grupta anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Gruplar arası değerlendirildiğinde anlamlı farklılık ($p=0,004$) gözlenmiştir. 19 Gün boyunca kontrol ile VPA grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$) ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) ($p=0,000$) gruplarında anlamlı azalış, 14.Günden itibaren QNP+VPA grubunda anlamlı artış gözlenmiştir (Şekil 12b).



Şekil 12. 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Tımarlanma (0-60 dk)’nın” (a) ve “Tımarlanma (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi

Şahlanma (0-60 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde hiçbir grupta anlamlı farklılık, gruplar arası olarak değerlendirildiğinde yine anlamlı farklılık gözlenmemiştir. 19 gün boyunca kontrol grubuna kıyasla; sadece QNP ($p=0,007$) grubunda, VPA grubuna kıyasla; QNP ($p=0,003$) ve QNP+VPA ($p=0,005$) gruplarında anlamlı azalış gözlenmiştir (Şekil 13a).

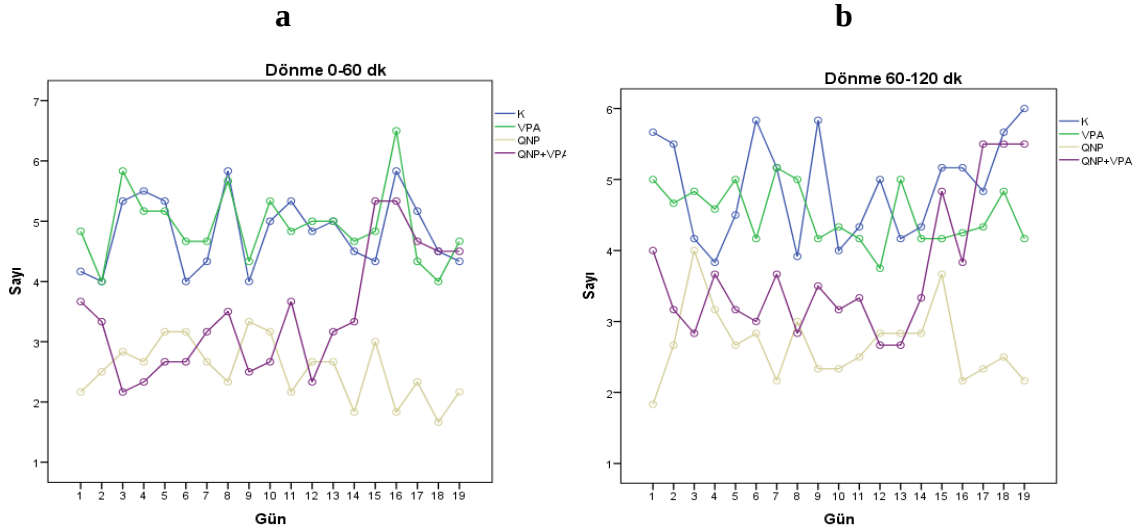
Şahlanma (60-120 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde hiçbir grupta anlamlı farklılık, gruplar arası olarak değerlendirildiğinde yine anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Grupların birbirine kıyasında anlamlı azalma veya artış gözlenmemiştir (Şekil 13b).



Şekil 13. 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Şahlanma (0-60 dk)’nın” (a) ve “Şahlanma (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi.

Dönme (0-60 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde hiçbir grupta anlamlı farklılık, gruplar arası olarak değerlendirildiğinde yine anlamlı farklılık gözlenmemiştir. 19 Gün boyunca kontrol ve VPA grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$), ($p=0,000$) ve QNP+ VPA ($p=0,001$), ($p=0,000$) grubunda anlamlı azalış gözlenmiştir. 14.Günden itibaren de genel olarak QNP+VPA grubunda anlamlı artış gözlenmiştir (Şekil 14a).

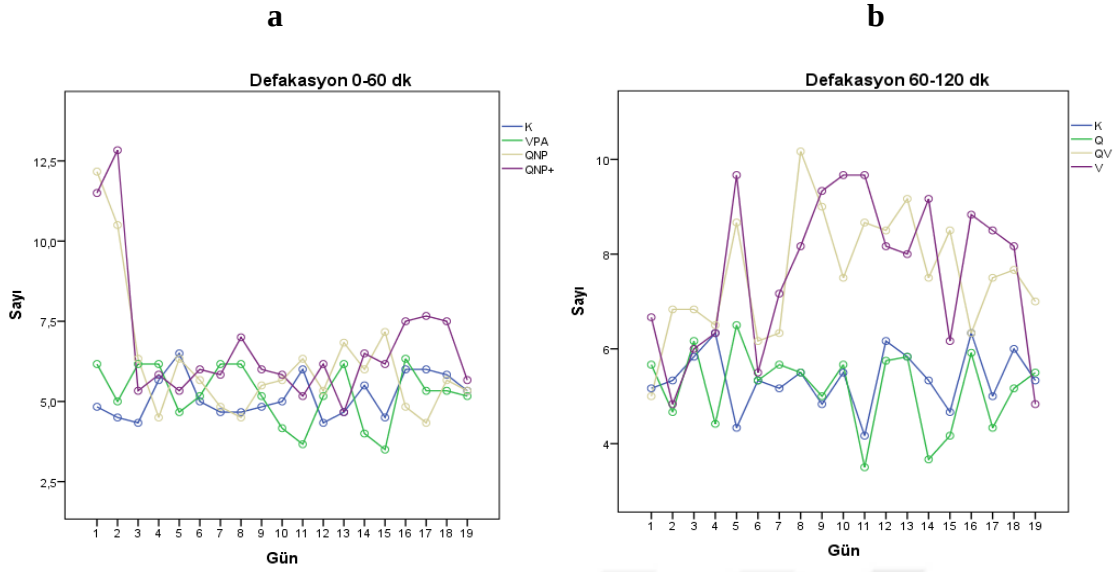
.Dönme (60-120 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde hiçbir grupta anlamlı farklılık, gruplar arası olarak değerlendirildiğinde yine anlamlı farklılık gözlenmemiştir. 19 Gün boyunca kontrol ve VPA grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$), ($p=0,000$) grubunda ve kontrole kıyasla; QNP+ VPA ($p=0,002$) grubunda anlamlı azalış, QNP grubuna kıyasla; QNP+VPA ($p=0,009$) grubunda anlamlı artış gözlenmiştir. 14.Günden itibaren de QNP+VPA grubunda genel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (Şekil 14b).



Şekil 14. 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Dönme (0-60 dk)’nın” (a) ve “Dönme (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi.

Defakasyon (0-60 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde QNP ($p=0,008$) ve QNP+VPA ($p=0,001$) gruplarında anlamlı farklılık, gruplar arası olarak değerlendirildiğinde yine anlamlı farklılık ($p=0,000$) gözlenmiştir. 19 Gün boyunca kontrol ve VPA gruplarına kıyasla; QNP+ VPA ($p=0,001$), ($p=0,006$) grubunda anlamlı azalış gözlenmiştir. İlk günden itibaren genel olarak QNP ve QNP+VPA gruplarında hızlı bir artış akabinde hızlı bir azalış gözlenmiştir (Şekil 15a).

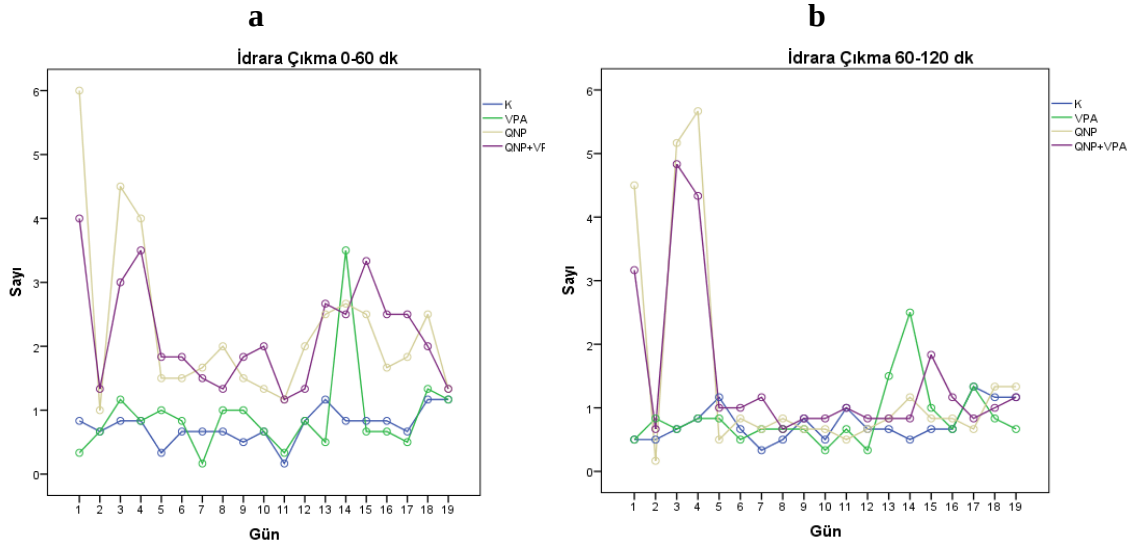
Defakasyon (60-120 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde sadece QNP+VPA ($p=0,004$) grubunda anlamlı farklılık, gruplar arası olarak değerlendirildiğinde yine anlamlı farklılık ($p=0,001$) gözlenmiştir. 19 Gün boyunca kontrol grubuna kıyasla; VPA ($p=0,000$) ve QNP+ VPA ($p=0,000$) gruplarında anlamlı artış, VPA grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$) grubunda anlamlı azalış, ve QNP grubuna kıyasla; QNP+VPA ($p=0,000$) grubunda anlamlı artış gözlenmiştir (Şekil 15b).



Şekil 15. 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Defakasyon (0-60 dk)’nın” (a) ve “Defakasyon (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi

İdrara çıkma (0-60 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde VPA ($p=0,04$) ve QNP ($p=0,000$) gruplarında anlamlı farklılık, gruplar arası olarak değerlendirildiğinde yine anlamlı farklılık ($p=0,000$) gözlenmiştir. 19 Gün boyunca kontrol ve VPA gruplarına kıyasla; QNP ($p=0,000$) ve QNP+ VPA ($p=0,000$) gruplarında anlamlı azalış gözlenmiştir (Şekil 16a).

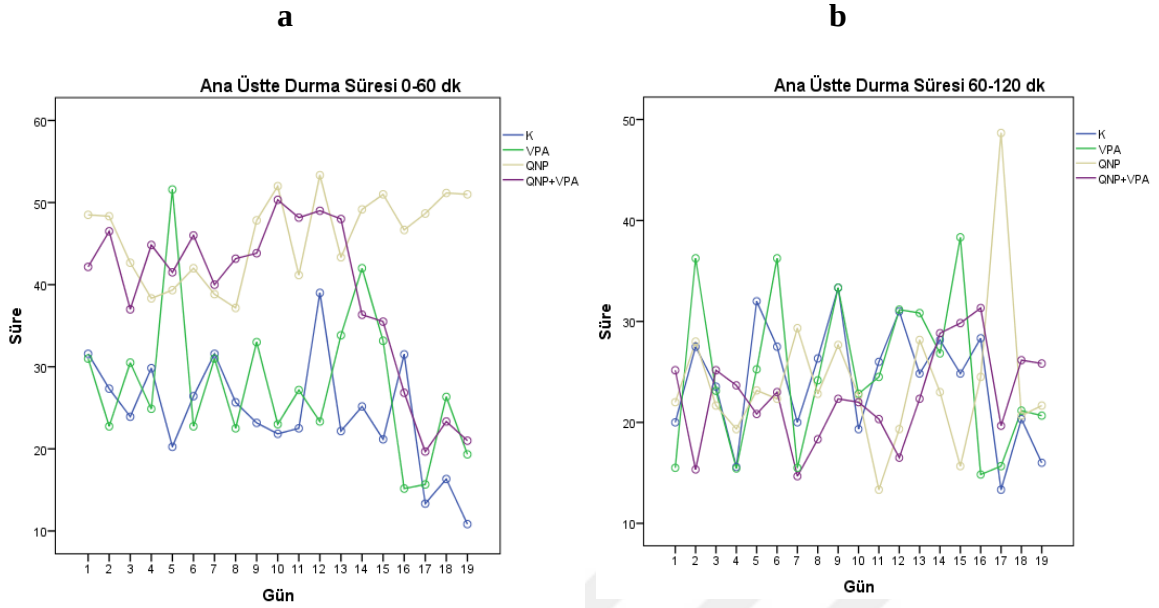
İdrara çıkma (60-120 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,002$) gruplarında anlamlı farklılık, gruplar arası olarak da değerlendirildiğinde yine anlamlı farklılık ($p=0,000$) gözlenmemiştir. 19 Gün boyunca kontrol ve VPA gruplarına kıyasla; QNP ($p=0,000$), ($p=0,000$) ve QNP+ VPA ($p=0,000$), ($p=0,000$) gruplarında anlamlı azalış gözlenmiştir (Şekil 16b).



Şekil 16. 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “İdrara Çıkma (0-60 dk)’nın” (a) ve “İdrara Çıkma (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi

Ana Üstte Durma Süresi (0-60 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde QNP ($p=0,008$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında anlamlı farklılık, gruplar arası olarak değerlendirildiğinde yine anlamlı farklılık ($p=0,001$) gözlenmiştir. 19 Gün boyunca kontrol ve VPA gruplarına kıyasla; QNP ($p=0,000$), ($p=0,000$) ve QNP+ VPA ($p=0,000$), ($p=0,000$) gruplarında anlamlı artış gözlenmiştir (Şekil 17a).

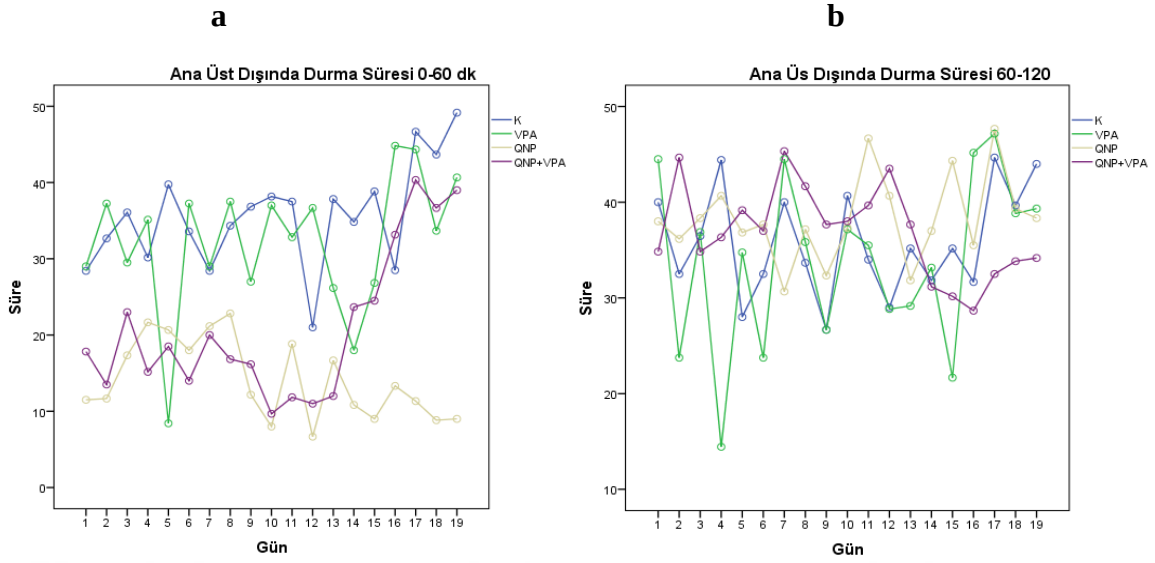
Ana Üstte Durma Süresi (60-120 dk)’da zamana bağlı olarak; grup içinde hiçbir grupta anlamlı farklılık, gruplar arası olarak değerlendirildiğinde yine anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Grupların birbirine göre kıyasında da anlamlı azalma veya artış gözlenmemiştir (Şekil 17b).



Şekil 17. 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Ana Üstte Durma Süresi (0-60 dk)’nın” (a) ve “Ana Üstte Durma Süresi (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi.

Ana Üst Dışında Durma Süresi (0-60 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde QNP ($p=0,008$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında anlamlı farklılık, gruplar arası olarak değerlendirildiğinde ($p=0,001$) yine anlamlı farklılık gözlenmiştir. 19 Gün boyunca kontrol ve VPA gruplarına kıyasla; QNP ($p=0,000$), ($p=0,000$) ve QNP+ VPA ($p=0,000$), ($p=0,000$) gruplarında anlamlı azalış gözlenmiştir (Şekil 18a).

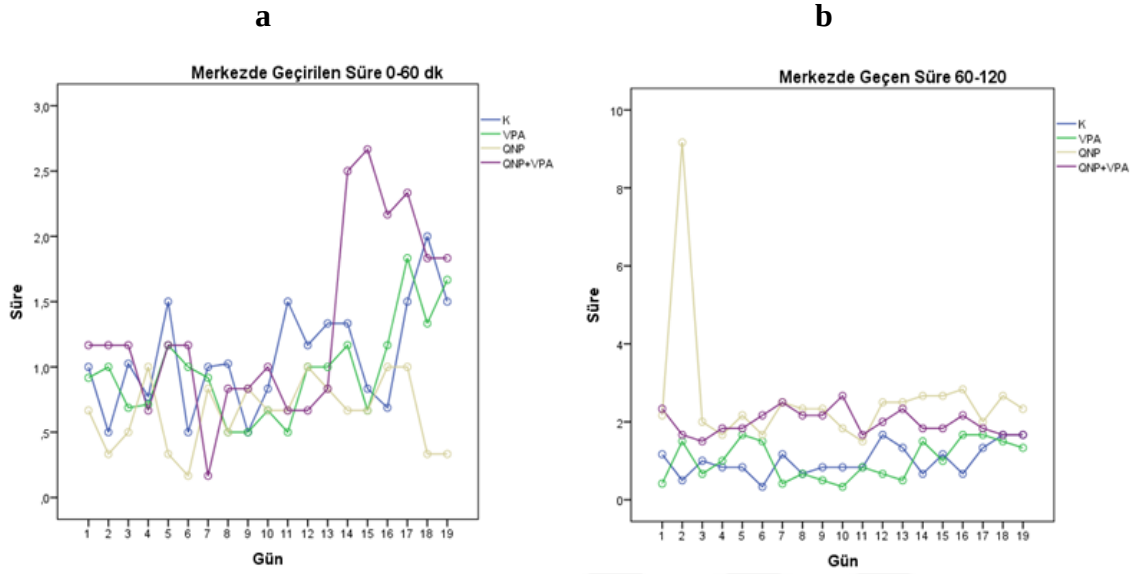
Ana Üst Dışında Durma Süresi (60-120 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde hiçbir grupta anlamlı farklılık, gruplar arası olarak değerlendirildiğinde yine anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Grupların birbirine göre kıyasında da anlamlı azalma veya artış gözlenmemiştir (Şekil 18b).



Şekil 18. 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Ana Üst Dışında Durma Süresi (0-60 dk)’nın” (a) ve “Ana Üst Dışında Durma Süresi (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi

Merkezde Geçen Süre (0-60 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde hiçbir grupta anlamlı farklılık gözlenmemiştir, gruplar arası olarak değerlendirildiğinde ise anlamlı farklılık ($p=0,001$) gözlenmiştir. 19 Gün boyunca QNP grubuna kıyasla; QNP+ VPA ($p=0,000$) grubunda anlamlı artış gözlenmiştir (Şekil 19a).

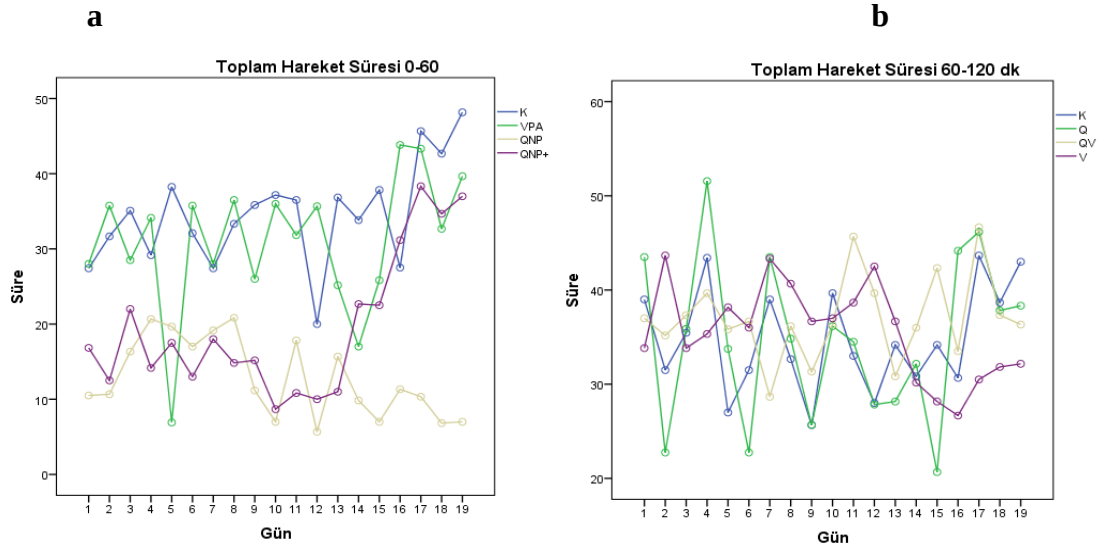
Merkezde Geçen Süre (60-120 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde hiçbir grupta ve gruplar arası olarak değerlendirildiğinde yine anlamlı farklılık gözlenmemiştir. 19 Gün boyunca kontrol ve VPA gruplarına kıyasla; QNP ($p=0,001$), ($p=0,001$) grubunda anlamlı artış gözlenmiştir (Şekil 19b).



Şekil 19. 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Merkezde Geçen Süre (0-60 dk)’nın” (a) ve “Merkezde Geçen Süre (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi

Toplam Hareket Süresi (0-60 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde QNP ($p=0,007$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında ve gruplar arası olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklılık ($p=0,001$) gözlenmiştir. 19 Gün boyunca kontrol ve VPA gruplarına kıyasla; QNP ($p=0,000$), ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$), ($p=0,000$) gruplarında anlamlı azalış gözlenmiştir. (Şekil 20a).

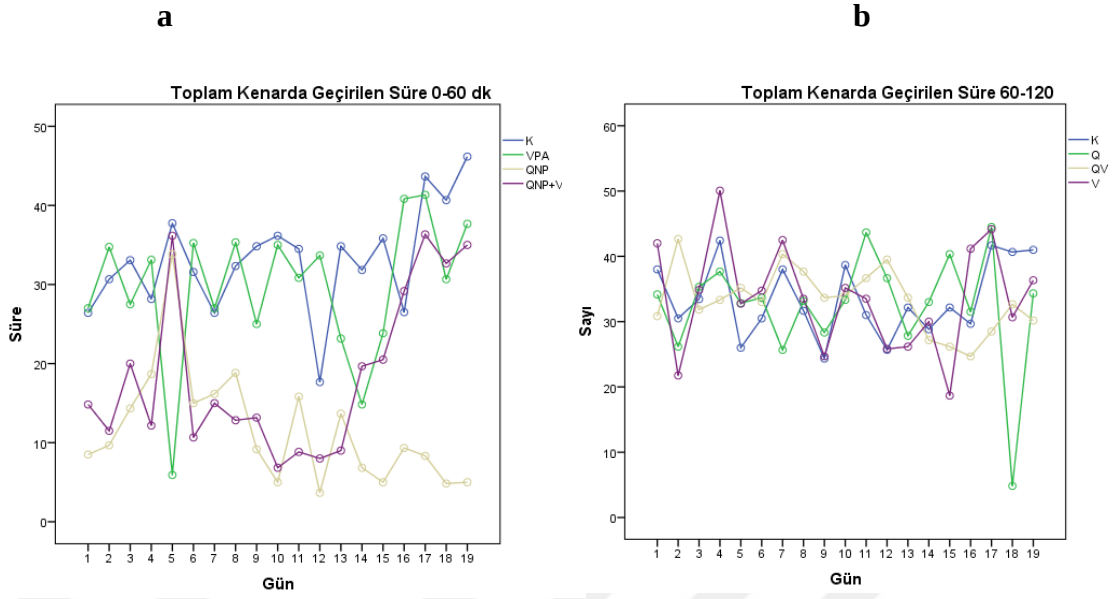
Toplam Hareket Süresi (60-120 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde ve gruplar arası olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Şekil 20b).



Şekil 20. 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Toplam Hareket Süresi (0-60 dk)’nın” (a) ve “Toplam Hareket Süresi (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi

Toplam Kenarda Geçirilen Süre (0-60 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde QNP ($p=0,001$) ve QNP+VPA ($p=0,001$) gruplarında, gruplar arası olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklılık ($p=0,000$) gözlenmiştir. 19 Gün boyunca kontrol ve VPA gruplarına kıyasla; QNP ($p=0,000$), ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$), ($p=0,000$) gruplarında anlamlı azalış gözlenmiştir. (Şekil 21a)

Toplam Kenarda Geçirilen Süre (60-120 dk) davranışının zamana bağlı olarak; grup içinde sadece QNP ($p=0,008$) grubunda anlamlı farklılık gözlemlendi. Gruplar arası olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir. (Şekil 21b)



Şekil 21. 19 gün boyunca ana üs tercih testinde “Toplam Kenarda Geçirilen Süre (0-60 dk)’nın”(a) ve “Toplam Kenarda Geçirilen Süre (60-120 dk)’nın” (b) gruplar arası değişiminin çizgi grafiği ile gösterimi

5.2.2. Açık Alan Testi Verilerinin Analizi

QNP ile oluşturulan fare OKB modelinde; QNP ve QNP+VPA grupları başta olmak üzere tüm gruplardaki hayvanlar 4 haftalık süreç sonunda uygulanan açık alan testiyle, parametresel değişimleri değerlendirildi.

Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında; “10. nesne (Home Base) ziyaret 0-60” ($p=0,000$), “10. nesne (Home Base) ziyaret 60-120”($p=0,000$) , “Kilit noktada durma süresi 0-60” ($p=0,001$), “Kilit noktada durma süresi 60-120” ($p=0,001$), “Kilit noktayı ziyaret sayısı 0-60” ($p=0,000$), “Kilit noktayı ziyaret sayısı 60-120” ($p=0,000$), “Tımarlanma 0-60” ($p=0,000$), “Tımarlanma 60-120” ($p=0,000$), “Dönme 0-60”($p=0,004$), “Dönme 60-120” ($p=0,000$), “Toplam durma süresi 0-60” ($p=0,003$), “Toplam durma süresi 60-120” ($p=0,003$), “Toplam hareket süresi 0-60”

($p=0,003$) ve “Toplam hareket süresi 60-120’de” ($p=0,003$) anlamlı bir farklılığın olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

“Kilit noktayı ziyaret sayısı 0-60’da” kontrole kıyasla; VPA ($p=0,003$), QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,004$) gruplarında azalma, VPA grubuna kıyasla; QNP grubunda ($p=0,006$) anlamlı azalma ve QNP grubuna kıyasla ise; QNP+VPA ($p=0,006$) grubunda anlamlı artışın olduğu gözlenmiştir. “Kilit noktayı ziyaret sayısı 60-120”de yine aynı şekilde kontrole kıyasla; VPA ($p=0,001$), QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,003$) gruplarında anlamlı azalma gözlenmiştir.

“Tımarlanma 0-60”da kontrol grubuna kıyasla; VPA ($p=0,000$), QNP ($p=0,000$) ve VPA+QNP ($p=0,000$) gruplarında anlamlı azalışın, QNP grubuna kıyasla; QNP+VPA ($p=0,007$) grubunda anlamlı artışın olduğu gözlenmiştir. “Tımarlanma 60-120’e bakıldığında kontrole kıyasla; VPA ($p=0,000$), QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında anlamlı azalışın, VPA grubuna kıyasla; QNP ($p=0,001$) grubunda anlamlı azalışın, QNP grubuna kıyasla ise; QNP+VPA ($p=0,000$) grubunda anlamlı artışın olduğu gözlenmiştir.

“Dönme 60-120’de” kontrol grubu ve VPA gruplarına kıyasla; QNP ($p=0,000$) ($p=0,002$) grubunda anlamlı bir azalmanın olduğu gözlenmiştir.

“10. nesne (Ana Üs) ziyaret 0-60’a” baktığımızda kontrole kıyasla; QNP ($p=0,001$) ve QNP+VPA ($p=0,007$) gruplarında ve VPA grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında anlamlı bir artışın olduğu gözlenmiştir. “10. nesne (Ana Üs) ziyaret 60-120’de” yine aynı şekilde kontrole kıyasla; QNP ($p=0,001$) ve QNP+VPA ($p=0,007$) gruplarında ve VPA grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında anlamlı bir artışın olduğu gözlenmiştir.

“Kilit noktada durma süresi 0-60’da” ve yine “Kilit noktada durma süresi 60-120’de” kontrole grubuna kıyasla; QNP (p=0,002) (p=0,002) grubunda QNP+VPA grubunda (p=0,002) (p=0,002) anlamlı bir artışın olduğu gözlenmiştir.

“Toplam durma süresi 0-60” ve “Toplam durma süresi 60-120’ye” bakıldığında ise kontrole kıyasla; QNP (p=0,006), (p=0,006) grubunda anlamlı bir artışın olduğu gözlenmiştir.

Ve buna karşın “Toplam hareket süresi 0-60” ve “Toplam hareket süresi 60-120’de” kontrole kıyasla; QNP grubunda (p=0,03), (p=0,03) ise anlamlı bir azalmanın olduğu gözlenmiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Açık alan testinde davranışsal parametre ölçümleri.

Parametre / Grup	K	VPA	QNP	QNP+VPA	<i>p</i>	<i>F</i>
Kilit noktada durma (Kare No) 0-60 dk	18,00±0,63	19,83±2,13	18,50±0,54	17,83±0,75	0,038	3,381
Kilit noktada durma (Kare No) 60-120 dk	18,00±0,63	18,33±1,36	18,50±0,54	17,83±0,75	0,558	0,709
Kilit noktayı ziyaret sayısı 0-60 dk	14,67±3,26	8,50±2,16 ^a	2,83±0,75 ^{ab}	8,67±2,73 ^{ac}	0,000	23,951
Kilit noktayı ziyaret sayısı 60-120 dk	14,67±2,50	8,33±1,86 ^a	6,33±1,75 ^a	8,83±2,92 ^a	0,000	14,423
Tımarlanma 0-60 dk	28,67±4,54	8,50±1,37 ^a	3,17±0,75 ^a	8,83±0,75 ^{ac}	0,000	127,508
Tımarlanma 60-120 dk	28,67±3,77	11,00±1,09	4,83±1,47	11,50±1,04	0,000	134,259
Şahlanma 0-60 dk	4,33±1,03	4,50±1,04	3,33±1,03	4,67±1,03	0,146	2,003
Şahlanma 60-120 dk	4,50±1,87	4,67±0,81	4,33±0,81	5,00±0,63	0,774	0,372
Dönme 0-60 dk	4,33±1,03	4,50±1,37	2,17±0,75	4,67±1,36	0,004	6,132
Dönme 60-120 dk	6,00±1,54	5,50±1,37	2,17±0,75 ^{ab}	4,17±1,16	0,000	11,292

Parametre / Grup	K	VPA	QNP	QNP+VPA	<i>p</i>	<i>F</i>
5.nesne ziyaret 0-60 dk	6,83±0,60	7,33±0,98	7,67±0,98	7,25±1,63	0,643	0,567
5.nesne ziyaret 60-120 dk	13,83±0,98	14,00±1,67	14,67±1,96	14,00±1,54	0,806	0,327
8.nesne ziyaret 0-60 dk	7,75±1,21	6,83±0,60	7,83±0,68	6,83±0,68	0,076	2,658
8.nesne ziyaret 60-120 dk	14,50±1,51	13,83±0,98	14,83±1,72	14,00±1,67	0,648	0,56
10. nesne (Ana Üs) ziyaret 0-60 dk	5,58±0,49	4,75±1,25	8,83±1,36 ^{ab}	8,08±0,97 ^{ab}	0,000	19,829
10. nesne (Ana Üs) ziyaret 60-120 dk	13,17±0,98	11,50±2,51	19,67±2,73 ^{ab}	18,17±1,94 ^{ab}	0,000	19,829
14.nesne ziyaret 0-60 dk	6,00±0,83	5,58±0,49	4,25±1,29	4,58±1,53	0,042	3,28
14.nesne ziyaret 60-120 dk	14,00±1,67	13,17±0,98	10,50±2,58	11,17±3,06	0,042	3,28
Kilit noktada durma süresi 0-60 dk	16,29±2,39	17,63±2,70	24,79±4,16 ^a	20,67±3,33	0,001	8,24
Kilit noktada durma süresi 60-120 dk	34,58±4,77	37,25±5,41	51,58±8,32 ^a	43,33±6,66	0,001	8,24

Parametre / Grup	K	VPA	QNP	QNP+VPA	<i>p</i>	<i>F</i>
Toplam durma süresi 0-60 dk	36,92±5,19	39,58±5,16	50,67±6,38 ^a	45,75±6,60	0,003	6,654
Toplam durma süresi 60-120 dk	17,46±2,59	18,79±2,58	24,33±3,19 ^a	21,88±3,30	0,003	6,654
Toplam hareket süresi 0-60 dk	23,08±5,19	20,42±5,16	9,33±6,38 ^a	14,25±6,60	0,003	6,654
Toplam hareket süresi 60-120 dk	42,54±2,59	41,21±2,58	35,67±3,19 ^a	38,13±3,30	0,003	6,654
Kilit noktadan ortalama ayrı durma süresi 0-60 dk	3,83±1,04	3,08±0,93	4,92±0,87	3,25±0,97	0,015	4,486
Kilit noktadan ortalama ayrı durma süresi 60-120 dk	11,67±2,09	10,17±1,86	13,83±1,75	10,50±1,94	0,015	4,486

Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir. (^a: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^b: VPA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^c: QNP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim.)

5.2.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Verilerinin Analizi

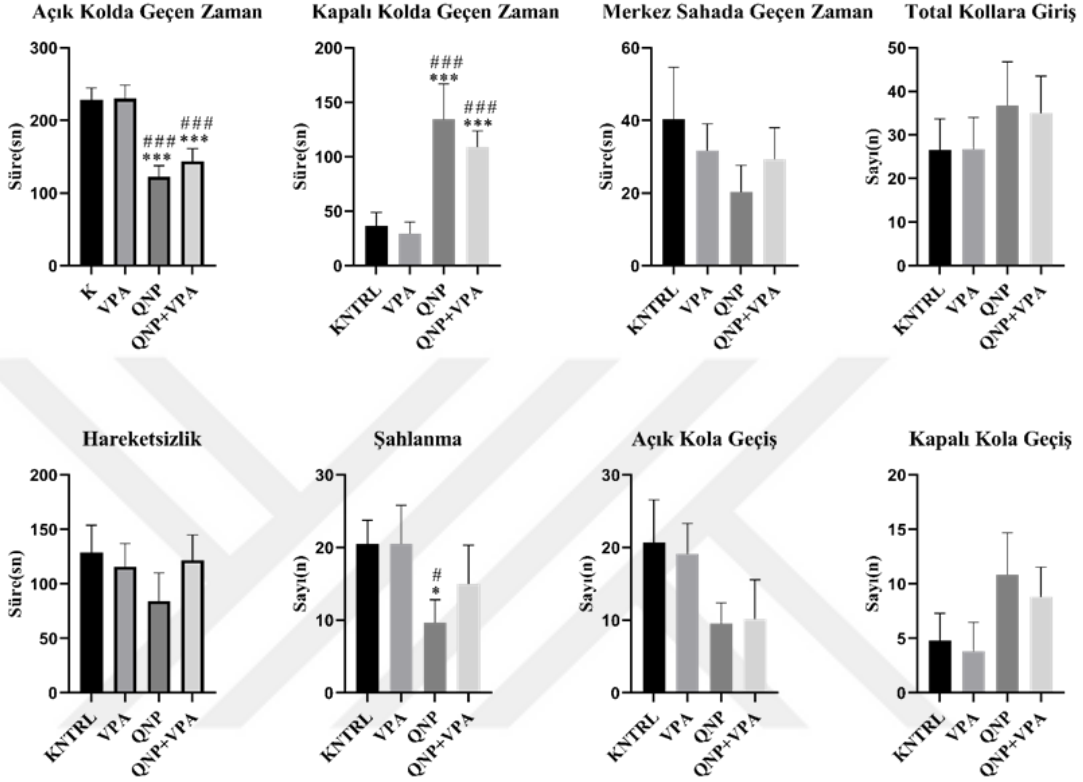
Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında; “Açık Kolda Geçen Süre (sn)” ($p=0,000$), “Kapalı Kolda Geçen Süre (sn)” ($p=0,000$), “Merkez Sahada Geçen Süre (sn)” ($p=0,01$), “Hareketsizlik Süresi (sn)” ($p=0,02$), “Şahlanma Sayısı (n)” ($p=0,001$), “Açık Kola Geçiş Sayısı (n)” ($p=0,000$) ve “Kapalı Kola Geçiş sayısında (n)” ($p=0,002$) anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Kollara giriş total sayısında (n) ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

“Açık Kolda Geçen Sürede” kontrol grubu ve VPA gruplarına kıyasla; QNP ($p=0,000$) ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) ($p=0,000$) gruplarında anlamlı azalmanın olduğu “Kapalı Kolda Geçen Sürede” ise QNP ($p=0,000$) ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$), ($p=0,000$) gruplarında anlamlı artışın olduğu, “Şahlanmada” ise sadece QNP ($p=0,004$), ($p=0,004$) grubunda anlamlı azalış olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 19).

Tablo 19. Yükseltilmiş artı labirent testinde davranışsal parametre ölçümleri

Parametre / Grup	K	VPA	QNP	QNP+VPA	<i>p</i>	<i>F</i>
Açık Kolda Geçen Süre (sn)	228,00±16,78	230,00±18,70	122,33±15,30 ^{ab}	143,83±17,22 ^{ab}	0,000	64,92
Kapalı Kolda Geçen Süre (sn)	36,50±12,43	29,17±10,94	134,33±32,53 ^{ab}	109,00±14,75 ^{ab}	0,000	42,504
Merkez Sahada Geçen Süre (sn)	40,33±14,30	31,67±7,39	20,33±7,31	29,33±8,68	0,019	4,178
Kollara giriş total sayısı (n)	26,50±7,17	26,67±7,33	36,83±9,96	35,00±8,50	0,083	2,564
Hareketsizlik Süresi (sn)	128,67±25,02	115,83±21,17	84,33±25,82	121,67±23,25	0,022	4,03
Şahlanma Sayısı (n)	20,50±3,27	20,50±5,32	9,67±3,14 ^{ab}	15,00±5,32	0,001	8,378
Açık Kola Geçiş Sayısı (n)	20,67±5,88	19,17±4,16	9,50±2,88	10,17±5,38	0,000	9,229
Kapalı Kola Geçiş Sayısı (n)	4,83±2,48	3,83±2,63	10,83±3,86	8,83±2,71	0,002	7,387

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. (^a: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^b: VPA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^c: QNP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim.)



Şekil 22. Gruplara uygulanan yükseltilmiş artı labirent testinde parametrik sonuçların sütun grafiği ile gösterimi.

5.2.4. Bilye Gömme Testi Verilerinin Analizi

QNP ile oluşturulan fare OKB modelinde; QNP ve QNP+VPA grupları başta olmak üzere tüm gruplardaki hayvanlar 4 haftalık süreç sonunda uygulanan bilye gömme testiyle, parametresel değişimleri değerlendirildi.

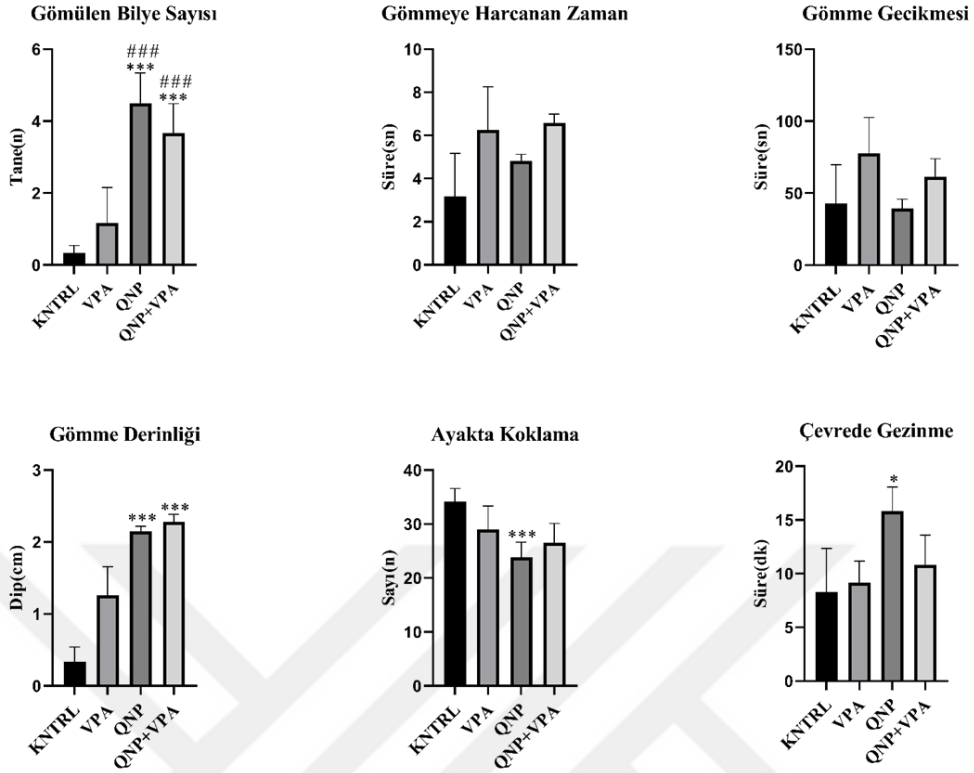
Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında; “Gömülen Bilye Sayısı” ($p=0,000$), “Gömme Derinliği” ($p=0,000$), “Ayakta Koklama” ($p=0,000$) ve “Çevrede Gezinmede” ($p=0,001$) anlamlı bir farklılığın olduğu gözlenmiştir

($p<0,05$). “Gömülen Bilye Sayısında” kontrol ve VPA gruplarına kıyasla; QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında anlamlı bir artışın olduğu gözlenmiştir. Yine “Bilye Gömme Derinliğinde” ise sadece kontrol grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında anlamlı bir artışın olduğu gözlenmiştir. “Ayakta koklamada” ise kontrol grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,008$) gruplarında ise anlamlı bir azalışın olduğu ve son olarak “Çevrede Gezinmede” ise kontrol ve VPA gruplarına kıyasla; QNP grubunda ($p=0,002$, ($p=0,007$) anlamlı bir artışın olduğu gözlenmiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Bilye gömme testi davranışsal parametre ölçümleri

Parametre / Grup	Kontrol	VPA	QNP	QNP+VPA	<i>p</i>	<i>F</i>
Gömülen Bilye Sayısı (n)	0,33±0,21	1,17±0,98	4,50±0,83 ^{ab}	3,67±0,81 ^{ab}	0,000	36,325
Gömmeye Harcanan Zaman (sn)	3,17±2,00	6,25±2,01	4,83±0,30	6,57±0,42	0,339	1,189
Gömme gecikmesi (sn)	42,67±27,04	77,67±24,89	39,50±6,31	61,50±12,47	0,452	0,914
Gömme Derinliği (cm)	0,33±0,21	1,26±0,39	2,15±0,06 ^a	2,28±0,10 ^a	0,000	15,861
Ayakta koklama (n)	34,17±2,40	29,00±4,33	23,83±2,78 ^a	26,50±3,61 ^a	0,000	10,226
Çevrede Gezinme (dk)	8,30±4,05	9,13±2,02	15,80±2,25 ^{ab}	10,82±2,76	0,001	8,145

Veriler ortalama ± standart sapma/standart hata olarak gösterilmiştir. (^a: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^b: VPA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^c: QNP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim.)



Şekil 23. Gruplara uygulanan bilye gömme testinde parametrik sonuçların sütun grafiği ile gösterimi.

5.2.5. Yeni Nesne Tanıma Testi Verilerinin Analizi

QNP ile oluşturulan fare OKB modelinde; QNP ve QNP+VPA grupları başta olmak üzere tüm gruplardaki hayvanlar 4 haftalık süreç sonunda uygulanan yeni nesne tanıma testiyle parametresel değişimleri değerlendirildi.

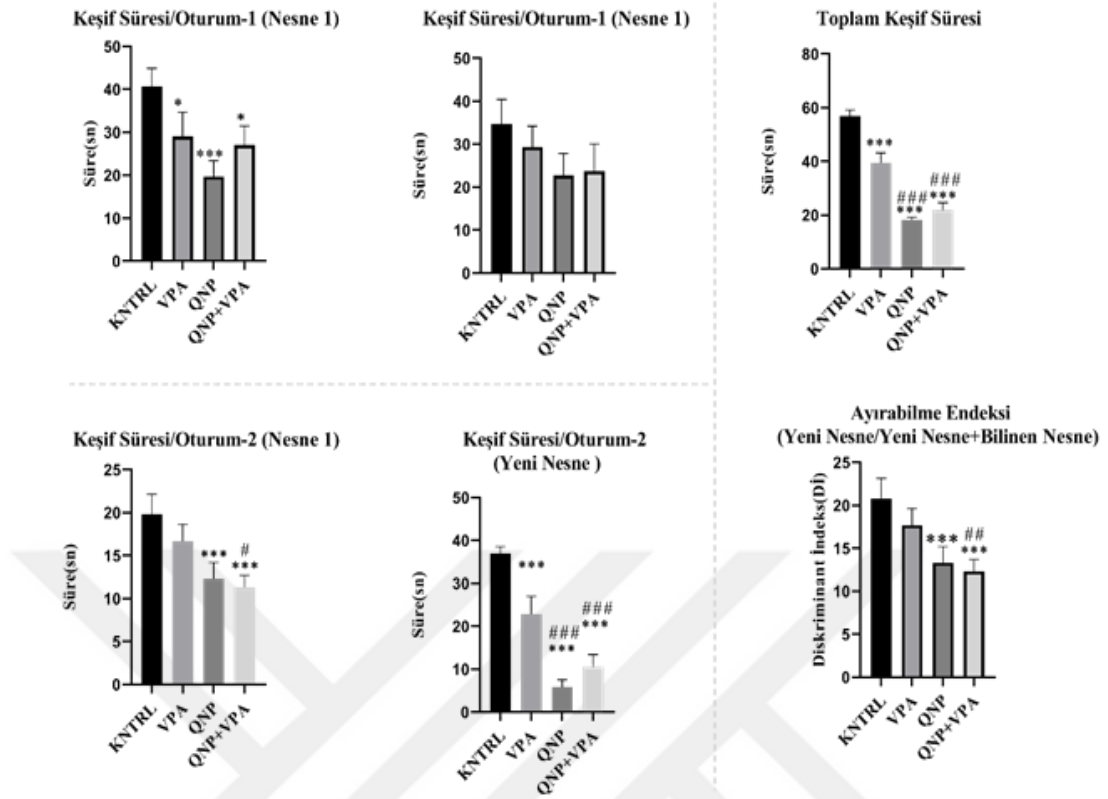
Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında; “Keşif Süresi (Obje 1) sn-Deneme 1” (p=0,00), “Keşif Süresi (Obje 2) sn-Deneme 1” (p=0,000), “Keşif Süresi (Obje 1) sn Deneme 2” (p=0,004), “Keşif Süresi (Yeni Nesne) sn Deneme 2” (p=0,000), “Toplam Keşif Süresi” (sn) (p=0,000), “Ayırabilme Endeksi (Yeni Nesne/Yeni Nesne+Bilinen Nesne)” (p=0,000) (n) anlamlı bir farklılığın olduğu gözlenmiştir (p<0,05).

“Keşif süresi/Oturum-1’de (Obj-1)” kontrol grubuna kıyasla; VPA ($p=0,000$) , QNP ($p=0,003$) ve QNP+VPA ($p=0,001$) gruplarında anlamlı bir azalmanın olduğu gözlenmiştir. “Keşif süresi/Oturum-2’de (Obj-1)” yine kontrol grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında anlamlı bir azalmanın olduğu aynı şekilde VPA grubuna kıyasla; QNP+VPA ($p=0,001$) grubunda anlamlı bir azalmanın olduğu gözlenmiştir. “Keşif süresi/Oturum-2’de Obj-2’ye” bakıldığında kontrol grubuna kıyasla; VPA ($p=0,000$), QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında anlamlı bir azalmanın olduğu, ayrıca VPA kıyasla; QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında da anlamlı bir azalmanın olduğu gözlenmiştir. Bir diğer parametremiz olan “Toplam Keşif Süresi (sn)’de” kontrol grubuna kıyasla; VPA ($p=0,000$), QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında anlamlı bir azalmanın olduğu, aynı şekilde VPA grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında da anlamlı bir azalmanın olduğu gözlenmiştir. Son olarak “Ayrılabilirlik Endeksinde” kontrol grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,000$) gruplarında anlamlı bir azalmanın olduğu ve VPA grubuna kıyasla; QNP ($p=0,008$) ve QNP+VPA ($p=0,001$) gruplarında da anlamlı bir azalmanın olduğu gözlenmiştir (Tablo 21, Şekil 24).

Tablo 21. Yeni nesne tanıma testi davranışsal parametre ölçümleri

Parametre / Grup	K	V	QNP	QNP+VPA	<i>p</i>	<i>F</i>
Deneme 1						
Keşif Süresi (sn) (Nesne 1)	40,67±4,22	29,00±5,69 ^a	19,67±3,72 ^a	27,00±4,47 ^a	0,000	21,603
Deneme 1						
Keşif Süresi (sn) (Nesne 1)	34,67±5,75	29,33±4,84	22,67±5,16	23,67±6,37	0,004	5,99
Deneme 2						
Keşif Süresi (sn) (Nesne 1)	19,83±2,31	16,67±1,96	12,33±1,86 ^a	11,33±1,36 ^{ab}	0,000	25,641
Deneme 2						
Keşif Süresi (sn) (Yeni Nesne)	37,00±1,54	22,83±4,16 ^a	5,83±1,72 ^{ab}	10,50±2,88 ^{ab}	0,000	150,625
Toplam Keşif Süresi (sn)	56,83±2,31	39,50±3,67 ^a	18,17±0,98 ^{ab}	21,83±2,78 ^{ab}	0,000	275,451
Ayrılabilme Endeksi (Yeni Nesne/ Yeni Nesne+ Bilinen Nesne)	20,83±2,31	17,67±1,96	13,33±1,86 ^{ab}	12,33±1,36 ^{ab}	0,000	25,641

Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir. (^a: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^b: VPA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^c: QNP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim.)



Şekil 24. Gruplara uygulanan yeni nesne tanıma testinde parametrik sonuçların sütun grafiği ile gösterimi.

5.2.6. Sükroz Tercih Testi Verilerinin Analizi

QNP ile oluşturulan fare OKB modelinde; QNP ve QNP+VPA grupları başta olmak üzere tüm gruplardaki hayvanlar 4 haftalık süreç sonunda uygulanan 3'er defalık sükroz tercih testiyle parametresel değişimleri değerlendirildi.

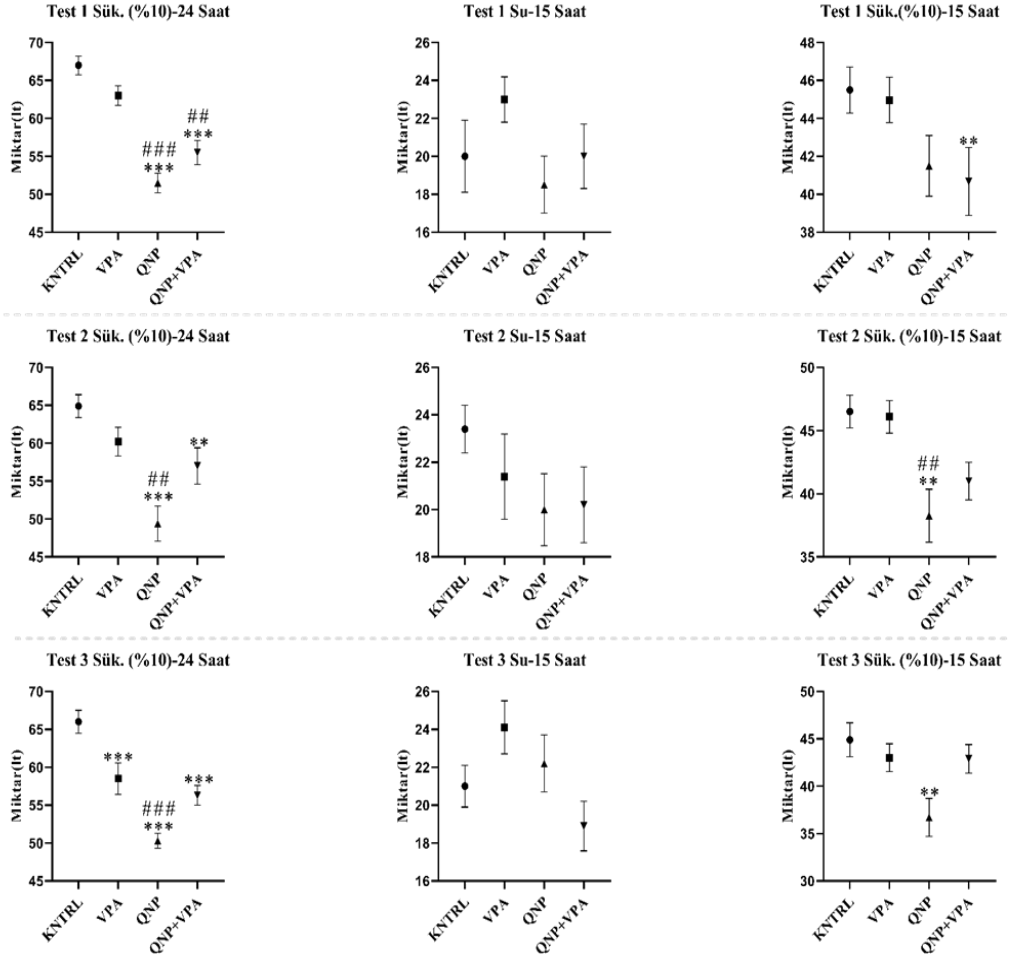
Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında; “Test 1 (ml) Sük. (%10)-24 Saat” ($p=0,000$), “Test 1 (ml) Sük. (%10)-15 Saat” ($p=0,002$), “Test 2 (ml) Sük. (%10)-24 Saat” ($p=0,000$), “Test 2 (ml) Sük. (%10)-15 Saat” ($p=0,002$), “Test 3 (ml) Sük. (%10)-24 Saat” ($p=0,000$), “Test 3 (ml) Su-15 Saat” ($p=0,017$), “Test 3 (ml) Sük. (%10)-15 Saat” ($p=0,003$) anlamlı bir farklılığın olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

“Test 1 (ml) Sük. (%10)-24 Saat” ölçümlerinde kontrol grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,001$) gruplarında ve VPA grubuna kıyasla; QNP ($p=0,001$) grubunda anlamlı azalmanın olduğu gözlenmiştir. “Test 2 (ml) Sük. (%10)-24 Saat” ölçümlerinde baktığımızda kontrol grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,009$) gruplarında anlamlı azalmanın olduğu ve VPA grubuna kıyasla QNP ($p=0,001$) grubunda da anlamlı azalmanın olduğu gözlenmiştir. Bir diğer ölçüm olan “Test 2 (ml) Sük. (%10)-15 Saat’de” ise kontrol ve VPA gruplarına kıyasla; QNP grubunda ($p=0,005$), ($p=0,007$) anlamlı azalmanın olduğu gözlenmiştir. “Test 3 (ml) Sük. (%10)-24 Saat” ölçümlerine bakıldığında kontrol grubuna kıyasla; QNP ($p=0,000$) ve QNP+VPA ($p=0,002$) gruplarında anlamlı azalmanın olduğu, aynı şekilde VPA grubuna kıyasla; QNP ($p=0,005$) grubunda anlamlı azalmanın olduğu gözlenmiştir (Tablo 22, Şekil 25). Son olarak “Test 3 (ml) Sük. (%10)-15 Saat” ölçümlerinde kontrol grubuna kıyasla; QNP ($p=0,007$) grubunda anlamlı azalmanın olduğu gözlenmiştir.

Tablo 22. Sükroz tercih testi tüketim ölçümleri

Parametre / Grup	K	VPA	QNP	QNP+VPA	<i>p</i>	<i>F</i>
Test 1 (ml)						
Sük. (%10)	67±1,24	63±1,31	51,5±1,3 ^{ab}	55,5±1,6 ^{ab}	0,000	87,722
24 Saat						
Test 1 (ml)						
Su-15 Saat	20±1,9	23±1,2	18,5±1,5	20±1,7	0,098	2,961
Test 1 (ml)						
Sük. (%10)	45,5±1,21	44,96±1,2	41,5±1,6	40,667±1,8	0,002	13,819
15 Saat						
Test 2 (ml)						
Sük. (%10)	64,9±1,5	60,2±1,9	49,4±2,3 ^{ab}	57±2,41 ^a	0,000	31,837
24 Saat						
Test 2 (ml)						
Su-15 Saat	23,4±1	21,4±1,8	20±1,52	20,2±1,6	0,105	2,855
Test 2 (ml)						
Sük. (%10)	46,5±1,3	46,1±1,3	38,267±2,1 ^{ab}	41±1,5	0,002	13,468
15 Saat						
Test 3 (ml)						
Sük. (%10)	66±1,5	58,5±2,1	50,3±1 ^{ab}	56,3±1,32 ^a	0,000	126,228
24 Saat						
Test 3 (ml)						
Su-15Sa	21±1,1	24,1±1,4	22,2±1,5	18,9±1,31	0,017	6,333
Test 3 (ml)						
Sük. (%10)	44,9±1,8	43±1,48	36,7±2 ^a	42,9±1,5	0,003	11,805
15 Saat						

Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir. (^a: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^b: VPA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^c: QNP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim.)

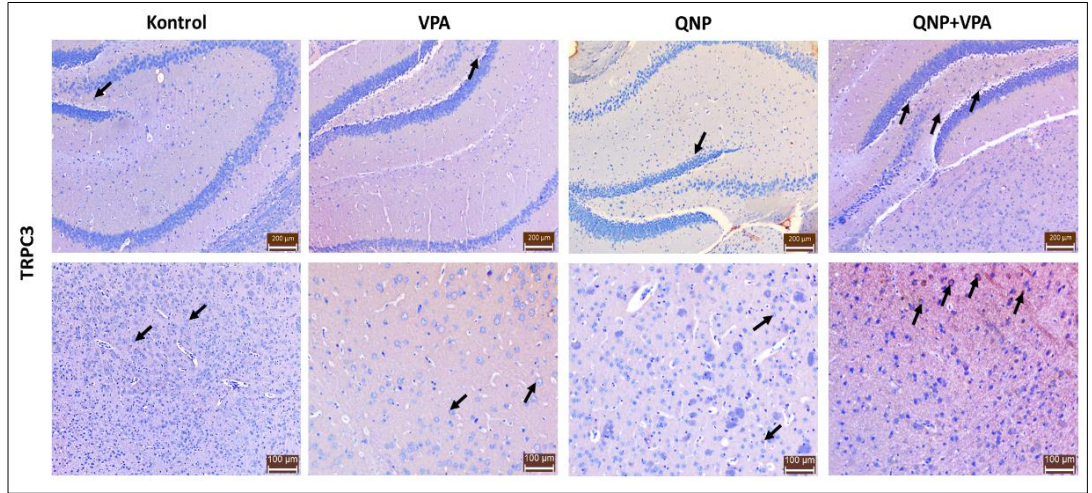


Şekil 25. Gruplara uygulanan sükröz içme testinde tüketim sonuçlarının sütun-bar grafiği ile gösterimi

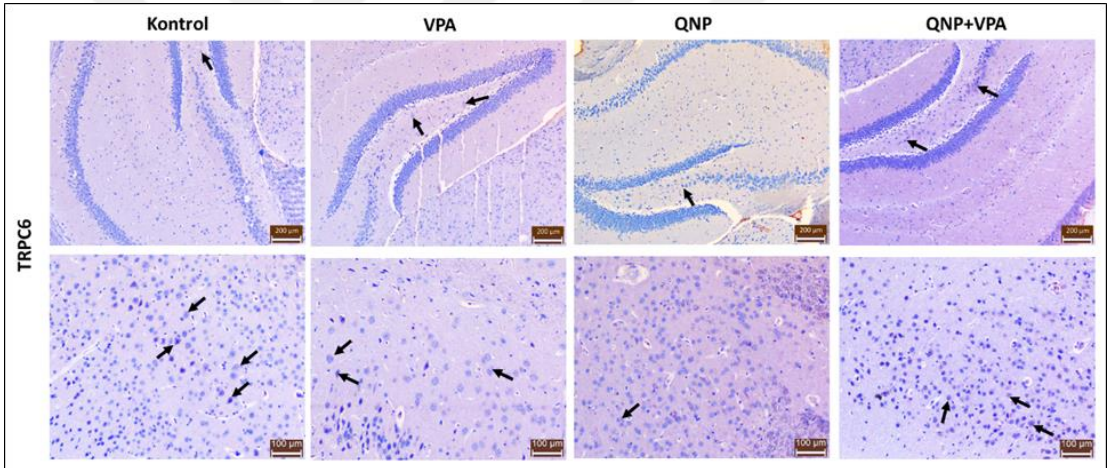
5.3. İmmünohistokimyasal Verilerin Analizi

5.3.1. İmmünohistokimyasal Boyamalar

Beyin dokusu kesitlerinde TRPC3 ve TRPC6 immünreaktivitelerinin tespiti için yapılan immünohistokimyasal boyamaların ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucu hipokampüste ve striatumda nöron sitoplazmalarında boyanma gözlemlendi (Şekil 26-27, Tablo 23-24).



Şekil 26. Fare beyin dokusu kesitlerinde hipokampus (üst sıra) ve striatumda (alt sıra) nöron sitoplazmalarında TRPC 3 immünreaktiviteleri (siyah ok) izlenmekte.



Şekil 27. Fare beyin dokusu kesitlerinde hipokampus (üst sıra) ve striatumda (alt sıra) nöron sitoplazmalarında TRPC 6 immünreaktiviteleri (siyah ok) izlenmekte.

Tablo 23. Hipokampüste TRPC3 ve TRPC6 İmmünreaktiviteleri

<u>Grup</u>	Histoskor (Şiddet x Yaygınlık)	
	TRPC 3	TRPC 6
Kontrol	0,08 ± 0,07 ^a	0,16 ± 0,03
QNP	0,13 ± 0,02 ^a	0,13 ± 0,02 ^a
VPA	0,15 ± 0,02 ^a	0,23 ± 0,03
QNP + VPA	0,51 ± 0,16	0,25 ± 0,02
<i>p</i>	0,006	0,026

Değerler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur. (^a: QNP+VPA grubuna kıyasla p<0,05.)

Tablo 24. Striatumda TRPC3 ve TRPC6 İmmünreaktiviteleri

<u>Grup</u>	Histoskor (Şiddet x Yaygınlık)	
	TRPC 3	TRPC 6
Kontrol	0,03 ± 0,02	0,11 ± 0,03
QNP	0,05 ± 0,02	0,10 ± 0,02
VPA	0,03 ± 0,02	0,13 ± 0,04
QNP + VPA	0,11 ± 0,03	0,13 ± 0,02
<i>p</i>	0,073	0,877

Değerler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur. (^a: QNP+VPA grubuna kıyasla p<0,05.)

5.4. ELİSA

Verilerin Analizi

ELİSA yöntemi ile total beyin dokusunda 5-HT, DA, BDNF ve GDNF düzeyleri değerlendirildi.

“DA” (p=0,002), “BDNF” (p=0,03) ve “GDNF” (p=0,00) düzeyleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlendi (p<0,05). “5-HT” (p=0,013) düzeyinde ise gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlenmiştir (p>0,05). “DA” açısından VPA grubuna kıyasla; QNP grubunda (p=0,007) anlamlı artışın olduğu

gözlemlenmiştir. Yine “BDNF” açısından kontrole kıyasla QNP (p=0,000) ve QNP+VPA (p=0,007) gruplarında anlamlı artış gözlenmiştir. “GDNF” düzeyinin ise kontrol (p=0,000), VPA (p=0,000) ve QNP (p=0,002) gruplarına kıyasla QNP+VPA grubunda anlamlı artışın olduğu gözlenmiştir (Tablo 25).

Tablo 25. Total beyin dokusunda nörotransmitter düzeyleri

Grup / Nörotransmitter	5-HT (ng/ml)	DA (ng/ml)	BDNF (ng/ml)	GDNF (ng/ml)
K	26,1583±3,0930	165,683±29,6317	1,7613±0,5082	2,0973±0,3329
VPA	21,0183±3,9233	161,697±11,4328	2,1800±0,2174	2,4063±0,2797
QNP	29,0283±5,7739	212,533±26,5759 ^b	2,6223±0,6765 ^a	2,6385±0,1896
QNP+VPA	22,2967±3,3645	168,333±14,9763	2,2503±0,2345 ^a	3,2915±0,1506 ^{abc}
<i>p değeri</i>	0,013	0,002	0,030	0,000
<i>F değeri</i>	4,616	7,013	3,653	24,855

Değerler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. (^a: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^b: VPA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim, ^c: QNP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim.)

5.5. qRT-PCR Verilerinin Analizi

Tüm gruplarda toplam 12 genin ifadesi qRT-PCR ile değerlendirilmiştir.

5.5.1. Beynin korteks bölgesinde gen ifadelerin değerlendirilmesi

Korteks dokusundaki gen ifade düzeyleri kontrol grubuna kıyasla; VPA grubunda; DD2 (p=0,014), Netrin-1 (p=0,03), TRPC3 (p=0,008, TRPC4 (p=0,004), TRPC7 (p=0,003), PPAR-BETA (p=0,03) ve NFATC1’de (p=0,02); QNP grubunda; Netrin-1 (p=0,006), TRPC1 (p=0,01), TRPC3 (p=0,01), TRPC5 (p=0,03) TRPC7 (p=0,003) ve NFAT C1’de (p=0,009) QNP+VPA grubunda;

Netrin-1 ($p=0,01$), TRPC3 ($p=0,009$), TRPC4 ($p=0,006$), TRPC6 ($p=0,03$), TRPC7 ($p=0,003$) ve NFATC1'de ($p=0,004$)) anlamlı artış olduğu gözlemlendi. VPA grubuna kıyasla; QNP grubunda; DD2 ($p=0,02$), Netrin-1 ($p=0,02$), TRPC1 ($p=0,009$), TRPC4 ($p=0,003$) ve TRPC5'te ($p=0,01$), QNP+VPA grubunda; TRPC1 ($p=0,049$), TRPC4 ($p=0,01$) ve NFATC1'de ($p=0,009$) anlamlı artış olduğu görüldü. Son olarak QNP grubuna kıyasla; QNP+VPA grubunda; TRPC1 ($p=0,049$), TRPC4 ($p=0,005$), TRPC5 ($p=0,02$) ve NFATC1'de ($p=0,02$) anlamlı artış olduğu bulundu (Tablo 26, Şekil 28).

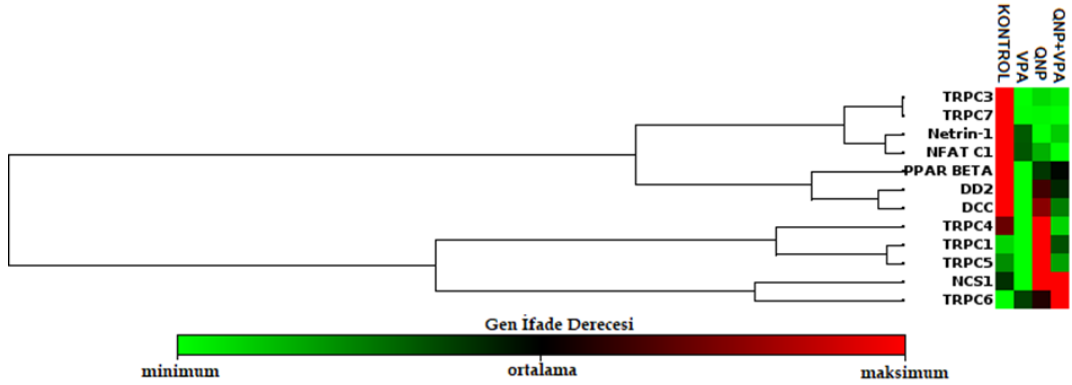


Tablo 26. Beynin korteks dokusunda qRT-PCR ile analiz edilen genlerin mRNA kat değişimleri. ($p<0,05$ anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

K.D: Kat değişimi. Mavi renk; anlamlı azalma. Kırmızı renk; anlamlı artış.)

Gen Sembolü	VPA		QNP		VPA'ya göre p değeri	QNP+VPA		VPA'ya göre p değeri	QNP'ye göre p değeri
	mRNA Kat Değişimi	Kontrolle göre p değeri	mRNA Kat Değişimi	Kontrolle göre p değeri		mRNA Kat Değişimi	Kontrolle göre p değeri		
18S rRNA	1,00	0	1,00	0	0	1,00	0	0	0
DD2	0,31	0,014	0,74	0,260	0,028	0,60	0,099	0,053	0,414
Netrin-1	0,44	0,032	0,18	0,006	0,023	0,25	0,010	0,081	0,179
NCS1	0,74	0,250	1,39	0,226	0,058	1,39	0,226	0,059	0,999
DCC	0,51	0,050	0,89	0,625	0,079	0,63	0,121	0,389	0,212
TRPC3	0,22	0,008	0,27	0,011	0,384	0,24	0,009	0,643	0,654
TRPC6	1,45	0,179	1,68	0,092	0,551	2,21	0,034	0,146	0,298
PPAR BETA	0,45	0,034	0,67	0,157	0,166	0,72	0,226	0,117	0,754
NFAT C1	0,39	0,023	0,23	0,009	0,083	0,09	0,004	0,009	0,025

($p<0,05$) anlamlı olarak değerlendirilmiştir. (K.D: Kat değişimi. mavi renk; anlamlı azalma, kırmızı renk; anlamlı artış.)



Şekil 28. Kontrol, VPA, QNP ve QNP+VPA gruplarının korteks dokusunda, genlerinin ifadelerinin clustergram analizi ve ısı haritası grafiği. Renk, ölçek çubuğunda gösterildiği gibi, gen ifadesinin büyüklüğüne göre siyahtan yeşil veya kırmızıya kadar değişmektedir.

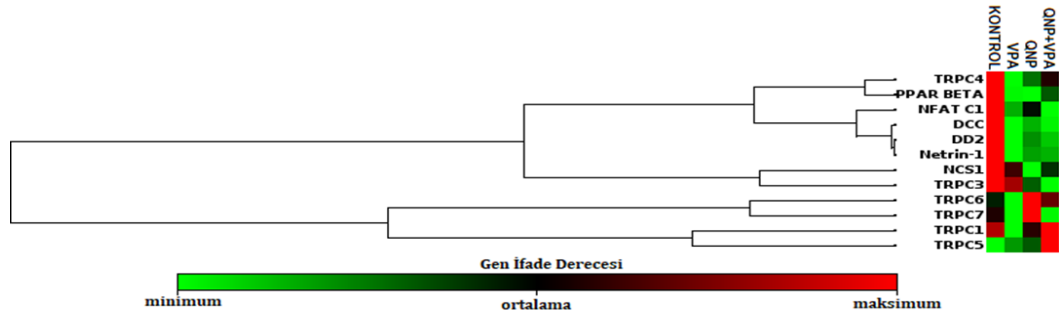
5.5.2. *Beynin striatum bölgesinde gen ifadelerin değerlendirilmesi*

Striatum dokusundaki gen ifade düzeyleri kontrol grubuna kıyasla VPA grubunda; DD2 ($p=0,01$), Netrin-1 ($p=0,02$), DCC ($p=0,01$), TRPC1 ($p=0,01$), TRPC4 ($p=0,006$), TRPC7 ($p=0,004$) ve NFATC1’de ($p=0,02$); QNP grubunda DD2 ($p=0,03$), NCS1 ($p=0,02$), DCC ($p=0,02$), TRPC4 ($p=0,02$) ve TRPC5’de ($p=0,02$); QNP+VPA grubuna baktığımızda; DD2 ($p=0,01$), Netrin-1 ($p=0,04$), DCC ($p=0,01$), TRPC3 ($p=0,01$), TRPC5 ($p=0,006$), TRPC7 ($p=0,004$) ve NFAT C1’de ($p=0,01$) anlamlı artış olduğu görülmüştür. VPA grubuna kıyasla QNP grubunda; TRPC1 ($p=0,01$), TRPC4 ($p=0,02$) ve TRPC7’de ($p=0,003$) QNP+VPA’ya göre değerlendirdiğimizde; TRPC1 ($p=0,009$), TRPC3 ($p=0,02$), TRPC4 ($p=0,01$) ve TRPC5’de ($p=0,01$) anlamlı artış olduğu görülmüştür. Son olarak QNP gurubuna kıyasla; QNP+VPA grubunda TRPC5 ($p=0,03$), TRPC7 ($p=0,003$) ve NFATC1’de ($p=0,04$) anlamlı artış olduğu görülmüştür (Tablo 27, Şekil 29).

Tablo 27. Beynin striatum dokusunda qRT-PCR ile analiz edilen genlerin mRNA kat değişimleri

Gen Sembolü	VPA		QNP		VPA'ya göre p değeri	QNP+VPA		VPA'ya göre p değeri	QNP'ye göre p değeri
	mRNA Kat Değişimi	Kontrole göre p değeri	mRNA Kat Değişimi	Kontrole göre p değeri		mRNA Kat Değişimi	Kontrole göre p değeri		
18S rRNA	1,00	0	1,00	0	0	1,00	0	0	0
DD2	0,29	0,012	0,44	0,032	0,137	0,36	0,019	0,374	0,414
Netrin-1	0,40	0,024	0,51	0,050	0,343	0,49	0,043	0,429	0,850
NCS1	0,78	0,328	0,41	0,026	0,059	0,65	0,140	0,484	0,122
DCC	0,32	0,015	0,42	0,028	0,305	0,33	0,016	0,883	0,364
TRPC3	0,88	0,613	0,56	0,073	0,123	0,36	0,018	0,025	0,126
TRPC6	0,81	0,407	1,24	0,400	0,143	1,11	0,667	0,242	0,653
PPAR BETA	0,52	0,056	0,52	0,054	0,964	0,68	0,166	0,325	0,309
NFAT C1	0,41	0,026	0,63	0,122	0,136	0,30	0,013	0,247	0,040*

(p<0,05) anlamlı olarak değerlendirilmiştir. (K.D: Kat değişimi. mavi renk; anlamlı azalma, kırmızı renk; anlamlı artış.)



Şekil 29. Kontrol, VPA, QNP ve QNP+VPA gruplarının striatum dokusunda, genlerinin ifadelerinin clustergram analizi ve ısı haritası grafiği. Renk, ölçek çubuğunda gösterildiği gibi, gen ifadesinin büyüklüğüne göre siyahtan yeşil veya kırmızıya kadar değişmektedir.

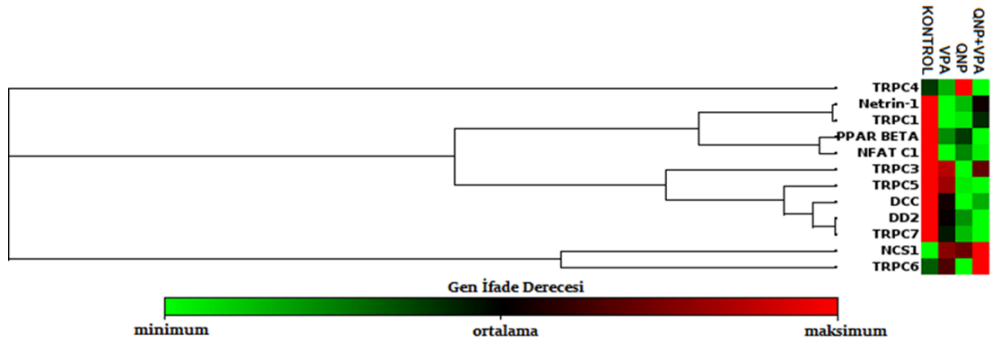
5.5.3. *Beynin hipokampus bölgesinde gen ifadelerin değerlendirilmesi*

Hipokampus dokusundaki gen ifade düzeyleri kontrol grubuna kıyasla; VPA grubunda; Netrin-1 ($p=0,01$), TRPC1 ($p=0,003$), TRPC7 ($p=0,04$), PPAR BETA ($p=0,03$), NFATC1’de ($p=0,01$) QNP grubunda; DD2 ($p=0,01$), Netrin-1 ($p=0,02$), DCC ($p=0,008$), TRPC1 ($p=0,004$), TRPC3 ($p=0,02$), TRPC4 ($p=0,03$), TRPC7 ($p=0,006$) ve NFATC1’de ($p=0,03$); QNP+VPA grubuna baktığımızda; DD2 ($p=0,006$), DCC ($p=0,01$), TRPC1 ($p=0,03$), TRPC4 ($p=0,01$), TRPC6 ($p=0,04$) TRPC7 ($p=0,003$), PPAR BETA ($p=0,01$) ve NFATC1’de ($p=0,01$) anlamlı artış olduğu görülmüştür. Aynı şekilde VPA grubuna kıyasla QNP grubunda; DCC ($p=0,01$), TRPC1 ($p=0,04$), TRPC3 ($p=0,02$), TRPC4 ($p=0,01$), TRPC6 ($p=0,01$) ve TRPC7’de ($p=0,01$); QNP+VPA göre değerlendirdiğimizde; DD2 ($p=0,01$), Netrin-1 ($p=0,02$), TRPC1 ($p=0,004$) ve TRPC7’de ($p=0,005$) anlamlı artış olduğu görülmüştür (Tablo 28, Şekil 30). Son olarak QNP grubuna kıyasla ise; QNP+VPA grubunda DD2 ($p=0,03$), TRPC1 ($p=0,006$), TRPC3 ($p=0,041$), TRPC4 ($p=0,005$), TRPC6 ($p=0,01$) ve TRPC7’de ($p=0,01$) anlamlı artış olduğu görülmüştür.

Tablo 28. Beynin hipokampus dokusunda qRT-PCR ile analiz edilen genlerin mRNA kat değişimleri

Sembol	VPA		QNP		VPA'ya göre p değeri	QNP+VPA			
	mRNA Kat Değişimi	Kontrolle göre p değeri	mRNA Kat Değişimi	Kontrolle göre p değeri		mRNA Kat Değişimi	Kontrolle göre p değeri	VPA'ya göre p değeri	QNP'ye göre p değeri
18S rRNA	1,00	0	1,00	0	0	1,00	0	0	0
DD2	0,59	0,090	0,34	0,016	0,081	0,16	0,006	0,011	0,039
Netrin-1	0,28	0,012	0,37	0,020	0,280	0,66	0,147	0,029	0,077
NCS1	1,28	0,337	1,26	0,368	0,942	1,36	0,246	0,791	0,737
DCC	0,64	0,124	0,21	0,008	0,015	0,33	0,015	0,054	0,113
TRPC3	0,92	0,720	0,39	0,023	0,029	0,81	0,413	0,622	0,041
TRPC6	1,48	0,163	0,53	0,057	0,018	2,00	0,047	0,260	0,010
PPAR BETA	0,47	0,039	0,58	0,084	0,411	0,32	0,014	0,163	0,066
NFAT C1	0,28	0,012	0,45	0,033	0,116	0,30	0,013	0,753	0,164

(p<0,05) anlamlı olarak değerlendirilmiştir. (K.D: Kat değişimi. mavi renk; anlamlı azalma, kırmızı renk; anlamlı artış.)



Şekil 30. Kontrol, VPA, QNP ve QNP+VPA gruplarının hipokampus dokusunda, genlerinin ifadelerinin clustergram analizi ve ısı haritası grafiği. Renk, ölçek çubuğunda gösterildiği gibi, gen ifadesinin büyüklüğüne göre siyahtan yeşil veya kırmızıya kadar değişmektedir.

6. TARTIŞMA

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, engelleyici yaygın bir nöropsikiyatrik durumdur. Son birkaç yılda, bozukluğun genetik, nörokimyasal ve nöroanatomik olmak üzere nörobiyolojik temellerini açıklığa kavuşturmak ve prognozu iyileştirmeye yardımcı olabilecek yeni farmakolojik ve nöroşirürjik tedaviler geliştirmek amacıyla OKB'nin hayvan modellerini geliştirmeye yönelik birçok girişimde bulunulmuştur (Abramowitz ve ark., 2011).

OKB psikolojik, davranışsal ve fizyolojik semptomlara sahip heterojen bir bozukluktur. Bu nedenle OKB insan modelinin farklı yönlerini taklit eden farklı temellere dayanan birkaç OKB kemirgen modeli geliştirilmiştir (Singh ve ark., 2023). Kompulsif benzeri davranışı tetiklemek için kullanılan yönteme bağlı olarak, OKB'nin hayvan modelleri geleneksel olarak dört sınıfa ayrılır. Bunlar; genetik, farmakolojik, davranışsal manipölasyon ve nörogelişimsel modellerdir (Alonso ve ark., 2015).

Farmakolojik modeller sebat etme, kararsızlık veya kompulsif kontrol ve ayrıca artan kaygı gibi insan spesifik OKB semptomlarına benzeyen ilaca bağlı davranış değişikliklerine dayanmaktadır. Bu modellerin yapı geçerliliği, bu anormal davranışların, OKB ile ilişkili olduğu düşünülen nörotransmitter sistemlerin, özellikle de serotonin ve dopamin yollarının manipölasyonu ile tetiklendiği gerçeğine dayanmaktadır. OKB'nin en yaygın olarak incelenen farmakolojik hayvan modellerinden ikisi, 8-OHDPAT'ın neden olduğu azalmış

değişim ve QNP'nin neden olduğu kompulsif kontrol modelleridir (Szechtman ve ark., 1998; Yadin ve ark., 1991)

Szechtman ve ark. (1998) tarafından geliştirilen QNP kaynaklı kompulsif kontrol modeli; kemirgenlerde bir D2/D3 dopamin agonisti olan QNP'nin kronik olarak uygulanması ve sonrasında gözlemlenen lokomotor davranış değişikliklerine dayanmaktadır. QNP uygulanan kemirgenler özellikle "ritüel benzeri" motor eylemler dizisi gerçekleştirir ve bu davranış, OKB'deki kompulsif kontrol ile kavramsal çerçevede ortak etiyolojik kriteri paylaşmaktadır (Szechtman ve ark., 1998; Yadin ve ark., 1991).

Mevcut çalışmamızın en büyük özgünlüğü ilk kez OKB farmakolojik modellerinden biri QNP modelinin Balb/c suşunda modellenmesi, modelin geçerliliğinin test edilmesi için terapötik bir ajan olarak sıklıkla OKB hastalarına reçete edilen antiepileptik bir ajan olan valproik asidin kullanılması, meydana gelen davranışsal ve fizyolojik değişimlerin bir arada incelenerek değerlendirilmesidir.

Çalışmanın orijinal amacı olmasa da, haftalık vücut ağırlıkları ve boy ölçümleri kaydedilmiş olup dört haftalık QNP uygulamasının fare vücut ağırlıkları ve boya etkisi haftalık olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir. Farklı kemirgen türlerinde QNP'nin yeme davranışı ve kilo alımı üzerine etkilerin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Chester ve ark. (2006) hamsterlerde 7 haftalık QNP tedavisi sırasında ve sonrasında gıda keseleme davranışında ve vücut ağırlığında artış olduğunu göstermişlerdir. D2 benzeri dopamin reseptörlerinin tekrarlanan aktivasyonunun dişi hamsterde metabolik süreçler ve yiyecek arama davranışı ile ilişkili mekanizmaları değiştirdiği düşünülmektedir. Bu bulgu genellikle kemirgenlerde dopamin yollarının ve

reseptör alt tiplerinin beslenme davranışını aktive etmede belirgin bir rol oynadığını gösteren çalışmalarla tutarlıdır

Temel olarak dopamin reseptörlerinin QNP tarafından aktive edilmesi gıda alımının artmasına ve buna paralel olarak vücut ağırlığının artmasına neden olmaktadır (Kim ve ark., 2010; Amota ve ark., 2006; Clifton, 2000, Meguid ve ark., 2000) QNP kaynaklı kilo artışının, QNP'nin beyindeki dopaminin etkilerini taklit etmesi, ödül ve motivasyonda rol oynaması ve bu sistem aracılı iştahı da artırmasının temel nörolojik sinyalizasyon olabileceği ifade edilmektedir (Baik, 2021; Szczypka ve ark., 1999)

Deneyimizde QNP'nin kilo alımı üzerine etkisinin gözlenmemesi 4 hafta gibi daha kısa süreli QNP uygulamasının yapılmış olması, türlerdeki farklı beslenme düzenleri ve cinsiyet/suş farklılıkları ile açıklanabilir. Bu noktada BALC'ler suş açısından değerlendirildiğinde son yıllarda yapılan çalışmalarda BALB/c farelerin obeziteye ve insülin direncinin gelişmesine karşı dirençli oldukları ortaya çıkarılmıştır. BALB/c farelerde özellikle diyet ile oluşturulan obeziteye karşı direncin oluşmasında doğuştan kazanılan bağışıklık ile ilişkili nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alanı içeren protein 2 (*Nod2*) geninin etkili olduğu bildirilmiştir. *Nod2* geni öncül adipositler, hepatositler, bağırsak epitel hücreleri, inflamasyonu artırıcı (monositler ve dendritik hücreler) ve antijen sunan hücreler tarafından ifade edilir. YYD ile beslenen *Nod2* nakavt farelerde bağırsak mikrobiyotasının değiştiği (*Bacteroidetes* cinsi bakterilerin azaldığı; *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Deferribakter* cinsi bakterilerin ise arttığı), bunun da hepatositlerde yağ birikimine neden olduğu bildirilmiştir (Rodriguez-Nunez ve

ark., 2018). QNP'nin obeziteye dirençli BALB/C farelerde kilo alımını nasıl etkilediğini tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Geçerli bir hayvan modeli geliştirmek için uyarılmış hayvanlardaki belirtilerin, modellenen hastalıkta gözlemlenen fenotipik veya klinik özelliklere en azından makul ölçüde benzer olması ve tedavinin bu belirtileri tersine çevirmede etkili olması gerekmektedir. Böyle bir geçerliliğe ulaşmak için modelin görünüş, tahmin ve yapı geçerliliğine sahip olması gerekir (Joel, 2006).

Obsesif-Kompulsif Bozukluk QNP Modelimizde; görünüş geçerliği açısından fenomenolojik olarak perseveratif davranış semptomlarının olması, yapı geçerliliği açısından QNP'nin bir dopamin agonisti (D2/D3) olduğu ve insanlarda anksiyete bozuklukları, özellikle OKB ile doğrudan ilişkili yapılar olan OFC, NA, talamus ve globus pallidus gibi beyin nörotransmisyon alanlarında değişiklikler yapması, son olarak tahmin geçerliliğine açısından QNP modellerinde öngörücü geçerliliği sağlamak için seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve antipsikotikler kullanıldığında normal davranışlarını yeniden gözlemlenmesi modelimizin fare OKB modeli olarak kullanılabilirliğini kanıtlamaktadır. Her bir geçerlilik tek tek ele alınarak değerlendirilecektir (Joel, 2006; Sullivan ve ark., 1998; Dvorkin ve ark., 2010; de Haas ve ark., 2011).

Literatürde farelerde QNP ile OKB modeli oluşturulması ile ilişkili iki adet deneme mevcuttur (Sun ve ark., 2019; Yu-chong ve ark., 2022). Bunlardan ilki Yu-chong ve ark. (2022) çalışması olup 19 gün gibi kısa bir sürede oluşturulan modelde, yaygın bir epilepsi tedavi ajanı olan valproik asidin terapötik etkinliği davranış ve nörotransmitter ağ üzerinden değerlendirilmiştir.

Deney düzeneğimizde 3 gün boyunca adaptasyon ve 19 gün boyunca kronik olarak uygulanan QNP'nin deneysel çalışma sahasında standart ölçülerde konumlandırılan suluklara, davranışsal olarak beklenen sükroz tarafına yönelik kompulsif tüketim artışı başta olmak üzere herhangi bir sıvıya karşıda tüketim yöneliminin olmadığı ve buna karşılık hayvanları suluklara alıştırmaya yönelik bir dizi gerçekleştirdiğimiz eğitime rağmen yaklaşık 2 saatlik davranış deneyi süresinde sükroz davranışında değişim gözlenmemiştir. Yapılan iki çalışmada belirtilen sükroz tüketimleri üzerine; değerlendirdiğimiz davranış deneyi süresi olan 2 saat boyunca bir değişim gözlenmemiştir. Farelerdeki bu 2 saat boyunca hiç sıvı tüketilmemesinin ana nedeni olarak yaşam alanından uzaklaşma, değişim ve suluk yerlerindeki değişikliğe bağlanabilir (Saré ve ark., 2021; Crabbe ve ark., 1999).

Çalışma boyunca yine tüm gruplarda gördüğümüz suluk ucuna yaklaşma veya koklama refleksine rağmen içme eyleminin gerçekleşmemesi ve test arenasında görülen bu davranışa müteakiben kendi yaşamsal kafeslerinde uyguladığımız kompulsif sükroz testinde ise beklenen yönelmenin ve tüketim artışının gözlemlenmesi belirttiğimiz sebebi güçlendiren kanıtlar olarak değerlendirilebilir.

QNP verilen kemirgenlerin izotonik verilenlere kıyasla yaklaşık 20 kat daha sık durdukları ve iki konum arasında daha yavaş bir seçim yaptıkları gözlemlenmiştir. Kontrole kıyasla bu yerlere çok daha kısa dönüş süreleri sergiledikleri ve dönüşler arasında daha az yerde durdukları gözlemlenmiştir (Szechtman ve ark., 1998; Szechtman ve ark., 2001; 153, Gao ve Cutler, 1993). QNP modeli, OKB grubunun motivasyonel temellerinin, emniyet ve güvenlikle

ilgili uyarıların normal kontrolünün abartılmış bir biçimini temsil etmeleri bakımından benzer görüldüğünü savunmaktadır (Szechtman ve Woody, 2004). Yine farelerin QNP ile duyarsallaştırılmış sıçanlara kıyasla; tekrarlama da artış fakat daha sınırlı bir davranış repertuarına yol açtığı gösterilmiştir (de Haas ve ark., 2012).

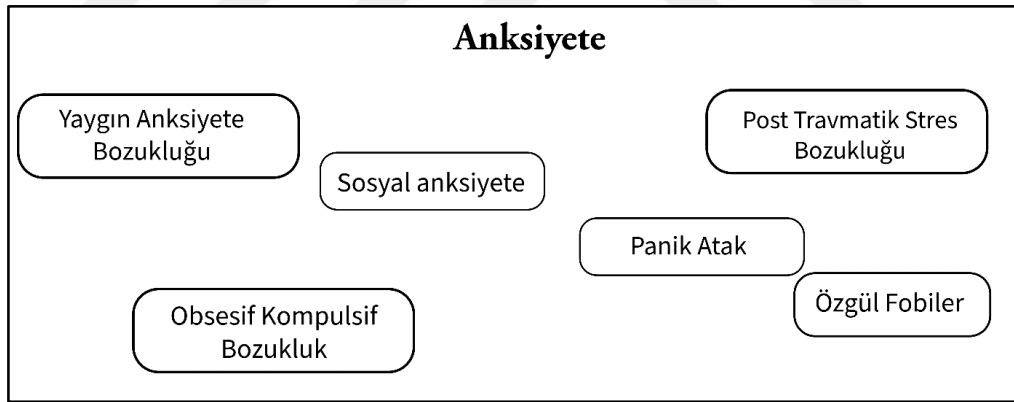
Mevcut QNP fare OKB modelinde 19 gün boyunca tımarlanma, şahlanma, dönme, dışkılama, ana üstte durma süresi, ana üst dışında durma süresi, merkezde geçirilen süre, toplam hareket süresi, toplam kenarda geçirilen süre olmak üzere toplam 10 davranıştaki değişimler 0-60 ve 60-120 dk'lar boyunca değerlendirilmiştir. 0-60'dk'lar ve 60-120 dk'larda değerlendirilen 10 davranıştan dördünde değişim olduğu saptanmıştır. İlk 0-60 dk'deki davranış değişimleri değerlendirildiğinde kontrole göre QNP grubunda; ana üstte durma süresinde artma; ana üst dışında durmada, toplam hareket süresinde ve toplam kenarda geçirilen sürede ise azalma olduğu gözlemlendi. Özellikle ilk 60 dk içerisinde ana üstte durma süresindeki beklenen artış lokomotor baskınlanmayı göstermektedir. Son 60-120 dk'deki davranış değişimleri değerlendirildiğinde kontrole göre QNP grubunda; tımarlanma ve dönme davranışında azalma gözlenirken; defakasyon ve merkezde geçirilen sürede artma olduğu belirlenmiştir. İlk 60 dk'ya göre son 60 dk'da lokomotor aktivitenin arttığı gözlenmiştir (Thomsen ve ark., 2011).

Bir D2 reseptör agonisti olan QNP'nin uygun dozlarda akut veya kronik uygulamasının mani benzeri hiperaktiviteye neden olduğu ve bu durumun kronik valproat veya karbamazepin kullanımı ile tersine çevrilebildiği belirtilmiştir (Shaldubina ve ark., 2002). Benzer şekilde, SSRI'ları tolere edemeyen ve intoleransı

olan bazı OKB hastalarında valproik asit ile ön tedaviden sonra yan etkilerde azalma gözlenmiştir (Corá-Locatelli ve ark., 1998).

Bizlerde aynı şekilde tedavi grubunda 13.günden itibaren normalize davranış değişiklikleri saptanmış, özellikle ana üstte durma süresi, ana üst dışında durma süresi ve toplam hareket ile kenarda geçirilen süreler başta olmak üzere davranışların normalize olduğu belirlenmiştir. Bu bağlamda mevcut çalışmada fare QNP OKB modelinin düzgün olarak oluştuğu ve tedavi grubunda beklenen remisyonun gerçekleştiği görülmektedir.

Depresyon, anksiyete bozukluğu ve OKB arasında muhtemel bir örtüşme olduğu yıllardır bilinmektedir. Paylaşılan; gen, beyin mekanizmaları ve tedavi yanıtlara bu örtüşmeyi dikkate değer şekilde destekleyebilecek kanıtlardır (Şekil 31) (Goodwin, 2015; Citkowska-Kisielewska ve ark., 2019).



Şekil 31. Anksiyete bozukluklarının sınıflandırılması (American Psychiatric Association, 2013)

OKB başta olmak üzere genel anksiyete bozukluklarının değerlendirilmesinde farklı davranış testleri bulunmaktadır (Himanshu ve ark., 2020). Anksiyete ölçümleri tek bir testle de yapılabilir ancak (Open Field, OF=açık alan testi), yükseltilmiş artı testi (EPM= elevated plus maze) ve ışıklı-karanlık kutu testi

(LDB=light-dark box) testi gibi bir dizi test bir arada kullanılarak da yapılabilir. Davranışsal deneylerden elde edilen bulguların birbirini desteklemesi nedeniyle araştırmacılar tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Bu testleri kullanarak farklı davranış fenotiplerini farklı koşullar altında değerlendirmek mümkündür. Çeşitli testlerden elde edilen veriler birleştirilerek hayvanların davranış profillerinin ya da fenotiplerinin daha bütüncül bir tanımı yapılabilir (Steimer, 2011).

Çalışmamız Balb/c fare suşunda yapılan ilk deneysel model olduğundan kompulsif sükroz içme ve ana üs tercih testiyle modelleme sonrasında, OKB'nin karmaşık fenomelojisinin gözlemlenmesi için kaygı durumu ve bilişsel yeteneklerini değerlendirmek amacıyla literatürde mevcut yaygın anksiyete ve OKB'ye yönelik davranış testlerini uyguladık.

Açık Alan Testi; deney hayvanının herhangi bir işlem öncesi duygusal durumunu ve işlem sonrası oluşabilecek değişiklikleri tespit etmek için en çok tercih edilen testlerden biridir. Anksiyete ile ilgili duyguları, lokomotor aktiviteyi ve sedasyonu tespit etmek için de kullanılabilir (Candland ve Nagy, 1969; Phillips, 1982; Lieben ve ark., 2004). Açık alana bırakılan bir hayvanda anksiyete davranışı iki faktör tarafından tetiklenir. Bunlar; hayvanın kendi ortamından alınıp yabancı bir ortamda tek başına bırakılması ve agorofobi dediğimiz geniş alan korkusudur. Çünkü açık ve geniş bir ortam kemirgenlerde anksiyeteye neden olan bir durumdur (Pruet ve Belzung, 2003).

Kompulsif sükroz içme ve ana üs tercih testinde olduğu gibi, İlk 60 dk ve son 60 dk olarak olarak değerlendirdiğimiz açık alan testinde; kilit noktada kalma kilit noktayı ziyaret sayısının hem 0-60 dk hemde 60-120 dk'larda artması özellikle QNP grubunda ciddi düzey kompulsif davranışın göstergesidir. Yine

tımarlanma,dönme ve şahlanma sayısında azalış otonom fonksiyonların göstergesi sayılır ve stereotipik aktivite ile ilişkilidir. Azalmış stereotipik aktivite deney hayvanının anksiyetesindeki artışın göstergesidir (Kraeuter ve ark., 2019; Prut ve Belzung, 2003; Canavello ve ark., 2013). Son olarak belirtmek istediğimiz 10.nesne ziyaret sayısında gözlemlenen artışta; siyah kübik cisimciğin kompulsif sükroz içme ve ana üs tercih testinde kullanılan ana üsse benzerliğinden dolayı bir yönelimin olduğunu söyleyebiliriz. Toplam hareket sürelerindeki azalma ise endişenin göstergesidir (Sestakova ve ark., 2013).

Yükseltilmiş artı labirent testi (YALT) ve çeşitleri; 1985 yılında Pellow ve ark. (1985) tarafından tanımlanan keşifsel bir modeldir. Duygusal aktiviteyi test ederek ilaçların davranışsal, fizyolojik ve farmakolojik etkilerini araştırmak için kullanılır (Li ve ark., 2002). Kemirgenler kendilerine yabancı olan bir ortamda temkinli davranır ve kapalı kolları tercih eder. Ancak, sadece kaygı düzeyi düşük kemirgenlerde açık kollardaki aktivitede artış görülmüştür. Bu bağlamda, aparatın merkezi kısmı hayvanın hangi kolu tercih edeceğine karar verdiği bölgedir (Casarrubea ve ark., 2016). Ek olarak, anksiyolitik bileşikler açık kollara giriş yüzdesini ve/veya açık kollarda geçirilen süreyi artırır. Bu etkiler, toplam kol giriş sayısında bir değişiklik olmadan gözlemlenir (Andreatini ve ark., 1999).

Çalışmada açık kolda ve kapalı kolda geçen süreler başta olmak üzere merkez sahada geçen süre, hareketsizlik, şahlanma ve açık-kapalı kola geçiş sayısındaki farklılıklar belirgindir. Özellikle QNP grubunda gözlemlenen kapalı kolda geçen süre ve kapalı kola geçiş sayısındaki artış, anksiyetenin varlığını ve tedavi grubunda gözlemlenen düşüş ise valproik asidin terapötik etkinliği yansıtmaktadır. YALT'ın bir koşulsuz spontan davranışsal mücadele testi olması

modelimiz ve tedavi ajanımızı değerlendirmemiz için önemlidir (Kumar ve ark., 2013).

Obsesyonların tespiti sözlü veya yazılı iletişime bağlı olduğundan OKB modellenirken ölçülemez. Aksine kompulsiyonlar davranışsal belirtilerdir ve bu nedenle ölçülebilirler. OKB araştırmalarında modellerin durumunu, karşılaştırmasını ve gelişimi sürekli tartışılmaktadır. Bunlardan biri olan mermer gmmme davranışı testi üzerine çok sayıda inceleme mevcuttur. Ancak hiçbir çalışmada mermer gmmme davranışı tartışmanın merkezi testi olarak kullanılmamıştır. Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) için klinik öncesi araştırmalarda tarihsel olarak kullanılan davranış modellerinden biri misket gmmme davranışı (İng:Marble Burying Test) testidir. Bu test, kemirgenlerin tre özgü davranışlarına (rn. kazma veya toplama) dayanan hızlı bir tedavi, gözlem ve yorumlama rejimi ile bir paradigmanın örnek teşkil eden bir temsilini oluşturur (Dixit ve ark., 2020). Kemirgenlerde bilye gmmmeye yönelik tekrarlayan davranışlar doğal ve kendiliğindendir ancak bunların sıklığı ve yoğunluğu önemlidir. Kompulsif benzeri davranışın ve kaygı benzeri tepkilerin temsil edildiği gmmme sayısındaki artış, testin tipik parametresidir (Angoa-Prez ve ark., 2013).

Çalışmada belirgin şekilde QNP grubunda gömülen bilye sayısı başta olmak üzere gmmme derinliği ve çevrede gezinmede artış ayakta koklamada ise azalma olduğu gözlemlenmiştir. Gömülen bilye sayısı ve gmmme derinliğindeki sıklık ve yoğunluk bakımından artış BALB/c farelerde OKB’de görülen kompulsif davranıştaki artış kriterini karşılamaktadır. Çevresel gezinmedeki artış ve vertical yönlü davranışlar anksiyetenin göstergesi olarak kabul edilir (şahin ve ark., 2019; Lamprea ve ark., 2008; Ennaceur, 2014).

Yeni nesne tanıma testi (YNTT) olarak da bilinen nesne tanıma testi, farelerde öğrenmenin ve hafızanın farklı aşamalarını test etmek için nispeten hızlı ve etkili bir araçtır. İlk olarak 1988 yılında Ennaceur ve Delacour tarafından tanımlanmış ve öncelikle sıçanlarda kullanılmıştır; daha sonra farelerde kullanılmak üzere başarıyla uyarlanmıştır (Ennaceur ve Meliani, 1992; van Goethem ve ark., 2012). Test bunun yanı sıra bazı çalışmalarda kaygıyı değerlendirmek içinde kullanılmıştır (Lueptow, 2017). Eğitim basitçe iki özdeş nesnenin görsel olarak keşfedilmesini içerirken, test oturumu daha önce keşfedilen nesnelerden birinin yeni bir nesneyle değiştirilmesini içerir. Kemirgenlerin yenilik konusunda doğuştan bir tercihi olduğundan, tanıdık nesneyi hatırlayan bir kemirgen, yeni nesneyi keşfetmek için daha fazla zaman harcayacaktır (Antunes ve Biala, 2012). Hayvan nesneye sık aralıklarla yaklaştığında ve/veya yeni bir nesneyle daha fazla vakit geçirdiğinde bu davranış yenilik arayışı olarak kabul edilirken; yeni nesneden kaçınma endişe davranışı olarak görülmektedir (Ennaceur ve ark., 2005; Ennaceur ve ark., 2009).

Yaptığımız çalışmada Oturum 1 ve Oturum 2’de QNP ve QNP+VPA gruplarında tüm keşif sürelerinde anlamlı azalma ve gruplararası farklılık görülmüştür. Kayda değer şekilde test günü gözlemlenen toplam keşif süresi ve nesneler arası ayırabilme endeksindeki azalış, endişe ve kaygı davranışındaki artışı ve hafıza anormalliklerini göstermektedir (Villar ve ark., 2017). QNP grubuna kıyasla, tedavi grubunda; toplam keşif süresi boyunca yeni nesneyle etkileşime girme eğiliminin değişmemesi terapötik etkinin olmadığını kanıtlayabilecek nitelikte olmakla beraber, diğer tüm gruplara göre ayırabilme endeksindeki düşme ise VPA’dan etkilenen hipokampustaki nöronların anormal deşarj mekanizması ve

sinapslar arasındaki uyarıcı sinyal iletiminin inhibisyonuyla açıklanabilir. Aynı durum VPA grubumuzda da gözlenmiştir. Çünkü YNTT’de hipokampus, nesne tanıma hafızası için önemlidir ve nesnenin deneyimiyle ilgili bilgileri kodlayarak nesne ezberlemeyle ilgilenir (Wu ve ark., 2016; Hammond ve ark., 2004). Hipokampal inaktivasyon veya bu yapıdaki oluşturulan lezyonlar hafıza bozukluğu ve performansta düşüklüğe neden olurlar (Broadbent ve ark., 2009; Antunes ve Biala, 2012).

Son olarak uyguladığımız sükroz tercih testi; anhedonia'yı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan testlerden biridir. Sükroz anhedonia'yı değerlendirmek için birincil pekiştirici uyarılardan biri olup, depresif durumda sükroz çözelti tüketim tercihi azalmaktadır. Yine aynı şekilde anhedonia'nın yalnızca depresyona özgü bir semptom olmadığı, diğer birçok ruhsal bozukluk içinde olağan derecede belirgin olduğu bilinmektedir (Markov ve ark., 2022). Ayrıca kemirgenlerde ve insanlarda her ne kadar değerlendirme farklılıkları olsada hazzal reaktivite yönünden semptom analogu olması testin avantajlarından biridir (Chapman ve ark., 1976; Scheggi ve ark., 2018; Fawcett ve ark., 1983)

Çalışmada; 3 defa uyguladığımız sükroz içme testinde gruplar arası anlamlı farklılık olmakla beraber, QNP grubunda beklediğimiz kayda değer şekilde sükroz tüketim miktarında ki azalışın gözlemlenmesi psikiyatrik bozuklukların komorbid olarak davrandığını ve kaygı benzeri depresif ruh halinin hazz alamamaya neden olduğunu birkez daha göstermektedir (Belovicova ve ark., 2017). Kompulsif sükroz içme ve ana üs tercih testi ile diğer uyguladığımız tüm davranış testleri; modelimizi ve terapötik açıdan ajanımızın tedavi etkisini göstermekle beraber, görünüş ve tahmin geçerliliğini sağlamaktadır.

Selektif D2 reseptörü agonisti QNP'nin kronik olarak uygulanmasının etkilerini, 13.günden itibaren tedavi grubundaki değişimler başta olmak üzere, her bir ayrı parametrenin ilk 60 dk ve son 60 dk olacak şekilde günlük ve 3 haftalık süreç boyunca zamana bağlı olarak değerlendirdiğimizde; daha kısa sürede modelleme ve daha uzun semptom özelliklerine sahip Yu-chong ve ark. (2022) yapmış olduğu çalışmada C57BJ6 fareler (8-10 haftalık) kullanmıştır. Bu farelerde günlük 2 saatlik su ve sükröz içme miktarlarında fark tespit edilmezken sükröz şişesine yönelimlerinde veya gidip gelmelerinde artış olduğu gözlenmiştir. Sun ve ark. (2019) yine C57BL6J fareleri kullanarak 30 günlük bir sürede fare QNP OKB modeli oluşturmuşlardır. 30 günlük süre boyunca sükröz veya su tüketiminde değişim olmadığını gözlemlemişlerdir. QNP'nin AAT'de merkezde geçirilen süreyi azalttığını ama katedilen toplam mesafenin değişmediğini belirlemişlerdir. Sun ve ark. (2019) verileri bizimde 19 günlük su ve sükröz tercihlerinde fark tespit etmememiz verisiyle tutarlıdır. Mevcut çalışmamızda açık alan testinde de benzer şekilde toplam hareket süresinin azaldığı gözlenmiştir.

C57BJ6 farelerde (8-10 haftalık) [RU24969, 8-hidroksi-DPAT hidrobromür (8-OH-DPAT) ve 1-(3-klorofenil) piperazin hidroklorür-%99 (MCP)] farmakolojik reaktifleri kullanılarak OKB modelleri oluşturulan üç OKB fare modelinin davranışsal fenotiplerini sistematik olarak incelenmiştir. RU24969 ile akut tedavi, tuzlu suyla tedavi edilen farelerde kıyasla hem daireler çizme ataklarını ve süresini artırdığı, ancak mermer gömme testinde ve tımarlama testlerinde artış görülmemiştir. Bunun yerine, gömülü bilyelerin ve bakım nöbetlerinin sayısı azalmıştır. Ru24969 ile tedavi edilen farelerin, OKB semptomları ile ilişkili olarak tekrarlayan daire çizme davranışı, hafıza

bozuklukları ve kaygı gösterdiği belirlenmiştir. YNTT ayırım indeksi RU24969 grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuş olup sonuçlar RU24969 uygulamasının tanıma hafızasında bozulmaya yol açtığını göstermektedir. Aynı çalışmada MCPP ile tedavi edilen fareler sıçanlara benzer şekilde, artmış kendini temizleme sergilemiştir. Hem temizleme dönemleri hem de süresi artmıştır. Bu da MCPP'nin farelerde aşırı temizlemeyi indükleyebileceğini düşündürmektedir. Ancak, MCPP ile tedavi edilen fareler, diğer davranışsal testlerde tuzlu su ile tedavi edilen farelerden bir fark göstermemiştir. Sıçanlarda OKB benzeri davranışı indüklemek için yaygın olarak kullanılan bir reaktif olan 8-OH-DPAT ile tedavi edilen farelerde aşırı bakım ve hafıza bozukluğu görülmüş ancak kaygı görülmemiştir. 8-OH-DPAT, farelerde spreyle indüklenen bakım süresinin önemli ölçüde arttırmış, ancak nöbet sayısında değişikliğe yol açmamıştır. Şaşırtıcı bir şekilde, kendi kendine bakım testinde, 8-OH-DPAT ile tedavi edilen fareler aşırı bakım sergilememiştir. Aslında, kendi kendine bakım ve spreyle yapılan bakım çok farklı bakım biçimlerini temsil eder; bir formdaki anormalliklere diğerindeki eksikliklerin mutlaka eşlik etmesi gerekmemektedir. Daire çizmede de anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir (Chen ve ark., 2021) . İlginç bir şekilde QNP BALB/c fare OKB modelimizde kaygı, endişe, kompulsif kontrol gibi davranışlar artmasına rağmen kendini temizleme ve dönme gibi davranışlarda değişim gözlenmemiştir. Bu veri farklı fare ırklarında QNP'nin farklı davranışlara neden olabileceğinin kanıtlarını sunmaktadır.

OKB kesin nedensel faktörleri bilinmemekle beraber on yıllardır süren araştırmalar, beyindeki kortiko-striatal-talamo-kortikal (CSTC) devrenin, obsesyonların gelişimi ile yakından ilişkili kritik bir yol olduğu üzerinde

yoğunlaşmıştır. Ve geleneksel nörobiyolojik modele görede OKB, CSTC'nin anormal bir aktivitesi ile karakterize edilir. Çünkü CSTC, önemli uyaranlara yanıt olarak ödüle dayalı öğrenme, karar verme ve hedefe yönelik davranış gibi çeşitli bilişsel ve duygusal süreçlere dahil olur. Ancak hepsinden önemlisi, prosedür ve alışkanlık öğrenme, uygun eylem seçimi ve yürütülmesi, eylem engelleme ve dürtüselliğin kontrolü gibi motor işlevlerde rol oynadığı bilinmektedir (Saxena ve Rauch, 2000; Graybiel ve Rauch, 2000; Fitzgerald ve ark., 2011; Calzà ve ark., 2019).

Bu nedenle çalışmamızda obsesif-kompulsif bozukluğun nörobiyolojisinde; moleküler patofizyoloji ve terapötik etkileri değerlendirmek için CSTC'de ki üç temel farklı beyin dokusunda gen ekspresyon düzeylerini inceledik. İlk olarak korteks dokusuna baktığımızda; TRPC 3'ün tüm gruplarda kontrole kıyasla anlamlı artış gösterdiği dikkat çekmektedir. Daha önceden yapılan çalışmalarda TRPC3'ün fare orta beyin dopaminerjik (DA) nöronlarındaki ateşleme frekansının temeli olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada TRPC3 kanallarının pirazol bazlı inhibitör Pyr10 ile inhibisyonu, hem orta beyin dilimlerindeki DA nöronlarında hem de ayrılmış DA nöronlarında spontan ateşleme aktivitesini tamamen ortadan kaldırdığı belirlenmiştir (Um ve ark., 2021).

TRPC3 kanalları, nöronlar içindeki kalsiyum sinyallemede rol oynar. Dopamin kalsiyum seviyelerini modüle edebilir ve hücre içi kalsiyumdaki değişiklikler de dopamin sinyalini etkileyebilir. Bu çift yönlü etkileşim nöronal uyarılabilirliği ve sinaptik plastisiteyi etkileyebilmektedir (Sukumaran ve ark., 2017; Mallet ve ark., 2019). Dopamin reseptörleri, özellikle D1 ve D2 reseptörleri, TRPC3 kanallarının aktivitesini etkileyebilir. Örneğin, D1 reseptörlerinin

aktivasyonunun, siklik AMP (cAMP) ve protein kinaz A'yı (PKA) içeren hücre içi sinyalleşme basamakları yoluyla TRPC3 aktivitesini modüle ettiği gösterilmiştir (Undieh, 2010).

Bu bağlamda çalışmamızda QNP ve QNP+VPA grubunda gözlemlenen TRPC3 gen ekspresyon seviyesindeki artış bir D2 agonisti QNP'nin uygulanmasıyla beraber tutarlıdır.

Ayrıca yine TRPC3-DA çift yönlü etkileşimde, davranışsal ve klinik etkilere dayalı çalışmalara bakıldığında özellikle motor kontrolde hem TRPC3 kanalının hem de dopaminin yer aldığı bunların etkileşimlerinin hareket bozukluklarının anlaşılması açısından da önemli olduğu belirtilmiştir. TRPC3 fonksiyonundaki değişiklikler, Parkinson hastalığı gibi durumlarda rol oynayan dopaminerjik sinyal yollarını potansiyel olarak etkilemektedir (Duitama ve ark., 2020).

VPA'nın mekanizmalarından biri, nöronlar içindeki kalsiyum sinyalleşmesinin modülasyonunu içerir. TRPC3 kanalları kalsiyum akışının kritik düzenleyicileri olduğundan, VPA bu kanalların aktivitesini etkileyebilir. VPA, hücre içi kalsiyum seviyelerini stabilize ederek TRPC3 kanal fonksiyonunu potansiyel olarak etkileyebilir (kalsiyum sinyal modülasyonu) (Cole ve Becker, 2023). VPA, TRPC3 kanalları üzerindeki etkileri yoluyla aracılık edilebilecek nöroprotektif özelliklere sahiptir. Epilepsi gibi aşırı nöronal aktivite koşullarında VPA, TRPC3 aktivitesinin modülasyonu yoluyla kalsiyum homeostazisinin stabilize edilmesine yardımcı olabilir (Romoli ve ark., 2019; Olsen ve ark., 2007; Zhou ve Roper, 2014).

Tüm bunlara bakıldığında özellikle hayvan epilepsi modellerinde yapılan çalışmalar, VPA'nın TRPC3 kanal aktivitesini modüle edebildiğini öne sürmüştür. VPA tedavisinin, antiepileptik etkilerine katkıda bulunabilecek TRPC3 ekspresyonu ve işlevindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda VPA grubunda beklenen artış literatürle benzerdir. Fakat tedavi grubunda VPA'nın indüklenmesinde herhangi bir anlamlı azalış/artış gözlenmemiştir. Bu yönlü değerlendirdiğimizde ise VPA'nın TRPC3 üzerinden herhangi bir terapötik açıdan katkıda bulunmadığını düşünüyoruz.

TRPC6 kanalları, kalsiyum ve sodyum iyonlarının hücrelere akışını sağlayan seçici olmayan katyon kanallarıdır. Vasküler tonusun düzenlenmesi, böbrek fonksiyonu ve nöronal sinyalleme dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli roller oynarlar. TRPC6 kanalları beyin de dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilir ve burada nöronal uyarılabilirliğin ve sinaptik plastisitenin modüle edilmesinde rol oynarlar (Wang ve ark., 2020; Wu ve ark., 2010).

QNP, D2/D3 reseptörlerine bağlanır ve onları aktive eder. D2 reseptörleri, öncelikle adenil siklazı inhibe eden, cAMP seviyelerini azaltan ve ardından PKA aktivitesini azaltan G proteinine bağlı reseptörlerdir. Bu reseptörlerin QNP tarafından aktivasyonu, kalsiyum ve IP3 (inositol trifosfat) içerenler de dahil olmak üzere diğer hücre içi sinyal yollarını da etkileyebilmektedir. D2 reseptör aktivasyonu, hücre içi kalsiyum seviyelerinde değişikliklere yol açarak potansiyel olarak TRPC6 aktivitesini modüle edebilir (Lee, 1996; Zernov ve ark., 2023; Sullivan ve ark., 1998). VPA'nın ise HDAC'leri inhibisyonuyla, kalsiyum sinyallemede ve TRPC6 fonksiyonunda yer alan genlerin ekspresyonunda

değişikliklere yol açabilir. Bu epigenetik modülasyon TRPC6 kanallarının genel aktivitesini etkileyebilmektedir (Göttlicher ve ark., 2001).

Fakat bunlara karşın çalışmamızda VPA ve QNP grubunda TRPC6 gen ekspresyon seviyesinde bir artış gözlemlemekle beraber sadece QNP+VPA grubunda artış gözlenmiştir. QNP+VPA grubunda; QNP dopaminerjik yolları etkileyerek, nöroprotektif etkileri artırmak için VPA ile sinerjistik olarak çalışabilir. Buda TRPC6 aktivitesinin ve ekspresyonunun modülasyonunu içerebilir ve nöroproteksiyona çok yönlü bir yaklaşım sağlayabileceğini yani VPA'nın iyon kanalları ve kalsiyum sinyalleme modülasyonu, QNP'nin dopaminerjik etkileriyle birleştiğinde TRPC6 fonksiyonu üzerinde tamamlayıcı etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu yönden TRPC6'nın VPA ve QNP gibi dopaminerjik ajanlarla hedeflenmesi, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi durumlar için yeni terapötik stratejiler sunabilir ve yine VPA ve QNP'nin kombine kullanımı, kalsiyum sinyali ve dopamin reseptörleri üzerindeki tamamlayıcı etkileri yoluyla şizofreni veya bipolar bozukluk gibi dopaminerjik düzensizliği içeren bozukluklara fayda sağlayabilir.

Kanonik geçici reseptör potansiyeli tip 3 (TRPC3) kanalı, hem uyarılabilir hem de uyarılamaz hücrelerde eksprese edilen, seçici olmayan, voltajdan bağımsız bir katyon kanalıdır (Lichtenegger ve ark., 2014). Beyinde yüksek düzeyde eksprese edilir ve aynı zamanda endokrin dokularda ve düz kas hücrelerinde de bulunur. Özellikle nöronal büyüme, depolarizasyon dahil olmak üzere çok sayıda nörofizyolojik süreçte yer alır (Zhou ve ark., 2008). Chung ve ark. (2006) sıçan hipokampusunda TRPC kanallarının dağılımı üzerine yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada beyincik ve beyin sapında daha fazla olmakla

beraber bölgeye özgü farklılıklar gözlemlemişlerdir. Çalışmaların özellikle piramidal hücre gövdesi ve dentat girusun granül hücre gövdesinde immünreaktivite gözlenildiğini belirtmişlerdir (Chung ve ark., 2006). Yine bir diğer çalışmada ise: TRPC3, Purkinje hücrelerinde en çok ifade edilen TRPC alt birimi olduğu ve burada mGluR1 uyarımına müteakip Rho/Fosfolipaz D (PLD) yolu üzerinden aktive edildiği ancak PLC yolu üzerinden aktive edilmediği belirtilmiştir (Glitsch, 2010).

Mevcut çalışmada TRPC3 ve TRPC6 protein ifadeleri açısından beynin striatum dokusunda herhangi bir değişim olmadığı, hipokampus bölgesinde ise QNP+VPA grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde TRPC3’de artış olduğunu tespit ettik. QRT-PCR bulgularımızda immünohistokimyasal bulgularımızla büyük oranda eşleşmekte olup kontrol ve VPA grubuna QNP+VPA grubunda TRPC3 ifadesinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu mRNA düzeyindeki azalmanın proteine yansımadağı görülmektedir. QNP+VPA grubunda TRPC3 artışının nedenleri birkaç şekilde açıklanabilir. Bunlardan en muhtemel açıklama şudur. Li ve ark. (1999) yapmış olduğu çalışmada; çeşitli nöron türlerinde TRPC3’ün, BDNF tarafından aktive edildiği ve muhtemelen BDNF reseptörü tropomiyosin ile ilişkili kinaz B (TrkB) ile etkileşime girdiğini belirtmişlerdir. Diğer bir araştırma olan Jia ve ark. çalışmasında da TRPC3 ve TRPC6’nın, mitojen ilişkili protein kinaz (MAPK), CaMK/cAMP-yanıt-elemanı bağlayıcı protein (CREB)-bağımlı yolak aracılığıyla serebellar granül nöronlarında BDNF ile indüklenen nöronal korumada önemli bir rol oynadığı da gösterilmiştir (Jia ve ark., 2007).

Mevcut çalışmada BDNF'nin QNP maruziyeti sonucu artmış olması ve GDNF'nin ise özellikle VPA+QNP grubunda artmış olması özellikle striatum bölgesinde TRPC ifadesindeki artışın hem BDNF hemde GDNF artış kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.

Akut GDNF uygulamasının , nöronlarda $[Ca^{2+}]$ i'yi yükseltebileceği ve nörotransmitterler tarafından indüklenen Ca^{2+} i'yi modüle edebileceği ifade edilmektedir. Kronik GDNF'nin ise, ERK1/2, PI3K/Akt, NF κ B ve RhoA dahil sinyalleşme basamaklarını aktive ederek nöronal hayatta kalmayı ve büyümeyi teşvik edebileceği ifade edilmiştir. GDNF'nin ayrıca mitokondriyal sayıları eski haline getirdiği ve apoptozu önlediği de gösterilmiştir (Bhallamudi ve ark., 2021). Bhallamudi ve ark. hava yolu düz kas (ASM) hücrelerine tek başına akut GDNF'nin $[Ca^{2+}]$ i yanıtlarını indüklediği ve GDNF/GFRa1'in, ASM hücrelerinde $[Ca^{2+}]$ i'yi etkilediğini saptamışlardır. Ancak hem nöronlarda hemde ASM hücrelerinde bu artışa aracılık eden iyon kanalları tanımlanmamıştır. BDNF ile yapılan önceki çalışmalara dayanarak, en azından kronik maruz kalma durumunda, GDNF'nin akış yollarının ekspresyonunu veya duyarlılığını artırabileceğini, akut maruz kalmanın ise hipokampal hücre içi Ca^{2+} salınımını teşvik edebileceğini tahmin ediyoruz. Beynin hipokampus bölgesinde TRPC3 artışının altında yatan en önemli mekanizmanın VPA bağımlı BDNF ve GDNF olabileceği düşünülmektedir.

TRPC6, klasik TRPC alt ailesinin geçici bir reseptör potansiyel kanalıdır. TRPC6, sıçan hipokampusundeki uyarıcı postsinapslarda lokalizedir ve CaMKIV/CREB'e bağlı bir yolak aracılığıyla bunların oluşumunu destekler. TRPC6'nın aşırı ekspresyonu, hipokampal nöronlardaki diken sayısını artırır ve Morris su labirenti testinde uzamsal öğrenmeyi ve hafızayı geliştirir, bu da TRPC6

için sinaptik ve davranışsal plastisitede işlevsel bir rol olduğunu gösterir (Tai ve ark., 2008; Zhou ve ark., 2008)

Yakın zamanda yapılan bir çalışma da Hiperforinin, diğer TRPC kanallarını etkilemeden TRPC6'yı aktive ettiği ve bunun antidepresan aktiviteye yol açtığı gösterilmiştir (Leuner ve ark., 2007). Leuner ve ark. (2010) bir diğer çalışmada ise hiperforinin sentetik analogları, 2,4-diasilfloroglüsinooller, yakından ilişkili TRPC3 ve TRPC7'yi etkilemeden TRPC6'yı aktive ettiğini ve PC12 hücrelerinde nörit büyümesini indüklediği göstermişlerdir. Tüm bu bulgular TRPC6'nın nöronal hücrelerde hiperforin tarafından tetiklenen nörotrofik etkilere neden olduğunu göstermektedir.

Birçok araştırmacı TRPC6'nın immün olarak proksimal dendritlerde ve akson tepeciklerinde lokalize olduğu ve beyinden türetilmiş nörotrofik faktör (BDNF) aracılı büyüme konisi ayarlanması, nöron sağkalımı ve omurga oluşumunda rol oynadığını bildirmiştir (Jia ve ark., 2007; Li ve ark., 2005; Giampà ve ark., 2007)

İmmünohistokimyasal olarak çalışmamızda TRPC6'nın beyin striatum dokusunda, gruplararası anlamlı artış/azalış gözlemlenmeyip, buna karşın hipokampus bölgesinde ise QNP grubuna göre QNP+VPA grubuna göre sadece anlamlı artma olduğu gözlenmiştir. Yine aynı şekilde QNP ve/veya VPA'nın uygulanıp immünohistokimya incelendiği çalışma bulunmayıp bu doğrultuda çalışmamız ilktir. Çalışmamızda özellikle hipokampal bölgede TRPC 6'nın QNP grubunda azalışı uzamsal bellek, hafıza ile OKB arasında değerlendirdiğimizde kayda değerdir. VPA'nın terapotik etkilerinin bir kısmının altında özellikle

VPA'nın TRPC3 ifadesini artırmasının önemli bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir.

OKB'nin patofizyolojisinde 5-HT'nin rol oynadığını gösteren nörokimyasal çalışmalar olmasına rağmen, birçok çalışma OKB hastaları ile sağlıklı bireyler arasında 5-HT konsantrasyonlarında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Yine Insel ve ark. (1985) OKB hastaları ile normal bireyler arasında 5-HT miktarında anlamlı bir fark olduğunu tespit etmişlerdir (Insel ve ark. 1985). Buna ek olarak, takip çalışmalarında herhangi bir fark bulunmamıştır (McDougle ve ark., 1994).

Daha önce farelerde QNP OKB modelinde beyin 5HT düzeylerinin incelendiği çalışmalara rastlanmamıştır. Bu bağlamda bulgularımız ilk olma özelliğine sahiptir. Mevcut çalışmamız da da insanlardaki nörokimyasal bulguları destekleyecek şekilde gruplar arasında beyin 5-HT düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

OKB belirtileri bazal gangliyonlarla ilişkili bozukluklarda da gözlenmektedir; ancak bu durum dopaminerjik sistemin OKB'nin nedeni olduğunu düşündüren tek vaka olmasa da yüksek dozda uyarıcı verilmesini takiben belirtilerin ortaya çıkması ve sonrasında antidopaminerjik ilaçlarla OKB belirtilerinin düzeldiğinin gözlenmesi dopaminin patogeneizde rolü olduğu tezini güçlendirmektedir. Uyarıcılarla ilişkili vakalarda OKB davranışlarıyla ilişkili psikolojik gerilim gözlenmemektedir. Bu durum, tekrarlayan düşünce ve davranışların dopaminerjik aşırı aktivasyona bağlı olabileceği, ancak serotonin işlev bozukluğunun egodistonisite için daha önemli olduğu spekülasyonlarına yol açmıştır (Snider ve Swedo, 2004; Swedo ve ark., 1998).

Yine, pedal basan hayvan deneylerinde, SSRI'larla birlikte D1 reseptör antagonistlerinin uygulanması da kompulsiyonda bir azalmaya neden olmaktadır. Bu durum, kompulsif pedal basmanın D1 reseptör uyarımındaki fazik bir azalmaya bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bir başka hayvan deneyinde, çalışmamızda kronik olarak uyguladığımız D2/D3 reseptör agonisti QNP uygulamasının kontrol kompulsiyonlarına benzer davranışlara neden olduğu gözlenmiştir. QNP uygulaması durdurulduğunda sıçanlar normal davranışlarına geri dönmektedir. Bu hayvanların postmortem beyin incelemesinde sağ prefrontal korteks ve nükleus akkumbenste dopaminerjik histo-doku kitlesinin arttığı gözlenmiştir. Tüm bu çalışmalar dopaminin, özellikle de D1 ve D2 reseptörlerinin OKB'den sorumlu olduğunu göstermektedir (Westenber ve ark., 2007).

Psikotropik ilaç kullanmayan hastalarda bazal dopamin ve metaboliti homovanilik asit (HVA) miktarları, OKB'de dopaminin rolünün bir başka göstergesidir. Swedo ve ark. (1992) BOS HVA düzeyi ile bir antidepresan olan klomipramin tedavisi arasında bir ilişki bulamazken, Hollander ve ark. (1992) fenfluramin tedavisinden sonra BOS HVA düzeylerinin düştüğünü bildirmiştir.

Tüm bunlara bakıldığında OKB'de DA yoğunluğunu araştıran çalışmalarda tutarlı bir sonuca ulaşılmamakla beraber daha önce farelerde QNP ile indüklenen OKB modelinde total beyin DA düzeylerinin incelendiği çalışmalara rastlanmamıştır. Çalışmamızda gruplar arası farklılık olmakla beraber K grubuna kıyasla QNP grubunda anlamlı bir artış görülmüştür. Bu artışın VPA tedavisi ile normalize olduğu belirlenmiştir.

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), karmaşık genetik kalıtıma sahip kronik bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Bulgular beyin kaynaklı nörotrofik faktörün

(BDNF) OKB'de bir rol oynadığını düşündürmektedir. Birçok araştırmada OKB'de BDNF'nin potansiyel bir rolünü öne sürmüştür. Özellikle Hall ve ark.'nın (2003) yapmış olduğu çalışmada, Val66Met varyasyonu da dahil olmak üzere BDNF gen dizisi varyantları ile OKB arasında güçlü bir ilişki olduğunun gösterilmesi bu bağlamda önemlidir. Suliman ve ark.'nın (2013) yapmış olduğu meta-analize baktığımızda ise BDNF ile anksiyete bozuklukları arasında pozitif bir korelasyonun olduğu gözlenmekle beraber birçok çalışmada OKB hastalarındaki etkilerden dolayı, anksiyete bozukluğu olan hastalarda periferik BDNF seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Yine ayrı bir çalışmada BDNF aşırı ekspresyonu, artan spinojenezle birlikte açık alanda ve yükseltilmiş artı labirentte anksiyete benzeri davranışta azalma etkisine sahip olduğu görülmüştür (Govindarajan ve ark., 2006). Kayda değer bir diğer çalışmada ise sıçanlarda, bir BDNF antisens oligodeoksinükleotidinin (BDNF gen ekspresyonunu azaltan), bazolateral amigdalaya değil, merkezi ve medial amigdalaya aşılandığında anksiyete benzeri davranışları tetiklediğini ve bu etkilerin BDNF ortak infüzyonu ile kurtarıldığını bulmuşlardır (Pandey ve ark., 2006).

Daha önce farelerde QNP ile indüklenen OKB modelinde total beyin BDNF miktarlarının incelendiği çalışmalara rastlanmamıştır. Çalışmamızda gruplar arası farklılık olmakla beraber K grubuna kıyasla QNP ve QNP+VPA gruunda anlamlı artış gözlenmiştir. Ayrıca OKB'de BDNF'nin olası patofizyolojik rolünü araştıran araştırmalar eksik olmakla beraber özellikle klinikte bir biyobelirteç olarak tanımlanması ile daha fazla bulguya ihtiyaç vardır.

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) hastalarında özellikle tedavinin farklı basamaklarında ki nörotrofin (NF) düzeylerini ve bunların OKB klinik

özellikleriyle olan ilişkisinin değerlendirildiği birçok çalışma son yıllarda yapılmakla beraber glial kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) bağlamında az sayıda çalışma bulunmaktadır. Fontenelle ve ark. kesitsel bir OKB nörotrofik faktör çalışmasında plazma GDNF düzeyleri ile yıkama davranışı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulmuşlardır (Fontenelle ve ark., 2012).

Yine obsesif-kompulsif bozukluk (%45-60'a kadar OKB) la yüksek bir komorbitesi olan Tourette sendromu üzerine yapılan bir aile çalışmasında ise GDNF'de sık görülen bir genetik varyantın Tourette sendromu ile ilişkisi saptanmıştır (Huertas-Fernández ve ark., 2015).

Son olarak yine daha evvel farelerde QNP ile indüklenen OKB modelinde total beyin GDNF miktarlarının incelendiği çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmamızda gruplar arası farklılık olmakla beraber K, VPA ve QNP gruplarına kıyasla QNP+VPA grubunda anlamlı artış gözlenmiştir. Bu bağlamda gruplar analiz edildiğinde hem QNP'nin hemde VPA'nın GDNF'yi hafif yükseltme eğiliminde olduğu ikisinin kombinasyonunun ise anlamlı düzeyde GDNF artışını tetiklediği görülmektedir. VPA'nın iyileştirici etkileri nörotransmitter ağ ile beraber değerlendirildiğinde dopamin azalması ve özellikle GDNF artışı ile iyileşme sağladığı veya tedavide rol oynadığı söylenebilir.

PPAR'ın üç izoformunun ($-\alpha$, $-\beta$ ve $-\gamma$) sadece inflamatuvar süreçlerde değil, aynı zamanda lipid biyosentezi, glikoz metabolizması, hücrel çoğalma ve farklılaşmada da önemli düzenleyici rollere sahip olduğu bilinmektedir. Peroksizom proliferatörüyle aktive edilen reseptör beta (PPAR β/δ), lipid metabolizmasını, inflamasyonu ve hücrel farklılaşmayı düzenlemede rol oynayan nükleer bir reseptördür (Palomer ve ark., 2018).

VPA'nın, kısmen PPAR β/δ sinyal yollarının aracılık ettiği mikrogial aktivasyonu modüle ettiği gösterilmiştir (Chen ve ark., 2007; Felisbino ve ark., 2021; Magadum ve Engel, 2018). Mevcut alışmamızda kortekte sadece VPA uygulamasının PPAR β/δ ifadesini azalttığı, QNP veya VPA uygulamasının striatumda PPAR β/δ ifadesini değiştirmediği, hipokampusta ise VPA uygulamasının PPAR β/δ ifadesini azalttığı görülmüştür. Bir alt yolağında yer alan NFATC1 ifadesi ise değerlendirildiğinde genel olarak kontrole göre NFATC1 ifadesinin azaldığı gözlenmiştir. NFAT (Aktifleştirilmiş T Hücrelerinin Nükleer Faktörü), bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan ve ayrıca sinir sisteminde önemli işlevlere sahip olan bir transkripsiyon faktörleri ailesidir. Bu ailenin spesifik bir yesi olan NFATc1'in büyüme, farklılaşma ve sinaptik plastisite dahil olmak üzere şitli hücresel süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir (Reppert ve ark. 2015; Freeman ve ark., 2011). Ayrıca NFATc1, bir kalsiyum sinyal yolu ile aktive edilir. Artan hücre içi kalsiyum, NFAT C1'i fosforile eden fosfataz kalsinrini aktive ederek çekirdeğe translokasyonuna yol açar (Pan ve ark., 2021). Yapılan alışmalarda VPA'nın, kalsiyum kanallarını ve hücre içi kalsiyum seviyelerini etkileyerek NFAT C1'in aktivasyon durumunu etkileyebileceği gösterilmiştir (Murray ve ark., 2014).

Zaman kısıtlı diyet (Time Rescricted Diet; TRD)'in arttırdığı Bmi1 düzeyleri, aşağı akış hedefleri Nfatc1, Stra6 ve Tlr2'nin baskılanması ve Npy'nin aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (Whittaker ve ark.,2023).

Ayrıca QNP'nin de NFAT C1 zerindeki etkileri muhtemelen dolaylıdır ve dopaminerjik sinyallemedeki değişikliklere aracılık eder. Dopamin agonist kaynaklı sinyal, hücre içi kalsiyum seviyelerini ve NFAT C1 aktivasyonunu

etkileyebilecek diğerk ikinci haberci sistemlerini etkileyebilir (Minami ve ark., 2017; Feng ve ark., 2021). Hanami ve ark. (2013) yapmış olduğu bir çalışmada ise QNP'nin insan osteoklast öncü hücrelerde NFAT C1 ekspresyonunu baskılandığını belirtmişlerdir. Korteks, striatum ve hipokampus dokularında hem QNP'nin hemde VPA'nın NFAT C1'in gen ekspresyon seviyeleri tüm gruplarda kontrole göre baskıladığı gösterilmiştir. Ve bu etkileşimin kesin mekanizmalarıda halen bilinmemektedir.

Netrin-1, DCC de dahil olmak üzere çeşitli reseptörlerle çekici veya itici bir şekilde etkileşime giren, memeli laminin ile ilişkili bir moleküldür. Netrin-1'in bu etkileri, *Drosophila*, *C. elegans* ve kemirgenler dahil olmak üzere çeşitli türlerde gösterilen evrimsel olarak korunmuş bir süreç olan aksonal yol bulmada iyi belgelenmiş bir rol oynar. Aksonlar ara veya nihai hedeflerine ulaştığında Netrin-1, hedef tanıma, akson dallanması, sinaptogenez ve sinaptik plastisite dahil olmak üzere bağlantıyla ilgili süreçlere katılır. DCC reseptörleri immünoglobulin süper ailesinin bir parçasıdır, DCC sinir sisteminin tamamında yaşam süresi boyunca ifade edilmeye devam eder. DCC ve Netrin-1 hem kemirgenlerde hem de insanlarda SN, VTA, striatum, hipokampus ve serebral korteks dahil olmak üzere dopamin hücre gövdelerinde ve terminal bölgelerinde yüksek oranda eksprese edilir (Vosberg ve ark., 2020).

Netrin1 hücrenin hayatta kalması, büyümesi ve sinaptik plastisitesinde rol oynayan PI3K/Akt/mTOR yolunu aktive edebilmektedir. QNP'den etkilenen dopaminerjik sinyalizasyon, sinaptik iletimi ve plastisiteyi modüle edebilir ve bu da nöronların netrin-1 gibi rehberlik ipuçlarına duyarlılığını ve ifade düzeyini arttırabilmektedir (Madadi ve ark., 2019; Belkacemi ve ark., 2021).

Çalışmada kontrole kıyasla tüm gruplarda incelenen beyin bölgeleri koreteks, hipokampus ve striatumda Netrin-1/DCC sinyalizasyonun baskılandığı veya değişmediği gözlenmiştir. Netrin-1 sinyalleme, hücrenin hayatta kalması, büyümesi ve göçü gibi süreçleri düzenleyen PI3K/Akt yolu ve MAPK/ERK yolu dahil olmak üzere hücre içi sinyalleşme basamaklarının aktivasyonunu içerir. VPA'nın, gen ekspresyonundaki değişiklikler yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak bu sinyal yolları üzerindeki etkileri, netrin-1 reseptörlerinin aracılık ettiği aşağı veya yukarı yönlü sinyal olaylarını farklı şiddetlerde etkileyebilir (An ve ark., 2016; Wu ve ark., 2021).

Dopamin D2 reseptörleri, ağırlıklı olarak merkezi sinir sisteminde, özellikle de motor kontrol, ödül ve bilişle ilgili bölgelerde bulunan bir tür G proteinine bağlı reseptördür (GPCR). Bir ligand (dopamin veya sentetik bir agonist gibi) D2 reseptörüne bağlandığında reseptörü aktive eder. Aktivasyon sonrası D2 reseptörleri G proteinleriyle, özellikle de G proteinlerinin Gi/o sınıfıyla birleşerek aşağı yönlü etkilere yol açabilmektedir. Buda adenil siklazın inhibisyonuna yol açarak ATP'den siklik AMP (cAMP) üretimini azaltır. Daha düşük cAMP seviyeleri, protein kinaz A'nın (PKA) aktivasyonunun azalmasına neden olur ve bu da aşağı yöndeki hedeflerin fosforilasyonunun azalmasına yol açar. Ayrıca D2 reseptörleri, MAPK/ERK, PI3K/Akt ve hücre içi kalsiyum sinyali dahil olmak üzere çeşitli diğer sinyal yollarını etkileyerek hücrenin hayatta kalmasını, farklılaşmasını ve plastisitesini etkileyebilir (Mishra ve ark. 2018).

Agonistler, reseptörlere bağlanan ve onları aktive eden bileşiklerdir. D2 reseptörleri için agonistler arasında endojen olarak dopamin ve sentetik olarak QNP bulunur. Bağlanmanın ardından agonistler, D2 reseptörünün aktif

konformasyonunu stabilize ederek hücre içi sinyalleşme basamaklarını başlatırlar (Ferruz ve ark., 2018; Beaulieu ve Gainetdinov, 2011).

Bu şekilde D2 reseptörlerinin aşırı veya uygunsuz aktivasyonu gibi bazı durumlarda agonistler hiperaktivite, kompulsif davranışlar veya diskinezi gibi olumsuz etkilere yol açabilir. Birden fazla derleme çalışmaya baktığımızda; Agonistlere kronik maruz kalma, reseptör duyarsızlaşmasına (yanıt verme yeteneğinin azalması), içselleştirmeye (hücre yüzeyinden uzaklaştırılma) veya aşağı regülasyona (reseptör ifadesinin azalması) yol açabilir veya tersine, kronik agonist maruziyeti bazende reseptör artışına, reseptör yoğunluğunun ve dopamin duyarlılığının artmasına yol açabilir (Szechtman ve ark., 1998; Hisahara ve Shimohama, 2011; Kenakin, 2008). D2 reseptörünün D2Long (D2L) ve D2Short (D2S) olarak adlandırılan iki moleküler izoformu mevcut olup baskın D2 otoreseptörünün D2S izoformu tarafından ifade edildiğini, oysa D2L'nin postsinaptik olarak çalıştığı gösterilmiştir. Çok sayıda çalışma, presinaptik D2 reseptörlerinin, artan hücre dışı sinaptik DA seviyelerine yanıt olarak DA sentezini, salınımını, geri alımını veya üçünün bir kombinasyonunu değiştirerek önleyici bir geri bildirim mekanizmasına izin veren otoreseptörler olarak işlev görebileceğini göstermiştir (Lee ve ark., 2007).

Mevcut çalışmada literatürle uyumlu şekilde genel olarak analiz edilen korteks haric, hipokampus ve striatum dokularında literatürle uyumlu şekilde kronik QNP uygulanmasının D2 reseptör ifadesini baskıladı gösterilmiştir. VPA grubuna bakıldığında ise VPA'nın dopamin sinyali üzerindeki etkisi karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmamıştır. Bazı çalışmalar, VPA'nın GABAerjik ve glutamaterjik nörotransmisyonu etkileyerek dolaylı olarak dopaminerjik aktiviteyi modüle

edebileceğini ve bunun da dopaminerjik nöronları etkileyebileceğini öne sürmektedir (Maisterrena ve ark., 2022; Gardoni ve Bellone, 2015). Mevcut çalışmamızda VPA'nın tek vasha veya QNP kombinasyonu şeklinde genel olarak DD2 reseptör ifadesini baskıladı gösterilmiştir. Ki bu veri VPA'nın lokomotor aktivitedeki azalmayı hem DD2 hemde dopamin düzeylerini baskılayarak gösterebileceğini düşündürmektedir.

Bir diğer beyin dokumuz olan striatumdaki gen ekspresyon seviyelerine baktığımızda; başlıca TRPC 3'ün kontrol ve VPA'ya kıyasla artışı haricinde TRPC3 ile TRPC 6'nın tüm gruplarda herhangi bir artış veya azalışının olmamasıdır. Bu sonuç immnohistokimyasal olarak da aynıdır. Güncel verilere baktığımızda; özellikle kemirgen modellerinde yapılan çalışmalar, D2 reseptörlerinin aktivasyonunun, TRPC kanal aktivitesiyle yakından bağlantılı olan kalsiyum sinyal yollarını modüle edebildiğini göstermiştir (Berg ve ark., 2007; Selvaraj ve ark., 2010). Kontrol ve VPA grubuna kıyasla; QNP+VPA grubunda gözlemlenen artışın ise daha önceden belirttiğimiz sinerjik etkiden kaynaklı olduğunu düşünüyoruz. Ve şuana kadar striatumda TRPC3 ve TRPC6 üzerindeki spesifik etkiler kapsamlı bir şekilde tanımlanmamıştır ve daha fazla araştırma gerektirmektedir. Striatum dokusunda DD2, Netrin-1, NCS-1, NFAT C1, PPAR B-BETA ve DCC'nin gen ekspresyon seviyeleri korteks dokusuna benzerdir. Fakat NCS-1'in QNP grubunda artış gözlenmiştir.

Nöronal Kalsiyum Sensörü-1 (NCS-1), hücre içi kalsiyum homeostazisinin korunmasına ve kalsiyuma bağlı sinyal yollarının düzenlenmesine katkıda bulunan yüksek oranda korunmuş bir kalsiyum bağlayıcı proteindir. Ekzositoz, kalsiyum geçirgen kanalların düzenlenmesi, nöroplastisite ve nöronal hasara yanıt dahil

olmak üzere çeşitli fizyolojik hücre fonksiyonlarında rol oynar (Boeckel ve Ehrlich, 2018). Kabbani ve ark. (2002) NCS-1'in D2 reseptörleri ile etkileşime girdiğini ve bunların hücre yüzeyi ekspresyonunu arttırdığını, bunun da QNP'nin etkilerini güçlendirebileceğini göstermişlerdir. Mevcut çalışmada DD2 reseptörlerinin baskılanması ile korele şekilde özellikle beynin striatum bölgesinde NCS1'inde baskılandığı gösterilmiştir.

Son olarak hipokampusu baktığımızda; DD2, Netrin-1, NFAT C1, NCS-1, PPAR B-BETA ve DCC'nin gen ekspresyon seviyeleri korteks dokusuna benzerdir. Neuner ve ark. (2015) yapmış olduğu çalışmada TRPC3 kanallarının, hipokampal uyarılabilirliği ve bağlamsal korku hafızasını kritik bir şekilde düzenlediğini ve bağlamsal korku hafızası eksikliklerinin artan *Trpc3* geni ve protein ekspresyonuna karşılık geldiğini belirtmişlerdir. Bu bağlamda bizimde çalışmamızda özellikle hipokampal bölgedeki TRPC3 ifadesi QNP grubunda artışta olduğu görülmüştür.

Bisiklik poliprenile edilmiş bir asilfloroglüsinol türevi olan hiperforin, antidepresif profilinden sorumlu olan St. John's wort ekstraktının ana aktif prensibidir. Hiperforin, sentetik antidepresanlara benzer şekilde nöronal serotonin ve norepinefrin alımını inhibe eder. Leuner ve ark. (2007) bir çalışmasında Hyperforin - St. John's wort'un önemli bir bileşeninin özellikle hipokampal TRPC6 kanallarını aktive ettiğini bununla yeni bir antidepresan sınıfı için ilginç bir öncü yapıyı temsil ettiğini belirtmişlerdir. Çalışmada ise bu çalışmaya karşın, ilginç şekilde QNP ve QNP+VPA gruplarında TRPC6'da artış gözlenmiştir.

Hipokampal bölge için son olarak DCC, sinir gelişiminde rol oynayan bir proteindir. Nöronların büyümesini ve aksonal yol bulmayı yönlendiren bir rehberlik

ipucu olan netrin-1 için bir reseptör görevi görür ve nöral gelişim bağlamında DCC, nöronları doğru varış noktalarına yönlendirmede kritik bir rol oynar; bu, uygun beyin fonksiyonu için gereklidir (Horn ve ark., 2013; Reynolds ve ark., 2018).

Dopaminerjik nöronlardaki DCC ekspresyonu, bunların büyümesini ve bağlantısını etkileyerek dopaminle ilgili davranışları ve işlevleri etkileyebilir. Çalışmamızda striatum ve özellikle hipokampal bölgede DCC'de ifade artışı belirgindir. Bu bağlamda QNP'nin dopamin reseptör aktivasyonu yoluyla davranış üzerindeki etkileri ve DCC ile dopaminerjik sinyalleşme arasındaki etkileşimi anlamak, nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik bozukluklara dair içgörü sağlayabilir. Örneğin DCC ekspresyonundaki değişiklikler, şizofreni gibi dopaminerjik düzensizliği de içeren bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Vosberg ve ark., 2020; Kesby ve ark., 2018)

Tüm bu moleküler ve biyokimyasal çalışmalara birlikte değerlendirdiğimizde, modelimizin yapısal geçerliliğide sağladığını söyleyebiliriz. VPA'nın HDAC önleyici etkisi, TRPC3 ve TRPC6 kanallarını kodlayan genlerin ifadesinde değişikliklere yol açabilmektedir. Artan histon asetilasyonu, ilgili spesifik gen düzenleyici unsurlara bağlı olarak bu kanalların ekspresyonunu yukarı veya aşağı doğru düzenleyebilir ve VPA, TRPC kanal ekspresyonunu etkileyerek, sinaptik plastisite ve nöronal uyarılabilirlik için çok önemli olan hücre içi kalsiyum sinyal yollarını modüle edebilir. Ve VPA'nın nöroplastisite üzerindeki etkisini, TRPC3 ve TRPC6 kanallarının işlevleriyle etkileşime girerek ve potansiyel olarak OKB'de yer alan düzensiz nöronal devreleri normalleştirebileceğini göstermiş olduk. Bu sonuçta ise; TRPC kanallarının işlevini VPA'nın düzenleyici etkileri yoluyla normalleştirmek, uygun nöronal sinyali geri yükleyerek ve kaygı ve kompulsif

davranışları azaltarak OKB semptomlarının hafifletilmesine yardımcı olabileceği çıkarımında bulunuyoruz. Son olarak kişisel tıp bağlamında; OKB'de TRPC kanal düzensizliğinin spesifik genetik ve moleküler temellerini anlamak, daha hedefe yönelik tedavilere yol sağlayabilecektir. TRPC3 veya TRPC6'da spesifik değişiklikleri olan hastalar, VPA'dan veya bu kanalların diğer modülatörlerinden gelecekte yararlanabilir.

Son 30 yılda, diğer nöropsikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi OKB içinde; genetik, nörokimyasal ve nöroanatomik alt katmanlarını çözmek ve yardımcı olabileceği hipotezi altında çeşitli hayvan model girişimleri bulunulmuştur. Bizlerde yapmış olduğumuz çalışmayla dünyada ilk defa bir albino ev faresi türü olan Balb/c suşunda deneysel OKB modeli oluşturmayı başardık. Ve akabinde antiepileptik ajan olan valproik asidin moleküler düzeyde tedavi etkinliğinin saptanması başta olmak üzere, deneysel modelin ilk olmasından dolayı çok sayıda davranışsal değerlendirme kriterleri özelinde fenotip olarak değerlendirdik.

Çeşitli nöronal kültürler üzerinde potansiyel tedavilerin ve hücresel düzeyde farmakolojik etkilerin değerlendirildiği *in vitro* çalışmaların son yıllarda yapıldığını görsekte *in vivo* yöntemin insan dışı hayvan sistemlerinde, özellikle OKB ile ilişkili fenotipleri anlamak için çok daha önemli olduğunu söyleyebiliriz. *In vivo* model çalışmalarında ise tipik parametreler kadar atipik parametrelere de odaklanılmasının sub-fenotiplerin tespiti açısından önem arz edeceği ve yine davranışsal olarak gözlemlenen adeta bir takımyıldızı hareketi yapan komorbitelerin kafa karıştırıcı etkileri içinde birden fazla davranışsal testin mutlaka yapılması gerektiğini belirtebiliriz. Yapılan çalışmalarda çok az sayıda örneğini gördüğümüz somatik semptomların (örn; nefes darlığı, titreme, nabız sayısı)

ölçülmeside dikkate değerdir. Son olarak model hususunda; nöropsikiyatrik tüm modellere kıyasla, OKB modelinde standartlaştırılmış kriterler üzerinde daha fazla sayıda mikro modifikasyonların beklenebileceğinin altını çiziyoruz.

Nörobiyolojik olarak çok az sayıda endofenotipi aydınlatılabilmiş OKB’de özellikle kortiko-striatal-talamo-kortikal (CSTC) beyin devresindeki çeşitli elemanların hedefte olduğu görülmektedir. Bu döngüde gözlemlenen nörotransmisyonel sinaptik işlev bozuklukları, reseptörlerle ilişkili disfonksiyonlar ve kanalopatilerdeki elektrokimyasal değişimler hastalıklılığın daha iyi anlaşılmasına olanak tanıyacak ve muhtemelen modern terapötik yaklaşımlara yeni ufuklar açacaktır. QNP ile indüklenmiş “Fare OKB modelimize” baktığımızda ise, tedavi edici ajanların etkinliğinin değerlendirilmesi için ST ve DP’ye ek olarak diğer nörotransmitterlerin ve potansiyel hedefleri temsil eden nörotransmitter ile ilişkili sinyal yollarına dönük çalışmaların yapılması şüphesiz gerekmektedir.

Son olarak yüksek heterojeniteye sahip bir hastalık olduğu artık yaygın olarak kabul edilen OKB’de, günümüzde uygulanan farmakolojik tedavilere ek olarak yeni nesil modölatörlerin de kullanılması gerekmektedir. Bu hususta çeşitli agonist, antagonist ve son yıllarda dikkate değer etkileri olan psikodeliklerin, mikro doz ölçekli çalışmaları ilgiyi üzerine çekmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Abramowitz, J. S., Taylor, S., McKay, D., & Deacon, B. J. (2011). Animal models of obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*, 69(9), e29–e32. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.034>.
- Ahmari S. E. (2016). Using mice to model Obsessive Compulsive Disorder: From genes to circuits. *Neuroscience*, 321, 121–137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.009>.
- Aidley, D. J. and P. R. Stanfield (1996) *Ion Channels: Molecules in Action*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Aldana, B. I., & Sitges, M. (2012). Sertraline inhibits pre-synaptic Na⁺ channel-mediated responses in hippocampus-isolated nerve endings. *Journal of neurochemistry*, 121(2), 197–205. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07674.x>.
- Alonso, P., López-Solà, C., Real, E., Segalàs, C., & Menchón, J. M. (2015). Animal models of obsessive-compulsive disorder: utility and limitations. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 1939–1955. <https://doi.org/10.2147/NDT.S62785>.
- Amato, D., Milella, M. S., Badiani, A., & Nencini, P. (2006). Compulsive-like effects of repeated administration of quinpirole on drinking behavior in rats. *Behavioural brain research*, 172(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.03.038>.
- An, X. Z., Zhao, Z. G., Luo, Y. X., Zhang, R., Tang, X. Q., Hao, D., Zhao, X., Lv, X., & Liu, D. (2016). Netrin-1 suppresses the MEK/ERK pathway and ITGB4 in pancreatic cancer. *Oncotarget*, 7(17), 24719–24733. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8348>.
- Andreolini, R., & Bacellar, L. F. (1999). The relationship between anxiety and depression in animal models: a study using the forced swimming test and elevated plus-maze. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 32(9), 1121–1126. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x1999000900011>.
- Angoa-Pérez, M., Kane, M. J., Briggs, D. I., Francescutti, D. M., & Kuhn, D. M. (2013). Marble burying and nestlet shredding as tests of repetitive, compulsive-like behaviors in mice. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (82), 50978. <https://doi.org/10.3791/50978>.
- Antunes, M., & Biala, G. (2012). The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive processing*, 13(2), 93–110. <https://doi.org/10.1007/s10339-011-0430-z>.
- Askland K. (2006). Toward a biaxial model of "bipolar" affective disorders: further exploration of genetic, molecular and cellular substrates. *Journal of affective disorders*, 94(1-3), 35–66. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.01.033>.

- Askland, K., Read, C., O'Connell, C., & Moore, J. H. (2012). Ion channels and schizophrenia: a gene set-based analytic approach to GWAS data for biological hypothesis testing. *Human genetics*, 131(3), 373–391. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1082-x>.
- Atay, İ. M., (2016). *Psikiyatrik Bozukluklarda Deney Hayvan Modelleri*. Deney Hayvanı Rat Derman Medical Publishing.
- Baik J. H. (2021). Dopaminergic Control of the Feeding Circuit. *Endocrinology and metabolism* (Seoul, Korea), 36(2), 229–239. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.979>.
- Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., Bandelow, B., Bond, A., Davidson, J. R., den Boer, J. A., Fineberg, N. A., Knapp, M., Scott, J., Wittchen, H. U., & British Association for Psychopharmacology (2005). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 19(6), 567–596. <https://doi.org/10.1177/0269881105059253>.
- Baer L. (1994). Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 55 Suppl, 18–23.
- Barrett, C. F., & Tsien, R. W. (2008). The Timothy syndrome mutation differentially affects voltage- and calcium-dependent inactivation of CaV1.2 L-type calcium channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(6), 2157–2162. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710501105>.
- Beaulieu, J. M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological reviews*, 63(1), 182–217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>.
- Beaulieu, J. M., Espinoza, S., & Gainetdinov, R. R. (2015). Dopamine receptors - IUPHAR Review 13. *British journal of pharmacology*, 172(1), 1–23. <https://doi.org/10.1111/bph.12906>
- Belkacemi, L., Zhong, W., & Darmani, N. A. (2021). Signal transduction pathways involved in dopamine D2 receptor-evoked emesis in the least shrew (*Cryptotis parva*). *Autonomic neuroscience : basic & clinical*, 233, 102807. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102807>.
- Belovicova, K., Bogi, E., Csatosova, K., & Dubovicky, M. (2017). Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdisciplinary toxicology*, 10(1), 40–43. <https://doi.org/10.1515/intox-2017-0006>.
- Berg, A. P., Sen, N., & Bayliss, D. A. (2007). TrpC3/C7 and Slo2.1 are molecular targets for metabotropic glutamate receptor signaling in rat striatal cholinergic interneurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(33), 8845–8856. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0551-07.2007>.

- Berlin, H. A., Koran, L. M., Jenike, M. A., Shapira, N. A., Chaplin, W., Pallanti, S., & Hollander, E. (2011). Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(5), 716–721. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05266gre>.
- Bernard, G., & Shevell, M. I. (2008). Channelopathies: a review. *Pediatric neurology*, 38(2), 73–85. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.09.007>.
- Bhallamudi, S., Roos, B. B., Teske, J. J., Wicher, S. A., McConico, A., M Pabelick, C., Sathish, V., & Prakash, Y. S. (2021). Glial-derived neurotrophic factor in human airway smooth muscle. *Journal of cellular physiology*, 236(12), 8184–8196. <https://doi.org/10.1002/jcp.30489>
- Bhatia A, Lenchner JR, Saadabadi A. Biochemistry, Dopamine Receptors. 2023 Jun 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30855830.
- Billett, E. A., Richter, M. A., King, N., Heils, A., Lesch, K. P., & Kennedy, J. L. (1997). Obsessive compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. *Molecular psychiatry*, 2(5), 403–406. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000257>.
- Boczek, N. J., Miller, E. M., Ye, D., Nesterenko, V. V., Tester, D. J., Antzelevitch, C., Czosek, R. J., Ackerman, M. J., & Ware, S. M. (2015). Novel Timothy syndrome mutation leading to increase in CACNA1C window current. *Heart rhythm*, 12(1), 211–219. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.09.051>.
- Boeckel, G. R., & Ehrlich, B. E. (2018). NCS-1 is a regulator of calcium signaling in health and disease. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*, 1865(11 Pt B), 1660–1667. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.05.005>.
- Bolton, D., Raven, P., Madronal-Luque, R., & Marks, I. M. (2000). Neurological and neuropsychological signs in obsessive compulsive disorder: interaction with behavioural treatment. *Behaviour research and therapy*, 38(7), 695–708.
- Borsini, F., Podhorna, J., & Marazziti, D. (2002). Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants?. *Psychopharmacology*, 163(2), 121–141. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1155-6>.
- Bourin, M., Petit-Demoulière, B., Dhonnchadha, B. N., & Hascöet, M. (2007). Animal models of anxiety in mice. *Fundamental & clinical pharmacology*, 21(6), 567–574. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00526.x>.
- Brämer G. R. (1988). International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision. *World health statistics quarterly. Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales*, 41(1), 32–36.

- Broadbent, N. J., Gaskin, S., Squire, L. R., & Clark, R. E. (2009). Object recognition memory and the rodent hippocampus. *Learning & memory* (Cold Spring Harbor, N.Y.), 17(1), 5–11. <https://doi.org/10.1101/lm.1650110>.
- Bruno, A., Micò, U., Pandolfo, G., Mallamace, D., Abenavoli, E., Di Nardo, F., D'Arrigo, C., Spina, E., Zoccali, R. A., & Muscatello, M. R. (2012). Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 26(11), 1456–1462. <https://doi.org/10.1177/0269881111431751>.
- Calzà, J., Gürsel, D. A., Schmitz-Koep, B., Bremer, B., Reinholz, L., Berberich, G., & Koch, K. (2019). Altered Cortico-Striatal Functional Connectivity During Resting State in Obsessive-Compulsive Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 10, 319. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00319>.
- Canavello, P. R., Cachat, J. M., Hart, P. C., Murphy, D. L., & Kalueff, A. V. (2013). Behavioral phenotyping of mouse grooming and barbering. In W. E. Crusio, F. Sluyter, R. T. Gerlai, & S. Pietropaolo (Eds.), *Behavioral Genetics of the Mouse* (pp. 195–204). chapter, Cambridge: Cambridge University Press.
- Candland, D. K., & Nagy, Z. M. (1969). The open field: some comparative data. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 159(3), 831–851. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1969.tb12982.x>.
- Cannon S. C. (2007). Physiologic principles underlying ion channelopathies. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 4(2), 174–183. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.01.015>.
- Casarrubea, M., Faulisi, F., Caternicchia, F., Santangelo, A., Di Giovanni, G., Benigno, A., Magnusson, M. S., & Crescimanno, G. (2016). Temporal patterns of rat behaviour in the central platform of the elevated plus maze. Comparative analysis between male subjects of strains with different basal levels of emotionality. *Journal of neuroscience methods*, 268, 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.07.024>.
- Catterall W. A. (2011). Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 3(8), a003947. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003947>
- Catterall, W. A., Raman, I. M., Robinson, H. P., Sejnowski, T. J., & Paulsen, O. (2012). The Hodgkin-Huxley heritage: from channels to circuits. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(41), 14064–14073. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3403-12.2012>.
- Celesia G. G. (2001). Disorders of membrane channels or channelopathies. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(1), 2–18. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00496-x](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00496-x).

- Chakrabarty, K., Bhattacharyya, S., Christopher, R., & Khanna, S. (2005). Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1735–1740. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300733>.
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1976). Scales for physical and social anhedonia. *Journal of abnormal psychology*, 85(4), 374–382. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.85.4.374>.
- Chen, P. S., Wang, C. C., Bortner, C. D., Peng, G. S., Wu, X., Pang, H., Lu, R. B., Gean, P. W., Chuang, D. M., & Hong, J. S. (2007). Valproic acid and other histone deacetylase inhibitors induce microglial apoptosis and attenuate lipopolysaccharide-induced dopaminergic neurotoxicity. *Neuroscience*, 149(1), 203–212. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.06.053>.
- Chen, X., Yue, J., Luo, Y., Huang, L., Li, B., & Wen, S. (2021). Distinct behavioral traits and associated brain regions in mouse models for obsessive-compulsive disorder. *Behavioral and brain functions : BBF*, 17(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12993-021-00177-x>.
- Chester, J. A., Mullins, A. J., Nguyen, C. H., Watts, V. J., & Meisel, R. L. (2006). Repeated quinpirole treatments produce neurochemical sensitization and associated behavioral changes in female hamsters. *Psychopharmacology*, 188(1), 53–62. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0468-2>.
- Chung, Y. H., Sun Ahn, H., Kim, D., Hoon Shin, D., Su Kim, S., Yong Kim, K., Bok Lee, W., & Ik Cha, C. (2006). Immunohistochemical study on the distribution of TRPC channels in the rat hippocampus. *Brain research*, 1085(1), 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.02.087>.
- Citkowska-Kisielewska, A., Rutkowski, K., Sobański, J. A., Dembińska, E., & Mielimaka, M. (2019). Anxiety symptoms in obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety disorder. *Objawy lękowe w zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym i w zaburzeniu lękowym uogólnionym. Psychiatria polska*, 53(4), 845–864. <https://doi.org/10.12740/PP/105378>.
- Clifton PG (2000) Meal patterning in rodents: psychopharmacological and neuroanatomical studies. *Neurosci Biobehav Rev* 24:213–222.
- Cole, B. A., & Becker, E. B. E. (2023). Modulation and Regulation of Canonical Transient Receptor Potential 3 (TRPC3) Channels. *Cells*, 12(18), 2215. <https://doi.org/10.3390/cells12182215>.
- Corá-Locatelli, G., Greenberg, B. D., Martin, J. D., & Murphy, D. L. (1998). Valproate monotherapy in an SRI-intolerant OCD patient. *The Journal of clinical psychiatry*, 59(2), 82. <https://doi.org/10.4088/jcp.v59n0207b>
- Crabbe, J. C., Wahlsten, D., & Dudek, B. C. (1999). Genetics of mouse behavior: interactions with laboratory environment. *Science (New York, N.Y.)*, 284(5420), 1670–1672. <https://doi.org/10.1126/science.284.5420.1670>.

- Da Silva, N., Herron, C. E., Stevens, K., Jollimore, C. A., Barnes, S., & Kelly, M. E. (2008). Metabotropic receptor-activated calcium increases and store-operated calcium influx in mouse Müller cells. *Investigative ophthalmology & visual science*, 49(7), 3065–3073. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1118>.
- Daghsni, M., Rima, M., Fajloun, Z., Ronjat, M., Brusés, J. L., M'rad, R., & De Waard, M. (2018). Autism throughout genetics: Perusal of the implication of ion channels. *Brain and behavior*, 8(8), e00978. <https://doi.org/10.1002/brb3.978>.
- Dai, A., Yan, G., He, Q., Jiang, Y., Zhang, Q., Fang, T., Ding, L., Sun, J., Sun, H., & Hu, Y. (2012). Orphan nuclear receptor Nur77 regulates androgen receptor gene expression in mouse ovary. *PloS one*, 7(6), e39950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039950>.
- de Haas, R., Nijdam, A., Westra, T. A., Kas, M. J., & Westenberg, H. G. (2011). Behavioral pattern analysis and dopamine release in quinpirole-induced repetitive behavior in rats. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 25(12), 1712–1719. <https://doi.org/10.1177/0269881110389093>.
- de Haas, R., Seddik, A., Oppelaar, H., Westenberg, H. G., & Kas, M. J. (2012). Marked inbred mouse strain difference in the expression of quinpirole induced compulsive like behavior based on behavioral pattern analysis. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(9), 657–663. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.01.003>
- Deacon R. M. (2006). Digging and marble burying in mice: simple methods for in vivo identification of biological impacts. *Nature protocols*, 1(1), 122–124. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.20>.
- Detke MJ, Johnson J, Lucki I. Acute and chronic antidepressant drug treatment in the rat forced swimming test model of depression. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997; 5(2): 107-12.
- Dixit, P. V., Sahu, R., & Mishra, D. K. (2020). Marble-burying behavior test as a murine model of compulsive-like behavior. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 102, 106676. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106676>.
- Drugs for epilepsy. (2013). Treatment guidelines from the Medical Letter, 11(126), 9–18.) (World Health Organization. (2019). World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. World Health Organization.
- DSM-IV-R: Diagnostic and statistical Manual of mental disorders III-R. (2013). American Psychiatric Association.
- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ). (5.14.2024). WHOQOL: Measuring Quality of Life. <https://www.who.int/tools/whoqol>

- Duitama, M., Vargas-López, V., Casas, Z., Albarracín, S. L., Sutachan, J. J., & Torres, Y. P. (2020). TRP Channels Role in Pain Associated With Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in neuroscience*, 14, 782. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00782>.
- Dvorkin, A., Silva, C., McMurran, T., Bisnaire, L., Foster, J., & Szechtman, H. (2010). Features of compulsive checking behavior mediated by nucleus accumbens and orbital frontal cortex. *The European journal of neuroscience*, 32(9), 1552–1563. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07398.x>.
- Edremitlioğlu M. (2019) Tusem Fizyoloji Histoloji Embriyoloji. Salmat Basım, s.119-160.
- Ennaceur A. (2014). Tests of unconditioned anxiety - pitfalls and disappointments. *Physiology & behavior*, 135, 55–71. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.05.032>.
- Ennaceur, A., & Meliani, K. (1992). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. III. Spatial vs. non-spatial working memory. *Behavioural brain research*, 51(1), 83–92. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(05\)80315-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(05)80315-8).
- Ennaceur, A., Michalikova, S., & Chazot, P. L. (2009). Do rats really express neophobia towards novel objects? Experimental evidence from exposure to novelty and to an object recognition task in an open space and an enclosed space. *Behavioural brain research*, 197(2), 417–434. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.10.007>.
- Ennaceur, A., Michalikova, S., Bradford, A., & Ahmed, S. (2005). Detailed analysis of the behavior of Lister and Wistar rats in anxiety, object recognition and object location tasks. *Behavioural brain research*, 159(2), 247–266. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.11.006>.
- Erdoğan F, Küçük A, Gölgeli A, et al. Ratlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulan Kindlingin Davranış ve Emosyonel Öğrenme Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. *Epilepsi* 2007; 13(2-3): 66-72.
- Fawcett, J., Clark, D. C., Scheftner, W. A., & Gibbons, R. D. (1983). Assessing anhedonia in psychiatric patients. *Archives of general psychiatry*, 40(1), 79–84. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790010081010>.
- Felisbino, M. B., Ziemann, M., Khurana, I., Okabe, J., Al-Hasani, K., Maxwell, S., Harikrishnan, K. N., de Oliveira, C. B. M., Mello, M. L. S., & El-Osta, A. (2021). Valproic acid influences the expression of genes implicated with hyperglycaemia-induced complement and coagulation pathways. *Scientific reports*, 11(1), 2163. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81794-4>.
- Feng, Y., & Lu, Y. (2021). Immunomodulatory Effects of Dopamine in Inflammatory Diseases. *Frontiers in immunology*, 12, 663102. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663102>.
- Ferreira, M. A., O'Donovan, M. C., Meng, Y. A., Jones, I. R., Ruderfer, D. M., Jones, L., Fan, J., Kirov, G., Perlis, R. H., Green, E. K., Smoller, J. W., Grozeva, D., Stone, J., Nikolov, I., Chambert, K., Hamshere, M. L., Nimgaonkar, V. L., Moskvina, V., Thase, M. E., Caesar, S., ... Wellcome Trust Case Control Consortium (2008). Collaborative genome-wide association

- analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature genetics*, 40(9), 1056–1058. <https://doi.org/10.1038/ng.209>.
- Ferruz, N., Doerr, S., Vanase-Frawley, M. A., Zou, Y., Chen, X., Marr, E. S., Nelson, R. T., Kormos, B. L., Wager, T. T., Hou, X., Villalobos, A., Sciabola, S., & De Fabritiis, G. (2018). Dopamine D3 receptor antagonist reveals a cryptic pocket in aminergic GPCRs. *Scientific reports*, 8(1), 897. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19345-7>.
- 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 and Adolescent Psychiatry*, 50(9), 938–948.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.06.011>.
- Fontenelle, L. F., Barbosa, I. G., Luna, J. V., Rocha, N. P., Silva Miranda, A., & Teixeira, A. L. (2012). Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, 199(3), 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.03.034>.
- Freeman, A., Franciscovich, A., Bowers, M., Sandstrom, D. J., & Sanyal, S. (2011). NFAT regulates pre-synaptic development and activity-dependent plasticity in *Drosophila*. *Molecular and cellular neurosciences*, 46(2), 535–547. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2010.12.010>.
- Freud S. (1959). *Collected Papers Vol. III*. New York: Basic Books; Hardcover Edition.
- Gao, B., & Cutler, M. G. (1993). Effects of quinpirole on the behaviour shown by mice in the light-dark box and during social interactions. *Neuropharmacology*, 32(1), 93–100. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(93\)90134-o](https://doi.org/10.1016/0028-3908(93)90134-o).
- Gardoni, F., & Bellone, C. (2015). Modulation of the glutamatergic transmission by Dopamine: a focus on Parkinson, Huntington and Addiction diseases. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 25. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00025>.
- Gargus J. J. (2006). Ion channel functional candidate genes in multigenic neuropsychiatric disease. *Biological psychiatry*, 60(2), 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.008>.
- Gargus J. J. (2009). Genetic calcium signaling abnormalities in the central nervous system: seizures, migraine, and autism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1151, 133–156. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03572.x>.
- Giampà, C., DeMarch, Z., Patassini, S., Bernardi, G., & Fusco, F. R. (2007). Immunohistochemical localization of TRPC6 in the rat substantia nigra. *Neuroscience letters*, 424(3), 170–174. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.07.049>.
- Gitto, R., De Luca, L., De Grazia, S., & Chimirri, A. (2012). Glutamatergic neurotransmission as molecular target of new anticonvulsants. *Current topics in medicinal chemistry*, 12(9), 971–993. <https://doi.org/10.2174/156802612800229242>.

- Glitsch M. D. (2010). Activation of native TRPC3 cation channels by phospholipase D. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 24(1), 318–325. <https://doi.org/10.1096/fj.09-134973>
- Goldstein, D. S. (2012). Noradrenergic neurotransmission. In *Primer on the Autonomic Nervous System* (pp. 37-43). Academic Press.
- Goodman W. K. (1999). Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and treatment. *The Journal of clinical psychiatry*, 60 Suppl 18, 27–32.) (Koran L. M. (2000). Quality of life in obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 23(3), 509–517. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70177-5](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70177-5).
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry*, 46(11), 1006–1011. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007>.
- Goodwin G. M. (2015). The overlap between anxiety, depression, and obsessive-compulsive disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(3), 249–260. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/ggoodwin>.
- Govindarajan, A., Rao, B. S., Nair, D., Trinh, M., Mawjee, N., Tonegawa, S., & Chattarji, S. (2006). Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(35), 13208–13213. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605180103>.
- Göttlicher, M., Minucci, S., Zhu, P., Krämer, O. H., Schimpf, A., Giavara, S., Sleeman, J. P., Lo Coco, F., Nervi, C., Pelicci, P. G., & Heinzl, T. (2001). Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *The EMBO journal*, 20(24), 6969–6978. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.24.6969>.
- Graves, S. M., Xie, Z., Stout, K. A., Zampese, E., Burbulla, L. F., Shih, J. C., Kondapalli, J., Patriarchi, T., Tian, L., Brichta, L., Greengard, P., Krainc, D., Schumacker, P. T., & Surmeier, D. J. (2020). Dopamine metabolism by a monoamine oxidase mitochondrial shuttle activates the electron transport chain. *Nature neuroscience*, 23(1), 15–20. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0556-3>.
- Graybiel, A. M., & Rauch, S. L. (2000). Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron*, 28(2), 343–347. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)00113-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00113-6).
- Haddad, P. M., Das, A., Ashfaq, M., & Wieck, A. (2009). A review of valproate in psychiatric practice. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 5(5), 539–551. <https://doi.org/10.1517/17425250902911455>.

- Hafez, K., Youssef, A., Hanna, G., El-Sayed, G., Kamar, S., & Elfakharany, W. (2018). A Study of The Effect of Prenatal Exposure to Valproic Acid on The Cerebellum of Albino Rat's Offspring and The Possible Protective Role of Folic Acid. *The Egyptian Journal of Anatomy*, 41(1), 91-104. doi:10.21608/ejana.2018.43506.
- Hall, D., Dhill, A., Charalambous, A., Gogos, J. A., & Karayiorgou, M. (2003). Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *American journal of human genetics*, 73(2), 370–376. <https://doi.org/10.1086/377003>.
- Hammond, R. S., Tull, L. E., & Stackman, R. W. (2004). On the delay-dependent involvement of the hippocampus in object recognition memory. *Neurobiology of learning and memory*, 82(1), 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.03.005>.
- Hanami, K., Nakano, K., Saito, K., Okada, Y., Yamaoka, K., Kubo, S., Kondo, M., & Tanaka, Y. (2013). Dopamine D2-like receptor signaling suppresses human osteoclastogenesis. *Bone*, 56(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.04.019>.
- Hannon, J., & Hoyer, D. (2008). Molecular biology of 5-HT receptors. *Behavioural brain research*, 195(1), 198–213. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.03.020>
- Hayashi, E., Kuratani, K., Kinoshita, M., & Hara, H. (2010). Pharmacologically distinctive behaviors other than burying marbles during the marble burying test in mice. *Pharmacology*, 86(5-6), 293–296. <https://doi.org/10.1159/000321190>.
- Hernandes, M. S., & Troncone, L. R. (2009). Glycine as a neurotransmitter in the forebrain: a short review. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 116(12), 1551–1560. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0326-6>.
- Himanshu, Dharmila, Sarkar, D., & Nutan (2020). A Review of Behavioral Tests to Evaluate Different Types of Anxiety and Anti-anxiety Effects. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 18(3), 341–351. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.3.341>.
- Hisahara, S., & Shimohama, S. (2011). Dopamine receptors and Parkinson's disease. *International journal of medicinal chemistry*, 2011, 403039. <https://doi.org/10.1155/2011/403039>.
- Hogg, R. C., Raggenbass, M., & Bertrand, D. (2003). Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*, 147, 1–46. <https://doi.org/10.1007/s10254-003-0005-1>
- Hollander E, Stein DJ, Saoud JB ve ark. (1992) Effects of fenfluramine on plasma HVA in OCD. *Psychiatry Res*, 42:185-187.

- Hollander, E., Kaplan, A., Allen, A., & Cartwright, C. (2000). Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 23(3), 643–656. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70186-6](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70186-6).
- Horn, K. E., Glasgow, S. D., Gobert, D., Bull, S. J., Luk, T., Girgis, J., Tremblay, M. E., McEachern, D., Bouchard, J. F., Haber, M., Hamel, E., Krimpenfort, P., Murai, K. K., Berns, A., Doucet, G., Chapman, C. A., Ruthazer, E. S., & Kennedy, T. E. (2013). DCC expression by neurons regulates synaptic plasticity in the adult brain. *Cell reports*, 3(1), 173–185. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.12.005>.
- Huertas-Fernández, I., Gómez-Garre, P., Madruga-Garrido, M., Bernal-Bernal, I., Bonilla-Toribio, M., Martín-Rodríguez, J. F., Cáceres-Redondo, M. T., Vargas-González, L., Carrillo, F., Pascual, A., Tischfield, J. A., King, R. A., Heiman, G. A., & Mir, P. (2015). GDNF gene is associated with tourette syndrome in a family study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(8), 1115–1120. <https://doi.org/10.1002/mds.26279>.
- Imbrici, P., D'Adamo, M. C., Grottesi, A., Biscarini, A., & Pessia, M. (2011). Episodic ataxia type 1 mutations affect fast inactivation of K⁺ channels by a reduction in either subunit surface expression or affinity for inactivation domain. *American journal of physiology. Cell physiology*, 300(6), C1314–C1322. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00456.2010>.
- Insel, T. R., Mueller, E. A., Alterman, I., Linnoila, M., & Murphy, D. L. (1985). Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection?. *Biological psychiatry*, 20(11), 1174–1188. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(85\)90176-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(85)90176-3).
- Iversen, S. D., & Iversen, L. L. (2007). Dopamine: 50 years in perspective. *Trends in neurosciences*, 30(5), 188–193. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.002>
- Janardhan Reddy, Y. C., Sundar, A. S., Narayanaswamy, J. C., & Math, S. B. (2017). Clinical practice guidelines for Obsessive-Compulsive Disorder. *Indian journal of psychiatry*, 59(Suppl 1), S74–S90. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196976>.
- Janikova, M., Brozka, H., Radostova, D., Svoboda, J., & Stuchlik, A. (2019). No effect of riluzole and memantine on learning deficit following quinpirole sensitization - An animal model of obsessive-compulsive disorder. *Physiology & behavior*, 204, 241–247. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.01.013>.
- Jia, Y., Zhou, J., Tai, Y., & Wang, Y. (2007). TRPC channels promote cerebellar granule neuron survival. *Nature neuroscience*, 10(5), 559–567. <https://doi.org/10.1038/nn1870>.
- Jia, Y., Zhou, J., Tai, Y., & Wang, Y. (2007). TRPC channels promote cerebellar granule neuron survival. *Nature neuroscience*, 10(5), 559–567. <https://doi.org/10.1038/nn1870>.
- Joel, D. (2006). Current animal models of obsessive compulsive disorder: a critical review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(3), 374–388.

- Kabbani, N., Negyessy, L., Lin, R., Goldman-Rakic, P., & Levenson, R. (2002). Interaction with neuronal calcium sensor NCS-1 mediates desensitization of the D2 dopamine receptor. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(19), 8476–8486. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-19-08476.2002>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., eds. (2000) *Principles of neural science*. McGraw-Hill, New York.
- Karayorgou, M., Altemus, M., Galke, B. L., Goldman, D., Murphy, D. L., Ott, J., & Gogos, J. A. (1997). Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(9), 4572–4575. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.9.4572>.
- Karno, M., Golding, J. M., Sorenson, S. B., & Burnam, M. A. (1988). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Archives of general psychiatry*, 45(12), 1094–1099. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800360042006>.
- Kebabian, J. W., Calne, D. B. (1979) Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277(5692): 93-96.
- Kenakin T. (2008). Overview of receptor interactions of agonists and antagonists. *Current protocols in pharmacology*, Chapter 4, . <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0401s42>.
- Kesby, J. P., Eyles, D. W., McGrath, J. J., & Scott, J. G. (2018). Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Translational psychiatry*, 8(1), 30. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0071-9>.
- Kim, K. S., Yoon, Y. R., Lee, H. J., Yoon, S., Kim, S. Y., Shin, S. W., An, J. J., Kim, M. S., Choi, S. Y., Sun, W., & Baik, J. H. (2010). Enhanced hypothalamic leptin signaling in mice lacking dopamine D2 receptors. *The Journal of biological chemistry*, 285(12), 8905–8917. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.079590>.
- Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2019). Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cellular and molecular neurobiology*, 39(1).
- Komada, M., Takao, K., & Miyakawa, T. (2008). Elevated plus maze for mice. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (22), 1088. <https://doi.org/10.3791/1088>.
- Kraeuter, A. K., Guest, P. C., & Saranyai, Z. (2019). The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1916, 99–103. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_9.
- Kullmann D. M. (2010). Neurological channelopathies. *Annual review of neuroscience*, 33, 151–172. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153122>.

- Kumar, V., Bhat, Z. A., & Kumar, D. (2013). Animal models of anxiety: a comprehensive review. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 68(2), 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2013.05.003>
- Lam Y. W. (2000). Clinical pharmacology of dopamine agonists. *Pharmacotherapy*, 20(1 Pt 2), 17S–25S. <https://doi.org/10.1592/phco.20.2.17s.34627>.
- Lamprea, M. R., Cardenas, F. P., Setem, J., & Morato, S. (2008). Thigmotactic responses in an open-field. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 41(2), 135–140. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2008000200010>.
- Lee A. K. (1996). Dopamine (D2) receptor regulation of intracellular calcium and membrane capacitance changes in rat melanotrophs. *The Journal of physiology*, 495 (Pt 3)(Pt 3), 627–640. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021621>.
- Lee, F. J., Pei, L., Moszczynska, A., Vukusic, B., Fletcher, P. J., & Liu, F. (2007). Dopamine transporter cell surface localization facilitated by a direct interaction with the dopamine D2 receptor. *The EMBO journal*, 26(8), 2127–2136. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601656>.
- Lee, J., Ha, S., Ahn, J., Lee, S. T., Choi, J. R., & Cheon, K. A. (2021). The Role of Ion Channel-Related Genes in Autism Spectrum Disorder: A Study Using Next-Generation Sequencing. *Frontiers in genetics*, 12, 595934. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.595934>.
- Lee, K. W., Woon, P. S., Teo, Y. Y., & Sim, K. (2012). Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychoses: what have we learnt?. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(1), 556–571. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.09.001>.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C. R., Hamer, D. H., & Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science (New York, N.Y.)*, 274(5292), 1527–1531. <https://doi.org/10.1126/science.274.5292.1527>.
- Leuner, K., Heiser, J. H., Derksen, S., Mladenov, M. I., Fehske, C. J., Schubert, R., Gollasch, M., Schneider, G., Harteneck, C., Chatterjee, S. S., & Müller, W. E. (2010). Simple 2,4-diacylphloroglucinols as classic transient receptor potential-6 activators--identification of a novel pharmacophore. *Molecular pharmacology*, 77(3), 368–377. <https://doi.org/10.1124/mol.109.057513>.
- Leuner, K., Kazanski, V., Müller, M., Essin, K., Henke, B., Gollasch, M., Harteneck, C., & Müller, W. E. (2007). Hyperforin--a key constituent of St. John's wort specifically activates TRPC6 channels. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 21(14), 4101–4111. <https://doi.org/10.1096/fj.07-8110com>.

- Li, H. S., Xu, X. Z., & Montell, C. (1999). Activation of a TRPC3-dependent cation current through the neurotrophin BDNF. *Neuron*, 24(1), 261–273. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80838-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80838-7).
- Li, X. L., Aou, S., Hori, T., & Oomura, Y. (2002). Spatial memory deficit and emotional abnormality in OLETF rats. *Physiology & behavior*, 75(1-2), 15–23. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(01\)00627-8](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(01)00627-8).
- Li, Y., Jia, Y. C., Cui, K., Li, N., Zheng, Z. Y., Wang, Y. Z., & Yuan, X. B. (2005). Essential role of TRPC channels in the guidance of nerve growth cones by brain-derived neurotrophic factor. *Nature*, 434(7035), 894–898. <https://doi.org/10.1038/nature03477>.
- Liao, P., & Soong, T. W. (2010). CaV1.2 channelopathies: from arrhythmias to autism, bipolar disorder, and immunodeficiency. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 460(2), 353–359. <https://doi.org/10.1007/s00424-009-0753-0>.
- Lichtenegger, M., & Groschner, K. (2014). TRPC3: a multifunctional signaling molecule. *Handbook of experimental pharmacology*, 222, 67–84. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54215-2_4.
- Lieben, C. K., van Oorsouw, K., Deutz, N. E., & Blokland, A. (2004). Acute tryptophan depletion induced by a gelatin-based mixture impairs object memory but not affective behavior and spatial learning in the rat. *Behavioural brain research*, 151(1-2), 53–64. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.08.002>.
- Lueptow L. M. (2017). Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (126), 55718. <https://doi.org/10.3791/55718>.
- Madadi Asl, M., Vahabie, A. H., & Valizadeh, A. (2019). Dopaminergic Modulation of Synaptic Plasticity, Its Role in Neuropsychiatric Disorders, and Its Computational Modeling. *Basic and clinical neuroscience*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.32598/bcn.9.10.125>.
- Magadum, A., & Engel, F. B. (2018). PPAR β/δ : Linking Metabolism to Regeneration. *International journal of molecular sciences*, 19(7), 2013. <https://doi.org/10.3390/ijms19072013>.
- Maisterrena, A., Matas, E., Mirfendereski, H., Balbous, A., Marchand, S., & Jaber, M. (2022). The State of the Dopaminergic and Glutamatergic Systems in the Valproic Acid Mouse Model of Autism Spectrum Disorder. *Biomolecules*, 12(11), 1691. <https://doi.org/10.3390/biom12111691>.
- Mallet, N., Delgado, L., Chazalon, M., Miguelez, C., & Baufreton, J. (2019). Cellular and Synaptic Dysfunctions in Parkinson's Disease: Stepping out of the Striatum. *Cells*, 8(9), 1005. <https://doi.org/10.3390/cells8091005>.

- Mantegazza, M., Curia, G., Biagini, G., Ragsdale, D. S., & Avoli, M. (2010). Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. *The Lancet. Neurology*, 9(4), 413–424. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70059-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70059-4).
- Maraone, A., Tarsitani, L., Pinucci, I., & Pasquini, M. (2021). Antiglutamatergic agents for obsessive-compulsive disorder: Where are we now and what are possible future prospects?. *World journal of psychiatry*, 11(9), 568–580. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i9.568>
- Markov D. D. (2022). Sucrose Preference Test as a Measure of Anhedonic Behavior in a Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression: Outstanding Issues. *Brain sciences*, 12(10), 1287. <https://doi.org/10.3390/brainsci12101287>.
- Martinotti, G., Lupi, M., Sarchione, F., Santacroce, R., Salone, A., De Berardis, D., Serroni, N., Cavuto, M., Signorelli, M., Aguglia, E., Valchera, A., Iasevoli, F., & Di Giannantonio, M. (2013). (The potential of pregabalin in neurology, psychiatry and addiction: a qualitative overview. *Current pharmaceutical design*, 19(35), 6367–6374. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990425>.
- McDougle, C. J., Goodman, W. K., Leckman, J. F., Lee, N. C., Heninger, G. R., & Price, L. H. (1994). Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Archives of general psychiatry*, 51(4), 302–308. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950040046006>.
- McKinney, W. T., Jr, & Bunney, W. E., Jr (1969). Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Archives of general psychiatry*, 21(2), 240–248. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1969.01740200112015>.
- Mechan AO, Moran PM, Elliott M, Young AJ, Joseph MH, Green R (2002). A comparison between Dark Agouti and Sprague-Dawley rats in their behavior on the elevated plus-maze, open-field apparatus and activity meters and their response to diazepam. *Psychopharmacology* 2002;159:188–95.
- Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, Laviano A, Rossi-Fanelli F (2000) Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* 16:843–857.
- Meiser, J., Weindl, D., & Hiller, K. (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling*, 11(1), 1-18.31-59.
- Mele, A., Buttiglione, M., Cannone, G., Vitiello, F., Camerino, D. C., & Tricarico, D. (2012). Opening/blocking actions of pyruvate kinase antibodies on neuronal and muscular KATP channels. *Pharmacological research*, 66(5), 401–408. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.07.007>.

- Mermerci, A., Özmerdivenli, R., Orallar, H., Beyazçiçek, E., vd. (2018). Galanin ve Egzersizin Ratlarda Anksiyete Üzerine Etkisinin Açık Alan ve Yükseltilmiş Artı Labirent Testleri ile Değerlendirilmesi. *Duzce Medical Journal*, 20(3), 63-68. <https://doi.org/10.18678/dtfd.490123>.
- Minami, K., Liu, S., Liu, Y., Chen, A., Wan, Q., Na, S., Li, B. Y., Matsuura, N., Koizumi, M., Yin, Y., Gan, L., Xu, A., Li, J., Nakshatri, H., & Yokota, H. (2017). Inhibitory Effects of Dopamine Receptor D1 Agonist on Mammary Tumor and Bone Metastasis. *Scientific reports*, 7, 45686. <https://doi.org/10.1038/srep45686>.
- Mishra, A., Singh, S., & Shukla, S. (2018). Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *Journal of experimental neuroscience*, 12, 1179069518779829. <https://doi.org/10.1177/1179069518779829>.
- Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological reviews*, 78(1), 189–225. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.1.189>.
- Mowla, A., Khajeian, A. M., Sahraian, A., Chohedri, A. H., & Kashkoli, F. (2010). Topiramate Augmentation in Resistant OCD: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *CNS spectrums*, 15(11), 613–617. <https://doi.org/10.1017/S1092852912000065>.
- Murray, O. T., Wong, C. C., Vrankova, K., & Rigas, B. (2014). Phospho-sulindac inhibits pancreatic cancer growth: NFATc1 as a drug resistance candidate. *International journal of oncology*, 44(2), 521–529. <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2190>.
- Nakashima, Y., & Haneji, T. (2013). Stimulation of osteoclast formation by RANKL requires interferon regulatory factor-4 and is inhibited by simvastatin in a mouse model of bone loss. *PloS one*, 8(9), e72033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072033>.
- Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*, 13(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>.
- Neuner, S. M., Wilmott, L. A., Hope, K. A., Hoffmann, B., Chong, J. A., Abramowitz, J., Birnbaumer, L., O'Connell, K. M., Tryba, A. K., Greene, A. S., Savio Chan, C., & Kaczorowski, C. C. (2015). TRPC3 channels critically regulate hippocampal excitability and contextual fear memory. *Behavioural brain research*, 281, 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.018>.
- Oak, J. N., Oldenhof, J., Van Toll, H. H. (2000) The dopamine D(4) receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol* 405(1-3): 303-327.
- Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar (2017), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 1. Baskı, Ankara, s: 1-4, s: 21-22.
- Obsessive-Compulsive Disorders A Handbook for Patients and Families (2015), 6th ed, Frederick W. Thompson Anxiety Disorders Centre, Canada.

- Obsessive Compulsive Cognitions Working Group (2001). Development and initial validation of the obsessive beliefs questionnaire and the interpretation of intrusions inventory. *Behaviour research and therapy*, 39(8), 987–1006. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(00\)00085-1](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(00)00085-1).
- O'Donnell P. (2012). Cortical interneurons, immune factors and oxidative stress as early targets for schizophrenia. *The European journal of neuroscience*, 35(12), 1866–1870. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08130.x>.
- Olsen, K. B., Taubøll, E., & Gjerstad, L. (2007). Valproate is an effective, well-tolerated drug for treatment of status epilepticus/serial attacks in adults. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, 187, 51–54. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00847.x>.
- Onder, E., Tural, U., & Gökbakan, M. (2008). Does gabapentin lead to early symptom improvement in obsessive-compulsive disorder?. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 258(6), 319–323. <https://doi.org/10.1007/s00406-007-0798-z>.
- Oulis, P., Mourikis, I., & Konstantakopoulos, G. (2011). Pregabalin augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *International clinical psychopharmacology*, 26(4), 221–224. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283466657>.
- Owen M. J. (2012). Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 38(5), 904–907. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs103>.
- Özerdem A. (1998). Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve Psikoz Üzerine Bir Gözden Geçirme, *Klinik Psikiyatri*, 2:98-102.
- Özkan S. (2018) Psikosomatik Hastalıklar, *Humanite Psikiyatri Tıp Merkezi Yayınları*, s:1-3.
- Öztürk MO. (2004). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 10.Basım, Nobel Tıp Kitapevleri. 365-374.
- Pallanti, S., & Quercioli, L. (2006). Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 30(3), 400–412. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.028>.
- Palomer, X., Barroso, E., Pizarro-Delgado, J., Peña, L., Botteri, G., Zarei, M., Aguilar, D., Montori-Grau, M., & Vázquez-Carrera, M. (2018). PPAR β/δ : A Key Therapeutic Target in Metabolic Disorders. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 913. <https://doi.org/10.3390/ijms19030913>.
- Pan, H. Y., Ladd, A. V., Biswal, M. R., & Valapala, M. (2021). Role of Nuclear Factor of Activated T Cells (NFAT) Pathway in Regulating Autophagy and Inflammation in Retinal Pigment Epithelial Cells. *International journal of molecular sciences*, 22(16), 8684. <https://doi.org/10.3390/ijms22168684>.
- Pandey, S. C., Zhang, H., Roy, A., & Misra, K. (2006). Central and medial amygdaloid brain-derived neurotrophic factor signaling plays a critical role in alcohol-drinking and anxiety-like behaviors.

- The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 26(32), 8320–8331. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4988-05.2006>.
- Pellegrin, M., Szostak, J., Bouzourène, K., Aubert, J. F., Berthelot, A., Nussberger, J., Laurant, P., & Mazzolai, L. (2017). Running Exercise and Angiotensin II Type I Receptor Blocker Telmisartan Are Equally Effective in Preventing Angiotensin II-Mediated Vulnerable Atherosclerotic Lesions. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 22(2), 159–168. <https://doi.org/10.1177/1074248416652235>.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of neuroscience methods*, 14(3), 149–167. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7).
- Phillips K. M. (1982). Effects of time and administration of ethanol on open field behavior in hamsters. *Physiology & behavior*, 29(5), 785–787. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(82\)90325-0](https://doi.org/10.1016/0031-9384(82)90325-0).
- Pittenger, C., Krystal, J. H., & Coric, V. (2006). Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 3(1), 69–81. <https://doi.org/10.1016/j.nurx.2005.12.006>.
- Powell, S. B., Newman, H. A., Pendergast, J. F., & Lewis, M. H. (1999). A rodent model of spontaneous stereotypy: initial characterization of developmental, environmental, and neurobiological factors. *Physiology & behavior*, 66(2), 355–363. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(98\)00303-5](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(98)00303-5).
- Primo, M. J., Fonseca-Rodrigues, D., Almeida, A., Teixeira, P. M., & Pinto-Ribeiro, F. (2023). Sucrose preference test: A systematic review of protocols for the assessment of anhedonia in rodents. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 77, 80–92. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.08.496>.
- Prut, L., & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European journal of pharmacology*, 463(1-3), 3–33. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01272-x](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01272-x).
- Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group (2011). Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nature genetics*, 43(10), 977–983. <https://doi.org/10.1038/ng.943>.
- Rapp, A. M., Bergman, R. L., Piacentini, J., & McGuire, J. F. (2016). Evidence-Based Assessment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of central nervous system disease*, 8, 13–29. <https://doi.org/10.4137/JCNSD.S38359>.

- Reppert, S., Zinser, E., Holzinger, C., Sandrock, L., Koch, S., & Finotto, S. (2015). NFATc1 deficiency in T cells protects mice from experimental autoimmune encephalomyelitis. *European journal of immunology*, 45(5), 1426–1440. <https://doi.org/10.1002/eji.201445150>.
- Reynolds, L. M., Pokinko, M., Torres-Berrío, A., Cuesta, S., Lambert, L. C., Del Cid Pellitero, E., Wodzinski, M., Manitt, C., Krimpenfort, P., Kolb, B., & Flores, C. (2018). DCC Receptors Drive Prefrontal Cortex Maturation by Determining Dopamine Axon Targeting in Adolescence. *Biological psychiatry*, 83(2), 181–192. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.009>.
- Rodriguez-Nunez, I., Caluag, T., Kirby, K., Rudick, C. N., Dziarski, R., & Gupta, D. (2018). Author Correction: Nod2 and Nod2-regulated microbiota protect BALB/c mice from diet-induced obesity and metabolic dysfunction. *Scientific reports*, 8(1), 6302. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24594-7>
- Romoli, M., Mazzocchetti, P., D'Alonzo, R., Siliquini, S., Rinaldi, V. E., Verrotti, A., Calabresi, P., & Costa, C. (2019). Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Current neuropsychopharmacology*, 17(10), 926–946. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666181227165722>.
- Rosenbaum, J. F., & Zajecka, J. (1997). Clinical management of antidepressant discontinuation. *The Journal of clinical psychiatry*, 58 Suppl 7, 37–40.
- Rosenberg, D. R., MacMillan, S. N., & Moore, G. J. (2001). Brain anatomy and chemistry may predict treatment response in paediatric obsessive--compulsive disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 4(2), 179–190. <https://doi.org/10.1017/S1461145701002401>.
- Rosenberg, D. R., Mirza, Y., Russell, A., Tang, J., Smith, J. M., Banerjee, S. P., Bhandari, R., Rose, M., Ivey, J., Boyd, C., & Moore, G. J. (2004). Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(9), 1146–1153. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000132812.44664.2d>.
- Ruh Sağlığını Güçlendirme (Kavramlar-Kanıtlar Uygulamalar). (2020). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 1. Baskı, s:5-10.
- Ruscio, A. M., Stein, D. J., Chiu, W. T., & Kessler, R. C. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular psychiatry*, 15(1), 53–63. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.94>.
- Sahin, Z., Solak, H., Koc, A., Ozen Koca, R., Ozkurkculer, A., Cakan, P., Solak Gormus, Z. I., Kutlu, S., & Kelestimur, H. (2019). Long-term metabolic cage housing increases anxiety/depression-related behaviours in adult male rats. *Archives of physiology and biochemistry*, 125(2), 122–127. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1441314>.

- Sakallı A.K. (2014) Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanısı Alan Hastaların Afektif Mizaç, Kronobiyoloji ve Dürtüsellik Açısından İncelenmesi, (Tez No: 390119) [Tıpta Uzmanlık, İstanbul Üniversitesi] Yükseköğretim Kurulu Yayın ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi.
<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=PolcixnwOnx98fgS35rIDg&no=vZ0T2MnfAb5rHvZNVi824Q>.
- Samuels, J., Shugart, Y. Y., Grados, M. A., Willour, V. L., Bienvenu, O. J., 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., Rasmussen, S. A., Hoehn-Saric, R., Valle, D., Liang, K. Y., ... Nestadt, G. (2007). Significant linkage to compulsive hoarding on chromosome 14 in families with obsessive-compulsive disorder: results from the OCD Collaborative Genetics Study. *The American journal of psychiatry*, 164(3), 493–499.
<https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.493>.
- Saré, R. M., Lemons, A., & Smith, C. B. (2021). Behavior Testing in Rodents: Highlighting Potential Confounds Affecting Variability and Reproducibility. *Brain sciences*, 11(4), 522.
<https://doi.org/10.3390/brainsci11040522>
- Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *The 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).
- Scheggi, S., De Montis, M. G., & Gambarana, C. (2018). Making Sense of Rodent Models of Anhedonia. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 21(11), 1049–1065.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy083>.
- Schultz, W. (1997) Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 7(2): 191-197.
- Selvaraj, S., Sun, Y., & Singh, B. B. (2010). TRPC channels and their implication in neurological diseases. *CNS & neurological disorders drug targets*, 9(1), 94–104.
<https://doi.org/10.2174/187152710790966650>.
- Sestakova, N., Puzserova, A., Kluknavsky, M., & Bernatova, I. (2013). Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. *Interdisciplinary toxicology*, 6(3), 126–135. <https://doi.org/10.2478/intox-2013-002>.
- Shaldubina, A., Einat, H., Szechtman, H., Shimon, H., & Belmaker, R. H. (2002). Preliminary evaluation of oral anticonvulsant treatment in the quinpirole model of bipolar disorder. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 109(3), 433–440.
<https://doi.org/10.1007/s007020200035>.
- Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL (2006) *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. London, Elsevier Academic Pres, s.218.

- Silva, M. A., Mattern, C., Häcker, R., Tomaz, C., Huston, J. P., & Schwarting, R. K. (1997). Increased neostriatal dopamine activity after intraperitoneal or intranasal administration of L-DOPA: on the role of benserazide pretreatment. *Synapse* (New York, N.Y.), 27(4), 294–302. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199712\)27:4<294::AID-SYN3>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199712)27:4<294::AID-SYN3>3.0.CO;2-7).
- Singh, A., Anjankar, V. P., & Sapkale, B. (2023). Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): A Comprehensive Review of Diagnosis, Comorbidities, and Treatment Approaches. *Cureus*, 15(11), e48960. <https://doi.org/10.7759/cureus.48960>.
- Snider L, Swedo SE. (2004). Nature and Treatment of Obsessive Compulsive Disorder. Textbook of Biological Psychiatry, Panksepp J (Ed), New Jersey: Wiley-Liss,. pp.367.
- Steimer T. (2011). Animal models of anxiety disorders in rats and mice: some conceptual issues. *Dialogues in clinical neuroscience*, 13(4), 495–506. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.4/tsteimer>
- Stuchlik, A., Radostová, D., Hatalova, H., Vales, K., Nekovarova, T., Koprivova, J., Svoboda, J., & Horacek, J. (2016). Validity of Quinpirole Sensitization Rat Model of OCD: Linking Evidence from Animal and Clinical Studies. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 10, 209. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00209>
- Sukumaran, P., Sun, Y., Schaar, A., Selvaraj, S., & Singh, B. B. (2017). TRPC Channels and Parkinson's Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 976, 85–94. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1088-4_8.
- Suliman, S., Hemmings, S. M., & Seedat, S. (2013). Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Frontiers in integrative neuroscience*, 7, 55. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00055>.
- 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, T., Song, Z., Tian, Y., Tian, W., Zhu, C., Ji, G., Luo, Y., Chen, S., Wang, L., Mao, Y., Xie, W., Zhong, H., Zhao, F., Luo, M. H., Tao, W., Wang, H., Li, J., Li, J., Zhou, J., Wang, K., ... Zhang, Z. (2019). Basolateral amygdala input to the medial prefrontal cortex controls obsessive-compulsive disorder-like checking behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(9), 3799–3804. <https://doi.org/10.1073/pnas.1814292116>.
- Surtees R. (2000). Inherited ion channel disorders. *European journal of pediatrics*, 159 Suppl 3, S199–S203. <https://doi.org/10.1007/pl00014403>.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M ve ark. (1998) Pediatric Autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 155:264-271.

- Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJP ve ark. (1992) Cerebrospinal fluid neurochemistry of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49:29-36.
- Szczypka, M. S., Rainey, M. A., Kim, D. S., Alaynick, W. A., Marck, B. T., Matsumoto, A. M., & Palmiter, R. D. (1999). Feeding behavior in dopamine-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(21), 12138–12143. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.21.12138>.
- Szechtman, H., & Woody, E. (2004). Obsessive-compulsive disorder as a disturbance of security motivation. *Psychological review*, 111(1), 111–127. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.111.1.111>.
- Szechtman, H., Ahmari, S. E., Beninger, R. J., Eilam, D., Harvey, B. H., Edemann-Callesen, H., & Winter, C. (2017). Obsessive-compulsive disorder: Insights from animal models. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 76(Pt B), 254–279. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.019>.
- 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. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.112.6.1475>.
- Tai, Y., Feng, S., Ge, R., Du, W., Zhang, X., He, Z., & Wang, Y. (2008). TRPC6 channels promote dendritic growth via the CaMKIV-CREB pathway. *Journal of cell science*, 121(Pt 14), 2301–2307. <https://doi.org/10.1242/jcs.026906>.
- Taylor, S. (1995). Assessment of obsessions and compulsions: Reliability, validity, and sensitivity to treatment effects. *Clinical Psychology Review*, 15(4), 261–296. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(95\)00015-H](https://doi.org/10.1016/0272-7358(95)00015-H)
- Thomsen, M., Ralph, R. J., & Caine, S. B. (2011). Psychomotor stimulation by dopamine D₁-like but not D₂-like agonists in most mouse strains. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 19(5), 342–360. <https://doi.org/10.1037/a0024053>.
- 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>.
- Ting, J. T., & Feng, G. (2011). Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: insights into neural circuitry dysfunction through mouse genetics. *Current opinion in neurobiology*, 21(6), 842–848. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.04.010>

- Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., Hansen, K. B., Yuan, H., Myers, S. J., & Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological reviews*, 62(3), 405–496. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002451>.
- Um, K. B., Hahn, S., Kim, S. W., Lee, Y. J., Birnbaumer, L., Kim, H. J., & Park, M. K. (2021). TRPC3 and NALCN channels drive pacemaking in substantia nigra dopaminergic neurons. *eLife*, 10, e70920. <https://doi.org/10.7554/eLife.70920>.
- Undieh A. S. (2010). Pharmacology of signaling induced by dopamine D(1)-like receptor activation. *Pharmacology & therapeutics*, 128(1), 37–60. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.05.003>.
- Urraca, N., Camarena, B., Gómez-Caudillo, L., Esmer, M. C., & Nicolini, H. (2004). Mu opioid receptor gene as a candidate for the study of obsessive compulsive disorder with and without tics. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 127B(1), 94–96. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20170>.
- van Goethem, N. P., Rutten, K., van der Staay, F. J., Jans, L. A., Akkerman, S., Steinbusch, H. W., Blokland, A., van't Klooster, J., & Prickaerts, J. (2012). Object recognition testing: rodent species, strains, housing conditions, and estrous cycle. *Behavioural brain research*, 232(2), 323–334. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.03.023>.
- Villar, M. E., Martinez, M. C., Lopes da Cunha, P., Ballarini, F., & Viola, H. (2017). Memory consolidation and expression of object recognition are susceptible to retroactive interference. *Neurobiology of learning and memory*, 138, 198–205. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.04.010>.
- Vosberg, D. E., Leyton, M., & Flores, C. (2020). The Netrin-1/DCC guidance system: dopamine pathway maturation and psychiatric disorders emerging in adolescence. *Molecular psychiatry*, 25(2), 297–307. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0561-7>.
- Wang, H. R., Woo, Y. S., & Bahk, W. M. (2014). Potential role of anticonvulsants in the treatment of obsessive-compulsive and related disorders. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 68(10), 723–732. <https://doi.org/10.1111/pcn.12186>.
- Wang, H., Cheng, X., Tian, J., Xiao, Y., Tian, T., Xu, F., Hong, X., & Zhu, M. X. (2020). TRPC channels: Structure, function, regulation and recent advances in small molecular probes. *Pharmacology & therapeutics*, 209, 107497. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107497>.
- Wang, J., Ou, S. W., & Wang, Y. J. (2017). Distribution and function of voltage-gated sodium channels in the nervous system. *Channels (Austin, Tex.)*, 11(6), 534–554. <https://doi.org/10.1080/19336950.2017.1380758>.

- Wang, X., & Seed, B. (2003). A PCR primer bank for quantitative gene expression analysis. *Nucleic acids research*, 31(24), e154. <https://doi.org/10.1093/nar/gng154>.
- Wang, Y., Xia, J., Helfer, B., Li, C., & Leucht, S. (2016). Valproate for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD004028. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004028.pub4>.
- Ware, M. R., Feller, D. B., & Hall, K. L. (2018). Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *The primary care companion for CNS disorders*, 20(1), 17r02185. <https://doi.org/10.4088/PCC.17r02185>.
- Westenberg HGM, Fineberg NA, Denys D (2007) Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: Serotonin and beyond. *CNS Spectrums*, 12:2(Suppl 3):14-27.
- Whittaker, D. S., Akhmetova, L., Carlin, D., Romero, H., Welsh, D. K., Colwell, C. S., & Desplats, P. (2023). Circadian modulation by time-restricted feeding rescues brain pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Cell metabolism*, 35(10), 1704–1721.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.014>.
- Wiborg O. (2013). Chronic mild stress for modeling anhedonia. *Cell and tissue research*, 354(1), 155–169. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1664-0>.
- Wiegartz P. S. , Rasminsky S. (2005). Treating OCD in Patients with Psychiatric Comorbidity. *Current Psychiatry*, 4(4):57-68.
- Willner P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 83(1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/BF00427414>.
- Wise, R. A., & Rompre, P. P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual review of psychology*, 40, 191–225. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.40.020189.001203>.
- Woods M.C. (2002) Factor analysis of scales composed of binary items: illustration with the maudisley obsessional compulsive inventory. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 24 (4) 215 – 222.
- Wu, C. H., Tsai, Y. C., Tsai, T. H., Kuo, K. L., Su, Y. F., Chang, C. H., & Lin, C. L. (2021). Valproic Acid Reduces Vasospasm through Modulation of Akt Phosphorylation and Attenuates Neuronal Apoptosis in Subarachnoid Hemorrhage Rats. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5975. <https://doi.org/10.3390/ijms22115975>.
- Wu, L. J., Sweet, T. B., & Clapham, D. E. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXVI. Current progress in the mammalian TRP ion channel family. *Pharmacological reviews*, 62(3), 381–404. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002725>.
- Wu, P., Hong, S., Zhong, M., Guo, Y., Chen, H., & Jiang, L. (2016). Effect of Sodium Valproate on Cognitive Function and Hippocampus of Rats After Convulsive Status Epilepticus. *Medical*

- science monitor : international medical journal of experimental and clinical research, 22, 5197–5205. <https://doi.org/10.12659/msm.898859>.
- Yadin, E., Friedman, E., & Bridger, W. H. (1991). Spontaneous alternation behavior: an animal model for obsessive-compulsive disorder?. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 40(2), 311–315. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90559-k](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90559-k).
- Yıldırım A. (2016) Pareidolia: Obsesif Kompulsif Yatkınlığı Olan Bireylerle Otistik Yatkınlığı Olan Bireylerin Karşılaştırılması, (Tez No: 434490) [Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi] Yükseköğretim Kurulu Yayın ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi. https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=hdBXA4tjM3VsrJupvvzorQ&no=IAQ_QBW3SZzPA2rNy0AMZw
- Yılmaz B. , Obsesif Kompulsif Bozukluk Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar (2018), *Lectio Scientific Journal of Health and Natural Sciences*, c. 1, s. 2, 21- 42.
- Yu-chong LUO, Chun-ren WEI, Xiao CHEN, Mo-yan LI, Sheng-lin WEN.(2022). Improvement of the Mouse Model of Chronic Obsessive-compulsive Disorder Induced by Quinpirole. *Journal of Sun Yat-sen University (Medical Science Edition)*, 43(3): 412-421. DOI : 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ (med.sci) .2022.0309.
- Zernov, N., & Popugaeva, E. (2023). Role of Neuronal TRPC6 Channels in Synapse Development, Memory Formation and Animal Behavior. *International journal of molecular sciences*, 24(20), 15415. <https://doi.org/10.3390/ijms242015415>.
- Zhou, F. W., & Roper, S. N. (2014). TRPC3 mediates hyperexcitability and epileptiform activity in immature cortex and experimental cortical dysplasia. *Journal of neurophysiology*, 111(6), 1227–1237. <https://doi.org/10.1152/jn.00607.2013>.
- Zhou, F. W., Matta, S. G., & Zhou, F. M. (2008). Constitutively active TRPC3 channels regulate basal ganglia output neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(2), 473–482. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3978-07.2008>.
- Zhou, J., Du, W., Zhou, K., Tai, Y., Yao, H., Jia, Y., Ding, Y., & Wang, Y. (2008). Critical role of TRPC6 channels in the formation of excitatory synapses. *Nature neuroscience*, 11(7), 741–743. <https://doi.org/10.1038/nn.2127>.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı:	
Program/Anabilim Dalı:	
Yüksek Lisans:	
Lisans:	
Araştırma Deneyimi	
1	
2	
3	
İş Deneyimi	
1	
2	
3	
Akademik Eserler Listesi	
No	Yazar(lar), Tarih, Eser Adı, Eser künyesi
1	
2	
3	
4	
5	