

Oreksinler ve Yeme Davranışının Kontrolü

Dr. Ümit Tural

ÖZET:

OREKSİNLER VE YEME DAVRANIŞININ KONTROLÜ

33 ve 28 amino asit uzunluğundaki iki küçük peptid olan oreksin A ve B, Hypocretin 1 ve 2 olarak da bilinir ve prepro-oreksin adlı aynı öncül proteinden köken alırlar. Aç kalma prepro-oreksin, oreksin A ve B mRNA miktarlarını arttırmaktadır. Oreksin A ve B hayvanlara intraserebroventriküler olarak verildiğinde yemek alımını artırır. Bunlar bize oreksinlerin hayvanın beslenme durumuyla ayarlandığını göstermektedir. Lateral hipotalamik alanda oreksin nöronları NPY (Nöropeptid Y), AgRP (Agouti-related peptide) ve MSH (Melanosit stimule edici hormon) immün reaktivitesi (IR) gösteren liflerinden terminal apozisyonlar almaktadır. Oreksin nöronlarının arkuat nükleus yerleşimli leptine yanıt veren hücre tipine benzeyen peptiderjik liflerle innervasyonunun periferik metabolik belirteçlerin serebral kortikal mantoya ve otonomik regülatur alanlara bağlanmasını sağlıyor olabilir. Bu, yeme davranışının ayarlanmasında nöroanatomik temel olabilir. Oreksin nöronları tüm beyinde yaygındır ve olası olarak fizyolojik rolleri karmaşıktır. Oreksin-IR liflerin beyinde yaygın dağılım göstermesi bu moleküllerin yeme davranışından başka içme davranışı, nöroendokrin işlevler ve uyku-uyanıklık döngüsünde de önemli rolleri olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: oreksin, yeme davranışı, lateral hipotalamus, arkuat nükleus.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:160-165

SUMMARY:

OREXINS AND CONTROL OF FEEDING BEHAVIOR

Orexin A and B also known as Hypocretin 1 and 2, these two small peptides, 33 and 28 amino acids in length, are derived from same precursor protein, prepro-orexin. Fasting increases expression of prepro-orexin, orexin A and B mRNA, and central administration of both orexin A and B stimulates food intake in rodents. This suggesting their expression is regulated by animal nutritional status. Orexin neurons in the lateral hypothalamic area was shown to receive terminal appositions from NPY-, AgRP and MSH-IR fibres. The innervation of orexin neurons by peptidergic fibers corresponding to leptin-responsive cell types that reside in arcuate nucleus may have a role in linking peripheral metabolic cues to autonomic regulatory sites and the cerebral cortical mantle, providing a neuroanatomic basis for their additional roles. The orexin neurons project widely in the brain, the physiological role of orexins is likely to be complex. Actually, orexins have been reported to have roles in regulating drinking behavior, neuroendocrin function and the sleep-wake cycle.

Key words: orexin, feeding behavior, lateral hypothalamus, arcuate nucleus.

Bull Clin Psychopharmacol 2000;10:160-165

GİRİŞ

Enerji alımı (yiyecek tüketimi) ve harcanması arasındaki karmaşık denge vücut ağırlığının idamesini sağlar. Bu enerji dengesi beyinde hipotalamus tarafından yürütülür. Oreksinlerin keşfi ve işlevlerinin araştırılmasıyla beraber, yeme davranışında önemli yer tutan lateral hipotalamik alanda yer aldıkları görülmüştür. Lateral hipotalamik alanın (LHA) lezyonlarının hipofaji ve kilo kaybına, ventral medial hipotalamus (VMH) lezyonlarının ise hiperfajik obesiteye yol açtığı bilinmektedir (1,2). Bu sonuçlar yeme merkezinin LHA'da, tokluk merkezinin de VMH'da var olduğunu düşündürmektedir. Hipotalamusun varsayılan bu "ikili merkez modeli"ne karşı yaygın olmasına karşın bu hipotez günümüzde halen geçerli kavramsal çerçeveyi sağlamaktadır.

Öbür yandan hipotalamik peptidlerin moleküler genetik çalışmaları ve leptin sinyalizasyon yolunun bulunması enerji dengesi ve beslenme davranışında

yer alan moleküler mekanizmaların anlaşılmasında yeni görüşler sağlamıştır (1,3,4). Ob geninin protein ürünü Leptindir. Leptin eksikliği gösteren ob/ob genotipli farelerde leptin uygulaması ile ob/ob fenotip düzeltilmektedir. Yani ob/ob fenotipi morbid obesite, nöroendokrin ve otonomik anormallikler düzeltilmektedir. Bu gözlem, beden ağırlığı ayarlanmasında temel moleküler bileşenin leptin olduğunu düşündürmektedir. Leptinin etki alanlarının hipotalamusun medial kısımları olduğu düşünülmektedir (1).

Hipotalamusun medial/paraventriküler kısmında leptin ile ayarlanan pek çok nöropeptid enerji dengesinin ayarlanmasında yer almaktadır. Özellikle mediobazal hipotalamusta yer alan arkuat nükleus beden ağırlığının ve metabolizmasının ayarında önemlidir. Çünkü bu bölge nöronları leptin reseptörlerine sahip olduğu gibi yeme davranışının düzenlenmesinde yer alan nöropeptid Y (NPY), alfa-melanin stimule edici hormon (α-MSH) ve agouti-related peptid (AgRP) gibi diğer peptid reseptörlerini de gös-

terirler. Gerçekten de arkuat nükleus lezyonları belirgin hiperfaji ve morbid obeziteyle sonuçlanmaktadır (1). Dolaşımdaki leptine vücut ağırlığı yanıtı ve yemek yemenin ayarında NPY ve melanokortin sistemlerinin kritik rolü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (5-10). Yani mediobasal hipotalamusun bütünlüğünün normal yeme davranışının moleküler temeli için esas olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda, çoğu hipotalamusun mediobasal /paraventriküler bölgelerinde lokalize olan değişik nöropeptidlerin aracılık ettiği değişik merkezi düzenleyici yolları açığa çıkarmıştır (5-10).

Glukagon benzeri peptid amid (GLP-1) (11), galanin (12), kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript (CART) (13) gibi hipotalamusun mediobasal/paraventriküler bölgesinde yerleşimli başka pek çok peptid de yiyecek alımının ayarlanmasında yer almaktadır. Yeme davranışı hipotalamusun mediobasal/paraventriküler bölgesindeki nöropeptidlerin karşılıklı ve/veya ortak işlevli etkileşimleri ile ayarlanıyor olabilir.

Diğer taraftan LHA'un rolü tartışmalıdır. Çünkü yakın zamanlara kadar LHA'ta yer alan nörotransmitterlerin özgül olarak ne olduğu bilinmiyordu. Yakınlarda iki yeni nöropeptid izole edilerek Oreksin A ve B olarak adlandırılmıştır. Bunlar özgül olarak LHA etrafında lokalize olan nöronlarda eksprese edilmektedirler (14). Oreksinlerin intraserebroventriküler (icv) verilmesinin yemeyi arttırması, açlıkta orexin mRNA'sının yükselmesi oreksinlerin yeme davranışında yer alabileceğini düşündürmektedir.

1. OREKSİNLERİN YAPISI

Oreksin A ve B, (Hypocretin 1 ve 2 olarak da bilinir) ilk olarak orphan G proteini-eşleşmeli reseptör için endojen ligand olarak tanımlanmıştır. Bu reseptörün insan beyinde "expressed sequence tag" (EST) olduğu bulundu. Şimdi bu OX1 orexin reseptörü olarak adlandırılmaktadır (14). Oreksin A 3562 Daltonluk, 33 amino asitlik bir peptiddir. C-terminal amidasyonu ve N-terminal pyroglutamil artığı vardır. İçerdiği 4 sistein residüsü arasında iki adet disülfid bağı vardır (Cys 6-12 ve Cys 7-14). Bu yapı ana olarak çoğu memeli beyinde korunmaktadır (insan, fare, sığır, domuz). Oreksin B 28 aminoasitli, 2937 Dalton ağırlığında C-terminali amide olan doğrusal bir peptiddir. %46 (13/28) oranında oreksin A dizisine identiftir. İnsan oreksin B'si kemirgenlerdekinden 2 amino asit (2/28) farklıdır. Prepro-

oreksin cDNA ardışıkları her iki oreksinin de aynı polipeptidten köken aldığını (kemirgenlerde 130 aa, insanda 131 aa) açığa çıkarmaktadır. İnsan ve fare prepro-oreksinleri %95 oranında birbirlerine benzemektedir. Aminoasit yer değişmelerinin, bir başka biyoaktif polipeptidi kodlama olasılığı olamayan öncül maddenin C-terminal kısmında olduğu bulunmuştur (14).

2. OREKSİN RESEPTÖRLERİNİN KARAKTERİZASYONU

G proteini eşleşmeli reseptörlerin değişik sınıfları arasında OX1R yapısal olarak en çok NPY reseptörlerinden Y2'ye (%26 benzerlik) benzemektedir. Bunu takiben TRH, kolesistokinin tip-A, nörokinin NK2 reseptörleri (sırasıyla %25, %33, %20 benzerlik) sayılabilir. GenBank dbEST veri tabanının araştırılmasında OX1R'e %64 amino asit benzerliği olan OX2R reseptörleri bulunmuştur (14).

OX1R eksprese eden CHO kültür hücreleri (CHO/OX1R hücreleri) kullanılarak kompetitif radyoligand ([125I] Oreksin A) bağlanmalarında oreksin A'nın OX1R için yüksek afiniteli agonist olduğu görülmüştür. Yanışmalı bağlanma konsantrasyonu (IC50) 20 nM olarak bulunmuştur. İnsan orexin B'si de CHO/OX2R hücreleri ve [125I] Oreksin A ile yapılan çalışmada IC50 değerinin orexin A ve B için 20 nM olduğu bulunmuştur. Buradan OX2R'nün orexin A ve B için seçici olmayan bir reseptör olduğu anlaşılmaktadır. Yakın dönemdeki çalışmalar OX1R'nün Gq'nun alt sınıfı olan heterotrimetrik G proteinleri ile eşleştiği, OX2R'nün Gi ve Gq'ya eşleşmiş olduğunu düşündürmektedir.

3. OREKSİN RESEPTÖRLERİNİN BEYİNDE DAĞILIMI

LHA'un beyin çok değişik yerleri ile karşılıklı ilişkide olması yeme ile ilgili denge sağlayıcı bilgilerin bütünleştirildiğini düşündürmektedir. Bu nedenle memelilerin LHA nöronlarının tahribi hipofaji ile sonuçlanarak yeme davranışı dengesini sağlayan nöronal yolların bozulduğuna işaret eder. Oreksin-ir lifleri ve bunların variköz terminalleri tüm fare beyinde yaygın dağılım göstermektedir. Oreksin-ir sinir sonlanmalarının hipotalamusta (arkuat nükleus ve paraventriküler hipotalamik nükleus) gözlenmesi de yeme davranışının ayarlanmasının bu bölgede olduğunu düşündürmektedir. Oreksin-ir variköz sonlanmaları hipotalamus dışında serebral kortekste,

talamusun medial yapılarında, circumvetriküler organlarda (subfornikal organ ve area postrema), limbik sistem (hipokampus, amigdala, septum, indusium griseum) ve beyin sapında (LC ve raphe nükleusu) da görülmektedir (15,16). Yani oreksin sistemi hipotalamus ile limbik yapıları ve serebral korteksi ve anahtar otonomik çekirdekleri birbirlerine bağlayan bir hat olabilir.

Oreksin üreten nöronların projeksiyonları oreksinlerin yeme davranışının kognitif, otonomik ve emosyonel ve motivasyonel oluşumlarında önemli role sahip olabileceklerini düşündürmektedir (17).

OX1R ve OX2R kodlayan mRNA'nın fare beyninde dağılımı in situ hibridizasyon histokimyası ile gösterilmiştir (18). OX1R ve OX2R belirgin farklılıkta dağılım göstermektedir. Hipotalamus VMH çekirdeğinde OX1R çok bolken, OX2R PVN'da (paravetriküler nükleus) boldur. OX1R'nün yüksek seviyeleri aynı zamanda tenia tecta, hipokampal formasyon, dorsal rafe ve LC'da saptanmıştır. OX2R mRNAsı ana olarak serebral korteks, nükleus akumbens, subtalamik nükleus, paravetriküler talamik çekirdek, tüberomamiller çekirdek ve anterior pretektal çekirdekte saptanmıştır.

4. OREKSİN NÖRONLARINA NÖRONAL ve HÜMORAL GİRDİLER

LHA nöronlarının NPY, AgRP, a-MSH immün reaktivitesi taşıyan liflerden sonlanmalar aldığı gösterilmiştir (19). Arkuat nükleusta yerleşimli bulunan leptine yanıt veren hücre tipine uygun düşen peptiderjik liflerle oreksin nöronlarının innervasyonu, periferik metabolik izlerini serebral kortikal mantoya ve otonomik ayarlayıcı alanlara bağlamada önemli olabilir. Bu da yeme davranışının ayarlanmasında nöroanatomik temeli oluşturuyor olabilir.

Oreksin nöronlarının %50'sinden fazlasında leptin reseptörü bulunması oreksin nöronlarının plazma leptin seviyesi tarafından ayarlanabileceğini düşündürmektedir (20). Ayrıca oreksin nöronlarının %30'u insulinin oluşturduğu hipoglisemi ile aktive olması, plazma glukoz seviyesinin oreksin nöronlarının aktivitesini etkilediğini göstermektedir. Önceki bildirimlerle uyumlu olarak pre-pro oreksin mRNA seviyeleri açlıkla up-regule olmaktadır. Anlaşıldığı üzere oreksin nöronları hayvanın beslenme durumundan haberdardır.

5. FARMAKOLOJİK ETKİLER

5.1 OREKSİNLERİN OREKSİJENİK ETKİSİ

icv olarak erken ışık fazında oreksin A verilmesi doza bağımlı olarak 1 saat içerisinde farelerde yemek tüketimini arttırmaktadır (14). İkinci saatte 3 veya 30 nmol orexin A ile uyarımın büyüklüğü sırasıyla 6 ve 10 kattır. Etki 6 saat devam eder, 2-4 saat arası yiyecek tüketimi, doz ve kontrolden bağımsız 3 kat artmaktadır. İnsan oreksin B'si gıda tüketimini anlamlı olarak arttırmaktadır. 3 ve 30 nmol oreksin B 2 saat sonra yiyecek alımını sırasıyla 5 ila 12 kez arttırmıştır (14). Ancak oreksin B, A kadar uzun etkili değildir ve verilen doz ne olursa olsun oreksin B'nin etkisi yüksek dozlarda bile 2 saatte bitmiştir. Oreksijenik ajan olan NPY'nin etkilerinden daha zayıf etkileri olan orexinlerin etki süresi ise oreksin A örneğinde NPY'den uzundur.

5.2 DİĞER FARMAKOLOJİK ETKİLER

Oreksin immün reaktif liflerinin ve oreksin reseptörlerinin tüm beyinde yaygın olarak bulunması oreksinlerin başka fizyolojik etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekten de santral olarak uygulandığında oreksinlerin yeme davranışında başka etkilerinin de olduğu gözlenmiştir. Oreksin A ve B'nin farelere uygulanması spontan lokomotor aktiviteyi arttırmaktadır. Aynı zamanda kendine bakım (grooming), ayağa kalkma (rearing), ıslak köpek silkinmesi benzeri hareketlerde artma (wet dog shaking) ve düşük vücut postürü gibi anormal hareketler görülmüştür (14).

Diğer taraftan oreksin nöronları monoamin içeren LC, raphe çekirdeği, ventral tegmental çekirdek ve tüberomamiller çekirdekleri de innerve etmektedir (17). Bu bulgular oreksin sisteminin monoaminerjik sistemle yakın ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu etkileşimler oreksinin indüklediği yeme davranışının emosyonel oluşumlarında yer alıyor olabilir.

İcv olarak uygulanan oreksinler kan basıncı ve kalp hızını arttırmaktadır. Bu bulguların çoğunun a ve/veya b adrenerjik reseptör antagonistleri ile ortadan kaldırılması oluşan yanıtın merkezi sempatik sinir sisteminin aktivasyonunun ardışılı olduğunu düşündürmektedir.

Farelerde icv olarak oreksinlerin uygulanması su alımını da arttırmaktadır. İçme davranışında da oreksinlerin yer aldığı düşünülebilir (21).

LHA uyanıklık durumunun sürdürülmesinde de yer almaktadır (22). LC, tüberomamiller çekirdek, pontin ve lateral dorsotegmental çekirdek gibi uyku

uyanıklık döngüsünde yer alan beyin bölgelerinde oreksin-IR sinir liflerinin görülmesi oreksinlerin vjilans (uyanıklık) ve arousalda (uyarılma) etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekten oreksinlerin farelere verilmesiyle gözlenebilen artmış öz bakım, ayağa kalkma, ıslak köpek sallanması gibi davranışlar oreksinlerin psikostimulan etkilerini göstermektedir. Ayrıca icv orexin uygulanan hayvanlar uzun saatler uyanık kalmaktadırlar.

Yakın zamanlarda durumsal klonlama yöntemiyle Canine Sleep Disorder (Narkolepsi) geni (Canarc-1) izole edilmiştir (24). Bu araştırmada Canarc-1 geninin OX2R reseptörünü kodladığı gösterilmiştir. Diğer taraftan, prepro-oreksin geni olmayan farelerde katapleksiye benzeyen sık davranışsal arrest epizodları gözlenmiştir (25). Bu çalışmalar oreksinlerin uyku-uyanıklık döngüsünü ayarlama rolleri olduğunu göstermektedir.

6. FİZYOLOJİK ÖNEM

Beslenmenin ve enerji harcamasının merkezi ayarlaması özellikle değişik nörotransmitter düzenlemelerinin farklı roller üstlendikleri yer olan hipotalamusta karışık bir nöral ağda yer alır. Lezyon çalışmaları geleneksel olarak hipotalamusta 4 alanın beslenme ve enerji dengesinin ayarından sorumlu olduğunu düşündürmektedir: VMH, dorsomedial hipotalamus (DMH), arkuat nükleus (ARC) ve lateral hipotalamik alan (LHA). Vücut ağırlığı ve besin alımının ayarlanmasında mediobasal hipotalamusun rolü giderek iyi anlaşılmalıdır. Diğer taraftan LHA moleküler ve nörotransmitter temelinde henüz iyi anlaşılammıştır (2). Bu bölgenin nöronlarına özgü lezyonlar besin alımında ve beden ağırlığında azalmaya neden olabilir. Melanin Konsantre Edici

Hormon (MCH) ve oreksinlerin LHA ve komşu bölgelerde varolduğu gösterilmiştir (14,23). Bunlar da icv olarak enjekte edildiğinde beslenmeyi arttırdıklarından beslenmeyi ayarlayan ilgi çekici adaylar arasındadır. Çalışmalar MCH ve oreksin nöronlarının her ne kadar beraber uzandıklarını gösterse de bunlar LHA'nın birbirinden farklı nöron gruplarıdır (19).

İmmunohistokimyasal çalışmalar oreksin nöronlarının hipotalamus ve diğer beyin bölgeleri arasında bağlantı sağladığını göstermektedir. Bu bulgu oreksinlerin beslenme davranışının altında yatan bütünleştirici rollerini ve bütünleştirilmiş bilginin hipotalamustan değişik beyin bölgelerine gönderildiğini düşündürmektedir.

7. SONUÇ

Oreksinler ve oreksin reseptörleri beslenme davranışının ayarlanmasında LHA'nın işlevi için yeni moleküler temeli bizlere sunmaktadır. Ancak kesin fizyolojik rollerinin anlaşılması için daha ileri moleküler genetik ve farmakolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine de obesite, anoreksiya nervosa ve uyku bozuklukları gibi hastalıklarda oreksin reseptörlerine yönelik yeni terapötik maddelerin keşfini sağlayacağı düşünülebilir. Yemek yeme gibi biyolojik temelleri güçlü olan bir davranışın moleküler düzeyde anlaşılması yeni farmakolojik tedavileri gündeme getirecektir. Obesitenin eksojen leptin enjeksiyonu ile tedavisi bu gelişmelerden birisidir (26). Önümüzdeki yıllarda Anorexia Nervosa ve Bulimia Nervosa gibi yeme bozukluklarının tedavisinde hipotalamik yeme merkezleri üzerinden yeme davranışını düzenleyen oreksinler, galanin, AgRP, bombesin gibi peptidlerin kullanılabilme olasılığı yükselmektedir.

Kaynaklar:

1. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. Arch Gen Psychiatry 1986; 43 :1180-2
2. Fyer AJ. Anxiety disorder: Genetics. In Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 7th Edition, eds. Sadock BJ& Sadock V A. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2000;1462
3. Moldin SO, Gottesman II. Population genetic methods in psychiatry. In Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 7th Edition, eds. Sadock BJ& Sadock V A. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2000;172-198
4. Nicolini H, Cruz C, Camerona B, Paez F, Fuente JR. Understanding the genetic basis of obsessive compulsive disorder. CNS Spectrums 1999; 4:32-48

5. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burham MA. The epidemiology of obsessive compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45: 1094-1099
6. Angst J. The epidemiology of obsessive compulsive disorder. *Current Insight in Obsessive Compulsive Disorder*. Hollender E, Zohar J, Marazziti D (Ed); John Wiley and Sons England 1994:93-104
7. Nicolini H, Orozco B, Guiffra L, Paez F, Mejia J, Carmona MS, Sidenberg D, Fuente JR. Age of onset, gender and severity in obsessive compulsive disorder. A study on Mexican population. *Salud Mental* 1997;20:1-4
8. Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL . Tics and Tourette's disorder: A 2-to 7-year follow-up of 54 obsessive compulsive children. *Am J Psychiatry* 1992;149:1244-1251
9. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristic and family history in DSM-III obsessive compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143:317-322
10. Simeon D, Hollender E, Cohen L. Obsessive compulsive related disorders. *Current Insight in Obsessive Compulsive Disorder*. Hollender E, Zohar J, Marazziti D (Ed); John Wiley and Sons England 1994:53-63
11. Saba PR, Dastur K, Keshavan MS, Katerji MA . Obsessive compulsive disorder, Tourette's syndrome, and basal ganglia pathology on MRI (Letter). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:116-117
12. Rasmussen SA. Genetic studies of obsessive compulsive disorder. *Current Insight in Obsessive Compulsive Disorder*. Hollender E, Zohar J, Marazziti D (Ed); John Wiley and Sons England 1994:93-114
13. Mc Keon P, Murray R. Familial aspect of obsessive compulsive neurosis. *British Journal of Psychiatry* 1987; 151:528-534
14. Alsobrook II JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL. Segregation analysis of obsessive compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Genet* 1999; 15,88:669-75
15. Lenane MC, Swedo SE, Leonard HL, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL . Psychiatric disorder in first degree relatives of children and adolescent with obsessive compulsive disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1990; 29 :407-412
16. Nicolini H, Weissbecker K, Mejia JM, Sanchez de Carmona M . Family study of obsessive-compulsive disorder in a Mexican population. *Arch Med Res* 1993;24 :193-8
17. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ 3rd, Liang KY, LaBuda M, Walkup J, Grados M, Hoehn-Saric R . A family study of obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:358-63
18. Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1085-1089
19. Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbacker K. Segregation analysis of obsessive compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Urcus Medicus* 1991; 1:25-28
20. Cruz C, Camarena B, King N, Paez F, Sidenberg D, de la Fuente JR, Nicolini H. Increased prevalence of the seven repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive compulsive disorder with tics. *Neuroscience Letters* 1997;231:1-4
21. Başaran N. *Tıbbi Genetik Ders Kitabı*. Bilim Teknik Yayınevi, İstanbul 1996; 6. Basım; 298
22. Brett PM, Curtis D, Robertson MM, Gurling H. Exclusion of the 5-HT1A serotonin neuroreceptor and tryptofan oxygenase genes in large British kindred multiply affected with Tourette's syndrome, chronic motor tic, and obsessive compulsive behavior. *Am J Psychiatry* 1995; 152:437-440
23. Han L, Nielsen DA, Rosenthal NE, Jefferson K, Kaye W, Murphy D, Altemus M, Humphries J, Cassano G, Rotondo A, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D. No coding variant of the tyrtrophan hydroxylase gene dedected in seasonal affective disorder, obsessive compulsive disorder, anorexia nervosa and alcoholism. *Biological Psychiatry* 1999;45:615-619
24. Stein MB, Chartier MJ, Kozak MV, King N, Kennedy JL. Genetic linkage to the serotonin trasportter protein and 5HT2A receptor genes excluded in generalized social phobia. *Psychiatry Research* 1998; 81:283-291
25. Nicolini H, Cruz C, Camerena B, Orozco B, Kennedy JL, King N, Weissbecker K, de la Fuente JR, Sidenberg D. DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive compulsive disorder. *Molecular Psychiatry* 1996; 1:461-465
26. Cavallini MC, Di Bella D, Pasquale L, Henin M, Bellodi L. 5HT2C CYS23/SER23 polymorphism is not associated with obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Research* 1998; 77:97-104
27. Kim SJ, Veenstra-VanderWeele J, Hanna GL, Gonen D, Leventhal BL, Cook EH Jr. Mutation screening of human 5-HT(2B)receptor gene in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Mol Cell Probes* 2000;14:47-52
28. Billet EA, Richter MA, Sam F, Swinson RP, Dai XY, King N, Badri F, Sasaki T, Buchanan JA, Kennedy JL. Investigation of dopamine system genes in obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Genet*. 1998; 8:163-9

29. Camerena B, Cruz C, de la Fuente J.R, Nicolini H . A higher frequency of a low activity-related allele of the MAO-A gene in females with obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Genetics* 1998; 8:255-257
30. Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, Gogos JA. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 4572-5
31. Barr CL, Wigg KG, Sandor P. Catechol-O-methyltransferase and Gilles de la Tourette syndrome. *Mol Psychiatry* 1999;4:492-5
32. McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 270-3