

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA SEMPTOM ŞİDDETİ VE
TEDAVİ DİRENCİ İLE TGF- β DÜZEYİ VE HEDEF MİKRORNA EKSPRESYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan Altunöz

Balıkesir, 2024

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA SEMPTOM ŞİDDETİ VE
TEDAVİ DİRENCİ İLE TGF- β DÜZEYİ VE HEDEF MİKRORNA EKSPRESYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan Altunöz

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Nazan Dolapoğlu

Balıkesir, 2024

TEŞEKKÜR

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümündeki asistanlık sürecim boyunca kıymetli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Tunay Karlıdere' ye,

İlgisini ve desteğini benden esirgemeyen, birçok alanda bana yol gösteren, asistanlık eğitimim süresince tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Hayriye Baykan'a,

Tez sürecimin planlanması, yürütülmesi ve yazım aşamasındaki desteği ve uzmanlık eğitimime olan katkıları için değerli hocam, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Nazan Dolapoğlu'na,

Asistanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, desteklerini her zaman hissettiğim değerli hocalarım Doç. Dr. Rıza Gökçer Tulacı, Dr. Öğr. Üyesi Merve Şahin Can ve Dr. Öğr. Üyesi Deniz Alçı'ya,

Tezimin istatistik ve Biyokimya alanındaki katkıları dışında, birçok alanda bilgi birikiminden faydalandığım hocam Doç. Dr. Özgür Baykan'a ve laboratuvar çalışmalarındaki yardımları ve emeği için Dr. Tuğçin Mutlu'ya,

Tezimin genetik alanındaki katkıları ve laboratuvar çalışmalarındaki yardımları için Doç. Dr. Hilmi Bolat'a ve Doç. Dr. Ayla Solmaz Avcıkurt'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Nöroloji Anabilim Dalı hocaları Prof. Dr. Figen Eşmeli'ye, Doç. Dr. Nermin Tepe'ye, Doç. Dr. Mehtap Kocatürk'e, Dr. Öğr. Üyesi Serpil Sarı'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Gülseren Büyükşerbetçi'ye, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı hocaları Doç. Dr. Gül Ünsel Bolat'a, Dr. Öğr. Üyesi Özge Tulacı'ya ve asistanlarına,

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, desteklerini her zaman hissettiğim başta Dr. Tuba Tuğ ve Dr. Duygu Özcan olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve birlikte çalışmaktan ötürü mutluluk duyduğum değerli hemşirelerimize, psikologumuza, sağlık personelimize ve tıbbi sekreterimize,

Hayatımın her döneminde maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan annem, babam ve ablama,

Sonsuz teşekkür ederim.

Tez konusu 14.03.2022 tarihinde 113 karar numarası ile Balıkesir Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Akademik Anabilim Kurulunca uygun bulunmuştur. Çalışmanın etik izni, 30.03.2022 tarihinde 2022/54 karar numarası ile T.C. Balıkesir Üniversitesi Rektörlüğü Sağlık Bilimleri Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır.



İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER TABLOSU	v
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiv
1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk	2
1.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	2
1.1.2 Epidemiyoloji.....	2
1.1.3 Etiyoloji.....	3
1.1.3.1. Genetik	3
1.1.3.2. Nöranatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları	4
1.1.3.3. Nörotransmitterler	4
Serotonin.....	4
Glutamat	5
Dopamin	6
1.1.3.4. Psikososyal Etkenler	6
Psikodinamik Kuram	6
Davranışçı Kuram.....	7
Bilişsel Davranışçı Kuram.....	7
1.1.4. Klinik Tanı	8
1.1.5. Ayırıcı Tanı.....	10
1.1.6. Komorbidite	11
1.1.7. Klinik Özellikler	12
1.1.8. Tedavi.....	13
1.1.8.1. Farmakoterapi.....	13
1.1.8.2. Psikoterapi.....	14
1.1.8.3. Somatik Tedavi Yaklaşımları.....	14
1.2. Sitokinler	15
TGF-Beta	16

1.3. MikroRNA.....	16
1.3.1. MikroRNA'ların Biyosentezi	17
1.3.2. MikroRNA'ların Sinir Sistemindeki İşlevleri	18
1.3.3. MikroRNA'lar ve Psikiyatrik Bozukluklar	19
1.3.4. MiRNA-132 ve TGF-Beta ile ilişkisi	20
2. AMAÇ	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı	21
3.2. Katılımcılar.....	22
3.3. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	22
3.4. Çalışmanın Yürütülmesi	23
3.5. Klinik Değerlendirme Ölçekleri	23
3.5.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	23
3.5.2. Sosyodemografik Veri Formu	23
3.5.3. SCID-5-CV (DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme)	23
3.5.4. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOCS).....	24
3.5.5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği.....	24
3.5.6. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği.....	24
3.6. Biyolojik Materyalin Toplanması ve Değerlendirmesi.....	25
3.6.1. MikroRNA Ekspresyon Seviyelerinin Ölçümü	25
3.6.2. TGF-Beta(ng/mL) Düzeyi Ölçümü.....	25
3.7. İstatistiksel Analiz Yöntemi.....	25
4. BULGULAR	26
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Bulguları.....	26
4.2. Hastalık Süresi, İlaç Kullanım ve Psikiyatrik Soy geçmiş Bilgileri.....	28
4.3. Katılımcıların TGF- β (ng/mL) Değerlerinin Karşılaştırması	29
4.4. Katılımcıların miRNA-132-3p Ekspresyon Oranlarının Karşılaştırması	30
4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Ölçek Skorları.....	32
4.6. Katılımcıların Obsesyon ve Kompulsiyonlarının Dağılımı.....	33
4.7. TGF- β (ng/mL) Değeri ile Ölçek Skorları, Hastalık Süresi ve Katılımcıların Yaşlarının Korelasyonu.....	38
4.8. MiRNA-132-3p Ekspresyon Oranları ile Ölçek Skorları, Hastalık Süresi ve Katılımcıların Yaşlarının Korelasyonu	39
4.9. TGF- β (ng/mL) Seviyesi ile miRNA-132-3p Ekspresyon Oranlarının Korelasyonu... 40	
4.10. Kullanılan Ölçekler Arasındaki Korelasyon ve Ölçeklerin Hastalık Süresiyle İlişkisi	40

4.11. TGF- β (ng/mL) ve miRNA-132-3p Seviyelerinin ROC Eğrisi Değerlendirilmesi	42
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	55
7. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI	56
8. KAYNAKÇA	57
9. EKLER	72



KISALTMALAR

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı

EAAT3: Eksitatör amino asit taşıyıcı 3

SLC1A1: Solute Carrier Family 1 Member 1

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

NMDAR: N-Metil-D-Aspartat reseptörü

NR2B: N-Metil-D-Aspartat reseptör 2B

Grin2B: Glutamat İyonotropik Reseptör NMDA tipi alt birim 2B

SLC6A4: Solute Carrier Family 6 Member 4

HTR2A: 5-hidroksitriptamin 2A reseptörü

COMT: Katekol-O Metiltransferaz

DRD2: Dopamin Reseptör D2

NTRK3: Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz 3

PANDAS: Streptokok Enfeksiyonlarıyla İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluk

KSTK: Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal Devre

GABA: Gama aminobütirik asit

OFC: Orbitofrontal Korteks

SERT: Serotonin Transporter

mCPP: Meta-klorofenilpiperazin

EAAC1: Eksitatör Amino Asit Carrier 1

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

Y-BOCS: Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği

HAMA: Hamilton Anksiyete Ölçeği

HAMD: Hamilton Depresyon Ölçeği

CGI: Klinik Global İzlenim

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi

ERP: Maruz Bırakma ve Tepki Önleme

SSS: Santral Sinir Sistemi

TMS: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Korteks

IL: İnterlökin

IFN- γ : İnterferon-gamma

TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktör Beta

HPA: Hipotalamik -Hipofiz-Adrenal eksen

Th: T-helper hücreleri

Treg: Düzenleyici T hücreleri

CD: Başkalaşım Kümesi (Cluster of differentiation)

Foxp3: Çatal uçlu transkripsiyon faktörü ailesi üyesi (Forkhead box P3)

NcRNA: Kodlanmayan RNA

MiRNA: Mikro RNA

NUMBL: NUMB Benzeri Endositik Adaptör Proteini

CREB: cAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein

MeCP2: Metil CpG bağlayıcı protein 2

Nurr1: Nükleer reseptörle ilişkili protein 1

ACTB: Aktin Beta

RT-PCR: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RCF: Bağlı Merkezkaç Kuvveti

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırması	27
Tablo 2: Hasta Grubun Psikotrop İlaç Kullanım Özellikleri	28
Tablo 3: Kadın ve Erkek Hastaların Hastalık Sürelerinin Karşılaştırması	28
Tablo 4: Hasta ve Kontrol Gruplarının Psikiyatrik Soy Geçmiş Bilgileri	29
Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarının TGF- β (ng/mL) Değerleri	30
Tablo 6: Hasta ve Kontrol Gruplarının miRNA-132-3p Ekspresyon Oranları	31
Tablo 7: Hasta ve Kontrol Gruplarının HAMA Skorları	32
Tablo 8: Hasta ve Kontrol Gruplarının HAMD Skorları	32
Tablo 9: Hastaların Y-BOCS Skorları	33
Tablo 10: Kontrol Grubunun Y-BOCS Skorları	33
Tablo 11: Y-BOCS Kontrol Listesine Göre Obsesyonların Dağılımı	34
Tablo 12: Y-BOCS Kontrol Listesine Göre Kompulsiyonların Dağılımı	36
Tablo 13: TGF- β (ng/mL) ile Ölçek Skorları, Hastalık Süresi ve Katılımcıların Yaşlarının Korelasyonu	39
Tablo 14: MiRNA-132-3p Ekspresyon Oranları ile Ölçek Skorları, Hastalık Süresi ve Katılımcıların Yaşlarının Korelasyonu	40
Tablo 15: TGF- β (ng/mL) Değeri ile miRNA-132-3p Ekspresyon Oranlarının Korelasyonu	40
Tablo 16: Çalışmada Kullanılan Ölçekler Arasındaki Korelasyon	41
Tablo 17: Hastalık Süresi ile Çalışmadaki Ölçekler Arasındaki Korelasyon	41
Tablo 18: TGF- β (ng/mL) Seviyelerinin ROC Eğrisi Sonuçları	42
Tablo 19: MiRNA-132-3p Seviyelerinin ROC Eğrisi Sonuçları	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: MikroRNA'ların Biyosentez Basamakları	18
Şekil 2: Hasta ve Kontrol Gruplarının TGF- β (ng/mL) Değerlerinin Karşılaştırması	30
Şekil 3: Katılımcıların MiRNA-132-3p kat değişim oranları	32
Şekil 4: Çalışmaya Katılan Hastaların Diğer Obsesyonlarının Dağılımı	37
Şekil 5: Çalışmayı Katılan Hastaların Diğer Kompulsiyonlarının Dağılımı	38
Şekil 6: TGF- β (ng/mL) Seviyelerinin ROC Eğrisi	42
Şekil 7: MiRNA-132-3p Seviyelerinin ROC Eğrisi	43



ÖZET

AMAÇ: Araştırmamız, sağlıklı gönüllülerde ve obsesif kompulsif bozukluk hastalarında TGF- β düzeylerini, TGF- β sinyalizasyonunda önemli rolü olduğu düşünülen miRNA-132-3p seviyelerini ve aralarındaki ilişkiyi belirleyerek, miRNA-132-3p'nin TGF- β düzeyleri üzerindeki regülasyonunu anlamayı, OKB tanılı kişilerde hastalık şiddeti ile ilişkisini ortaya koymayı amaçlamıştır. Hipotezimiz miRNA-132-3p ve TGF- β 'nin OKB hastalığının etiolojisinde ve klinik şiddetinde önemli roller oynadığı, böylelikle TGF- β ve miRNA-132-3p seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre OKB hastalarında hastalık şiddeti ile korelasyon göstereceği yönündedir.

YÖNTEM VE ARAÇLAR: Araştırmaya Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, SCID-5-CV uygulanan ve DSM-V ölçütlerine göre obsesif kompulsif bozukluk tanısı konan 48 hasta ve sosyodemografik olarak benzer 48 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Kan örnekleri alınmış, miRNA-132-3p ve TGF- β seviyelerinin ölçümleri, RT-PCR ve Elisa yöntemleri kullanılarak genetik ve biyokimya laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılara YBOCS ve semptom listesi, HAMA, HAMD, Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu, Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu uygulanmıştır.

BULGULAR: Araştırmamız, literatürde erişebildiğimiz kadarıyla edinilen bilgiye göre yetişkin OKB hastalarında TGF- β seviyelerini analiz eden ilk çalışmadır. OKB hastalarının, sağlıklı gönüllülere göre daha düşük TGF- β seviyeleri ile ilişkili olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($P=0,008$). Aynı zamanda TGF- β seviyeleri ile YBOCS kompulsiyon, total skorları ve hastalık süresi arasında sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki olduğu görülmüştür ($r_s=-0,247$, $P=0,023$; $r_s=-0,220$, $P=0,045$; $r_s=-0,473$, $P=0,002$). TGF- β 'nin tanısal performansı ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde ise 10,44 ng/mL altında %71,4 sensitivite ve %59,5 spesifiteye sahip olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda sağlıklı kontrollere göre OKB hastalarında 1,92 kat daha yüksek miRNA-132-3p oranları olduğu ve aralarında istatistiksel olarak bir fark olduğu saptanmıştır ($P=0,003$). Y-BOCS kompulsiyon ve total puanları ile miRNA-132-3p arasında sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r_s=0,235$, $P=0,023$; $r_s=0,208$, $P=0,045$). MiRNA-132-3p'nin tanısal performansı ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde, 0,39 oranı üstünde %61,7 sensitivite ve %67,4 spesifiteye sahip olduğu belirlenmiştir. Tüm

katılımcıların TGF- β değerleri ile miRNA-132-3p ekspresyon oranları incelendiğinde, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmemiştir ($r_s=-0,091$, $P=0,414$).

SONUÇ: Araştırmamızın sonuçları göz önüne alındığında hipotezimizle uygun olarak TGF- β ve miRNA-132-3p seviyesindeki değişikliklerin önceki çalışmalar ışığında BDNF regülasyonunu, Th1/Th2 ve Th17/Treg dengesi gibi inflamatuvar yanıtları ve sinaptik plastisite ile ilişkili çeşitli genleri etkileyerek OKB etyolojisi ve semptomatolojisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca araştırmamızın TGF- β ve miRNA-132-3p'nin OKB'da potansiyel tanısal bir araç ve terapötik müdahale hedefi olarak yararlanılabilmesi açısından değerlendirilmek üzere daha büyük örneklem sayıları ile yapılacak ileri çalışmalara ışık tutması açısından önemli olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obsesif kompulsif bozukluk, MiRNA, TGF- β

ABSTRACT

INTRODUCTION AND AIM: Our research investigated the regulation of miRNA-132-3p on TGF- β levels by determining TGF- β levels, miRNA-132-3p levels, which are thought to have an important role in TGF- β signaling, and the relationship between them, in healthy volunteers and patients diagnosed with obsessive-compulsive disorder. It aimed to understand and reveal its relationship with disease severity in people diagnosed with OCD. Our hypothesis is that miRNA-132-3p and TGF- β play important roles in the etiology and clinical severity of OCD, thus, TGF- β and miRNA-132-3p levels will differ in patients compared to healthy controls in correlation with disease severity.

METHODS AND TOOLS: The study included 48 patients who applied to Balikesir University Health Practice and Research Hospital Psychiatry Polyclinic, underwent SCID-5-CV and were diagnosed with Obsessive Compulsive Disorder according to DSM-V criteria, and 48 sociodemographically similar healthy volunteers. Blood samples were taken and miRNA-132-3p and TGF- β levels were measured in Genetics and Biochemistry laboratories using RT-PCR and Elisa methods. YBOCS and symptom list, HAMA, HAMD, Informed Consent Form, Sociodemographic and Clinical Information Form were applied to all participants.

RESULTS: Our study is the first study to analyze TGF- β levels in adult OCD patients, as far as we can find in the literature. It was found that OCD patients were associated with lower TGF- β levels than healthy volunteers and there was a statistically significant difference between the two groups ($P = 0.008$). At the same time, a statistically significant negative relationship was observed between TGF- β levels and YBOCS compulsion, total scores, and disease duration, respectively ($r_s = -0.247$, $P = 0.023$; $r_s = -0.220$, $P = 0.045$; $r_s = -0.473$, $P = 0.002$). When the diagnostic performance of TGF- β was evaluated with the ROC curve, it was found to have 71,4% sensitivity and 59,5% specificity below 10,44 ng/mL. In our study, it has been observed that miRNA-132-3p levels are 1.92(1,92k) fold higher in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) compared to healthy controls, and a statistically significant difference has been detected between them ($P = 0.003$). A statistically significant correlation was detected between Y-BOCS compulsion and total scores and miRNA-132-3p, respectively ($r_s = 0.235$, $P = 0.023$; $r_s = 0.208$, $P = 0.045$). When the diagnostic performance ROC curve of miRNA-132-3p was evaluated, it was determined that it had 61,7% sensitivity and 67,4% specificity above the 0.39 ratio. There was no statistically significant correlation

between TGF- β values and miRNA-132-3p expression rates of all participants ($r_s = -0.091$, $P = 0.414$).

CONCLUSION: Considering the results of our research, it is thought that changes in TGF- β and miRNA-132-3p levels, in line with our hypothesis, may be related to the etiology and symptomatology of OCD by affecting BDNF regulation, inflammatory responses such as Th1/Th2 and Th17/Treg balance, and various genes related to synaptic plasticity, in the light of previous studies. In addition, it is thought that our study may be important in shedding light on further studies with larger sample numbers to evaluate TGF- β and miRNA-132-3p as a potential diagnostic tool and therapeutic intervention target in OCD.

Keywords: Obsessive compulsive disorder, MiRNA, TGF- β



1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Obsesif kompulsif bozukluk, zihne istenmeden ve yineleyici şekilde gelen obsesyonlar; bunlara yanıt olarak gerçekleştirilen katı, törensel ve zaman kaybına yol açan kompulsiyonlardan oluşan psikiyatrik bir bozukluktur (1). Obsesif kompulsif bozukluğa neden olan faktörler göz önüne alındığında, son zamanlarda psikonöroimmünoloji araştırmalarına ilgi giderek artmaktadır. Obsesif kompulsif bozukluğu da kapsayacak şekilde pek çok psikiyatrik bozuklukta Th1/Th2 hücrelerinden salınan ve sitokin dengesinin bozulduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (2).

Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β ailesi, fibrotik hastalıklar, kalp ve damar hastalıkları ve onkolojik hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalığın gelişiminde ve patogenezinde düzenleyici rol oynayan çok işlevli bir sitokin ailesidir (3). Dönüştürücü büyüme faktörünün (TGF- β) protein ailesinin çeşitli nöroadaptasyonlara aracılık etmedeki rolüne ilişkin artan bilgiyle birlikte, TGF- β sinyallemesinin nöropsikiyatrik bozuklukların altında yatan uyumsuz hücrel ve davranışsal esnekliği düzenlemedeki etkisi giderek daha fazla ilgi çekmektedir (4).

MikroRNA'lar (miRNA'lar), çeşitli hedef genlerin transkripsiyon sonrası düzenlemesini kontrol eden yaklaşık 22 nükleotit uzunluğunda küçük düzenleyici RNA'lardır (5). Dolaşımdaki (kan, beyin omurilik sıvısı ve gözyaşı gibi vücut sıvılarında bulunan) miRNA'lar, psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların etiyolojisinin ve patofizyolojisinin anlaşılmasına ek olarak daha etkili tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından da önem kazanmıştır (6). MiR-132-3p'nin long-term potansiyalizasyon(LTP), DNA metilasyonu, nöronal cAMP yanıt elemanı bağlama proteini (CREB), N-metil- d -aspartat reseptörü (NDMAr) ve BDNF sinyallemesi gibi nöronal plastisitede yer alan önemli yollar üzerindeki düzenleyici etkisi, SSS bozukluklarının patofizyolojisinde baskın bir rol oynadığını düşündürmektedir (7).

Obsesif kompulsif bozukluğa ile miR-132 olası ilişkisi literatürde kısıtlı sayıda çalışma ile araştırılmış olup yapılan bir çalışmada OKB hasta grubunda miRNA-132 plazma seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (8). Onkolojik hastalarda yapılan çalışmalarda miR-132 ekspresyonunun TGF- β protein ailesinin sinyalizasyonunu önemli ölçüde inhibe etti görülmüştür (9).

1.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

1.1.1. Tanım ve Tarihçe

Obsesif kompulsif bozukluk rahatsızlık hissine yol açan, intruziv düşüncelerden oluşan zorlayıcı bir durum olarak tanımlanmaktadır. Takıntılı düşüncelerin ego-distonek duygularını telafi etmek, bu düşüncelerle alakalı kaygı ve sıkıntıyı azaltmak için, işlevsellikte önemli bir düşüşe neden olabilen kompulsiyonlar veya ritüeller uygulanabilir (10).

Obsesif kompulsif bozukluğun uzun bir geçmişi olduğundan, obsesyon ve kompulsiyon fenomeninin tanımları geçmiş yüzyıllara ait tarihi belgelerde ve edebi eserlerde mevcuttur. On beşinci yüzyıldan kalma büyücülük kitabı olan Malleus Maleficarum'dan bir pasajda küfür veya cinsel nitelikteki takıntılı düşüncelerden bahsedilirken, 17. yüzyılda Shakespeare karakteri Lady Macbeth ile suçluluk duygusundan kaynaklanan takıntılar ve el yıkama ritüellerinden bahsedilmektedir (11).

Obsesyonlar ve kompulsiyonlar psikiyatri literatüründe ilk kez 1838'de Esquirol tarafından tanımlanmış ve 19. yüzyılın sonlarına doğru genellikle melankoli veya depresyonun belirtileri olarak kabul edilmiştir (12). Obsesif kompulsif olguya bakış açısı, 20. yüzyılın başlarında OKB'ü psikolojik bir açıklamaya doğru kaydırmaya başlamıştır. Janet kompulsif ritüellerin, sonradan bilinen davranışsal tekniklerle başarılı bir şekilde tedavi edilmesini tanımlamıştır (13).

Freud'un 1909 yılında bir obsesif nevroz vakasının psikanalizini yayınlamasıyla birlikte, obsesif ve kompulsif eylemler bilinçdışı çatışmaların, düşünce ve eylemlerin duygusal bileşenlerinden izolasyonunun sonuçları olarak görülmeye başlanmıştır (14).

Obsesif kompulsif bozukluk kriterleri ilk olarak 1980'de Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın (DSM) üçüncü baskısında tanımlanmıştır (15). Daha sonra DSM-IV'te Anksiyete Bozuklukları kategorisinde sınıflandırılmış, 2013 yılında ise DSM-V ile Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar olarak ayrı bir kategoride yer almıştır. (16).

1.1.2 Epidemiyoloji

Obsesif kompulsif bozukluk, genel nüfusun %1-3'ünü etkileyen yaygın bir psikiyatrik bozukluktur (17). Türkiye'de yapılan bir araştırmada 12 aylık izlem sonucunda OKB'un kadınlarda %0,6 oranında görüldüğü, erkeklerde ise bu oranın %0,2 olduğu saptanmıştır (18). Konya'da yapılan bir toplum taramasında da bir yıllık OKB prevalansı %3 olarak tespit edilmiştir (19). Obsesif kompulsif bozukluğun fobiler, madde ile ilişkili bozukluklar ve majör

depresif bozukluktan sonra dördüncü sıklıktaki psikiyatrik bozukluk olduğu, kültürel farklılıklara rağmen bu oranların Avrupa, Asya ve Afrika'daki epidemiyolojik çalışma sonuçları ile uyumlu olduğu rapor edilmiştir (20).

Ortalama başlangıç yaşı 19,5 olarak saptanmıştır (21). Yapılan bazı çalışmalar OKB'un bimodal bir yaş dağılımına sahip olduğunu göstermekte, ilk zirvenin 11 yaşında ve ikinci zirvenin ise erken yetişkinlik döneminde olduğunu düşündürmektedir (22). Obsesif kompulsif bozukluk hastalarının yaklaşık %50'sinde semptomlar çocukluk ve ergenlik döneminde başlamaktadır. Bazı olgularda 2 yaşında ortaya çıktığı bildirilmiştir (23).

1.1.3 Etiyoloji

1.1.3.1. Genetik

Obsesif kompulsif bozukluğun kalıtsal geçişi hem aile çalışmaları hem de ikiz çalışmaları ile doğrulanmıştır. Obsesif kompulsif bozukluk hastalarının yakınlarının, sağlıklı kontrollere göre 3-5 kat daha fazla obsesif kompulsif özelliklere sahip olma olasılığı saptanmış, ikizlerde ise dizigot ikizlere göre monozigot ikizlerde konkordans oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (24). Araştırmalar kalıtsallığın çocuklarda (%45-65), yetişkinlere (%27-%45) göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (25). Obsesif kompulsif bozukluk semptom türleri, ailesel geçiş özelliği olanlar ile sporadik olanlar arasında farklılık gösteriyor gibi görünmektedir. Bir çalışmada istifleme ve kirlenme/temizlik semptomlarının en yüksek ailesel riske sahip olduğu bildirilmiştir (26). Başka bir çalışmada da simetri ile ilişkili semptomlar ailesel OKB'da sporadik OKB'dan daha yaygın bulunmuştur (27).

Obsesif kompulsif bozuklukta birçok aday gen ilişkilendirme araştırması yapılmıştır ve bu çalışmaların çoğunluğunu, OKB'un patofizyolojisi ve tedavisinde en sık rol oynayan nörotransmitterlerden olan serotonin, dopamin ve glutamat içeren yollarla ilişkili genler oluşturmuştur (28). Ancak her genin katkısının kısmi olduğu bilinmektedir (29). Bu nedenle genetik unsurların tek tek değil, bütün bir etkileşim sistemi içinde incelenmesinin önemi daha önceki yapılan çalışmalarla vurgulanmaktadır (30).

Yapılan çalışmalarda en güçlü OKB aday geni, nöronal glutamat taşıyıcısı EAAT3'ü kodlayan SLC1A1'dir (31). Yine NMDA glutamat reseptörünün bir alt birimi olan NR2B'yi kodlayan Grin2B geni polimorfizminin OKB aktarımıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (32). SLC6A4 ve HTR2A gibi serotonerjik genler, COMT ve DRD2 gibi dopaminerjik genler, BDNF ve NTRK3 gibi nörotrofik faktörlerin regülasyonunda rol oynayan genlerin OKB etyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (33).

1.1.3.2. Nöranatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Obsesif kompulsif bozukluğun patofizyolojisinde bazal ganglionların rolüne ilişkin kanıtlar ilk olarak Sydenham koresi, von Economo ensefaliti ve iskemik olaylar gibi vaka raporlarından sonra ortaya çıkmıştır (34). Daha sonra elde edilen bulgular doğrultusunda kortiko-striato-talamo-kortikal devredeki işlev bozukluğu, OKB'un nöral ve patofizyolojik temellerine ilişkin yaygın kabul edilen model olmuştur (35).

Obsesif kompulsif bozuklukta ilk beyin görüntüleme çalışmalarında bilgisayarlı tomografi (BT), tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılmış, 1990'larda ise manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan çalışmalar artmıştır. Yapılan bir gözden geçirme çalışmasında fonksiyonel görüntüleme araştırmalarında OKB hastalarında orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks ve kaudat çekirdekte sağlıklı kontrollere göre hiperaktivite saptandığı bildirilmiştir (36). Obsesif kompulsif bozukluklu bireylerde ayrıca dorsolateral prefrontal korteks ve parietal loblar dahil diğer beyin bölgelerinde de işlevsel anormallikler tespit edilmiştir. Bu bölgelerin planlama ve çalışma belleğini desteklediği düşünülmektedir (37).

Yetişkin ve pediatrik OKB hastalarının bazı beyin bölgelerinin hacimsel ölçümlerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir meta-analizde; yetişkin OKB hastalarının kontrollere göre daha küçük hipokampal ve daha büyük pallidal hacimlere sahip olduğu, OKB'lu pediatrik hasta grubunun ise kontrollere göre daha büyük bir talamus hacmine sahip olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, OKB'daki nörogelişimsel değişikliklerin potansiyel önemini vurgulamakta ve OKB'daki nöroplastisite üzerine daha fazla araştırma yapılmasının faydalı olabileceğini düşündürmektedir (38).

1.1.3.3. Nörotransmitterler

Serotonin

Orta beynin raphe çekirdeklerinde üretilen serotonin ruh halinin düzenlenmesi, stres yönetimi, ağrı algısı, sirkadiyen ritim ve dürtüsellik dahil olmak üzere çeşitli beyin fonksiyonlarında önemli bir rol oynamaktadır. Serotonin sinyallemedeki düzensizliğin depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk ve bağımlılık dahil olmak üzere birçok nörodavranışsal bozuklukta rol oynadığı gösterilmiştir (39).

Serotonin, sinaptik terminallerden salındıktan sonra SLC6A4 geni tarafından kodlanan serotonin taşıyıcısı (SERT) tarafından sinaptik yarıktan uzaklaştırılır. SERT, serotonin seçici geri alım inhibitörü (SSRI) grubu antidepresan ilaçlarla antagonize edilir. Bu

etkileri nedeniyle serotonin geri alım inhibitörleri, OKB tedavisinde birinci basamak farmakoterapi olarak kabul edilmektedir (40).

Obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde serotonerjik geri alımı etkileyen ilaçların etkili olduğu gösteren çalışmalar, özellikle serotonerjik antidepresanların OKB semptomlarını yönetmede etkili olduğunu, noradrenerjik antidepresanların ise aynı sonuçları vermediğini göstermiştir. Örneğin, serotonerjik trisiklik antidepresan klomipramin OKB tedavisinde etkiliyken, noradrenerjik trisiklik olan desipramin etkili bulunamamıştır (41). Beyinde presinaptik ve postsinaptik 5-HT_{1B} reseptörünün, OKB'lu bireylerde potansiyel olarak aşırı duyarlı olduğu öne sürülmüştür (42). Sumatriptanın 5HT_{1D} agonisti olarak OKB'lu bireylerde belirtileri kötüleştirilmesi, 5HT_{1D} reseptörünün de OKB'da rol oynayabileceğini düşündürmektedir (43).

Glutamat

Glutamat beyindeki temel uyarıcı nörotransmitterdir. Glutamaterjik projeksiyonlar merkezi sinir sistemi içindeki çok sayıda sinir devresinin bileşenleridir. Bu devreler intrakortikal bağlantıları, korteks ve korteks altı bölgeler arasındaki etkileşimlerin yanı sıra bazal ganglionlar, beyincik, talamus gibi korteks altı sistemleri ve çeşitli beyin sapı yollarını kapsamaktadır (44).

Genetik çalışmalarda NMDA reseptörünün NR2B alt birimindeki polimorfizmler ile OKB riski arasında bir ilişki olduğunu ileri sürülmüştür (32). NMDA blokörü memantin ile yapılan erken farmakolojik araştırmalarda ümit verici bulgular elde edilmiştir (45).

Glutamatın fazla salgılanmasının nöron ölümüne yol açtığı uzun zamandır bilinmektedir. Glutamat konsantrasyonunun dengelenmesi, glutamatı perisinaptik ve ekstrasinaptik alanlardan aktif bir şekilde uzaklaştıran yüksek afiniteli glutamat taşıyıcıları aracılığıyla gerçekleşmektedir (46). Glial hücreler üzerindeki glutamat taşıyıcılarının (özellikle astrositler) glutamatın uzaklaştırılmasının büyük kısmından sorumlu olduğu bulunmuş ve bu astrositik glutamat taşıyıcılarının dirençli OKB tedavisinde umut vaat eden glutamat modüle edici ilaç olan riluzolün hedefi olduğu gösterilmiştir (47). Glutamatın daha az bir kısmı, nöronal glutamat taşıyıcısı olan EAAC1/EAAT3 tarafından uzaklaştırılır ve bu taşıyıcıyı kodlayan gendeki polimorfizmler, son çalışmalarda OKB ile ilişkilendirilmiştir (31).

Dopamin

Yapılan bazı araştırmalarda; beynin belirli bölgelerinde dopamin D1 reseptörü ekspresyonuna sahip farelerin ısırma, lokomotor sorunlar ve davranışsal sebat da dahil olmak üzere OKB semptomlarına benzer karmaşık anormal davranışlar sergiledikleri görölmüştür. Başka bir çalışmada kinpirol adı verilen selektif bir D2/3 reseptör agonisti verilen sıçanların OKB'daki kompulsif davranışlara benzeyen ritüel davranışlar sergiledikleri görölmüştür. Bununla birlikte tedavi görmemiş OKB hastalarında dopamin ve onun metaboliti homovanilik asidin başlangıç ölçümleri genel olarak normal sonuçlar vermiş olup bu durum OKB'da başlangıç düzeyinde dopamin anormalliklerine dair net bir kanıt olmadığını düşündürmektedir (48).

Kokain, amfetamin, apomorfin ve bromokriptin gibi dolaylı ve doğrudan dopamin agonistlerine karşı davranışsal tepkileri ve nöroendokrin etkileri değerlendiren çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir. Bu maddelerin bazıları obsesif kompulsif semptomların alevlenmesiyle ilişkilendirilirken, diğerleri OKB'da iyileşmeler göstermiş veya önemli bir etki göstermemiştir (42).

1.1.3.4. Psikososyal Etkiler

Psikodinamik Kuram

Çocuklarda anal döneme özgü istenç dışı davranışlar, özerklik eğilimleri, düzen ve temizlik kurallarına karşı tutumları anne ve babayla çatışmalara neden olmaktadır. Bu çatışmaların temelinde ise gerçeklik ilkesi ve haz ilkesi arasındaki çatışmalar yatmaktadır. Anne ve baba ile bu etkileşimden kaynaklanan sorunların çözüm yolları saplantı ve zorlantı nevrozunun temel belirleyicileridir. Freud'un anal döneme saplantının ya da anal döneme regresyonun, saplantı zorlantı nevrozundan sorumlu olduğu teorisi güncelliğini korumaktadır (49).

Yapma-bozma, yalıtma (izolasyon) ve karşıt tepki oluşturmanın (reaksiyon formasyon) saplantı zorlantı nevrozlarında ön plana çıkan savunma mekanizmaları olduğu bilinmektedir. Obsesif bireyler, özellikle yalıtma savunma mekanizmasını kullanarak içgüdülerini ve duygularını bilinç seviyesinde sıkı sıkıya kontrol altında tutarlar. Bu şekilde, sıkıntılı durumlarla başa çıkmaya çalışırlar, ancak bu mekanizma yanlış yönde çalışırsa, birey içsel haz duygularını bilinçdışına bastırabilirler. Öte yandan kompulsif kişiler, yapma-bozma mekanizmasını kullanarak zorlayıcı davranışları tekrarlar (50).

Yapma-bozma savunma mekanizması, kompulsif davranışların obsesif düşüncelerden kaynaklanan ego tehdidini hafifletmek için farklı bir eylemin geliştirilmesini içerir. Bu mekanizmanın anlaşılmasında göz önüne alınması gereken üç önemli özellik bulunmaktadır. Bunlar büyüsel düşünce, ambivalans ve sürekli şüpheciliktir. Karşıt tepki oluşturma savunma mekanizmasında, ego, dürtülerin tehdidine karşı her zaman hazır olma eğilimindedir. Bu mekanizma genellikle dürtülerin tam tersi tepkilerin ortaya çıkmasına yol açar. Zarar veren duygular ve düşünceler genellikle bilinç dışında tutulurken, bilinç seviyesinde bu duyguların tam zıttı ifade edilir (20).

Davranışçı Kuram

Obsesif kompulsif bozukluktaki davranışsal model, OKB'lu bireylerde belirli davranış kalıplarının nasıl geliştiğine ve sürdürüldüğüne odaklanmaktadır. Bu model, OKB'a ilişkin daha geniş bir psikolojik bakış açısının bir parçasıdır ve bilişsel ve biyolojik modeller gibi diğer modelleri tamamlamaktadır (58).

Dollard ve Miller, OKB semptomlarının gelişimi ve sürdürülmesine ilişkin en eski davranışsal kavramsal modeli ifade etmişlerdir. Bu model OKB'daki obsesyon ve kompulsiyonların klasik koşullanma yoluyla gelişebileceğini öne sürmektedir. Bu modelin anahtarı, obsesyonlar ve kompulsiyonlar arasındaki işlevsel bağlantıdır. Kompulsiyonların sağladığı kısa süreli rahatlama davranışı olumsuz yönde güçlendirir, bu da kompulsiyonlara yönelik davranışsal eğilimin zamanla artmasına neden olur (51). Bu nedenle, OKB hastalarının tipik olarak sergilediği kompulsif davranışlar, paradoksal olarak zaman içinde obsesif kaygıyı artırarak kompulsiyonları etkili bir şekilde sürdürür (52). Takıntılar ve kompulsiyonlar arasındaki bu bağlantıya odaklanan davranışçı terapistler, maruz bırakma ve ritüel önlemeyi geliştirmişlerdir (53).

Bilişsel Davranışçı Kuram

Obsesif kompulsif bozukluğun davranışsal modeli, daha sonra inançların ve değerlendirmelerin bu bozuklukta oynadığı önemli rolü de dahil ederek genişletilmiştir. Obsesif kompulsif bozukluktaki obsesyonlara benzer içeriklere sahip istenmeyen bilişsel süreçlerin (hoş olmayan düşünceler, görüntüler ve dürtüler) genel popülasyondaki çoğu insan tarafından deneyimlendiği ve bu düşüncelerin kendi başlarına patolojik olmadığı iyi bilinen bir durumdur. Obsesif düşüncelerin önemli veya tehlikeli olarak yanlış yorumlandıklarında klinik obsesyonlara dönüştüğü öne sürülür (54). Obsesif kompulsif bozukluğun bilişsel modelleri, sorumlulukla ilgili inançlar, düşüncelerin eylemlere eşdeğer olduğu veya

eylemlere yol açtığına dair inançlar (düşünce-eylem füzyonu olarak adlandırılır) ve düşüncelerin anlamı ve sonuçları hakkındaki meta-bilişler dahil olmak üzere bu döngüye katkıda bulunabilecek belirli inanç alanlarını (takıntılı inançlar olarak adlandırılır) araştırmıştır (55). Obsesif kompulsif bozukluk için bilişsel terapide, bu uyumsuz inançları ve yanlış yorumlamaları doğrudan hedefleme ve değiştirme amaçlanır (56).

Obsesif Kompulsif Bilişler Çalışma Grubu, hatalı tehdit değerlendirmelerinin ve istenmeyen girici düşüncelerin önemini vurgulamışlardır. Bireylerin genellikle potansiyel olumsuz sonuçları önlemekten sorumlu olduklarına inandıkları yargılara, yorumlara ve beklentilere sahip olduklarını belirtmişler ve OKB'a temel oluşturan bilişsel alanları 6 başlıkta toplamışlardır; abartılı sorumluluk algısı, düşüncenin önemsenmesi, düşüncenin kontrolü, abartılı tehdit algısı, belirsizliğe tahammülsüzlük ve mükemmeliyetçilik (57).

Wells'in üstbilişsel modelinde ise bireylerin kendi bilişsel işlevlerine ilişkin düşüncelerinin ve bu bilişsel süreçleri düzenlemek için kullandıkları stratejilerin önemi vurgulanmaktadır. Bu bakış açısı obsesif kompulsif bozukluğun nasıl geliştiğini ve devam ettiğini anlamak için önemlidir (58).

1.1.4. Klinik Tanı

Obsesif kompulsif bozukluk tekrarlayan girici düşünceler, imgeler veya dürtüler (obsesyonlar) ya da bireyin gerçekleştirme dürtüsü hissettiği davranışsal eylemler (kompulsiyonlar) ile karakterize edilir. Obsesyonlar tipik olarak endişe veya sıkıntıya sebep olurken, kompulsiyonlar genellikle obsesyonlara yanıt olarak veya katı bir şekilde uygulanması gereken kurallara göre yapılır. OKB'lu bireylerin birçoğunda hem obsesyonlar hem de kompulsiyonlar vardır (16).

Obsesif kompulsif bozukluk, hem DSÖ'nün (ICD) hem de Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (örn. DSM) tanı sistemlerinde tanınmaktadır. Şu anda DSM-V ve ICD-10, psikiyatrik durumların teşhisi ve kategorize edilmesinde kullanılan birincil araçlardır. DSM-V'den farklı olarak ICD-10, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) semptomlarının en az 2 hafta sürmesi gerektiğini belirtir. DSM-V'de OKB, "Anksiyete Bozuklukları" başlığı altındaki önceki yerleşiminden farklı olarak "Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlgili Bozukluklar" başlıklı yeni bir kategori altında yeniden sınıflandırılmıştır (21).

DSM-V OKB Tanı Kriterleri:

A) Obsesyonlar, kompulsiyonlar veya her ikisinin birlikte var olması,

Obsesyonlar,

1) İstenmeden yineleyici ve devamlı gelen, çoğu bireyde sıkıntıya neden olabilen düşünce dürtü ve düşlemler

2) Birey bu dürtü, düşünce ya da düşlemlerini baskılamaya çalışır ya da bir başka düşünce ya da hareketle etkisizleştirmeye çalışır

Kompulsiyonlar,

1) Bireyin obsesyona bir tepki gibi ya da kesin bir şekilde uyulması gereken kurallara göre yapmaktan kendini alamadığı yineleyici ve tekrar eden davranış şekilleri (el yıkama, sayı sayma, vb.)

2) Yapılan bu davranışlar bireyi sıkıntıdan kurtarma ya da olan sıkıntıyı azaltma amacıyla yapılmaktadır. Eylemler korunulması gereken sıkıntılı durumlara göre oldukça abartılıdır.

B) Obsesyonlar zaman alıcıdır veya sosyal, mesleki veya diğer önemli işlevsellik alanlarında klinik olarak anlamlı sıkıntıya veya bozulmaya neden olur.

C) Obsesif kompulsif semptomlar bir maddenin (örn. kötüye kullanılan bir ilaç, terapötik amaçlı ilaç) veya başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerinden kaynaklanmamaktadır.

D) Başka bir ruhsal bozukluğun belirtileri rahatsızlığı daha iyi açıklamaz (örn, yaygın anksiyete bozukluğunda görülebileceği gibi aşırı endişe; vücut dismorfik bozukluğunda görüldüğü gibi dış görünüşle meşgul olma; istifleme bozukluğunda görüldüğü gibi eşyaları atma veya onlardan ayrılma zorluğu; trikotillomanide görüldüğü gibi saç çekme; ekskoriasyon (deri yolma) bozukluğunda görüldüğü gibi deri toplama; stereotipik hareket bozukluğunda görüldüğü gibi stereotipiler; yeme bozukluklarında görüldüğü gibi ritüelleştirilmiş yeme davranışı; maddeyle ilişkili ve bağımlılık yapan bozukluklarda görüldüğü gibi madde veya kumarla meşguliyet; hastalık anksiyetesi bozukluğunda görüldüğü gibi bir hastalığa sahip olmakla meşguliyet; parafilik bozukluklarda görüldüğü gibi cinsel dürtüler veya fanteziler; yıkıcı, dürtü kontrolü ve davranış bozukluklarında görüldüğü gibi dürtüler; majör depresif bozuklukta görüldüğü gibi suçlu ruminasyonlar; şizofreni spektrumunda ve diğer psikotik bozukluklarda görüldüğü gibi düşünce ekleme veya sanrısız meşguliyetler; veya otizm spektrum bozukluğunda görüldüğü gibi tekrarlayan davranış kalıpları).

İç görüşü iyi: Birey inanışlarının doğru olmadığını bilincindedir.

İç görüşü kötü: Birey inanışlarının çoğunlukla gerçek olduğunu düşünür.

İç görüşü yok: Birey inanışlarının gerçek olduğunu tam manasıyla kabul eder.

Tık bozukluğu: Bireyde ya geçmişte ya da şimdiki zamanda mevcut olabilmektedir (59).

ICD-10'da OKB tanı ölçütleri:

Kesin tanı için, obsesyonel semptomlar veya kompulsif davranışlar veya her ikisi birden mevcut olmalıdır. En az 2 hafta boyunca çoğu gün üst üste sıkıntı kaynağı olmalı ve gündelik etkinlikleri önleyici nitelikte olmalıdır.

Obsesyonel semptomlar aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

A) Bireyin kendi düşünceleri veya dürtüleri olarak tanınmalıdır.

B) Başkaları tarafından kabul edilmesine rağmen hala başarısız bir şekilde direnilen en az bir düşünce veya eylem olmalıdır. Hastanın artık karşı koyamadığı başka düşünceler ve hareketler bulunabilir.

C) Eylemi gerçekleştirme düşüncesi kendi başına zevk verici olmamalıdır. (yalnızca gerginlik ya da bunalımın giderilmesi söz konusudur)

D) Düşünceler, imgeler veya dürtüler rahatsız edici bir şekilde tekrarlanmalıdır (60).

ICD-11, 2022 yılı itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanmıştır ancak ICD-10 hâlâ yaygın olarak kullanılmaktadır (61). Obsesif kompulsif bozukluk tanı kriterleri açısından ICD-10 ve ICD-11 arasındaki tipik farklılıklara bakıldığında ICD 11, OKB tanısında bir dizi değişiklik önermektedir. Önerilen değişiklikler arasında obsesyon ve kompulsyonların daha açık bir şekilde tanımlanması, kompulsyonların genellikle obsesyonlarla ilişkili olduğunun belirtilmesi ve semptomların en az 2 hafta olma zorunluluğunun kaldırılması yer almaktadır (62). Yine ICD 11'de OKB ve ilişkili bozukluklar altında incelenen diğer hastalıklar kısmında DSM-V'den farklı olarak; Tourette sendromu (nörogelişimsel bozukluk olarak da sınıflandırılır), hipokondriyazis (anksiyete bozukluğu olarak da sınıflandırılır) ve koku referans sendromu (sınıflandırma sisteminde yenidir) bulunmaktadır (63).

1.1.5. Ayırıcı Tanı

Obsesif kompulsif bozukluk tanısı koyarken örtüşen özelliklere sahip diğer ruhsal bozukluklar da dikkate alınmalıdır. Bu bozuklukları belirtilerin seyri, niteliği ve tetikleyici

faktörlerin varlığı dahil olmak üzere dikkatli bir şekilde gözden geçirerek OKB'dan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Özellikle pediatrik popülasyonda ayırıcı tanı zor olabilmektedir (64).

Otizm spektrum bozukluklarında (OSB), sınırlı ilgi alanları ve basmakalıp davranışlar temel özelliklerdir. Otizm spektrum bozuklukları ile ilişkili davranışları, OKB'daki gerçek kompulsiyonlardan ayırmak önemlidir. Otizmle ilgili basmakalıp davranışların aksine, OKB'da kompulsiyonlar genellikle bir obsesiyondan sonra gelir, kaygının hafifletilmesiyle ilişkilidir ve egodistoniktir (65). Tik Bozukluklarında; ani, hızlı, tekrarlayan, ritmik olmayan motor hareket veya seslendirmeler mevcuttur (göz kırpma, boğaz temizleme gibi). Tikler tipik olarak kompulsiyonlardan daha az karmaşıktır ve takıntıları etkisiz hale getirmeyi amaçlamazlar (66). Biriktirme bozukluğunda semptomlar yalnızca, sahip olunan eşyaları elden çıkarma veya onlardan ayrılma konusundaki kalıcı zorluklara, eşyaları atmakla ilişkili belirgin sıkıntıya ve nesnelerin aşırı birikmesine odaklanır. Nesnelerin birikmesi, OKB'lu bireylerde olduğu gibi takıntılı düşüncelere bir tepki değildir (10). Majör depresif bozuklukta mevcut olan ruminatif düşünceler ise tipik olarak ruh hali ile uyumludur, zorunlu olarak ya da intruzif olarak yaşanmaz ve nadiren kompulsif davranışla bağlantılıdır (11).

1.1.6. Komorbidite

Obsesif kompulsif bozuklukta eş zamanlı psikiyatrik durumların varlığı tedaviye daha düşük yanıt oranıyla ilişkilidir ve intihar riski açısından takip edilmesi önemlidir. Obsesif kompulsif bozukluğu olan 382 katılımcıdan oluşan bir çalışmada, bireylerin yaklaşık %55'i mevcut bir komorbid durum için tanı kriterlerini karşılamıştır (67). En sık görülen komorbid durumlar arasında anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları ve OKB ilişkili bozukluklar yer almaktadır (68).

Epidemiyolojik çalışmalarda, OKB'lu bireylerin yüzde 63'ünde yaşam boyu bir duygudurum bozukluğu öyküsü vardır. En yaygın olarak majör depresif bozukluk (%41) bulunmaktadır. Yine klinik çalışmalarda bireylerin %32'ye kadarında obsesif-kompulsif kişilik bozukluğunun eşlik ettiği görülmektedir (69).

Obsesif kompulsif bozukluklu kişilerde intihar riski yüksektir. Bir toplum araştırmasında, OKB'u olan kişilerin %63'ünün intihar düşüncesi yaşadığı ve %26'sının intihar girişiminde bulunduğu görülmüştür (70).

Obsesif kompulsif bozukluğa birçok nörolojik komorbid durum da eşlik etmektedir. Başta Huntington hastalığı, Sydenham koresi ve Parkinson hastalığı gibi bazal gangliyon fonksiyon bozukluğu olan bireylerde olmak üzere temporal lob epilepsisi, demans ve iskemik

inme gibi birçok durumla OKB arasında potansiyel ilişkileri olduğu düşünülmektedir (71). Birden fazla komorbid durumu olan bireylerin, yalnızca bir komorbid durumu olanlara göre daha şiddetli ve kronik OKB semptomları bildirdikleri rapor edilmiştir. Aynı zamanda herhangi bir komorbid duruma sahip olmanın, hastalığın daha uzun seyrlı olması ile ilişkili olduğu saptanmıştır (72).

1.1.7. Klinik Özellikler

Obsesif kompulsif bozukluğu olan kişilerin çoğunda (%75'e varan sıklıkta) hem obsesyonlar hem de kompulsiyonlar bulunmaktadır. Eğer hastalar davranışsal kompulsiyonlara ek olarak zihinsel kompulsiyonlar açısından dikkatli şekilde değerlendirilirse bu oranının %100'e yaklaşacağı öngörülmektedir (73).

Birçok çalışmada en sık görülen obsesyon boyutunun %45-55 oranlarıyla kirlenme/bulaşma obsesyonu olduğu belirtilmektedir (74). Bunu yıkama ve bulaşıldığı düşünülen objeden kompulsif kaçınma takip eder (75). İkinci en yaygın obsesyon boyutu ise şüphedir. Tipik olarak emin olamama/kuşku obsesyonları olan bireyler muslukları, anahtarları, kapıları ve pencereleri tekrar tekrar kontrol etmek gibi davranışlarda bulunurlar. Bunun sebebi, bu eylemleri tamamladıklarından emin olamamaları ve yapmadıkları takdirde olası felaketlerden korkmalarıdır. Bu belirsizlik kaygının artmasına neden olmakta ve sıkıntılarını hafifletmek için bu nesneleri sık sık kontrol etmelerine yol açmaktadır (76). Simetri ve ilgili davranışlara yönelik aşırı meşguliyetler üçüncü en sık rastlanan obsesyon boyutlarındandır. Simetri boyutuyla ilgili olan ilginç klinik özellik bu hastaların genellikle daha zayıf içgörü sergilemeleri ve bu nedenle daha az yardım arama eğiliminde olmalarıdır (77).

Obsesif kompulsif bozuklukta diğer bir obsesyon boyutu ise girici obsesyonel düşüncelerdir. Bunlar genellikle cinsel veya saldırgan eylemlerle ilgili tekrarlayan düşüncelerdir. Cinsel obsesyonları olan bir kişi cinsel düşüncelerin taşıdığı anlamdan korkabilir (örneğin, eğer bu cinsel düşüncelere sahipsem bu benim kötü bir kişi olduğumu gösterir). Ego-distonik cinsel içerikler genellikle aile üyeleriyle cinsel aktivite, çocuk istismarı, cinsel yönelimle ilgili korku veya düşünceler, uygunsuz cinsel aktivite (örn. hayvanlarla, çocuklarla) agresif cinsel davranışlardan oluşur (78). Saldırgan eylemlerle ilgili obsesyonlar, bireylerin bilinçli ya da bilinçsiz olarak kendilerine ya da sevdiklerine zarar verme endişesi yaşamaları durumunda ortaya çıkar. Bazı hastalar, çocuklarının yanında bile yalnız kalmaktan korkarlar ve keskin nesnelere yakın olmaktan kaçınabilirler (79).

Obsesif kompulsif bozukluklu hastalar arasında dini takıntıların yaygın olduğu bildirilmektedir. Mısır'da yapılan kesitsel bir çalışma çoğu hastanın (%57,4) çeşitli dini obsesif-kompulsif semptomlara sahip olduğunu ve yaklaşık %44'ünün genel olarak dine ilişkin şüpheleri olduğu ve %11,3'ünün küfür niteliğinde fikirlere sahip olduğu bildirilmiştir (80). Her ne kadar OKB epidemiyolojisi kültürler arasında istikrarlı görünse de dini takıntıları olan hastalarda, Müslüman ve Yahudi Orta Doğu kültürlerindeki klinik popülasyonlarda dini obsesyonların daha sık görüldüğü saptanmıştır (81). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise dini obsesyonların coğrafi konuma göre değiştiği, batı kıyılarında doğuya göre daha düşük olduğu saptanmıştır (82).

Obsesif kompulsif bozukluk tanılı hastalarda şikayetlerinin ortaya çıkmasında stresli yaşam olayları rol oynuyor gibi görünmektedir. Birçok kişi belirtilerini gizleyebildiğinden tedavide 5-10 sene arası gecikme yaşandığı düşünülmektedir. Obsesif kompulsif bozukluk için kötü prognostik faktörlere bakıldığında kompulsiyonlara direnme yerine uyum sağlama, erken başlangıç, bizar kompulsiyon varlığı, hospitalizasyon gereksinimi, sanrısız inançların varlığı, kişilik bozuklukları ve majör depresif bozukluğun eşlik etmesi yer almaktadır (83).

1.1.8. Tedavi

Meta-analizler ve bireysel çalışmalar sonucunda hem BDT hem maruz bırakma-yanıt önleme gibi davranışçı yöntemlerin hem de serotonin geri alım inhibitörü ilaçlarla (örneğin, klomipramin veya SSRI'lar) farmakolojik tedavinin OKB için etkili tedaviler olduğunu bulmuştur. Biyolojik etkenlerin belirleyici rol oynaması nedeniyle psikodinamik psikoterapinin kullanımı azalmıştır. Hastaların psikodinamik olarak araştırılması tedaviye uyumun artması açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır (84).

1.1.8.1. Farmakoterapi

Serotonerjik nörotransmisyon üzerinde belirgin etkisi olan ilaçların hem obsesyonları hem de kompulsiyonları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (85). Tarihsel olarak trisiklik antidepresan (TCA) olan klomipramin, güçlü SERT inhibisyonu nedeniyle OKB için ilk seçenek olarak kullanılmıştır. Ancak yan etki profili düşünüldüğünde daha sonra SSRI'lar popülerlik kazanmıştır. Obsesif kompulsif bozuklukta yaygın olarak kullanılan SSRI'lar, anksiyete veya depresyon tedavisinde kullanılan dozdan daha yüksek dozlarda kullanılır. Obsesif kompulsif bozukluk için FDA onaylı SSRI'lar arasında fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralin bulunmaktadır (86). Araştırılan diğer ilaçlar arasında memantin, lamotrijin, N-asetil sistein, ketamin, topiramat, glisin ve riluzol yer almaktadır

(87). Araştırmalar riluzol ve diğerk glutamaterjik modulatörleri OKB'a dirençli hastalar için olası bir SSRI artırma stratejisi olarak önermiştir ancak daha fazla veriye ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (53, 100).

Mide bulantısı gibi aşırı gastrointestinal rahatsızlıkları olan bireylerde kullanılan 5HT-3 antagonistlerinin (örn. ondansetron, granisetron, tropisetron) serotonin geri alım inhibitörüne dirençli OKB'u güçlendirme açısından plaseboya göre üstün olduğu bulunmuştur (88).

Antipsikotikler farmakoterapide yardımcı tedavi olarak kabul edilmiştir. Hangi antipsikotik ajanın en etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar vardır (89). Yapılan çalışmalarda özellikle atipik antipsikotik grubunda bulunan aripiprazol, risperidon ve olanzapin'in güçlendirme tedavisinde etkili olabileceği vurgulansa da eklenen antipsikotik ilaçlara bağlı yan etki potansiyellerine dikkat çekilmiştir (90).

1.1.8.2. Psikoterapi

Obsesif kompulsif bozukluk için psikodinamik psikoterapiyi test eden randomize çalışma bulunmamaktadır (53) ancak randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler ile bilişsel, davranışsal ve bilişsel-davranışsal psikoterapilerin OKB semptomlarında azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (91).

Bilişsel-davranışçı terapinin, OKB için semptom şiddetinin tüm düzeylerinde etkili olduğu saptanmıştır. Obsesif kompulsif bozukluk için BDT'nin bileşenleri; psikoeğitim, bilişsel terapi teknikleri, maruz kalma terapisi ve tepki önlemeden oluşmaktadır (56).

Obsesif kompulsif bozukluk semptomlarının anlamsızlığı konusunda zayıf içgörüye sahip hastaların, maruz kalma ve tepkiyi önleme konusundaki isteksizlik ve BDT'de öğrenilen bilgilerin pekiştirilmesindeki zorluk nedeniyle BDT'ye zayıflamış bir yanıt gösterebilecekleri bildirilmiştir (92).

1.1.8.3. Somatik Tedavi Yaklaşımları

Şiddetli, tedaviye dirençli ve işlevselliğinde ciddi bozulma olan vakalarda EKT ve psikocerrahi uygulanabilmektedir. Obsesif kompulsif bozukluk için en yaygın yapılan psikocerrahi işlemi singulotomidir (93).

Obsesif kompulsif bozukluk semptomlarıyla ilişkili beyin alanlarını modüle etmek için transkraniyal manyetik stimülasyonun (TMS) kullanılması yardımcı bir tedavi olarak

önerilmiştir. Obsesif kompulsif bozukluk semptomları için sol ve sağ DLPFC ve tamamlayıcı motor alanı ile orbitofrontal kortekse odaklanan farklı protokoller ortaya konulmuştur (94).

Çeşitli bazal ganglion çekirdeklerine kalıcı elektrod yerleştirmek için yapılan ablatif olmayan cerrahi teknikler (derin beyin uyarımı vb.), parkinson hastalığı başta olmak üzere hareket bozukluklarında sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun dışında Tourette ve OKB hastalarının tedavisinde de denenmiştir (95). Derin beyin stimülasyonunun (DBS) mekanizması bilinmemekle birlikte yaygın olarak kabul edilen bir hipotez, OKB'un kortiko-striato-pallido-talamo-kortikal ağın hiperaktivitesi ile ilişkili olduğudur (96).

1.2. Sitokinler

Sitokinler, çeşitli hücrelerden salgılanan, düşük molekül ağırlıklı çözünen proteinlerdir (97) ve özellikle bağışıklık sisteminde, çeşitli hücre tiplerinin ve hücrel aktivitenin güçlü düzenleyicisidirler (98).

Literatürdeki çalışmalarda nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda sistemik inflamasyonun rol oynadığı sıklıkla vurgulanmaktadır (99). Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve IL-2 ve IL-6 gibi sitokinler, merkezi sinir sistemi ve periferik bağışıklık sistemi arasındaki iletişimde rol oynarlar. Aynı zamanda proinflamatuvar sitokinlerin, OKB'un patogeneğinde güçlü bir şekilde rol oynayan serotonin ve glutamat nörotransmisyonunun değişmesinde triptofan metabolizması üzerinden etki gösterdikleri ve nörotransmitter konsantrasyonunu değiştirdikleri bulunmuştur (100).

Psikiyatrik bozukluklar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarının patogeneğinde Th1/Th2 sitokin dengesinin rolü olduğu öne sürülmüştür (101). Th17 hücrelerinin de mikrobiyal tehditlere, özellikle hücre dışı bakteri ve mantarlara karşı korumada kritik bir işlev oynadıklarını gösteren çalışmalar mevcuttur (102). Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β 'nın ise insan Th17 hücre farklılaşması için kritik role sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde proinflamatuvar sitokinlerin yokluğunda TGF- β tarafından uyarılan aktive CD4 T hücrelerinin Treg hücrelerine dönüştüğü saptanmıştır (103). Sonuç olarak son zamanlarda Th1/Th2 dengesizliğinin yanında ve Treg/Th17 dengesizliğinin de hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı vurgulanmaktadır (104).

Yapılan çalışmalarda, immün hücrelerin sitokin üretimi için hücre içi 5-HT'nin gerekli olduğu bulunmuştur (105). Başta duygudurum bozuklukları ve OKB olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozukluklarda görülen 5-HT aktivite eksikliği ve HPA eksen hiperaktivasyonunun, Th1/Th2 dengesizliğinin Th2'ye kayması ile ilişkili olduğu

düşünülmüştür. Bunun sonucu olarak çoğu psikiyatrik bozuklukta IL-6 (Th2 hücreleri tarafından salgılanır) ve TNF-a'nın (Th2 yanıtlarının indüksiyonu için gerekli) arttığı saptanmıştır (106). Buna karşın özellikle depresyonda Th1/Th2 dengesizliğinin Th1'e doğru kaydığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (107, 108). Psikotrop ilaçların da hem depresif hastalarda hem de sağlıklı kontrollerde çeşitli sitokinlerin serum konsantrasyonlarını değiştirdiği gösterilmiştir, bu da bu ilaçların sitokin üretimini ve dolayısıyla Th1/Th2 dengesini etkilediğini düşündürmektedir (107).

TGF-Beta

Hücre büyümesini, fibroblast büyümesini, kollajen üretimini indükleyebilen ve immün regülasyonda önemli rol oynadığı öngörülen sarkom büyüme faktörü adı verilen yeni bir polipeptit 1980'lerin başında keşfedilmiş ve Roberts ve Sporn tarafından bu büyüme faktörünün farklı işlevlere sahip en az iki maddenin karışımı olduğu ortaya konmuştur. Bunlara Dönüştürücü Büyüme Faktörü- α ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β adı verilmiştir (108).

Dönüştürücü büyüme faktörü ailesi, sinir sistemi gelişimi ve fonksiyonunun birçok yönünde merkezi bir rol oynar. Beyin gelişiminde ve yetişkinlerde, özellikle nöronal/gliyal farklılaşma ve hayatta kalmanın yanı sıra hücre döngüsü düzenlemesi ve nöral kök hücre bakımı gibi çok çeşitli mekanizmaları yönetir. Bu bulgularla tutarlı olarak TGF- β , embriyogenik gelişimin, inflamasyonun ve doku onarımının kontrolünde ve ayrıca yetişkin doku homeostazisinin korunmasında anahtar bir rol oynamaktadır (109). Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β sinyalleme ile nöroplastisite ve nörojenez fenomeni ve bunların duyudurum bozuklukları üzerindeki birleşik etkileri arasında bir ilişki olduğunu düşünülmektedir (110). Öyle ki sinaptik plastisitede anahtar bir role sahip TGF- β 1'in, majör depresif bozukluk tanılı hastalarda kontrollere göre daha düşük plazma seviyeleri olduğu görülmüştür (111).

1.3. MikroRNA

İnsan genomunun en az %75'i RNA'lara transkribe edilir ve çeşitli hücre tiplerinde karmaşık işlevleri yerine getirir (112). Protein sentezi için belirlenmiş RNA'lar haberci RNA (mRNA), transfer RNA (tRNA) ve ribozomal RNA (rRNA) dahil olmak üzere protein kodlayan RNA'ları ve bunların olgunlaşmasından sorumlu RNA'ları kapsar. Protein kodlayan RNA'ların yanı sıra, çeşitli kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar) da keşfedilmiştir (113). Kodlamayan RNA ailesinin üyelerinden birisi mikroRNA'lardır.

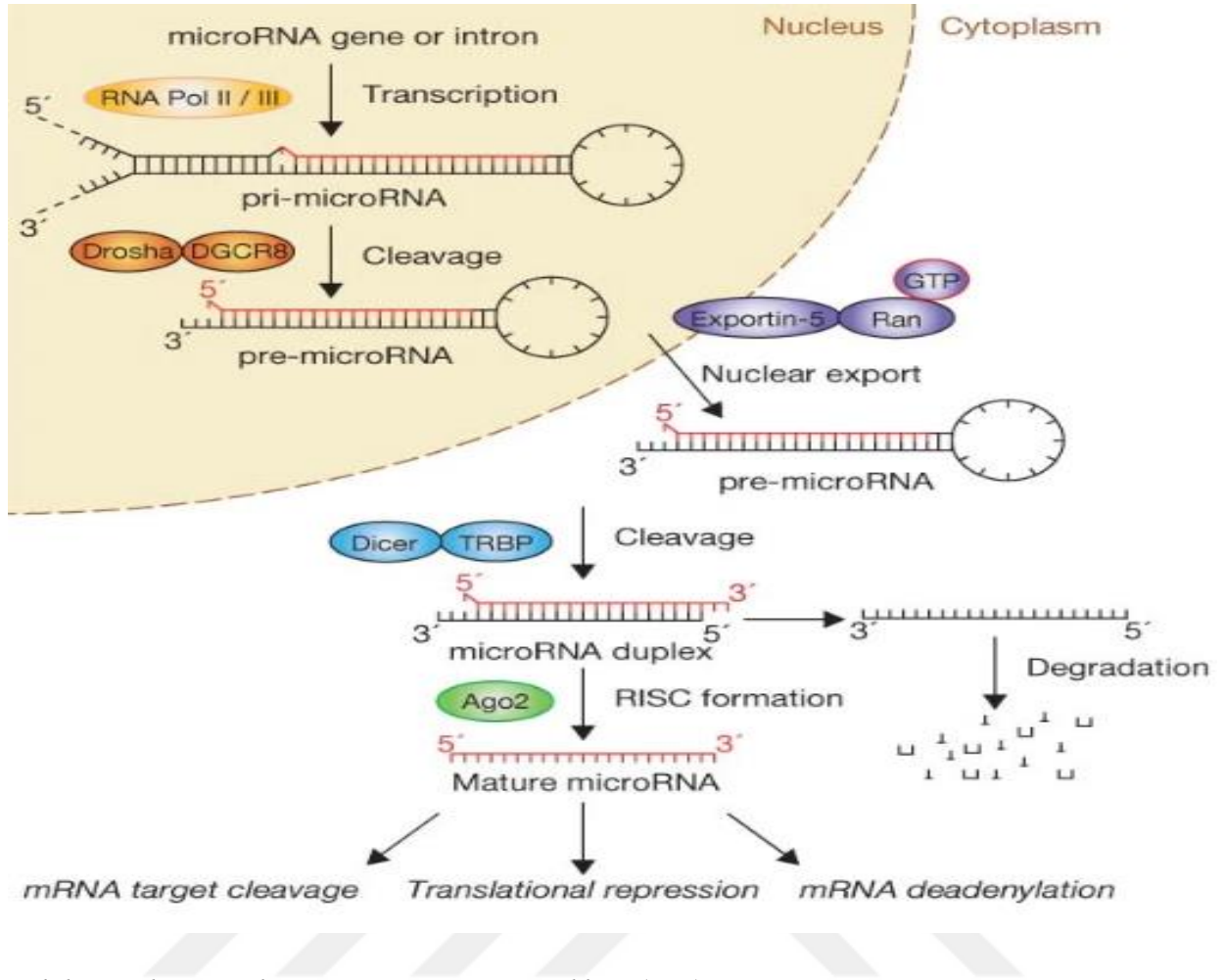
MikroRNA, gen transkripsiyonunun ekspresyonunu düzenlemek için 3' çevrilmemiş bölge (3'UTR) ile kombinasyon halinde 20 ila 24 nükleotitten oluşan endojenik bir RNA'dır (114). MikroRNA 'ların, hedef genin RNA moleküllerini keserek ve hedef gen translasyonunu inhibe ederek transkripsiyon sonrası hedef genlerin ekspresyonunu modüle etmede rol oynadığı gösterilmiştir (115).

MiRNA'lar hücrelerden, dokulardan ve serum, plazma, gözyaşı veya idrar gibi vücut sıvılarından izole edilebilir (116). Hücre dışı miRNA'ların seviyesinin, hastalıklar veya olumsuz durumlarla iyi korelasyon gösteren değişiklikler gösterdiği görülmüştür. Bu gözlemler, hücre dışı miRNA'ların, vücudun fizyopatolojik durumunu değerlendirmek ve izlemek için bilgilendirici biyobelirteçler olarak kullanılabilmesi açısından umut verici olmuştur (117).

1.3.1. MikroRNA'ların Biyosentezi

Bir miRNA geninin transkripsiyonu genellikle RNA polimeraz II tarafından gerçekleştirilir ve tipik bir saç tokası benzeri yapıya sahip birincil transkript (pri-miRNA) oluşturulur. Çekirdekte RNAaz-III enzimi Drosha ve DGCR8 (DiGeorge sendromu kritik bölge protein 8) tarafından oluşturulan kompleks, pri-miRNA'yı öncü miRNA (pre-miRNA) şeklinde adlandırılan bir yapıya böler. (118). Pre-miRNA, RNAaz-III enzimi Dicer ve TRBP proteini (dsRNA bağlayıcı protein) tarafından olgun miRNA ipliği (kılavuz iplikçik) ve onun tamamlayıcı ipliğine (yolcu iplikçik) bölünür. TRBP ayrıca Argonaute (AGO) proteini AGO2'nin Dicer'e bağlanmasına yardımcı olarak miRNA kaynaklı susturma kompleksinin (RISC) ve miRNA yükleme kompleksinin (miRLC) oluşmasını sağlar (119).

Tüm süreç, spesifik hedef genlerin ekspresyonunu düzenleyebilen fonksiyonel bir miRNA molekülünün üretilmesiyle sonuçlanır. MiRNA'ların; gelişim, farklılaşma ve hücrel homeostazın sürdürülmesi dahil farklı hücrel işlemlerde önemli roller oynadığı ve miRNA ekspresyonundaki düzensizliğin, onkolojik ve nörolojik bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların oluşumuna katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (120).



Şekil 1: MikroRNA'ların Biyosentez Basamakları (121)

1.3.2. MikroRNA'ların Sinir Sistemindeki İşlevleri

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bazı miRNA'ların SSS'de yaygın olarak dağıldığı ve nöral gelişim, farklılaşma, olgunlaşma ve sinaptik plastisitede önemli rol oynadığı bildirilmiştir (122). Özellikle nöral kök hücrelerinin çoğaldığı, göç ettiği ve olgun nöronlara farklılaştığı bir süreç olan nörojenezde önemli roller oynadıkları düşünülmektedir (123).

MikroRNA sentezinde görev alan RNAaz-III proteinlerinden Dicer'in silinmesinin miRNA biyogenezini bozduğu gösterilmiştir. Bu da miRNA'ların nörogelişimsel süreçlerdeki rolünü araştırmak için sık tercih edilen bir yöntem olmuştur (124). Örneğin nörojenez sırasında proliferatif sinyali teşvik eden Notch sinyalleme sisteminin önemli düzenleyicileri olduğu gösterilen miRNA-34a ve miRNA-25'in, özellikle nöral kök hücrelerinin çoğalmasında, progenitör hücrelerin simetrik bölünmesini uyardığı saptanmıştır (125). Aynı şekilde miRNA-132'nin de nöral büyüme ve göç sürecinde Notch sinyalizasyonu üzerinden önemli

rol oynadığı gösterilmiştir (126). MiRNA-219 ve miRNA-338 ise oligodendrosit farklılaşma yolunun düzenleyicileri olarak tanımlanmıştır (127).

Sonuç olarak elde edilen bulgular, miRNA'ların sinaptik proteinlerin ekspresyonunu düzenleyerek, öğrenme ve hafızanın temeli olan sinaptik plastisitede rol oynadığını göstermiştir. Benzer şekilde nöroinflamatuvar yanıtları ve nöroJenezi etkiledikleri, miyelinizasyonda rol oynayarak sinir uyarılarının hızlı iletimini düzenledikleri de ortaya konmuştur. Nörolojik bozukluklar bağlamında miRNA'ların tanısıal biyobelirteçler ve terapötik hedefler olarak işlev görebileceği düşünülmektedir (128).

1.3.3. MikroRNA'lar ve Psikiyatrik Bozukluklar

MikroRNA'ların beyin işlevlerinin hemen hemen her yönünü epigenetik olarak etkiledikleri keşfedildiğinden büyük ilgi görmüşlerdir. Ayrıca, periferik dolaşımdaki miRNA ekspresyon değışikliklerinin, çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda nöronal dokudaki değışikliklerle ilişkili olduğu bulunmuştur (129).

Şizofreni kalıtsallığının endofenotipe bağılı olarak yüksek oranlarda değışebileceği tahmin edildiğinden, genetik faktörlerin şizofreni gelişiminde güçlü araçlar olduğu bilinmektedir. MikroRNA 'ları içeren çalışmalar esas olarak şizofreniye odaklanmış gibi görünse de miRNA'ların çeşitli psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmekte ve son yıllarda bu alanda çalışmalar yapılmaktadır. Bir çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının beyinlerinde bazı miRNA'ların anormal seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (130). Yapılan araştırmalarda miRNA-181-5p, miRNA-30e-5p, miRNA-34a-5p ve miRNA-7-5p'nin yukarı regüle edildiği görülmüştür (6). Şizofreni ve Bipolar bozukluk hastalarının prefrontal kortekslerinde mikroRNA düzeylerini araştıran başka bir araştırmada CREB ve NMDA reseptörleriyle ilgisi olduğu bilinen miRNA-132'nin aşağı regüle edildiği saptanmıştır (131).

BDNF geni, depresyon da dahil farklı bozuklukların patofizyolojisinde rol oynayan en önemli genlerden biridir ve azalmış BDNF seviyelerinin majör depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları ve OKB gibi ruhsal hastalıkların ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir (132). Yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, depresyon hastalarında serum BDNF düzeylerinin daha düşük olduğu ve BDNF ilişkili miRNA'lardan olan miRNA-132 ve miRNA-182'nin ise yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır (133).

Panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve sağlıklı kişilerde mir485-3p' nin hedefi olan nörotrofin-3 reseptör gen (NTRK3) polimorfizminin araştırıldığı bir çalışmada ise rs28521337' nin C alleli obsesif kompulsif bozukluğun istifleme alt tipi ile ilişkili bulunmuştur (134).

1.3.4. MiRNA-132 ve TGF-Beta ile ilişkisi

İnsan vücudunda miRNA-132; miRNA-132-5p ve miRNA-132-3p olmak üzere iki homolog miRNA'dan oluşur ve miRNA-132/212 kümesinin önemli bir parçasıdır (7). MikroRNA-132'nin nöronal gelişim ve işlevdeki rolünü gösteren birçok çalışma yapılmıştır ve miRNA-132'nin ekspresyon seviyelerindeki düzensizliğin, sinir sistemi de dahil çeşitli sistemlerde birden fazla bozukluğun oluşmasına ve alevlenmesine yol açabileceği düşünülmektedir (135).

Önceki çalışmalarda, miRNA-132-3p'nin sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rol oynadığını ve dentrit boyutlarını ve dentritik dallanmayı arttırdığı gösterilmiştir. Transgenik farelerle yapılan bir çalışmada, fizyolojik sınırlar dahilinde artan miRNA-132-3p'nin bilişsel kapasiteyi arttırdığı ve fizyolojik sınırları aşan miRNA-132-3p aşırı ekspresyonunun ise öğrenmeyi bozduğu bulunmuştur (136).

Metil CpG bağlayıcı protein 2 (MeCP2) seviyelerindeki artış ve azalmaların nörogelişimsel kusurlara (Rett sendromu) neden olduğu bilinmektedir (137). MeCP2 proteinindeki değişikliklerin miRNA-132 tarafından düzenlendiği keşfedilmiş olmakla birlikte MeCP2 proteinindeki artışın, BDNF seviyelerini yükselttiği de gösterilmiştir (138). Depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada hem hastaların hem de kontrollerin serumunda BDNF ile miRNA-132 arasında negatif bir ilişki olduğu bulunmuştur (133).

MiRNA'lar ve hücre farklılaşması arasındaki ilişki incelendiğinde miRNA-132'nin, embriyonik kök hücrelerin dopamin nöronlarına farklılaşmasını indüklemek için Nurr1'in ekspresyonunu hedeflediği ve miRNA-132'nin aşağı regülasyonun tirozin hidroksilaz pozitif sinir hücrelerinin hücre farklılaşmasını desteklediği saptanmıştır (139). Benzer şekilde miRNA-132'nin aşağı regülasyonunun, çeşitli sinaptik proteinlerin ekspresyonunun artmasına yol açtığı görülmüştür. MiRNA-132'nin çalışmaların sonucunda sinaps olgunlaşmasının ve hücre farklılaşmasının negatif düzenleyicisi olarak oynadığı düşünülmektedir (140).

MiRNA-132 ve TGF- β ekseni, en kapsamlı şekilde çalışılan miRNA/TGF- β etkileşimlerinden biridir (141). Literatürde özellikle onkolojik hastalıklarda miRNA132'nin,

TGF-Beta sinyalizasyonunu hedeflediği belirtilmiştir. Örneğin miRNA-132'nin, mesane kanseri hücrelerinin metastazında TGFβ1/Smad2 sinyal yolunu baskılayıcı etkiye sahip olduğu, benzer şekilde serviks kanserinde de miRNA-132'nin, Smad2'yi hedefleyerek tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğü saptanmıştır (142).

2. AMAÇ

MiRNA-132-3p'nin nöronal farklılaşma, olgunlaşma, sinaptik plastisite ve nöroinflamatuvar tepkileri düzenlemedeki görevleri, TGF-β'nin ise hücre büyümesinin, farklılaşmasının ve bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde önemli rolleri göz önüne alındığında bu bulgular, OKB dahil pek çok nöropsikiyatrik hastalıkta MiRNA-132-3p ve TGF-β seviyelerinin araştırılmasını teşvik etmektedir. MiRNA'ların sitokinler, özellikle TGF-β üzerindeki düzenleyici etkisi göz önüne alındığında, ruhsal hastalıklardaki etiyolojik ve semptomatolojik etkilerine dair literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızda miR-132-3p'nin TGF-β düzeyleri üzerindeki regülasyonu ve OKB hastalarında hastalık şiddeti ile TGF-β düzeyleri arasındaki ilişki araştırılarak, miRNA-132-3p'nin TGF-β düzeyleri üzerindeki düzenleyici etkisini anlamak ve OKB hastalarında hastalık şiddeti ile TGF-β düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır. Ek olarak miRNA-132-3p ve TGF-β seviyelerinin araştırılmasının birer biyobelirteç olarak kullanılmasında ve terapötik müdahalelerin geliştirilmesinde gelecekteki çalışmalara yol gösterebileceği düşünülmektedir. Hipotezimiz miRNA-132-3p ve TGF-β'nin OKB hastalığının etiyolojisinde ve klinik şiddetinde önemli roller oynadığı, nöroplastisite ve nörojenezde düzenleyici rolü olduğu bilinen serum TGF-β1 seviyelerinin OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük, miRNA-132'nin OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olacağı ve hastalık şiddeti ile miRNA-132-3p seviyeleri arasında pozitif yönlü, TGF-β arasında ise negatif yönlü bir korelasyonun olacağı yönündedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı

Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine 30 Haziran 2022 ve 30 Haziran 2023 tarihleri arasında başvuran ve SCID-5-CV uygulanarak tanısı DSM-5'e göre konulan 48 OKB hastası ile 48 sağlıklı kontrol arasında miRNA 132-3p ekspresyon düzeyleri ve TGF-Beta seviyelerini karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel çalışmamız aynı hastanenin Psikiyatri polikliniği, Tıbbi Biyokimya ve Tıbbi Genetik laboratuvarlarında yapılmıştır. Bu

araştırma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.03.2022 tarihinde 2022/54 karar numarası ile onay alınmıştır. Ayrıca bu araştırma projesi Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2022/055 proje koduyla desteklenmiştir.

3.2. Katılımcılar

Çalışmanın örneklemini Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran, SCID-5-CV uygulanan ve DSM-5'e göre OKB tanısı konulan hastalar arasından rastgele örnekleme yöntemi ile seçilmiş 48 hasta ve hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip 48 sağlıklı gönüllü oluşturmaktadır. Çalışmadaki katılımcılarının tamamına, çalışmaya alınmadan önce çalışmada yapılacak işlemler ayrıntılı bir şekilde anlatılmış ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır.

3.3. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- DSM-5'e göre OKB tanısı almış olması
- Aktif bir enfeksiyöz hastalığının, antiinflatuar ve immün supresan grubu ilaç kullanımının olmaması
- En az ilkokul mezunu olması
- Katılımcının gönüllü olması ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olması

Sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Şimdi ya da geçmişte psikiyatrik yakınması ve psikotrop ilaç kullanımı olmaması
- Aktif bir enfeksiyöz hastalığının, antiinflatuar ve immün supresan grubu ilaç kullanımının olmaması
- En az ilkokul mezunu olması
- Katılımcının gönüllü olması ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olması

Tüm katılımcılar için çalışmadan dışlama kriterleri:

- Çalışmaya katılmak istememe
- Mental retardasyon
- Gebe olma
- Ağır kafa travma öyküsünün olması

- Alkol-madde kullanım bozukluğunun olması
- Hasta grubunda OKB tanısı haricinde psikotik bozukluk, bipolar bozukluk, orta-ağır derecede depresif bozukluk, orta-ağır derecede anksiyete bozukluğu tanısının olması
- Genel tıbbi durumu bozacak şekilde nörolojik (Demans, ALS, Beyin Tümörü, Serebrovasküler Hastalık), onkolojik, otoimmün hastalıklar ve ağır endokrinopatiler gibi rahatsızlıkların olması
- Aktif bir enfeksiyöz hastalığının, antiinflamatuvar ve immün supresan grubu ilaç kullanımının olması

3.4. Çalışmanın Yürütülmesi

Çalışma süresince Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran, dahil edilme kriterlerini karşılayan, SCID-5-CV uygulanan ve DSM-5'e göre OKB tanısı konulan yazılı onamı alınmış 48 hasta ve 48 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır. Hastalara ve sağlıklı gönüllülere sosyodemografik veri formu, Yale Brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeği ve semptom kontrol listesi, Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği, Hamilton anksiyete derecelendirme ölçeği uygulanmıştır. Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden miRNA ekspresyon ve TGF-Beta seviyelerinin saptanması amacıyla birer adet EDTA'lı tüpe 5 mL periferik kan örneği alınmıştır. Tıbbi Genetik ve Tıbbi Biyokimya laboratuvarlarında çalışılmıştır.

3.5. Klinik Değerlendirme Ölçekleri

3.5.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Araştırmaya başlamadan önce katılımcılarla etik kurul tarafından kabul edilen bilgilendirilmiş onam formu ile ilgili kapsamlı bilgi paylaşımı yapıp, herhangi bir sorun olması durumunda araştırmacıya ulaşabilecekleri bir iletişim numarası verildikten sonra imzalı bilgilendirilmiş onam belgesi alınmıştır.

3.5.2. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından tasarlanan bu formda katılımcıların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, çalışma durumu, medeni hali, maddi gelir düzeyi, öz ve soy geçmişlerinde psikiyatrik hastalık tanısı varlığı, erken ebeveyn kaybı ve bedensel hastalık varlığı sorulmuştur.

3.5.3. SCID-5-CV (DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme)

SCID-5-CV, başlıca DSM-5 tanılarını koymak için yarı yapılandırılmış bir görüşme kılavuzudur. 10 modülden oluşmaktadır. 32 tanısal kategoride ayrıntılı tanı ölçütleri, 17 tanısal kategoride araştırıcı sorular bulunmaktadır. Modüller; psikoz belirtileri, psikoza giden

bozuklukların ayırıcı tanıları, duygudurum bozukluklarının ayırıcı tanıları, madde kullanımı bozuklukları, kaygı bozuklukları, takıntı zorlantı ve örselenme sonrası gerginlik bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, diğer bozukluklar için araştırıcı sorular ve uyum bozukluğunu içermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (145, 146).

3.5.4. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOCS)

Yale-Brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeği, Goodman ve arkadaşları tarafından obsesif kompulsif belirtilerin nitelik ve şiddetini derecelendirmek amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir. Türkçe geçerlik güvenilirlik testi ise Karamustafalıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Görüşmeci tarafından uygulanır. İlk beş soru obsesyonları, diğer 5 soru ise kompulsiyonları değerlendirmek amacıyla kullanılır. Toplamda 19 sorudan oluşsa da yalnız ilk 10 soru semptom şiddeti ile ilişkilendirilir. Her soruya 0–4 arasında puan verilir. Toplam puan 0–40 arasındadır ve aşağıdaki şekilde sınıflandırılır. 0-7 puan: Klinik belirti vermez; 8-15 puan: Hafif şiddet; 16-23 puan: Orta şiddet; 24-31 puan: Şiddetli; 32-40 puan: Çok şiddetli. Aynı zamanda obsesyon ve kompulsiyon tiplerini belirlemeye yönelik belirti kontrol listesi de bulunmaktadır (147, 148).

3.5.5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Görüşmeci tarafından doldurulan, depresyonun belirtilerini ve şiddetini ölçmek için yaygınca kullanılan bir ölçektir. 17 maddeli olarak geliştirilen ölçeğe sonradan bazı maddeler eklenerek 21 ve 24 maddeli ölçekler geliştirilmiştir. Skorlama uyku, intihar düşünceleri, genital semptomlar, moral ve keyif, ilgi istek kaybı vb. gibi depresif semptomların sorgulanması ile yapılır ve 0-4 puan arasında puanlanır. Akdemir ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Aşağıdaki şekilde sınıflandırılır. 0-7 puan: Klinik belirti vermez; 8-16 puan: Hafif şiddet; 17-23 puan: Orta derecede şiddet; 24'ün üzerindeki puanlar: şiddetli (149, 150).

3.5.6. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

Görüşmeci tarafından doldurulan, anksiyetenin somatik ve psişik belirtilerini sorgulayan 14 maddeden oluşur. Yazıcı ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. 8 madde somatik alt skoru, 6 madde ise psişik alt skoru değerlendirmektedir. 0-4 arasında puanlama yapılır. Toplam puan aralığı 0-56 arasındadır. Toplam skor aşağıdaki gibi sınıflandırılır. 17 puan ve altı: Hafif şiddet; 18-24 puan: orta şiddet; 25 puan ve üzeri: şiddetli (151, 152).

3.6. Biyolojik Materyalin Toplanması ve Değerlendirmesi

3.6.1. MikroRNA Ekspresyon Seviyelerinin Ölçümü

MiRNA'lar, obsesif kompulsif bozukluğu olan 48 hasta ve 48 sağlıklı kontrolün edta ile antikoagüle edilmiş venöz kanından izole edilmiştir. MiRNA, üreticinin protokolüne göre SanPrep Column MicroRNA Mini-Prep Kit (Katalog No.: SK8811) kullanılarak ekstre edilip, miRNA'dan tamamlayıcı DNA izolasyonu (Applied Biological Materials Inc., miRNA All-In-One cDNA Synthesis Kit, Katalog No.: G898) iki adımda gerçekleştirilmiştir.

Real-Time PCR analizi için Qiagen Rotor-Gene Q ekipmanı kullanılmıştır (Blastaq™ 2X qPCR MasterMix, Katalog No.: G891, G892). Örnekler üç kez analiz edilmiş ve reaksiyonlar, hem U6-2 (Applied Biological Materials Inc., Katalog No.: MPH00001) hem de kendi genleri olan hsa-miRNA-132-3p (Applied Biological Materials Inc., Katalog No.: MPH02174) kullanılarak kurulmuştur. Gen ekspresyon seviyeleri, Rotor-Gene Q Software sürüm 2.3.4 (Qiagen, Düsseldorf, Almanya) kullanılarak nicelleştirilmiştir. Gen ekspresyonu, eşik döngüsü (Ct) temel alınarak tanımlanmış ve RNA ekspresyonunu normalize etmek için referans gen olarak ACTB kullanılmıştır. Göreceli miRNA ekspresyon oranları, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. $2^{-\Delta\Delta Ct}$ oranı 1'in üzerindeyse yukarı regülasyon, altındaysa aşağı regülasyon şeklinde yorumlanır.

3.6.2. TGF-Beta(ng/mL) Düzeyi Ölçümü

Kan örnekleri, çalışmaya dahil edilen OKB hastalarından ve sağlıklı kontrol grubundan, EDTA'lı hemogram tüpüne alınarak toplanıp, süpernatant kısmı 1500 rcf devirde 10 dakikalık santrifüj işlemi sonrasında ayrılmıştır. Elde edilen plazmalar kapaklı ependorflara alınarak çalışma gününe kadar -40°C'de saklanmıştır. Analiz gününden önce örnekler sırasıyla +4°C ve oda sıcaklığına alınarak aşamalı olarak çözündürülüp, TGF-β ölçümleri ELISA metoduyla ve ticari kitlerde yer alan direktiflere göre plazma numunesinde gerçekleştirilmiştir. TGF-β ölçümü için ticari ELISA kiti (Human TGF-β ELISA kit, Katalog No: 201-12-5480 SunRed Biotechnology Company, Çin) kullanılmış olup, İnsan TGF-β düzeyi tespiti amacıyla üretilen kitin ölçüm aralığı 0,2-60 ng/mL, duyarlılığı 0,198 ng/mL, çalışma içi CV değeri <10%, çalışmalar arası CV değeri <12'dir.

3.7. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Araştırma kapsamında elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25.0(Statistical Package for Social Sciences,IBM,ABD) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (N), yüzde (%), standart sapma (SS), medyan (M), persentil(P)

olarak belirtilmiştir. Dağılımların normalliği uygun istatistiksel yöntemler (Kolmogorov Smirnov vb.) ve görsel grafikler (histogram vb.) kullanılarak belirlenmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca değerleri alındı ve %25 ve 75'lik dilimleri verildi(%25-%75P), normal dağılan veriler ortalama ve standart sapma değerleri şeklinde verildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için Independent Samples t testi, normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için ise Mann-Whitney U testi kullanılmış olup, normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin birbiriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı, normal dağılıma sahip olan iki nicel değişkenin birbirleri ile ilişkilerinin incelenmesinde Pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Kategorik yapıdaki verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanılmıştır. TGF-Beta ve miR132-3P tanısıl performansının değerlendirilmesi için ROC analizi yapıp, sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $P < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Kat değişimleri de $2^{-\Delta\Delta Ct}$ oranları medyan değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Bulguları

Araştırmamıza yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 48 hasta ve 48 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan OKB hastalarının yaş ortalama $\pm$ SS değeri $35,2 \pm 12,3$ yıl iken sağlıklı gönüllülerin yaş ortalama $\pm$ SS değeri $37,0 \pm 12,0$ yıl olarak saptanmıştır. OKB hastalarının ve sağlıklı gönüllülerin 33'ünü kadınlar (%68,8), 15'ini ise erkekler (%31,3) oluşturmuştur. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin yaş ($P=0,467$) ve cinsiyetleri ($P=1,0$) arasında istatistiksel olarak anlamı fark saptanmamıştır.

Hasta ve sağlıklı gönüllülerin sosyodemografik özellikleri karşılaştırmalı olarak Tablo 1'de belirtilmiştir. Araştırmaya katılan hastaların %81,3'ünün, sağlıklı gönüllülerin ise %43,8'inin çalışmadığı görülmüştür. Çalışmaya katılan hastaların %50'sinin evli, %50'sinin bekar, sağlıklı gönüllülerinin %64,6'sının evli, %35,4'ünün bekar olduğu saptanmıştır. Gelir düzeyleri bakımından karşılaştırıldıklarında ise hastaların %14,6'sı, sağlıklı gönüllülerin %16,7'si gelir düzeyini kötü olarak tanımlamaktadır. Çalışmadaki hastaların %64,6'sı kentte yaşadığını belirtirken, sağlıklı kontrollerin %83,3'ü kentte yaşadığını belirtmektedir. Eğitim durumları bakımından iki grup karşılaştırıldığında çalışmadaki hastaların %47,9'u, sağlıklı gönüllülerin %60,4'ü 12 yıl üzeri eğitim aldıklarını ifade etmişlerdir. Çalışmadaki hastaların

%20,8'i, sağlıklı kontrollerin %6,3'ü çocukluk çağında ebeveyn kaybı yaşadığını ifade etmişlerdir.

Tablo 1: Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırması

	Hasta (N=48)	Kontrol (N=48)	P
Yaş (Yıl) (Ortalama±SS)	35,2±12,3 yıl	37,0±12,0 yıl	0,467
Cinsiyet	33 Kadın (%68,8)	33 Kadın (%68,8)	1,000
	15 Erkek (%31,3)	15 Erkek (%31,3)	
Çalışma Durumu	Çalışıyor (%18,8) N=9	Çalışıyor (%56,3) N=27	<0,001
	Çalışmıyor (%81,3) N=39	Çalışmıyor (%43,8) N=21	
Medeni Hal	Evli (%50) N=24	Evli (%64,6) N=31	0,149
	Bekar (%50) N=24	Bekar (%35,4) N=17	
Gelir Düzeyi	Kötü (%14,6) N=7	Kötü (%16,7) N=8	0,544
	Orta (%66,7) N=32	Orta (%56,3) N=27	
	İyi (%18,8) N=9	İyi (%27,1) N=13	
Yaşadığı Yer	Köy (%8,3) N=4	Köy (%4,2) N=2	0,112
	İlçe (%27,1) N=13	İlçe (%12,5) N=6	
	Kent (%64,6) N=31	Kent (%83,3) N=40	
Eğitim Durumu	12 yıl ve altı (%52,1) N=25	12 yıl ve altı (%39,6) N=19	0,219
	12 yıl üzeri (%47,9)	12 yıl üzeri (%60,4)	

	N=23	N=29	
Ebeveyn Kaybı	Var (%20,8)	Var (%6,3)	0,037
	N=10	N=3	
	Yok (%79,2)	Yok (%93,8)	
	N=38	N=45	

4.2. Hastalık Süresi, İlaç Kullanım ve Psikiyatrik Soy geçmiş Bilgileri

Çalışmaya katılan hastaların 24(%50)'ünün monoterapi aldığı, 21(%43,7)'inin kombine tedavi aldığı ve 3(%6,3) kişinin tedavi almadığı saptandı (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta Grubun Psikotrop İlaç Kullanım Özellikleri

	N	%
Antipsikotik	1	2,1
SSRI	21	43,7
Klomipramin	2	4,2
SSRI+Antipsikotik	8	16,6
SSRI+Klomipramin	2	4,2
Klomipramin+Antipsikotik	7	14,5
SSRI+Klomipramin+Antipsikotik	3	6,3
SSRI+SNRI+Antipsikotik+Klomipramin	1	2,1
Yok	3	6,3
Total	48	100,0

Çalışmaya katılan kadın hastaların hastalık süresi ortanca değeri(%25-%75P) 10(4,5-17,5) yıl iken, erkek hastaların hastalık süresi ortanca değeri(%25P-%75P) 10(3-13) yıl olarak saptanmış olup, erkek ve kadın hastaların hastalık süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır(P=0.555).

Tablo 3: Kadın ve Erkek Hastaların Hastalık Sürelerinin Karşılaştırması

Cinsiyet	Hastalık Süresi (Yıl)	P
Kadın	Median (%25-75P)	0,555
Erkek	Median (%25-75P)	

Çalışmadaki katılımcıların ailelerindeki tanı almış psikiyatrik hastalıklar sorgulandığında, hastaların %50'sinin ailesinde OKB tanısı olduğu, %31,3'ünde herhangi bir ruhsal bozukluk tanısı olmadığı, sağlıklı kontrollerin ise yalnızca %4,2'sinin ailesinde OKB tanısı olduğu saptandı.

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Gruplarının Psikiyatrik Soy Geçmiş Bilgileri

		N	%
Kontrol	Anksiyete Boz.	4	8,3
	Depresyon	4	8,3
	OKB	2	4,2
	Psikoz	1	2,1
	Yok	37	77,1
	Total	48	100,0
Hasta	Anksiyete Boz.	1	2,1
	Bipolar Boz.	1	2,1
	Depresyon	4	8,3
	Konversiyon	1	2,1
	OKB	24	50,0
	Psikoz	2	4,2
	Yok	15	31,3
	Total	48	100,0

4.3. Katılımcıların TGF- β (ng/mL) Değerlerinin Karşılaştırması

Araştırmamızda bazı örneklerde numune saklanması ve işlenmesi aşamasında aksaklıklar olması, bazı örneklerin hemolizli ve lipemik olması nedeniyle 42 hasta ve 42 sağlıklı gönüllünün TGF- β (ng/mL) değeri ölçülebilmektedir.

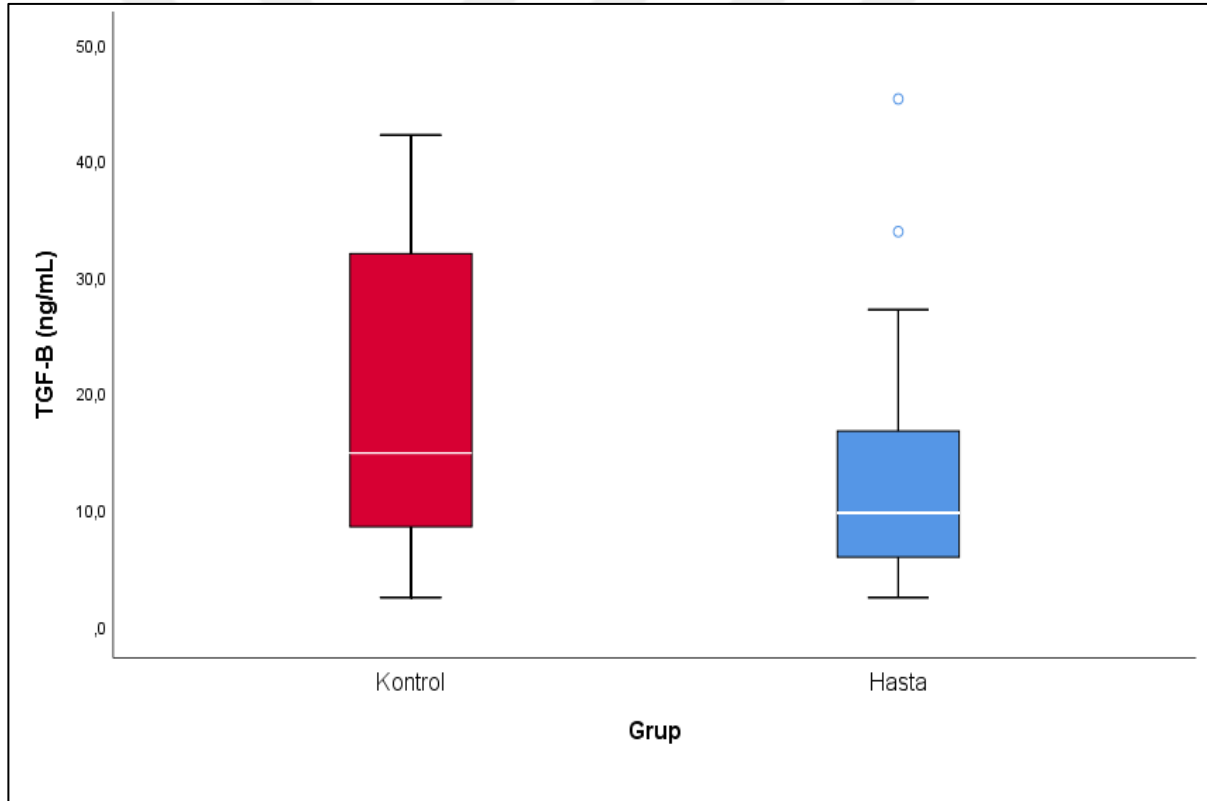
Obsesif ve kompulsif bozukluk hastalarının TGF- β (ng/mL) ortanca değeri(%25-%75P) 9,69(5,82-17,13) ng/mL, sağlıklı gönüllülerin ortanca değeri(%25-%75P) 14,83(8,43-32,22) ng/mL olarak bulunmuştur. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin TGF- β (ng/ml) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (P=0,008). Çalışmadaki erkek ve kadın katılımcıların TGF- β (ng/ml) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(P=0,406).

Araştırmadaki hastalar monoterapi alanlar ve kombine tedavi alanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında, monoterapi alanların TGF- β (ng/mL) ortanca değeri(%25-%75P) 12,44(6,73-18,34) ng/mL, kombine tedavi alanların ortanca değeri(%25-%75P) 8,47(4,78-

14,42) ng/mL olarak bulunmuştur. İki grup arasında TGF- β (ng/mL) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(P=0,146). Benzer şekilde çalışmadaki katılımcılar çocuklukta ebeveyn kaybı olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Ebeveyn kaybı olanların TGF- β (ng/mL) ortanca değeri(%25-%75P) 13,73(9,14-24,34) ng/mL, ebeveyn kaybı olmayanların TGF- β (ng/mL) ortanca değeri(%25-%75P) 11,72(5,97-26,94) ng/mL olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(P=0,440).

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarının TGF- β (ng/mL) Değerleri

		TGF- β (ng/mL)	P
Kontrol	Median (%25-%75P)	14,83(8,43-32,22)	0,008
Hasta	Median (%25-%75P)	9,69(5,82-17,13)	



Şekil 2: Hasta ve Kontrol Gruplarının TGF- β (ng/mL) Değerlerinin Karşılaştırması

4.4. Katılımcıların miRNA-132-3p Ekspresyon Oranlarının Karşılaştırması

Araştırmamızda bazı numunelerin ölçümleri sırasında miRNA-132-3p seviyelerinin tespit edilememesi nedeni 47 hasta ve 46 sağlıklı gönüllünün miRNA-132-3p ekspresyon oranları ölçülebilmektedir. TGF-Beta seviyesi ölçülebilen örnek sayısından daha fazla sayıda

örneğin miRNA-132-3p ekspresyon oranları ölçülmüş olup, böylelikle miRNA-132-3p açısından çalışma gücünün daha fazla olması hedeflenmiştir.

Obsesif ve kompulsif bozukluk hastalarının miRNA-132-3p ekspresyon oranı ortalama değeri(%25-%75P) 0,48(0,26- 0,82), sağlıklı gönüllülerin ortalama değeri(%25-%75P) 0,25(0,13- 0,51) olarak bulunmuştur. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin miRNA-132-3p ekspresyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (P=0,003). Çalışmadaki erkek ve kadın katılımcıların miRNA-132-3p ekspresyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(P=0,147)

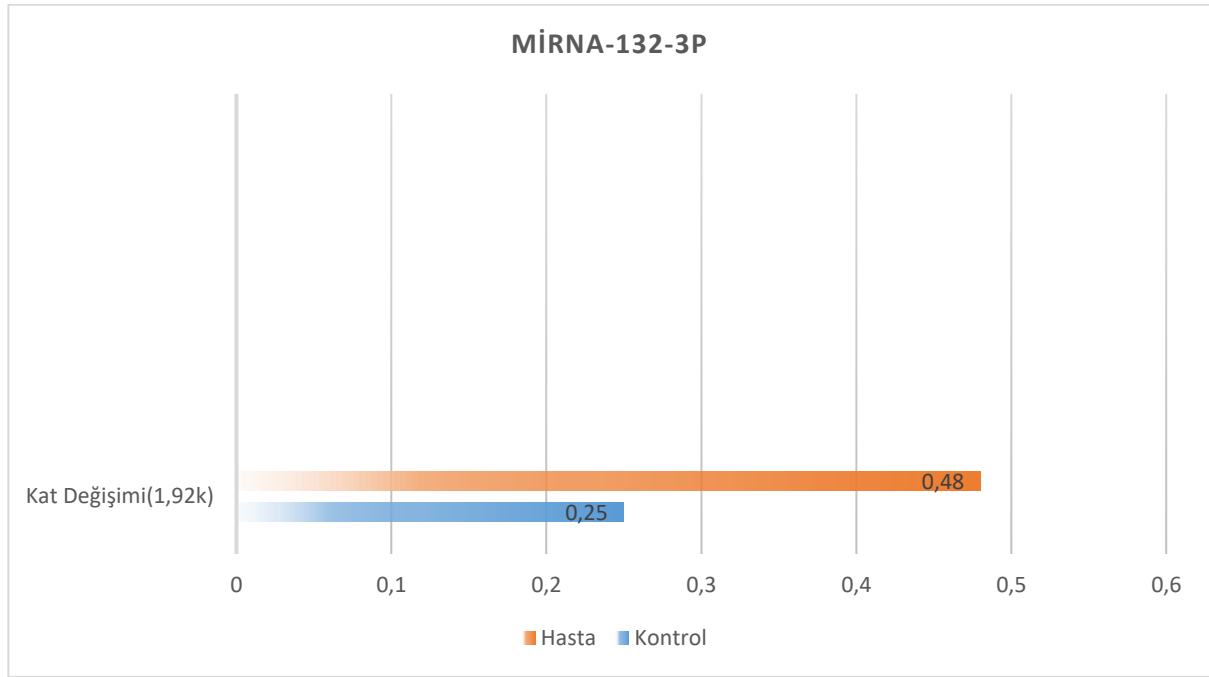
Araştırmadaki hastalar monoterapi alanlar ve kombine tedavi alanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında, monoterapi alanların miRNA-132-3p oranı ortalama değeri(%25-%75P) 0,51(0,20-1,16), kombine tedavi alanların ortalama değeri(%25-%75P) 0,44(0,26-0,74) olarak bulunmuştur. İki grup arasında miRNA-132-3p oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(P=0,670). Tüm katılımcılar çocuklukta ebeveyn kaybı olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında, iki grup arasında miRNA-132-3p oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(P=0,654).

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Gruplarının miRNA-132-3p Ekspresyon Oranları

		MiRNA- 132-3p*	P
Kontrol	Median (%25-%75P)	0,25(0,13- 0,51)	0,003
Hasta	Median (%25-%75P)	0,48(0,26- 0,82)	

*MiRNA-132-3p oranları $2^{-\Delta\Delta CT}$ yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

Kat değişimi olarak miRNA-132-3p, OKB hastalarında kontrollere göre 1,92(1,92k) kat daha yüksek saptanmıştır(P=0,003).



Şekil 3: Katılımcıların MiRNA-132-3p kat değişim oranları

4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Ölçek Skorları

Araştırmaya katılan hasta ve sağlıklı gönüllülerin anksiyete ve depresyon semptomlarını belirlemek amacıyla HAMA ve HAMD ölçekleri kullanılmıştır. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin HAMA ortanca skoru(%25-%75P) sırasıyla 3(2-5) ve 1(0-2) olarak gözlemlendi. HAMD ortanca skoru ise(%25-%75P) hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 3(0,25-4) ve 1(0-2) olarak bulunmuştur. İki grup HAMA ve HAMD puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($P < 0,001$, $P < 0,001$) (Tablo 7 ve 8).

Tablo 7: Hasta ve Kontrol Gruplarının HAMA Skorları

		HAMA	P
Kontrol	Median (%25-%75P)	1,00(0-2,00)	<0,001
Hasta	Median (%25-%75P)	3,00(2,00-5,00)	

Tablo 8: Hasta ve Kontrol Gruplarının HAMD Skorları

		HAMD	P
Kontrol	Median (%25-%75P)	1,00(0-2,00)	<0,001
Hasta	Median (%25-%75P)	3,00(0,25-4,00)	

Çalışmaya katılan OKB hastalarının semptomlarının şiddetini değerlendirmek amacıyla Y-BOCS kullanılmıştır. Hastaların Y-BOCS obsesyon, kompulsiyon ve total ortalama $\pm$ SS skorları sırasıyla 11,38 $\pm$ 3,75, 10,98 $\pm$ 4,21 ve 22,35 $\pm$ 7,83 puan olarak saptanmıştır (Tablo 9). Çalışmaya katılan sağlıklı gönüllülerin Y-BOCS obsesyon, kompulsiyon ve total ortanca skoru (%25-%75P) sırasıyla 0(0-1,75), 0(0-1) ve 0(0-2) olarak saptanmıştır (Tablo 10).

Erkek ve kadın hastaların Y-BOCS obsesyon, kompulsiyon ve total puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P= 0,392, P=0,614, P=0,360). Sağlıklı gönüllüler ile hasta grubu Y-BOCS obsesyon, kompulsiyon ve total puanları arasında sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,001, P<0,001, P<0,001).

Tablo 9: Hastaların Y-BOCS Skorları

	N	Hasta	
		Ortalama	SS
YBOCS Obsesyon	48	11,38	3,75
YBOCS Kompulsiyon	48	10,98	4,21
YBOCS Total	48	22,35	7,83

Tablo 10: Kontrol Grubunun Y-BOCS Skorları

		YBOCS Obsesyon	YBOCS Kompulsiyon	YBOCS Total
Kontrol	Median (%25-%75P)	0(0-1,75)	0(0-1,00)	0(0-2,00)

4.6. Katılımcıların Obsesyon ve Kompulsiyonlarının Dağılımı

Y-BOCS semptom kontrol listesine göre obsesyonlar incelendiğinde araştırmaya katılan hastaların %54,2(N=26)'sinde saldırganlık obsesyonları, %81,3(N=39)'ünde kirlenme obsesyonları, %33,3(N=16)'ünde cinsel obsesyonlar, %12,5(N=6)'inde biriktirme/saklama obsesyonları, %47,9(N=23)'ünde dini obsesyonlar, %43,8(N=21)'inde simetri/düzen ile ilgili obsesyonlar, %27,1(N=13)'inde somatik obsesyonlar ve %66,7(N=32)'sinde diğer obsesyonlar saptanmıştır (Tablo 11).

Y-BOCS puanlarına göre subklinik olsalar da çalışmaya katılan kontrol grubunun Y-BOCS semptom kontrol listesine göre obsesyonları incelendiğinde %8,3(N=4)'ü saldırganlık, %22,9(N=11)'u kirlenme, %6,3(N=3)'ü cinsel, %2,1(N=1)'i biriktirme/saklama, %12,5(N=6)'u dini, %14,6(N=7)'si eşyaların simetrikliği ve düzeni ile ilgili, %4,2(N=2)'si somatik ve %4,2(N=2)'si diğer obsesyonları olduğunu ifade etmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: Y-BOCS Kontrol Listesine Göre Obsesyonların Dağılımı

Saldırganlık Obsesyonları		N	%
Kontrol	Yok	44	91,7
	Var	4	8,3
Hasta	Yok	22	45,8
	Var	26	54,2
Kirlenme Obsesyonlar		N	%
Kontrol	Yok	37	77,1
	Var	11	22,9
Hasta	Yok	9	18,8
	Var	39	81,3
Cinsel Obsesyonlar		N	%
Kontrol	Yok	45	93,8
	Var	3	6,3
Hasta	Yok	32	66,7
	Var	16	33,3
Biriktirme/Saklama Obsesyonlar		N	%
Kontrol	Yok	47	97,9
	Var	1	2,1
Hasta	Yok	42	87,5
	Var	6	12,5
Dini Obsesyonlar		N	%
Kontrol	Yok	42	87,5
	Var	6	12,5
Hasta	Yok	25	52,1
	Var	23	47,9

Eşyaların Simetrikliği ve Düzeni ile İlgili Obsesyonlar		N	%
Kontrol	Yok	41	85,4
	Var	7	14,6
Hasta	Yok	27	56,3
	Var	21	43,8
Somatik Obsesyonlar		N	%
Kontrol	Yok	46	95,8
	Var	2	4,2
Hasta	Yok	35	72,9
	Var	13	27,1
Diğer Obsesyonlar		N	%
Kontrol	Yok	46	95,8
	Var	2	4,2
Hasta	Yok	16	33,3
	Var	32	66,7

Y-BOCS semptom kontrol listesine göre kompulsyonlar incelendiğinde araştırmaya katılan hastaların %79,2(N=38)'sinde temizleme/yıkama kompulsyonları, %41,7(N=20)'sinde tekrarlayıcı törensel davranışlar, %14,6(N=7)'sında sayma kompulsyonları, %33,3(N=16)'ünde sıralama/düzenleme kompulsyonları, %12,5(N=6)'sinde biriktirme/toplama kompulsyonları, %54,2(N=26)'sinde kontrol kompulsyonları ve %16,73(N=8)'sinde diğer kompulsyonları saptanmıştır (Tablo 12).

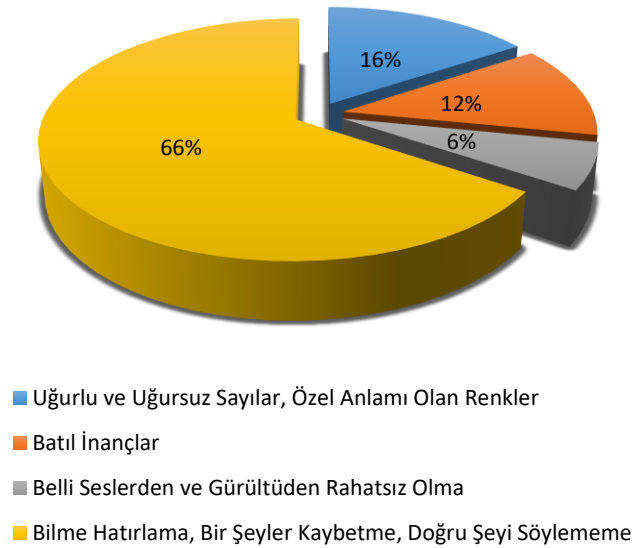
Y-BOCS puanlarına göre subklinik olsalar da çalışmaya katılan kontrol grubunun Y-BOCS semptom kontrol listesine göre kompulsyonları incelendiğinde %8,3(4)'ü temizlik/yıkama, %4,2(2)'si sayma, %8,3(4)'ü sıralama/düzenleme, %6,3(3) kontrol kompulsyonları olduğunu ifade etmiştir (Tablo 12).

Tablo 12: Y-BOCS Kontrol Listesine Göre Kompulsiyonların Dağılımı

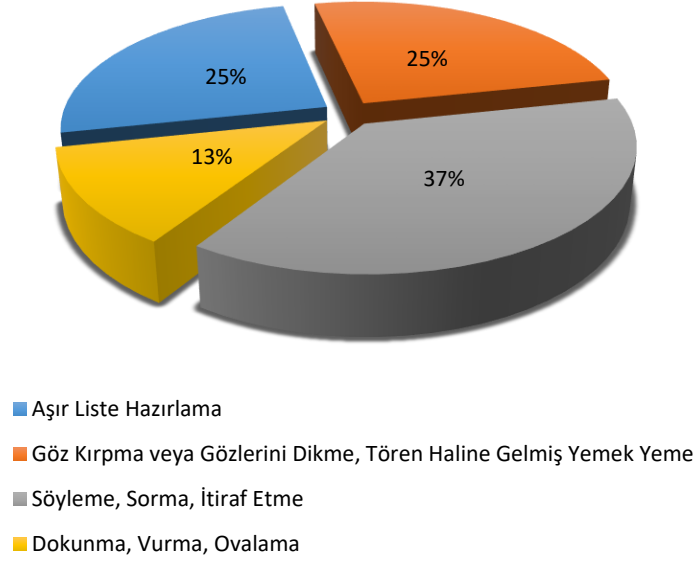
Temizleme/Yıkama Kompulsiyonları		N	%
Kontrol	Yok	44	91,7
	Var	4	8,3
Hasta	Yok	10	20,8
	Var	38	79,2
Tekrarlayıcı törensel davranışlar		N	%
Kontrol	Yok	48	100
	Var	0	0
Hasta	Yok	28	58,3
	Var	20	41,7
Sayma Kompulsiyonları		N	%
Kontrol	Yok	46	95,8
	Var	2	4,2
Hasta	Yok	41	85,4
	Var	7	14,6
Sıralama/Düzenleme Kompulsiyonları		N	%
Kontrol	Yok	44	91,7
	Var	4	8,3
Hasta	Yok	32	66,7
	Var	16	33,3
Biriktirme/Toplama Kompulsiyonları		N	%
Kontrol	Yok	48	100
	Var	0	0
Hasta	Yok	42	87,5
	Var	6	12,5
Kontrol Kompulsiyonları		N	%
Kontrol	Yok	45	93,8
	Var	3	6,3
Hasta	Yok	22	45,8
	Var	26	54,2

Diğer Kompulsiyonlar		N	%
Kontrol	Yok	48	100
	Var	0	0
Hasta	Yok	40	83,3
	Var	8	16,7

Çalışmaya katılan hastaların diğer obsesyonları ve kompulsiyonları incelediğinde, diğer obsesyonların %66'sını bilme hatırlama, bir şeyler kaybetme ve doğru şeyi söylememe oluştururken; diğer kompulsiyonların %37'sini söyleme, sorma, itiraf etme oluşturmuştur (Şekil 4 ve Şekil 5).



Şekil 4: Çalışmaya Katılan Hastaların Diğer Obsesyonlarının Dağılımı



Şekil 5: Çalışmaya Katılan Hastaların Diğer Kompulsiyonlarının Dağılımı

4.7. TGF- β (ng/mL) Değeri ile Ölçek Skorları, Hastalık Süresi ve Katılımcıların Yaşlarının Korelasyonu

Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı gönüllülerin TGF- β (ng/mL) değerleri ile Y-BOCS obsesyon puanları arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmazken ($r_s = -0,213$, $P = 0,051$), TGF- β (ng/ml) değerleri ile Y-BOCS kompulsiyon ($r_s = -0,247$, $P = 0,023$) ve total puanları ($r_s = -0,220$, $P = 0,045$) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı ve negatif yönde korelasyon gözlemlendi.

Tüm katılımcıların TGF- β (ng/mL) değerleri ile HAMA ölçek puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ve negatif yönde korelasyon izlenirken ($r_s = -0,227$, $P = 0,038$), TGF- β (ng/mL) değerleri ile HAMD ölçek puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r_s = -0,184$, $P = 0,095$). Çalışmadaki tüm katılımcıların TGF- β (ng/mL) değerleri ile yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($r_s = -0,124$, $P = 0,261$). Çalışmaya katılan hastaların TGF-B(ng/mL) değerleri ile hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde korelasyon gözlemlendi ($r_s = -0,473$, $P = 0,002$).

Tablo 13: TGF- β (ng/mL) ile Ölçek Skorları, Hastalık Süresi ve Katılımcıların Yaşlarının Korelasyonu

Spearman Korelasyon		TGF-B (ng/mL)
HAMA Puanları	r_s	-0,227
	P	0,038
HAMD Puanları	r_s	-0,184
	P	0,095
YBOCS Obsesyon Puanları	r_s	-0,213
	P	0,051
YBOCS Kompulsiyon Puanları	r_s	-0,247
	P	0,023
YBOCS Total Puanları	r_s	-0,220
	P	0,045
Yaş	r_s	-0,124
	P	0,261
Hastalık Süresi	r_s	-0,473
	P	0,002

r_s : Spearman Korelasyon Katsayısı

4.8. MiRNA-132-3p Ekspresyon Oranları ile Ölçek Skorları, Hastalık Süresi ve Katılımcıların Yaşlarının Korelasyonu

Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı gönüllülerin miRNA-132-3p ekspresyon oranları ile Y-BOCS obsesyon puanları arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmazken ($r_s=-0,201$, $P=0,053$), miRNA-132-3p ekspresyon oranları ile Y-BOCS kompulsiyon ($r_s=0,235$, $P=0,023$) ve total ($r_s=0,208$, $P=0,045$) puanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemlendi. Tüm katılımcıların miRNA-132-3p ekspresyon oranları ile HAMA ($r_s=0,243$, $P=0,019$) ve HAMD ($r_s=0,250$, $P=0,016$) ölçek puanları arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı.

Çalışmadaki tüm katılımcıların miR 132-3p ekspresyon oranları ile yaşları ($r_s=-0,179$, $P=0,086$) ve hastalık süreleri ($r_s=-0,162$, $P=0,278$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

Tablo 14: MiRNA-132-3p Ekspresyon Oranları ile Ölçek Skorları, Hastalık Süresi ve Katılımcıların Yaşlarının Korelasyonu

Spearman Korelasyon		miR 132-3p
HAMA Puanları	r_s	0,243
	P	0,019
HAMD Puanları	r_s	0,250
	P	0,016
YBOCS Obsesyon Puanları	r_s	0,201
	P	0,053
YBOCS Kompulsiyon Puanları	r_s	0,235
	P	0,023
YBOCS Total Puanları	r_s	0,208
	P	0,045
Yaş	r_s	-0,179
	P	0,086
Hastalık Süresi	r_s	-0,162
	P	0,278

r_s : Spearman Korelasyon Katsayısı

4.9. TGF- β (ng/mL) Seviyesi ile miRNA-132-3p Ekspresyon Oranlarının Korelasyonu

Tüm katılımcıların TGF- β (ng/mL) değerleri ile miRNA-132-3p ekspresyon oranları arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (r_s =- 0,091, P=0,414).

Tablo 15: TGF- β (ng/mL) Değeri ile miRNA-132-3p Ekspresyon Oranlarının Korelasyonu

Spearman Korelasyon		miR 132-3p
TGF-B(ng/mL)	r_s	-0,091
	P	0,414

r_s : Spearman Korelasyon Katsayısı

4.10. Kullanılan Ölçekler Arasındaki Korelasyon ve Ölçeklerin Hastalık Süresiyle İlişkisi

Ölçekler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde katılımcıların HAMA ölçek puanları ile YBOCS obsesyon (r_s =0,646, P<0,001), kompulsiyon (r_s =0,620, P<0,001) ve total (r_s =0,646, P<0,001) puanları arasında sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Katılımcıların HAMD ölçek puanları ile YBOCS obsesyon ($r_s=0,463$, $P<0,001$), kompulsiyon ($r_s=0,432$, $P<0,001$) ve total ($r_s=0,461$, $P<0,001$) puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Tablo 16: Çalışmada Kullanılan Ölçekler Arasındaki Korelasyon

Spearman Korelasyon		YBOCS Obsesyon	YBOCS Kompulsiyon	YBOCS Total
HAMA	r_s	0,646	0,620	0,646
	P	<0,001	<0,001	<0,001
HAMD	r_s	0,463	0,432	0,461
	P	<0,001	<0,001	<0,001

r_s : Spearman Korelasyon Katsayısı

Hastalık süresi ve ölçek puanları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, HAMA ölçek puanları ile hastalık süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r_o=0,322$, $P=0,025$). Hastalık süresi ile HAMD ölçek puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($r_s=0,280$, $P=0,054$).

Çalışmaya katılan hastaların hastalık süreleri ile YBOCS obsesyon ($r_s=-0,260$, $P=0,074$), kompulsiyon ($r_s=-0,243$, $P=0,096$) ve total ($r_s=-0,251$, $P=0,085$) puanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Tablo 17: Hastalık Süresi ile Çalışmadaki Ölçekler Arasındaki Korelasyon

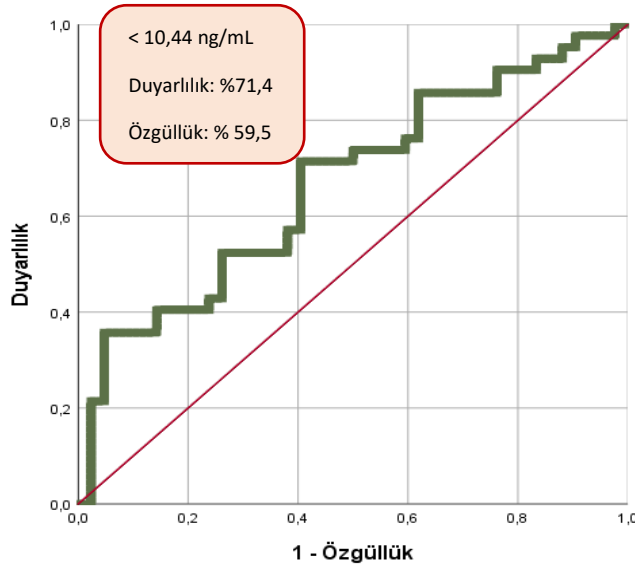
Spearman Korelasyon		Hastalık Süresi
HAMA	r_s	0,322
	P	0,025
HAMD	r_s	0,280
	P	0,054
YBOCS Obsesyon	r_s	-0,260
	P	0,074
YBOCS Kompulsiyon	r_s	-0,243
	P	0,096
YBOCS Total	r_s	-0,251
	P	0,085

r_s : Spearman Korelasyon Katsayısı

4.11. TGF- β (ng/mL) ve miRNA-132-3p Seviyelerinin ROC Eğrisi

Değerlendirilmesi

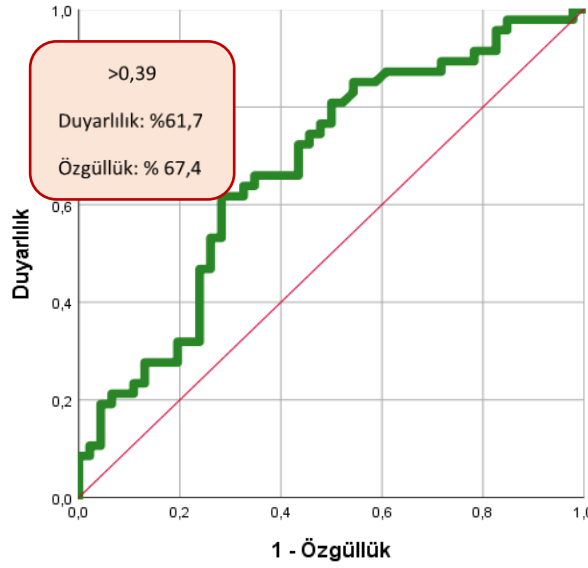
Hasta ve kontrol grupları arasında TGF- β ve miR132-3p seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olması nedeniyle, ROC eğrisi yardımıyla TGF- β ve miRNA-132-3p için cutt of değeri hesaplanmıştır. TGF- β için hastalık varlığına göre cutt of noktası 10,44 ng/mL ve altı olarak hesaplanmıştır. MiRNA-132-3p için hastalık varlığına göre cutt of noktası 0,39 ve üstü olarak hesaplanmıştır.



Şekil 6: TGF- β (ng/mL) Seviyelerinin ROC Eğrisi

Tablo 18: TGF- β (ng/mL) Seviyelerinin ROC Eğrisi Sonuçları

	AUC(%95GA)	Cutt of	P	Sensitivite(%)	Spesifisite(%)
TGF- β (ng/mL)	0,668(0,552-0,784)	10,44	0,008	71,4	59,5



Şekil 7: MiRNA-132-3p Seviyelerinin ROC Eğrisi

Tablo 19: MiRNA-132-3p Seviyelerinin ROC Eğrisi Sonuçları

	AUC(%95GA)	Cutt of	P	Sensitivite(%)	Spesifisite(%)
MiRNA-132-3p	0,677(0,568-0,787)	0,39	0,003	61,7	67,4

5. TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda OKB’da ailesel yüklülüğün olmasının yanında, semptom özellikleri bakımından OKB’un bazı klinik alt tiplerinde genetik yükün daha fazla olduğu gösterilmiştir. Genetik zeminin yanı sıra nöroplastisite ve nörogenезде etkisi olduğu bilinen bazı nöroimmünolojik faktörlerin de OKB’da etkisinin ortaya konulmuş olması noktasından hareketle, çalışmamızda OKB hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde gen ekspresyonunun negatif düzenlenmesinde görev alan miRNA-132-3p ve merkezi sinir sistemindeki immün ve inflamatuvar yanıtlar üzerindeki düzenleyici etkisi olan TGF- β düzeyleri ile miRNA-132-3p’nin TGF- β üzerindeki regülasyonunun araştırılması bunun yanında OKB tanılı kişilerde hastalık şiddeti ile miRNA-132-3p ve TGF- β düzeyleri arasındaki olası ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu çalışmada ek olarak psikotrop ilaç kullanımı, çocukluk çağındaki ebeveyn kaybı, eşlik eden psikiyatrik eş tanıların varlığı ve şiddeti gibi faktörlerin hedef miRNA ve TGF-Beta üzerindeki olası etkileri de incelenmiştir. Hipotezimiz miRNA-

132-3p ve TGF- β 'nın OKB hastalığının etiyolojisinde ve klinik şiddetinde önemli roller oynadığı, nöroplastisite ve nörojenezde düzenleyici rolü olduğu bilinen serum TGF- β 1 seviyelerinin OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük, miRNA-132'nin OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olacağı ve hastalık şiddeti ile miRNA-132-3p seviyeleri arasında pozitif yönlü, TGF- β arasında ise negatif yönlü bir korelasyonun olacağı yönündedir.

OKB hastalarının klinik alt tipleri açısından bakıldığında daha önceden yapılmış çalışmalarda en sık görülen obsesyon boyutunun %45-55 oranlarıyla kirlenme/bulaşma obsesyonu olduğu belirtilmektedir (74). İkinci en yaygın obsesyon boyutu şüphe ve emin olamamadır. Simetri ve ilgili davranışlara yönelik aşırı meşguliyetler üçüncü en sık rastlanan obsesyon boyutlarındandır (76, 153). Araştırmamızda katılımcılardaki obsesyon ve kompulsiyon boyutlarını belirlemek amacıyla YBOCS kontrol listesi kullanılmıştır. Literatürle uyumlu olarak hastaların %81,3'ünde kirlenme obsesyonları, %54,2'sinde saldırganlık obsesyonları, %47,9'unda dini obsesyonlar, %43,8'inde simetri/düzen ile ilgili obsesyonlar, %33,3'ünde cinsel obsesyonlar, %27,1'inde somatik obsesyonlar, %12,5'inde biriktirme/saklama obsesyonları saptanmıştır.

TGF- β , hücre büyümesi, farklılaşma, apoptoz ve bağışıklık düzenlemesi dahil farklı hücresel süreçlerde ciddi bir rol oynayan multifonksiyonel bir sitokindir (143). TGF- β 'nın en yüksek hücresel konsantrasyonları trombositlerde bulunur ve periferik kan plazmasında bulunan tüm TGF- β 'nın yaklaşık %40'ı trombositler tarafından salgılanır (144). Ayrıca TGF- β 'nın merkezi sinir sistemindeki immün ve inflamatuvar yanıtlar üzerindeki düzenleyici etkisinden dolayı OKB dahil diğer psikiyatrik bozuklukları nasıl etkilediği ilgi duyulan bir konu olarak ön plana çıkmaktadır. Aynı zamanda TGF- β , serin/treonin protein kinazları bir araya getirir ve SMAD proteinleri aracılığıyla hücre çekirdeği içine sinyal taşıyarak gen ekspresyonunu düzenler (145). Bu bulgulara dayanarak, Smad3'ün aracılık ettiği TGF- β sinyalinin hipokampüsteki nörojenezde önemli bir rol oynadığı ve sinyalizasyondaki değişikliklerin duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozukluklarının ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir (146).

TGF- β 'nın nöropsikiyatrik hastalıkların nedeni veya tedavisindeki rolü ile alakalı literatürdeki çalışmalar mevcuttur. Sütçügil ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada majör depresif bozukluk tanısı olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum TGF- β 1 düzeyi saptanmıştır. Aynı çalışmada IL-2, IL-12 ve TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinlerin

hasta grupta daha yüksek olduğu ve 8 haftalık sertralin tedavisinden sonra proinflatuar sitokinlerin seviyelerinde azalma ve TGF- β 1 düzeylerin de artış olduğu vurgulanmaktadır (147). Yine başka bir çalışmada da majör depresif bozukluk tanısı olan hastalarda, sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum TGF- β düzeyi saptanmıştır (111). Mevcut kanıtlardan yola çıkarak nöropsikiyatrik hastalıklarda, sağlıklı gönüllülere göre sitokin seviyelerinin farklılık gösterdiği, benzer şekilde de tedavi öncesi ve sonrasında nöropsikiyatrik hastalıklarda sitokin dengesinin değiştiği görülmektedir.

TGF- β 'nın orta beyin dopaminerjik nöronlarının farklılaşması ve hayatta kalmasında düzenleyici rolü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle de şizofrenin patofizyolojisi ve klinik seyrinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (148). 40 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde IL-1 β , IL-6 ve TGF- β 'nın serum seviyelerinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (149). Şizofrenide artmış anti-inflatuar aktivitenin, devam eden proinflatuar süreçleri engellemeye veya sınırlandırmaya ve kronik inflamasyonu aşağı regüle etmeye yönelik bir girişim olabileceği de düşünülmektedir (150).

Bipolar bozukluğu olan manik dönemdeki hastalarda yapılan bir araştırmada da sağlıklı kontrollere göre hastalarda daha yüksek serum TGF- β 1 düzeyi saptanmıştır (151). Bipolar duygudurum bozukluğu ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozukluklardaki olası inflamatuvar düzensizlik nedeniyle, bu hasta gruplarının tedavilerinde yardımcı olarak anti-inflatuar etkili COX2 inhibitörü selekoksib ve aspirinin kullanılması da gündeme getirilmiştir (152). Yakın zamanda kemirgenlerde yapılan bir çalışma, ketaminin antidepresan etkilerinin ortaya çıkmasında TGF- β sinyalizasyonun önemini ortaya çıkarmıştır. Aynı zamanda TGF- β 1'in hızlı etkili ve uzun süreli antidepresan etkileri olduğu öne sürmüştür (153).

2011 yılında yapılan bir gözden geçirme ve meta-analiz çalışmasında 40 çalışma değerlendirilmiş ve değerlendirme sonucunda sitokin değerlerinin hastaların klinik durumu ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir. IL-1 β , IL-6, ve TGF- β değerlerinin ilk atak ya da akut alevlenmeler sırasında arttığı ve antipsikotik tedavisi ile normal değerlere geldiği için bu sitokinler “state marker” olarak, TNF- α , IL-12, IFN-gama ve sIL-2R değerlerinin ilk atak ya da akut alevlenmeler sırasında arttığı ve antipsikotik tedavisi ile de yüksekliğini sürdürdüğü için bu sitokinler “trait markers” olarak adlandırılmıştır (149). Şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalarda kontrollere göre daha yüksek serum TGF- β 1 düzeyi saptanmış olması klinik

olarak stabil hastalarla yapılan çalışmaların azlığı nedeniyle tutarlı bulguların oluşmasının engellenmiş olmasına bağlanabilir.

Nörogelişimsel bozukluklarda da TGF- β seviyelerinde düzensizlik olduğu rapor edilmiştir. Örneğin otizmlili hastalarda yapılan çalışmada serum TGF- β 1 düzeylerinin, aynı yaştaki normal sağlıklı katılımcılara göre anlamlı seviyede düşük olduğu saptanmıştır (154). Bu sonuçlar ışığında düşük TGF- β seviyelerinin normal nörogelişimsel süreçleri bozabileceği düşünülmekte ve bu nedenle çocuklukta başlayan nöropsikiyatrik hastalıkların altında olası TGF- β 'nın rolünü merak konusu halinde getirmektedir.

Pediyatrik grupta OKB hastalarında yapılan bir çalışmada serum TGF- β 1 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu görülmüştür (155). Başka bir çalışmada ise yine pediyatrik OKB hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde TGF- β 1 dahil TNF-a, IL-1 β ve IL-17 seviyeleri ölçülmüştür. TNF-a düzeyleri hasta grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TGF- β 1, IL-1 β ve IL-17 seviyeleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır (156).

Literatürde erişilebildiği kadarıyla yetişkin OKB hastalarında TGF- β düzeylerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu bakımdan araştırmamız yetişkin OKB hastalarında TGF- β düzeyini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları itibarıyla OKB hastalarında, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük serum TGF- β düzeyi saptanmıştır.

Nörotrofin süper ailesinin bir üyesi olan BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör)'nin SSS'de sinaptik plastisite, nörotransmitter, nöropeptit üretimi ve uyarılabilirlikte önemli rol oynadığı uzun vadede ise öğrenme, hafıza ve davranış üzerine etkilerinin olduğu düşünülmektedir. (157). BDNF'ün insan trombositlerinde depolandığı ve plazmada dolaştığı bilinmektedir. Yaşın ve fiziksel parametrelerin insan trombositleri ve plazmasındaki BDNF seviyeleri üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırmada, sağlıklı gönüllülerde trombosit alfa-granül işaretçisi TGF- β 1 ile BDNF seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür (158). Buradan yola çıkarak BDNF regülasyonu ile TGF- β seviyeleri arasında ikili bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda da sağlıklı gönüllülere göre OKB hasta grubunda daha düşük TGF-B seviyelerinin saptanması, hasta grupta TGF-Beta ile körele olarak daha düşük BDNF düzeylerinin olabileceğini düşündürmektedir. Daha önce birçok çalışmada da OKB hastalarında sağlıklı gönüllülere göre daha düşük BDNF seviyeleri saptandığı raporlanmıştır (159).

Ayrıca çalışmamızda katılımcıların TGF- β seviyeleri ile YBOCS kompulsiyon, total skorları ve hastalık süresi arasında anlamlı bir negatif ilişki olduğu görülmüştür. Bu da hastalık şiddeti ve süresi ile TGF- β arasındaki ilişkiye işaret etmektedir. Literatürde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte OKB hastalık şiddeti ve süresinin proinflatuar sitokinlerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalara bakıldığında Westwell-Roper ve arkadaşlarının pediatrik OKB hastalarında yaptığı çalışmada, tükürükte IL-6, IL-1 β ve TNF-a seviyelerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (160). Konuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da OKB hastalarında hastalık süresi ile IL-6 arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir (161).

TGF- β 1, anti-inflatuar etkiye sahip düzenleyici T hücrelerini (Treg) ve inflammatuar etkiye sahip yardımcı T 17 hücrelerini (Th17) uyararak inflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır (162). Th17 tarafından üretilen IL-17'nin kan beyin bariyerini bozarak merkezi sinir sistemi inflamasyonun teşvik ettiği gösterilmiştir (163). Pediatrik popülasyonda OKB'lu hastalarda yapılan bir çalışmada IL-17 A serum seviyelerinin kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak OKB semptomlarının şiddeti ve süresi ile serum IL-17A düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (164). Benzer şekilde pediatrik yaş grubundaki OKB hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise hasta grupta önemli ölçüde daha yüksek Th17 hücre seviyeleri ve daha düşük Treg hücre yüzdeleri saptanmıştır. Ayrıca Th17 hücrelerinin yüzdeleri ile OKB'un süresi ve şiddeti arasında pozitif korelasyon görüldüğü, Treg hücrelerinin yüzdeleri ile OKB'un süresi arasında negatif korelasyon görüldüğü belirtilmiştir (165). Böylelikle TGF- β 'nın Th17/Treg dengesinin korunmasında da önemli katkısı olduğu ve çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak TGF- β düzeylerindeki değişikliklerin OKB'un etyolojisi ve klinik şiddeti üzerinde katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda nöropsikiyatrik hastalıklar ile proinflatuar sitokinler arasındaki bağlantıları doğrulayan güçlü kanıtlar olduğu görülmektedir. Bu da Th1/Th2 sitokin dengesindeki bozulmaların kritik önemine dikkat çekmektedir. Proinflatuar sitokinlerin hakimiyetinde dengenin Th1 lehine kayacağı düşünülse de OKB hastalarına proinflatuar sitokinleri inceleyen 12 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde IL-1 β düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu gösterilmiştir. IL-6 ve TNF-a'nın plazma seviyelerinde de anlamlı bir fark saptanmamıştır (166). 16 çalışmanın dahil edildiği başka bir meta-analizde de OKB hastalarında TNF-a IL-6, IL-1 β , IL-4, IL-10 ve interferon- γ seviyeleri açısından OKB'lu katılımcılar ve sağlıklı katılımcılar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (167). Her iki meta-analizde de çalışmalar arasında farklı sonuçların yaş

grubu, ilaç kullanımı ve eşlik eden psikiyatrik komorbidite gibi olası karıştırıcı faktörlere bağlı olabileceği vurgulanmaktadır. Ayrıca, proinflatuar sitokinlerdeki birincil anormalliğin, anti-inflatuar sitokinlerde ikincil bir artışa yol açabileceği de akılda tutulmalıdır. Örneğin proinflatuar sitokinlerin HPA ekseninde dolaşımdaki kortikosteroidlerin negatif geri besleme inhibisyonunu bozarak, HPA eksenini hiperaktivitesinde rol oynadığı bilinmektedir (168). HPA hiperaktivitesi sonucunda da glukokortikoidler ve katekolaminler Th1 sitokinleri baskılarken, Th2 sitokinlerin salınımına katkıda bulunur (169). Böylelikle OKB’da de Th1/Th2 dengesinin Th2 baskınlığına kayabileceği düşünülmektedir. Bu hipotez ile uyumlu olarak Fluitman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada OKB hastalarının temel semptomlarına yönelik, rahatsız edici durumlarla karşı karşıya kaldıklarında kortizol, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin değişip değişmeyeceğini araştırılmıştır. Maruziyetten önce ve maruziyetten sonra kan TNF-a, IL-6 ve kortizol seviyeleri değerlendirilmiş olup, maruziyetten sonra proinflatuar sitokin seviyelerinde anlamlı bir azalma saptanırken, kortizol seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı ancak sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu raporlanmıştır (170).

Bu karşılıklı etkileşimden dolayı OKB dahil nöropsikiyatrik hastalıkların klinik seyrindeki farklı dönemlerde Th1/Th2 ve Th17/Treg dengesinin her ki yöne de kayabileceği düşünülmektedir. TGF- β ’nın da bu immünolojik dengenin korunmasını teşvik ettiği görülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda da hasta grubunun TGF- β seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük seviyede olması, OKB hastalarındaki sitokin dengesinin bozulduğuna işaret etmektedir. Ayrıca TGF- β ’nın OKB tanısı koyma ve klinik seyrinde tedavi yanıtı ve hastalık şiddeti hakkında fikir vermesi açısından bir biyobelirteç olarak kullanılmasını akla getirmektedir. Çalışmamızda da TGF- β ’nın tanısal performansı ROC eğrisi ile değerlendirilmiş ve 10,44 ng/mL altında %71,4 sensitivite ve %59,5 spesifiteye sahip olduğu saptanmıştır. Sitokinlerin biyobelirteç olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar devam etse de, sitokinlerin başka nöropsikiyatrik hastalıklarda da seviyelerinin değişikliğe uğradığı görülmektedir. Bu bağlamda araştırmamızda katılımcıların TGF- β seviyeleri ile HAMA skorları arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Ancak katılımcıların HAMA skorlarının subklinik düzeyde olduğu görülmüştür. Çalışmamızda TGF-Beta seviyelerindeki farklılıklardaki rolü açısından, eşlik eden anksiyetenin rolünün, OKB semptomlarına göre daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Yine çalışmaların çoğunda serum veya plazma sitokin düzeylerinin, beyindeki durumu yansıtır yansıtmadığı sıklıkla tartışılmaktadır (171). Dolaşımdaki sitokin

seviyelerinin farklı olmasındaki temel faktörlerden birisi de obezitedir (172). Sigara içimi, aşırı alkol tüketimi ve uyuşturucu kullanımı da sitokin dengesini bozan bireysel faktörler olarak ön plana çıkmaktadır (173). Tüm bu nedenler göz önüne alındığında, TGF- β dahil sitokinlerin birer biyobelirteç olarak kullanımı birçok faktöre bağlı olarak zorlaşıyor gibi görünmektedir.

Antidepresanların sitokin düzeylerini etkilediği spesifik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olsa da sitokin düzeylerini etkileyebilecek immün modülatör etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Kırk beş çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde antidepresan tedavisinin genel olarak periferik IL-6, IL-10 ve TNF-a düzeylerini azalttığını saptanmıştır. Ayrıca periferik inflamasyondaki azalmaların antidepresan tedavi yanıtıyla ilişkili olduğuna dair kanıt olmadığı vurgulanmıştır (174). Tedaviye dirençli hastalarda sıklıkla kombine tedaviler kullanılmaktadır. Antipsikotiklerin dahil edildiği çoklu ilaç kullanımlarında metabolik riskleri fazla olan klopazapin ve olanzapinin proinflamatuvar sitokinlerde artışa yol açtığı literatürde raporlanmıştır (175). Sadece antidepresanların değil psikoterapinin de sitokin değişiklikleriyle ilişkili olduğu ve proinflamatuvar sitokin serum düzeylerinde azalmaya yol açtığını bildirilmiştir (176). Araştırmamızda da OKB hastalarının %50'sinin monoterapi (SSRI veya klomipramin tedavisi) aldığı, %43,7'sinin ise kombine (antidepresan ve antipsikotik tedavisi) tedaviler aldığı ve %6,3'ünün tedavi almadığı saptanmıştır. Monoterapi alan hastalar ile kombine tedavi alan hastalar arasında serum TGF- β düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı şekilde kombine terapi ile monoterapi alanlar arasında YBOCS skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu sonuçlar her iki terapötik yaklaşımın (monoterapi-kombine terapi) da bu hastaların kan dolaşımındaki TGF- β seviyeleri üzerinde farklı bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir ya da her iki tedavinin de TGF- β regülasyonu üzerinde benzer etkilere sahip olduğu anlamına gelebilir. Ancak TGF- β 'nın birçok biyolojik sürece dahil olduğu ve bu süreçlerden etkilendiği, çalışmamızdaki örneklem sayısının küçük olduğu unutulmamalıdır. Aynı zamanda Y-BOCS skorlarında monoterapi ve kombine terapi alanlar arasında farklılık olmaması, kombine tedavilerin monoterapiye göre OKB belirtilerini azaltma açısından ek fayda sağlamadığı şeklinde yorumlanabilir. Monoterapi ve kombine tedavinin karşılaştırmalı faydalarını tam olarak anlamak için uzun vadeli, farklı hasta alt gruplarının veya farklı dozajların araştırıldığı çalışma tasarımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çocukluk çağı travması ile yetişkinlikteki inflamasyon arasındaki bağlantıyı araştıran bir meta-analizde, çocukluk çağı travmasının yetişkinlikte proinflamatuvar durumlara katkıda

bulunduğu gösterilmiştir (177). Yine benzer şekilde çocuklukta olası kötü muamelenin yetişkinlikte inflamasyon ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (178). Bu çalışmalarla uyumlu olarak başka çalışmalarda çocuklukta olumsuz yaşantıların OKB'un tetiklenmesi veya alevlenmesi ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (179). Bu bağlamda çocukluk çağı travmalarının yetişkinlikte inflamasyonla ilişkili olarak OKB semptomatolojisinde rol oynayacağı düşünülmektedir. Araştırmamızda da katılımcılara çocuklukta ebeveyn kaybı yaşayıp yaşamadıkları sorulmuştur. Ebeveyn kaybı yaşayan grup ile ebeveyn kaybı yaşamayan grup arasında TGF- β değerleri açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Her iki grup YBOCS skorları açısından değerlendirildiğinde de benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çocukluk çağı travmalarının yetişkinlikteki inflamasyonu etkilediği bilinse de, araştırmamızda ebeveyn kaybının yetişkinlikteki inflamatuvar modülasyona etkisini anlamamız açısından TGF-Betanın hassas bir biyobelirteç olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde ebeveyn kaybı deneyiminin obsesif kompulsif belirtilerin şiddetini anlamlı düzeyde etkilemediği şeklinde düşünülebilir. OKB semptomlarının ebeveyn kaybı deneyiminden doğrudan etkilenmediği veya diğer faktörlerin OKB semptomlarını etkilemede daha önemli bir rol oynayabileceği anlamına da gelebilir. Ancak ebeveyn kaybının zamanlaması ve gerçekleştiği bağlam (örneğin, kayıp yaşı, mevcut destek sistemleri) gibi faktörlerin sonuçları etkileyebileceği göz önüne alınmalıdır ve bu faktörlerin değerlendirildiği, geniş örneklemli daha fazla araştırmanın yapılması gerekmektedir.

TGF- β nöronal gelişimde, doku homeostazisinde ve bağışıklık tepkisinde rolü olan çok önemli ve işlevli bir sitokindir. Bu nedenle TGF- β 'nın sinyalizasyonun nasıl düzenlendiği ile alakalı birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda TGF- β ve miRNA'lar arasındaki karşılıklı etkileşimin hücre davranışı ve birçok hastalığın patogenezi üzerinde önemli etkileri olabileceği düşünülmüştür. Özellikle onkoloji alanında TGF- β ve miRNA arasındaki etkileşime odaklanılmıştır. Meme kanserinde yapılan çalışmalarda miRNA-200 ailesinin TGF- β sinyalini inhibe ederek epitelyal mezenkimal geçişi (EMT) ve metastaz ile ilişkili faktörleri modüle ettiği saptanmıştır (180). Hepatoselüler karsinomda da hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ile ilişkili olan artmış TGF- β sinyali, miRNA-34a'nın baskılanmasına neden olduğu sonrasında da Treg hücrelerinin düzenlenmesinde rol alan kemokinlerin bir alt sınıfına ait protein CCL22'nin üretimini artırdığı görülmüştür (181). Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde yapılan çalışmalarda TGF- β 'nın miRNA-132 aktivasyonu ile indüklendiği bilinmektedir (141). Mesane kanseri ve serviks kanserinde de

miRNA-132'nin, Smad2'yi hedefleyerek tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğü saptanmıştır (142).

MiRNA-132'nin, potansiyel olarak bağışıklık tepkisini modüle ettiği, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezinde rol oynayan genleri hedefleyerek sitokinlerin üretimini etkileyebildiği düşünülmektedir (182). Ayrıca miRNA-132'nin düzensizliği, romatoid artrit ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (183). Böylece miRNA-132, otoimmün tepkiye katkıda bulunan sitokinlerin ekspresyonunu etkileyebileceği düşünülebilir. İnflamatuvar süreçlerde ve sitokin salınımlarındaki düzenleyici etkileri nedeniyle TGF- β sinyalizasyonu ile miRNA-132 arasında karşılıklı bir ilişki olabileceği görülmektedir. Nöropsikiyatrik hastalıklarda miRNA-132 ve TGF- β 'nın karşılıklı etkileşimini araştıran bir çalışmaya erişilebildiği kadarıyla literatürde rastlanılamamıştır. Bu iki bileşen arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı inceleyen çalışmalar, psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisi ve tedavisi üzerine daha fazla bilgi sunabilir. Ancak, belirtmek gerekir ki psikiyatrik hastalıkların nedenleri ve mekanizmaları oldukça karmaşık ve çok faktörlüdür. Araştırmamızda da miRNA-132 ve TGF-Beta arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuç miRNA-132 seviyelerindeki değişikliklerin, TGF- β seviyelerindeki değişikliklerle tutarlı bir şekilde ilişkili olmadığı anlamına gelse de miRNA-132 ve TGF- β arasındaki ilişkinin basit bir korelasyon analizinin tespit edemeyeceği karmaşık, farklı düzenleyici yolları ve doğrusal olmayan etkileşimleri içerebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. TGF- β 'nın düzenlenmesinde birden fazla miRNA'nın ve düzenleyici moleküllerin rol aldığı düşünüldüğünde daha geniş kapsamlı araştırmaların, TGF- β sinyallemede miRNA-132'nin rolünün aydınlatılmasına yardımcı olabileceği öngörülmektedir.

MiRNA'lar gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde rol oynayan küçük kodlayıcı olmayan RNA molekülleridir. Nöronal fonksiyonun ve gelişimin şekillenmesinde önemli bir rol oynarlar (184). Bu nedenle miRNA'lar nöropsikiyatri alanında yoğun araştırma konusu haline gelmiştir. MiRNA'lar, etiyoloji, patogenez ve potansiyel terapötik müdahaleler dahil olmak üzere psikiyatrik bozuklukların çeşitli yönlerinde rol oynar (185).

MiRNA-132'nin nöronal büyüme ve sinaptik fonksiyondaki rolü şu anda araştırılmaktadır ve sinir büyümesini, sinaptik işlevi ve bilişi geliştirebileceği ve çeşitli antidepresan etkiler sunabileceği düşünülmektedir. MiRNA-132 ekspresyonunun BDNF gibi

nörotrofinler tarafından indüklendiği ve nörotrofik uyarımı takiben protein ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (186). Hayvan çalışmalarında, miRNA-132 ekspresyonundaki artışın, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ekspresyonu ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. MiRNA-132'nin inhibe edilmesinin de BDNF ekspresyonunda artışa ve depresyon semptomlarının azalmasına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek miRNA-132 ekspresyon seviyesinin, kısa süreli hafızaya ve öğrenme bozukluğuna neden olduğu belirlenmiştir (187). İmmün sistem ve sitokinler üzerinde düzenleyici fonksiyonu olduğu bilinen CREB ile indüklenen miRNA-132'nin ekspresyon seviyelerindeki değişikliklerin de immün disregülasyona neden olduğu raporlanmıştır (188).

Tüm bu nedenlerden dolayı miRNA-132 ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Major Depresif Bozukluk tanısı olan hastalarda yapılan bir çalışmada sitalopram tedavisi öncesinde sağlıklı kontrollere göre hasta grupta daha yüksek miRNA-132 ekspresyon seviyeleri saptanmıştır. Sitalopram tedavisi sonrasında miRNA-132 ekspresyon seviyelerinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca miRNA-132 ekspresyon seviyeleri ile depresyonun şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirilmiştir (189). Şizofreni hastalarında ise sağlıklı gönüllülere göre daha düşük miRNA-132 seviyeleri tespit edilmiştir. Risperidon tedavisi sonrası miRNA-132 seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (190). Kemirgenlerde yapılan bir çalışmada da şizofreni hastalarında gözlenen NMDA reseptörü aracılı hipofonksiyon teorisi ile tutarlı olarak yetişkin farelere bir NMDAR antagonisti uygulanmıştır. Sonrasında kemirgen prefrontal korteksindeki miRNA-132 ekspresyon seviyelerinin azaldığı belirlenmiştir. Böylelikle miRNA-132'nin NMDAR sinyalizasyonu tarafından indüklenebileceği ve NMDAR sinyalizasyonunu teşvik edebileceği sonucuna varılmıştır (131)

MiRNA-132'nin, MeCP2 gibi sinaptik plastisite ile ilişkili çeşitli genleri hedef alarak CREB sinyallemesi ve BDNF dahil olmak üzere nöronal aktiviteye özgü biyolojik yolların birden fazla üyesini düzenlediği tahmin edilmektedir. Ayrıca BDNF ve miRNA-132 arasındaki karşılıklı etkileşim de birçok çalışmada doğrulanmıştır (135, 140, 201). BDNF'nin nöronal proliferasyonun düzenlenmesinde, rejenerasyonda, dendrit budamasında rol oynaması ve serotonerjik nöronların hayatta kalmasını, farklılaşmasını ve yenilenmesini desteklemesi, BDNF'yi nöropsikiyatrik hastalıklarda yoğun bir araştırma konusu haline getirmiştir. Ayrıca seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar) uygulanmasının da BDNF gen ekspresyonunu artırdığı saptanmıştır (191). Tüm bu nedenlerden dolayı OKB ve BDNF arasında yakın bir ilişki olabileceği düşünülmüştür. OKB hasta gurubunda yapılan

çalışmalarda da sağlıklı kontrollere göre hasta grubun daha düşük BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir. Ancak nceki çalışmalardan farklı olarak SSRI tedavisi sonrasında BDNF seviyelerindeki değişikliğin net olarak ortaya konamadığı da ifade edilmiştir (192).

OKB ve BDNF seviyeleri arasındaki yakın ilişkiye ek olarak miRNA-132 ve BDNF arasındaki karşılıklı etkileşim miRNA-132'nin OKB'un etyolojisi, semptom şiddeti ve tedaviye direncinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Literatürde OKB hastalarında miRNA-132 ekspresyon seviyelerini değerlendiren yalnızca bir çalışma olduğu grlmştir. Yue ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OKB hasta grubunda sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek miRNA-132 seviyeleri saptanmıştır. MiRNA-132 seviyelerinin klinik şiddet (hastalık süresi, hama, hamd, ybocs) ile ilişkisi bulunamamıştır (8). Araştırmamızda da Yue ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olarak OKB hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek miRNA-132-3p oranları tespit edilmiştir. Ancak miRNA-132-3p oranlarının her iki grupta da 1'in altında olması nedeniyle aşağı regüle olduğu grlmştir. Farklı olarak Y-BOCS kompulsiyon ve total puanları ile miRNA-132-3p arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu da miRNA-132-3p ile OKB semptom şiddeti arasındaki ilişkiyi ortaya koyması bakımından ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmadaki tüm katılımcıların HAMA ve HAMD puanları subklinik olsa da miRNA-132-3p ile aralarında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu nedenle miRNA-132-3p seviyelerindeki farklılıklardaki rolü açısından, eşlik eden anksiyete ve depresyonun rolünün, OKB semptomlarına göre daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında OKB hastalarında, sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek miRNA-132-3p seviyelerinin, nöronların farklılaşmasını ve BDNF protein seviyelerini azaltarak OKB hastalığının etyolojisi ve klinik şiddetinde rol almış olabileceği düşünülmektedir. Daha önce kemirgenlerde yapılan bir çalışmada yüksek miRNA-132 seviyelerinin Nurr1 protein ekspresyonunu etkileyerek BDNF seviyelerini azaltabileceği raporlanmıştır (193). Nörogelişimsel bozukluklara yakından ilişkisi olduğu bilinen Metil-CpG bağlayıcı protein 2 (MeCP2) seviyelerinin miRNA-132 tarafından baskılandığı ve miRNA-132 aracılı baskılamının bloke edilmesi ile kemirgen nöronlarında MeCP2 ve BDNF seviyelerinin arttığı saptanmıştır (138). Aynı zamanda BDNF gibi nörotrofinlerin miRNA-132'nin ekspresyonunu desteklediği de belirtilmiştir (194). Sonuç olarak miRNA-132 seviyelerinin nöronal fonksiyon, sinaptik plastisite ve nörogelişim gibi SSS'nin önemli fonksiyonlarında birçok protein, nörotrofik faktör ve genle karşılıklı etkileşim içinde olarak düzenleyici bir rol oynadığı görülmektedir. MiRNA-132 ifadesindeki yukarı regülasyonların

da hemostatik dengeyi bozarak OKB'un etyolojisi ve klinik şiddetinde etkisi olduğunu düşündürmektedir. Tüm bu nedenler miRNA-132-3p'yi OKB dahil nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel tanısal bir araç ve terapötik müdahale hedefi haline getirmektedir. MiRNA-132-3p aktivitesini azaltmak üzere tasarlanmış ilaçların geliştirilmesi yeni bir strateji sağlayabilir. Ancak düzenleyici fonksiyonları tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda miRNA-132-3p'nin tanısal performansı ROC eğrisi ile değerlendirilmiş ve 0,39 oranı üstünde %61,7 sensitivite ve %67,4 spesifiteye sahip olduğu belirlenmiştir. MiRNA-132-3p'nin tanısal biyobelirteç olarak kullanımı umut verici olsa da teşhis potansiyelinin eşlik eden spesifik hastalık veya duruma (kullanılan ilaçların miRNA'lar üzerindeki etkileri) bağlı olarak değişebileceğini unutmamak önemlidir. Ek olarak miRNA-132'nin bir biyobelirteç olarak kullanımını doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ve daha doğru tanı için diğer biyobelirteçlerle kombinasyon halinde kullanılabilir.

Ayrıca miRNA'ların sadece tanısal biyobelirteç olarak değil, aynı zamanda ilaç yanıtını tahmin etmek için umut verici prediktif biyobelirteçler olarak da kullanılabileceği de vurgulanmaktadır (185). MiRNA'ların ilaç direnci ve ilaç yanıtındaki rolünün daha fazla araştırılması, hastaların tedavisi ve klinik ilerlemesini olumlu yönde etkileyebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda da antipsikotiklerin ve antidepresanların miRNA-132 seviyelerini değiştirdiği bilinmektedir (199, 200). Araştırmamızda da OKB hastaları, monoterapi alanlar (SSRI) ve kombine tedavi alanlar (SSRI+antipsikotik) olmak üzere iki gruba ayrıldığında, monoterapi alanların miRNA-132-3p oranları kombine tedavi alanlara göre daha yüksek olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çocuklarda ve yetişkinlerde yapılan çalışmalarda erken ebeveyn kaybının, artan bazal ve uyarılmış kortizol konsantrasyonları ile ilişkili olabileceği raporlanmıştır (195). Böylece çocuklukta ebeveyn kaybı nöropsikiyatrik hastalıklarda predispozan bir faktör olarak ön plana çıkmakta ve miRNA regülasyonunu etkileyebileceği düşünülmektedir. Erken yaşam stresinin miRNA ekspresyonunu etkilediği spesifik mekanizmalar karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Literatürde çocukluk çağı travmaları sonrasında miRNA'ların nöropsikiyatrik hastalıkların gelişiminde aracı rol oynayabileceği vurgulanmaktadır (196). Çalışmamızda tüm katılımcılar çocuklukta ebeveyn kaybı olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında, iki grup arasında miRNA-132-3p seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak çocukluk çağı travması bağlamında miRNA-132 ve diğer

miRNA'ların rolünü anlamak, travmanın ruhsal ve fiziksel sağlık üzerinde uzun vadeli etkilere sahip olabileceği moleküler yollara dair fikir sağlayabilmesi bakımından önemlidir ve daha fazla araştırma yapılmasını teşvik etmektedir.

6. SONUÇLAR

Araştırmamız literatürde erişilebildiği kadarıyla edinilen bilgiye göre yetişkin OKB hastalarında TGF-Beta seviyelerini analiz eden ilk çalışmadır. Araştırmamızın sonuçlarına bakıldığında OKB hastalarının, sağlıklı gönüllülere göre daha düşük TGF-Beta seviyeleri ile ilişkili olduğu ve iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda TGF-Beta seviyeleri ile YBOCS kompulsiyon skoru, total skorlar ve hastalık süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönlü bir korelasyonun olduğu görülmüştür. Bu durum hastalık şiddeti ve süresi ile TGF- β arasındaki ilişkiyi göstermesi bakımından da önemlidir. Bu bağlamda Th1/Th2 ve Th17/Treg sitokin dengesinin korunmasında önemli bir düzenleyici olan TGF- β seviyelerinin OKB hastalarında düşük olmasının, hastalığın etyolojisi ve klinik şiddetine sitokin dengesini bozarak katkı sağlamış olabileceği düşünülmektedir. TGF- β 'nın tanısal performansı ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde ise 10,44 ng/mL altında %71,4 sensitivite ve %59,5 spesifite sahip olduğu saptanmıştır.

SSS'de önemli fonksiyonları olan aynı zamanda inflamatuvar süreçler ve sitokinler üzerinde düzenleyici etkileri olduğu bilinen miRNA-132 seviyelerinin literatürde OKB hastalarında değerlendirildiği tek çalışma mevcuttur, çalışmamızda da literatürdeki çalışmaya benzer olarak sağlıklı kontrollere göre OKB hastalarında daha yüksek miRNA-132-3p oranları olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. MiRNA-132 seviyesindeki artışın nöronal ve immün stabiliteyi etkileyerek hemostatik dengeyi bozduğu, bunun da OKB'un etyolojisi ve klinik şiddetinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Önceki çalışmadan farklı olarak Y-BOCS kompulsiyon ve total puanları ile miRNA-132-3p arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Araştırmamız miRNA-132-3p ile OKB semptom şiddeti arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönlü bir korelasyonun olduğunu ortaya koyan ilk çalışmadır. MiRNA-132-3p'nin tanısal performansı ROC eğrisi değerlendirildiğinde, 0,39 oranı üstünde %61,7 sensitivite ve %67,4 spesifiteye sahip olduğu belirlenmiştir. TGF-Beta seviyeleri ile miRNA arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak araştırmamız OKB'un etyolojisi ve klinik şiddetinde nörobiyolojik faktörlerin önemine dikkat çekmekte ve daha iyi anlaşılmasını sağlamak için gelecekte çalışmalara ışık tutmaktadır. TGF-Beta ve miRNA-132-3p seviyesindeki değişikliklerin OKB ile kesin ilişkisi tam olarak açıklığa kavuşmasa da birtakım moleküler ve genetik mekanizmalar ile hastalığın etyolojisi ve semptomatolojisinde rol oynayabileceği görülmektedir. Bu çalışma aynı zamanda OKB'un nörobiyolojisinde oynadığı roller nedeniyle TGF-Beta ve miRNA-132-3p'nin potansiyel tanısal bir araç ve terapötik müdahale hedefi olarak düşünülebileceğini göstermektedir. Gelecekteki araştırmalarda miRNA'ların ve sitokinlerin, daha geniş ve farklı popülasyonlarda, farklı vücut sıvılarında, ilaç direnci ve tedavi yanıtı da göz önüne alınarak çalışılmasının literatüre katkı sunacağı düşünülmektedir.

7. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmadaki OKB hastalarının nerdeyse hepsi en az bir psikotrop ilaç kullanmaktaydı. Bu nedenle tedavi öncesi ve sonrası hedef mikroRNA ve sitokin düzeyi ölçümlerinin yapıldığı çalışmalar, psikotrop ilaçların hedef mikroRNA ve sitokin düzeyleri üzerine etkisini daha net anlamamız bakımından önemlidir. Yine çalışmamızda ölçülen mikroRNA-132-3p ve TGF-B seviyeleri periferik kan serum veya plazmalarından tespit edilmiştir ancak bu sonuçların beyindeki durumu yansıtmayı yansıtmadığı sıklıkla tartışılmaktadır. Diğer bir kısıtlayıcı faktör de örneklem büyüklüğünün kısıtlı olmasıdır. OKB ile miRNA-132-3p ve TGF-Beta arasındaki ilişkiyi daha net anlamak açısından daha geniş ve genetik açıdan farklı popülasyonları kapsayan ve olası karıştırıcı faktörlerin minimum seviyede tutulduğu ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

8. KAYNAKÇA

1. Goodman WK, Grice DE, Lapidus KA, Coffey BJ. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2014;37(3):257-267. doi:10.1016/j.psc.2014.06.004.
2. Furtado M, Katzman MA. Neuroinflammatory pathways in anxiety, posttraumatic stress, and obsessive compulsive disorders. *Psychiatry Res*. 2015;229(1-2):37-48. doi:10.1016/j.psychres.2015.05.036.
3. Suzuki HI. MicroRNA Control of TGF- β Signaling. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1901. Published 2018 Jun 28. doi:10.3390/ijms19071901.
4. Mitra S, Werner C, Dietz DM. Neuroadaptations and TGF- β signaling: emerging role in models of neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):296-306. doi:10.1038/s41380-021-01186-y.
5. Chen L, Heikkinen L, Wang C, Yang Y, Sun H, Wong G. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools. *Brief Bioinform*. 2019;20(5):1836-1852. doi:10.1093/bib/bby054.
6. van den Berg MMJ, Krauskopf J, Ramaekers JG, Kleinjans JCS, Prickaerts J, Briedé JJ. Circulating microRNAs as potential biomarkers for psychiatric and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*. 2020;185:101732. doi:10.1016/j.pneurobio.2019.101732.
7. Qian Y, Song J, Ouyang Y, et al. Advances in Roles of miR-132 in the Nervous System. *Front Pharmacol*. 2017;8:770. Published 2017 Oct 25. doi:10.3389/fphar.2017.00770.
8. Yue J, Zhang B, Wang H, et al. Dysregulated plasma levels of miRNA-132 and miRNA-134 in patients with obsessive-compulsive disorder. *Ann Transl Med*. 2020;8(16):996. doi:10.21037/atm-20-5217.
9. Abukiwan A, Nwaeburu CC, Bauer N, et al. Dexamethasone-induced inhibition of miR-132 via methylation promotes TGF- β -driven progression of pancreatic cancer [published correction appears in *Int J Oncol*. 2023 Aug;63(2)].
10. Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 2002;360(9330):397-405. doi:10.1016/S0140-6736(02)09620-4.
11. Fornaro M, Gabrielli F, Albano C, et al. Obsessive-compulsive disorder and related disorders: a comprehensive survey. *Ann Gen Psychiatry*. 2009;8:13. Published 2009 May 18. doi:10.1186/1744-859X-8-13.
12. Black JL. Obsessive compulsive disorder: a clinical update. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(3):266-275. doi:10.1016/s0025-6196(12)60104-9.
13. Pitman RK. Pierre Janet on obsessive-compulsive disorder (1903). Review and commentary. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(3):226-232. doi:10.1001/archpsyc.1987.01800150032005.
14. Allee JG. The rat man. *J Med Assoc Ga*. 2000;89(4):19.

15. Mayes R, Horwitz AV. DSM-III and the revolution in the classification of mental illness [published correction appears in J Hist Behav Sci. 2007 Fall;43(4):419]. J Hist Behav Sci. 2005;41(3):249-267. doi:10.1002/jhbs.20103).
16. American Psychiatric Association, D. and A.P. Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 2013, Washington, DC: American psychiatric association.
17. Jalal B, Chamberlain SR, Robbins TW, Sahakian BJ. Obsessive-compulsive disorder-contamination fears, features, and treatment: novel smartphone therapies in light of global mental health and pandemics (COVID-19). CNS Spectr. 2022;27(2):136-144.
18. Kılıç C. Türkiye'de Ruhsal Hastalıkların Yaygınlığı Ve Ruhsal Tedavi İhtiyacı Konusunda Neredeyiz?, Toplum ve Hekim 2020; 35(3): 179-187.
19. Cilliçilli AS, Telcioglu M, Aşkin R, Kaya N, Bodur S, Kucur R. Twelve-month prevalence of obsessive-compulsive disorder in Konya, Turkey. Compr Psychiatry. 2004;45(5):367-374. doi:10.1016/j.comppsy.2004.06.009.
20. Sadock, B., Kaplan&Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. Çeviri editörü Prof. Dr. Ali Bozkurt, 2016.
21. Fenske JN, Petersen K. Obsessive-Compulsive Disorder: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2015;92(10):896-903.
22. Brem S, Grünblatt E, Drechsler R, Riederer P, Walitza S. The neurobiological link between OCD and ADHD. Atten Defic Hyperact Disord. 2014;6(3):175-202. doi:10.1007/s12402-014-0146-x.
23. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. Mol Psychiatry. 2010;15(1):53-63. doi:10.1038/mp.2008.94.
24. Monzani B, Rijdsdijk F, Harris J, Mataix-Cols D. The structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-5 obsessive-compulsive spectrum disorders. JAMA Psychiatry. 2014;71(2):182-189. .
25. Chacon P, Bernardes E, Faggian L, et al. Obsessive-compulsive symptoms in children with first degree relatives diagnosed with obsessive-compulsive disorder. Braz J Psychiatry. 2018;40(4):388-393. doi:10.1590/1516-4446-2017-2321.
26. Brakoulias V, Starcevic V, Martin A, Berle D, Milicevic D, Viswasam K. The familiarity of specific symptoms of obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res. 2016;239:315-319. doi:10.1016/j.psychres.2016.03.047.
27. Viswanath, Biju et al. "Is familial obsessive-compulsive disorder different from sporadic obsessive-compulsive disorder? A comparison of clinical characteristics, comorbidity and treatment response." Psychopathology vol. 44,2 (2011): 83-9. .
28. Fernandez TV, Leckman JF, Pittenger C. Genetic susceptibility in obsessive-compulsive disorder. Handb Clin Neurol. 2018;148:767-781. doi:10.1016/B978-0-444-64076-5.00049-1.

29. Jaffe AE, Deep-Soboslay A, Tao R, et al. Genetic neuropathology of obsessive psychiatric syndromes. *Transl Psychiatry*. 2014;4(9):e432. Published 2014 Sep 2. doi:10.1038/tp.2014.68.
30. Rezaei-Tavirani M, Rezaei Tavirani M, Zamanian Azodi M. The bioinformatics aspects of gene screening of HT-29, human colon cell line treated with caffeic acid. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019;12(3):246-253.
31. Escobar AP, Wendland JR, Chávez AE, Moya PR. The Neuronal Glutamate Transporter EAAT3 in Obsessive-Compulsive Disorder. *Front Pharmacol*. 2019;10:1362. Published 2019 Nov 15. doi:10.3389/fphar.2019.01362.
32. Arnold, Paul D et al. "Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study." *Psychopharmacology* vol. 174,4 (2004): 530-8. doi:10.1007/s00213-004-1847-1.
33. Qin H, Samuels JF, Wang Y, et al. Whole-genome association analysis of treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2016;21(2):270-276. doi:10.1038/mp.2015.32.
34. Goodman WK, Storch EA, Sheth SA. Harmonizing the Neurobiology and Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2021;178(1):17-29. doi:10.1176/appi.ajp.2020.20111601.
35. Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, Geller DA. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(6):410-424. doi:10.1038/nrn3746.
36. Maia TV, Cooney RE, Peterson BS. The neural bases of obsessive-compulsive disorder in children and adults. *Dev Psychopathol*. 2008;20(4):1251-1283. doi:10.1017/S0954579408000606.
37. Nakao T, Nakagawa A, Nakatani E, et al. Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *J Psychiatr Res*. 2009;43(8):784-791. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.10.013.
38. Boedhoe, Premika S W et al. "Distinct Subcortical Volume Alterations in Pediatric and Adult OCD: A Worldwide Meta- and Mega-Analysis." *The American journal of psychiatry* vol. 174,1;2017: 60-69. doi:10.1176/appi.ajp.2016.16020201.
39. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*. 1998;44(3):151-162. doi:10.1016/s0006-3223(98)00139-5.
40. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4(1):48-63. doi:10.1021/cn300186b.
41. Kellner M. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(2):187-197. doi:10.31887/DCNS.2010.12.2/mkellner.
42. Zohar J, Greenberg B, Denys D. Obsessive-compulsive disorder. *Handb Clin Neurol*. 2012;106:375-390. doi:10.1016/B978-0-444-52002-9.00021-8.

43. Zohar J, Kennedy JL, Hollander E, Koran LM. Serotonin-1D hypothesis of obsessive-compulsive disorder: an update. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 14:18-21.
44. Bienvenu OJ, Wang Y, Shugart YY, et al. Sapap3 and pathological grooming in humans: Results from the OCD collaborative genetics study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B(5):710-720. doi:10.1002/ajmg.b.30897.
45. Stewart SE, Jenike EA, Hezel DM, et al. A single-blinded case-control study of memantine in severe obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(1):34-39. doi:10.1097/JCP.0b013e3181c856de.
46. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol*. 2001;65(1):1-105. doi:10.1016/s0301-0082(00)00067-8.
47. Pittenger C, Coric V, Banasr M, Bloch M, Krystal JH, Sanacora G. Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs*. 2008;22(9):761-786. doi:10.2165/00023210-200822090-00004.
48. Xue J, Qian D, Zhang B, et al. Midbrain dopamine neurons arbitrate OCD-like behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(46):e2207545119. doi:10.1073/pnas.2207545119.
49. Odağ, C. *Nevrozlar-2*(3. Baskı), 2016, İzmir.
50. Öztürk, M. and A. Uluşahin, *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Yenilenmiş* (15. Baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2018.
51. Kalanthroff E, Wheaton MG. An Integrative Model for Understanding Obsessive-Compulsive Disorder: Merging Cognitive Behavioral Theory with Insights from Clinical Neuroscience. *J Clin Med*. 2022;11(24):7379. Published 2022 Dec 12. doi:10.3390/jcm11247379.
52. Salkovskis PM. Understanding and treating obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther*. 1999;37 Suppl 1:S29-S52.
53. Foa EB. Cognitive behavioral therapy of obsessive-compulsive disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(2):199-207. doi:10.31887/DCNS.2010.12.2/efoa.
54. Rachman S. A cognitive theory of obsessions. *Behav Res Ther*. 1997;35(9):793-802. doi:10.1016/s0005-7967(97)00040-5.
55. Wells A, Papageorgiou C. Relationships between worry, obsessive-compulsive symptoms and meta-cognitive beliefs. *Behav Res Ther*. 1998;36(9):899-913. doi:10.1016/s0005-7967(98)00070-9.
56. Olatunji BO, Davis ML, Powers MB, Smits JA. Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and moderators. *J Psychiatr Res*. 2013;47(1):33-41. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.08.020.
57. Obsessive Compulsive Cognitions Working Group. Development and initial validation of the obsessive beliefs questionnaire and the interpretation of intrusions inventory. *Behav Res Ther*. 2001;39(8):987-1006. doi:10.1016/s0005-7967(00)00085-1.

58. Myers SG, Fisher PL, Wells A. An empirical test of the metacognitive model of obsessive-compulsive symptoms: fusion beliefs, beliefs about rituals, and stop signals. *J Anxiety Disord.* 2009;23(4):436-442. doi:10.1016/j.janxdis.2008.08.007.
59. Koroğlu E, DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. Ankara: HYB Yayıncılık ve 2013.
60. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Obsessive-Compulsive Disorder: Core Interventions in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder and Body Dysmorphic Disorder. Leicester (UK): British Psychological Society (UK); 2006.
61. Pezzella P. The ICD-11 is now officially in effect. *World Psychiatry.* 2022;21(2):331-332. doi:10.1002/wps.20982.
62. Gaebel W, Stricker J, Kerst A. Changes from ICD-10 to ICD-11 and future directions in psychiatric classification.
63. Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):52. Published 2019 Aug 1. doi:10.1038/s41572-019-0102-3.
64. Krebs G, Heyman I. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2015;100(5):495-499. doi:10.1136/archdischild-2014-306934.
65. Russell AJ, Jassi A, Fullana MA, et al. Cognitive behavior therapy for comorbid obsessive-compulsive disorder in high-functioning autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Depress Anxiety.* 2013;30(8):697-708. doi:10.1002/da.22053.
66. Diniz JB, Rosario-Campos MC, Hounie AG, et al. Chronic tics and Tourette syndrome in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res.* 2006;40(6):487-493. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.09.002.
67. Hofmeijer-Sevink MK, van Oppen P, van Megen HJ, et al. Clinical relevance of comorbidity in obsessive compulsive disorder: the Netherlands OCD Association study. *J Affect Disord.* 2013;150(3):847-854. doi:10.1016/j.jad.2013.03.014.
68. Lochner C, Fineberg NA, Zohar J, et al. Comorbidity in obsessive-compulsive disorder (OCD): a report from the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS). *Compr Psychiatry.* 2014 ve 55(7):1513-1519.
69. Joshi G, Wozniak J, Petty C, et al. Clinical characteristics of comorbid obsessive-compulsive disorder and bipolar disorder in children and adolescents. *Bipolar Disord.* 2010;12(2):185-195. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00795.x.
70. Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, et al. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry.* 2006;163(11):1978-1985. .
71. Müller N, Putz A, Kathmann N, Lehle R, Günther W, Straube A. Characteristics of obsessive-compulsive symptoms in Tourette's syndrome, obsessive-compulsive disorder, and Parkinson's disease. *Psychiatry Res.* 1997;70(2):105-114. .
72. Pallanti S, Grassi G, Sarrecchia ED, Cantisani A, Pellegrini M. Obsessive-compulsive disorder comorbidity: clinical assessment and therapeutic implications. *Front Psychiatry.* 2011;2:70. Published 2011 Dec 21. doi:10.3389/fpsy.2011.00070.

73. Foa EB, Kozak MJ, Goodman WK, Hollander E, Jenike MA, Rasmussen SA. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder [published correction appears in Am J Psychiatry 1995 Apr;152(4):654]. Am J Psychiatry. 1995;152(1):90-96. doi:10.1176/ajp.152.1.90.
74. Cisler JM, Brady RE, Olatunji BO, Lohr JM. Disgust and Obsessive Beliefs in Contamination-related OCD. Cognit Ther Res. 2010;34(5):439-448. doi:10.1007/s10608-009-9253-y.
75. Rachman S. Fear of contamination. Behav Res Ther. 2004;42(11):1227-1255. doi:10.1016/j.brat.2003.10.009.
76. Chiang B, Purdon C. A study of doubt in obsessive-compulsive disorder. J Behav Ther Exp Psychiatry. 2023;80:101753. doi:10.1016/j.jbtep.2022.101753.
77. Vellozo AP, Fontenelle LF, Torresan RC, et al. Symmetry Dimension in Obsessive-Compulsive Disorder: Prevalence, Severity and Clinical Correlates. J Clin Med. 2021;10(2):274. Published 2021 Jan 13. doi:10.3390/jcm10020274.
78. Chaudhary S, Singh AP, Varshney A. Psychodynamic Perspective of Sexual Obsessions in Obsessive-Compulsive Disorder. Ann Neurosci. 2022;29(2-3):159-165. doi:10.1177/09727531221115305.
79. Dereboy, F., et al., Türkiye'de Psikiyatri Hastalarında SCID-II ile Tanılanan Kişilik Bozukluğunun Prevalansı: Sistemik Gözden Geçirme ve Metaanaliz. Turk Psikiyatri Dergisi, 2022. 33(2).
80. Uvais NA. Late-Onset Obsessive-Compulsive Disorder With Religious Obsessions. Prim Care Companion CNS Disord. 2023;25(2):22cr03263. Published 2023 Mar 30. doi:10.4088/PCC.22cr03263.
81. Tek C, Ulug B. Religiosity and religious obsessions in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res. 2001;104(2):99-108. doi:10.1016/s0165-1781(01)00310-9.
82. Gülseren, Leyla, et al. Phenomenology of obsessions in a Turkish series of OCD patients. Psychopathology, 1997, 30.2: 106-110.
83. Amerio A, Odone A, Marchesi C, Ghaemi SN. Treatment of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. J Affect Disord. 2014;166:258-263. doi:10.1016/j.jad.2014.05.026.
84. Skapinakis P, Caldwell DM, Hollingworth W, et al. Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2016;3(8):730-739. .
85. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders, World J Biol Psychiatry.
86. Fineberg NA, et al. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2012;15(8):1173-1191.

87. Sheshachala K, Narayanaswamy JC. Glutamatergic augmentation strategies in obsessive-compulsive disorder. *Indian J Psychiatry*. 2019;61(Suppl 1):S58-S65. doi:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_520_18.
88. Heidari M, Zarei M, Hosseini SM, et al. Ondansetron or placebo in the augmentation of fluvoxamine response over 8 weeks in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(6):344-350. doi:10.1097/YIC.000000000000043.
89. Komossa K, Depping AM, Meyer M, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD008141. Published 2010 Dec 8. doi:10.1002/14651858.CD008141.pub2.
90. Simpson HB, Foa EB, Liebowitz MR, et al. Cognitive-behavioral therapy vs risperidone for augmenting serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(11):1190-1199.
91. Öst LG, Havnen A, Hansen B, Kvale G. Cognitive behavioral treatments of obsessive-compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993-2014. *Clin Psychol Rev*. 2015;40:156-169. doi:10.1016/j.cpr.2015.06.003.
92. Tolin DF, Abramowitz JS, Kozak MJ, Foa EB. Fixity of belief, perceptual aberration, and magical ideation in obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord*. 2001;15(6):501-510. doi:10.1016/s0887-6185(01)00078-0.
93. Acevedo N, Bosanac P, Pikoos T, Rossell S, Castle D. Therapeutic Neurostimulation in Obsessive-Compulsive and Related Disorders: A Systematic Review [published correction appears in *Brain Sci*. 2022 Mar 28;12(4):]. *Brain Sci*. 2021;11(7):948. Published 2021.
94. Trevizol AP, Shiozawa P, Cook IA, et al. Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J ECT*. 2016;32(4):262-266. doi:10.1097/YCT.0000000000000335.
95. Nair G, Evans A, Bear RE, Velakoulis D, Bittar RG. The anteromedial GPi as a new target for deep brain stimulation in obsessive compulsive disorder. *J Clin Neurosci*. 2014;21(5):815-821. doi:10.1016/j.jocn.2013.10.003.
96. de Koning PP, Figeo M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Denys D. Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(4):274-282. doi:10.1007/s11920-011-0200-8.
97. O'Shea JJ, Murray PJ. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. *Immunity*. 2008;28(4):477-487. doi:10.1016/j.immuni.2008.03.002.
98. Briukhovetska D, Dörr J, Endres S, Libby P, Dinarello CA, Kobold S. Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(8):481-499. doi:10.1038/s41568-021-00363-z.
99. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234-256. doi:10.1016/j.neuron.2020.06.002.
100. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(9):1735-1740. doi:10.1038/sj.npp.1300733.

101. Hickie I, Lloyd A. Are cytokines associated with neuropsychiatric syndromes in humans?. *Int J Immunopharmacol*. 1995;17(8):677-683. doi:10.1016/0192-0561(95)00054-6.
102. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. 2006;24(6):677-688. doi:10.1016/j.immuni.2006.06.002.
103. Chen W, Jin W, Hardegen N, et al. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med*. 2003;198(12):1875-1886. doi:10.1084/jem.20030152.
104. Liang P, Peng S, Zhang M, Ma Y, Zhen X, Li H. Huai Qi Huang corrects the balance of Th1/Th2 and Treg/Th17 in an ovalbumin-induced asthma mouse model. *Biosci Rep*. 2017;37(6):BSR20171071. Published 2017 Dec 22. doi:10.1042/BSR20171071.
105. Kubera M, Maes M, Kenis G, Kim YK, Lasoń W. Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6. *Psychiatry Res*. 2005;134(3):251-258. doi:10.1016/j.psychres.2004.01.014.
106. Martino M, Rocchi G, Escelsior A, Fornaro M. Immunomodulation Mechanism of Antidepressants: Interactions between Serotonin/Norepinephrine Balance and Th1/Th2 Balance. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(2):97-123. doi:10.2174/157015912800604542.
107. Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25(3):201-215. doi:10.1002/hup.1103.
108. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, et al. Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(12):4167-4171.
109. Kandasamy M, Lehner B, Kraus S, et al. TGF-beta signalling in the adult neurogenic niche promotes stem cell quiescence as well as generation of new neurons. *J Cell Mol Med*. 2014;18(7):1444-1459. doi:10.1111/jcmm.12298.
110. Dias JM, Alekseenko Z, Applequist JM, Ericson J. Tgfβ signaling regulates temporal neurogenesis and potency of neural stem cells in the CNS. *Neuron*. 2014;84(5):927-939. doi:10.1016/j.neuron.2014.10.033.
111. Musil R, Schwarz MJ, Riedel M, et al. Elevated macrophage migration inhibitory factor and decreased transforming growth factor-beta levels in major depression--no influence of celecoxib treatment. *J Affect Disord*. 2011;134(1-3):217-225.
112. Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature*. 2012;489(7414):101-108. doi:10.1038/nature11233.
113. Dai X, Zhang S, Zaleta-Rivera K. RNA: interactions drive functionalities. *Mol Biol Rep*. 2020;47(2):1413-1434. doi:10.1007/s11033-019-05230-7.
114. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1202-1207. doi:10.1016/j.jaci.2017.08.034.

115. Aalaei-Andabili SH, Rezaei N. MicroRNAs (MiRs) Precisely Regulate Immune System Development and Function in Immunosenescence Process. *Int Rev Immunol*. 2016;35(1):57-66. doi:10.3109/08830185.2015.1077828.
116. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. 2010;56(11):1733-1741. doi:10.1373/clinchem.2010.147405.
117. Gilad S, Meiri E, Yogev Y, et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One*. 2008;3(9):e3148. Published 2008 Sep 5. doi:10.1371/journal.pone.0003148.
118. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-297. doi:10.1016/s0092-8674(04)00045-5.
119. Simonson B, Das S. MicroRNA Therapeutics: the Next Magic Bullet?. *Mini Rev Med Chem*. 2015;15(6):467-474. doi:10.2174/1389557515666150324123208.
120. O'Carroll D, Schaefer A. General principals of miRNA biogenesis and regulation in the brain. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):39-54. doi:10.1038/npp.2012.87.
121. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol*. 2009;11(3):228-234. doi:10.1038/ncb0309-228.
122. Cho KHT, Xu B, Blenkiron C, Fraser M. Emerging Roles of miRNAs in Brain Development and Perinatal Brain Injury. *Front Physiol*. 2019;10:227. Published 2019 Mar 28. doi:10.3389/fphys.2019.00227.
123. Marangon D, Raffaele S, Fumagalli M, Lecca D. MicroRNAs change the games in central nervous system pharmacology. *Biochem Pharmacol*. 2019;168:162-172. doi:10.1016/j.bcp.2019.06.019.
124. Im HI, Kenny PJ. MicroRNAs in neuronal function and dysfunction. *Trends Neurosci*. 2012;35(5):325-334. doi:10.1016/j.tins.2012.01.004.
125. Fineberg SK, Datta P, Stein CS, Davidson BL. MiR-34a represses Numbl in murine neural progenitor cells and antagonizes neuronal differentiation. *PLoS One*. 2012;7(6):e38562. doi:10.1371/journal.pone.0038562.
126. Salta E, Lau P, Sala Frigerio C, Coolen M, Bally-Cuif L, De Strooper B. A self-organizing miR-132/Ctbp2 circuit regulates bimodal notch signals and glial progenitor fate choice during spinal cord maturation. *Dev Cell*. 2014;30(4):423-436.
127. Zhao X, He X, Han X, et al. MicroRNA-mediated control of oligodendrocyte differentiation. *Neuron*. 2010;65(5):612-626. doi:10.1016/j.neuron.2010.02.018.
128. Slota JA, Booth SA. MicroRNAs in Neuroinflammation: Implications in Disease Pathogenesis, Biomarker Discovery and Therapeutic Applications. *Noncoding RNA*. 2019;5(2):35. Published 2019 Apr 24. doi:10.3390/ncrna5020035.
129. Lai CY, Lee SY, Scarr E, et al. Aberrant expression of microRNAs as biomarker for schizophrenia: from acute state to partial remission, and from peripheral blood to cortical tissue. *Transl Psychiatry*. 2016;6(1):e717. Published 2016 Jan 19. .

130. Aberrant microRNA expression in peripheral plasma and mononuclear cells as specific blood-based biomarkers in schizophrenia patients.
131. Miller BH, Zeier Z, Xi L, et al. MicroRNA-132 dysregulation in schizophrenia has implications for both neurodevelopment and adult brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(8):3125-3130. doi:10.1073/pnas.1113793109.
132. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*. 2017;18(3):162-214.
133. Li YJ, Xu M, Gao ZH, et al. Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression. *PLoS One*. 2013;8(5):e63648. Published 2013 May 21. doi:10.1371/journal.pone.0063648.
134. Muiños-Gimeno M, Guidi M, Kagerbauer B, et al. Allele variants in functional MicroRNA target sites of the neurotrophin-3 receptor gene (NTRK3) as susceptibility factors for anxiety disorders. *Hum Mutat*. 2009;30(7):1062-1071. doi:10.1002/humu.21005.
135. Ebert MS, Sharp PA. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes. *Cell*. 2012;149(3):515-524. doi:10.1016/j.cell.2012.04.005.
136. Hansen KF, Karelina K, Sakamoto K, Wayman GA, Impey S, Obrietan K. miRNA-132: a dynamic regulator of cognitive capacity. *Brain Struct Funct*. 2013;218(3):817-831. doi:10.1007/s00429-012-0431-4.
137. del Gaudio D, Fang P, Scaglia F, et al. Increased MECP2 gene copy number as the result of genomic duplication in neurodevelopmentally delayed males. *Genet Med*. 2006;8(12):784-792. doi:10.1097/01.gim.0000250502.28516.3c.
138. Klein ME, Liyo DT, Ma L, Impey S, Mandel G, Goodman RH. Homeostatic regulation of MeCP2 expression by a CREB-induced microRNA. *Nat Neurosci*. 2007;10(12):1513-1514. doi:10.1038/nn2010.
139. Yang D, Li T, Wang Y, et al. miR-132 regulates the differentiation of dopamine neurons by directly targeting *Nurr1* expression. *J Cell Sci*. 2012;125(Pt 7):1673-1682. doi:10.1242/jcs.086421.
140. Yoshimura A, Numakawa T, Odaka H, Adachi N, Tamai Y, Kunugi H. Negative regulation of microRNA-132 in expression of synaptic proteins in neuronal differentiation of embryonic neural stem cells. *Neurochem Int*. 2016;97:26-33.
141. Zhang JX, Zhai JF, Yang XT, Wang J. MicroRNA-132 inhibits migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition by regulating TGF β 1/Smad2 in human non-small cell lung cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(18):3793-3801.
142. Wei XC, Lv ZH. MicroRNA-132 inhibits migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition via TGF β 1/Smad2 signaling pathway in human bladder cancer. *Oncotargets Ther*. 2019;12:5937-5945. Published 2019 Jul 23. doi:10.2147/OTT.S201731.
143. Derynck R, Akhurst RJ. Differentiation plasticity regulated by TGF-beta family proteins in development and disease. *Nat Cell Biol*. 2007;9(9):1000-1004. doi:10.1038/ncb434.

144. Karolczak K, Watala C. Blood Platelets as an Important but Underrated Circulating Source of TGF β . *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4492. Published 2021 Apr 26. doi:10.3390/ijms22094492.
145. Liu F. Smad3 phosphorylation by cyclin-dependent kinases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17(1-2):9-17. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.09.010.
146. Hiew LF, Poon CH, You HZ, Lim LW. TGF- β /Smad Signalling in Neurogenesis: Implications for Neuropsychiatric Diseases. *Cells*. 2021;10(6):1382. Published 2021 Jun 3. doi:10.3390/cells10061382.
147. Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol*. 2007 ve doi:10.1155/2007/76396, 2007:76396.
148. Cai J, Schleidt S, Pelta-Heller J, Hutchings D, Cannarsa G, Iacovitti L. BMP and TGF- β pathway mediators are critical upstream regulators of Wnt signaling during midbrain dopamine differentiation in human pluripotent stem cells. *Dev Biol*. 2013;376(1):62-7.
149. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):663-671. doi:10.1016/j.biopsych.2011.04.013.
150. Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G, et al. Elevated serum level of type-2 cytokine and low IL-17 in first episode psychosis and schizophrenia in relapse. *J Psychiatr Res*. 2012;46(11):1421-1426. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.08.016.
151. Li H, Hong W, Zhang C, et al. IL-23 and TGF- β 1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode. *J Affect Disord*. 2015;174:361-366. doi:10.1016/j.jad.2014.12.033.
152. Berk M, Dean O, Drexhage H, et al. Aspirin: a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for mental illness. *BMC Med*. 2013;11:74. Published 2013 Mar 18. doi:10.1186/1741-7015-11-74.
153. Zhang K, Yang C, Chang L, et al. Essential role of microglial transforming growth factor- β 1 in antidepressant actions of (R)-ketamine and the novel antidepressant TGF- β 1. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):32. Published 2020 Jan 27.
154. Okada K, Hashimoto K, Iwata Y, et al. Decreased serum levels of transforming growth factor-beta1 in patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(1):187-190. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.08.020.
155. Özkan Y., Kandemir H., Sapmaz Ş.Y., Taneli F., TGF- β 1, neopterin, tetrahydrobiopterin, and nitric oxide levels in pediatric obsessive-compulsive disorder, *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, Volume 29, 2021, 100649, ISSN 2211-3649.
156. Çolak Sivri R, Bilgiç A, Kılınç İ. Cytokine, chemokine and BDNF levels in medication-free pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018;27(8):977-984. doi:10.1007/s00787-017-1099-3.

157. Carter AR, Chen C, Schwartz PM, Segal RA. Brain-derived neurotrophic factor modulates cerebellar plasticity and synaptic ultrastructure. *J Neurosci*. 2002;22(4):1316-1327. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-04-01316.2002.
158. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*. 2005;26(1):115-123. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002.
159. Fontenelle LF, Barbosa IG, Luna JV, Rocha NP, Silva Miranda A, Teixeira AL. Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2012;199(3):195-200. doi:10.1016/j.psychres.2012.03.034.
160. Westwell-Roper C, Best JR, Naqqash Z, et al. Severe symptoms predict salivary interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor- α levels in children and youth with obsessive-compulsive disorder. *J Psychosom Res*. 2022;155:110743.
161. Konuk N, Tekin IO, Ozturk U, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:65704. doi:10.1155/2007/65704.
162. Takatori H, Kanno Y, Chen Z, O'Shea JJ. New complexities in helper T cell fate determination and the implications for autoimmune diseases. *Mod Rheumatol*. 2008;18(6):533-541. doi:10.1007/s10165-008-0099-z.
163. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007;13(10):1173-1175. doi:10.1038/nm1651.
164. Şimşek Ş, Yüksel T, Çim A, Kaya S. Serum Cytokine Profiles of Children with Obsessive-Compulsive Disorder Shows the Evidence of Autoimmunity. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(8):pyw027. Published 2016 Aug 12. doi:10.1093/ijnp/pyw027.
165. Rodríguez N, Morer A, González-Navarro EA, et al. Altered frequencies of Th17 and Treg cells in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Brain Behav Immun*. 2019;81:608-616. doi:10.1016/j.bbi.2019.07.022.
166. Gray SM, Bloch MH. Systematic review of proinflammatory cytokines in obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(3):220-228. doi:10.1007/s11920-012-0272-0.
167. Cosco TD, Pillinger T, Emam H, et al. Immune Aberrations in Obsessive-Compulsive Disorder: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mol Neurobiol*. 2019;56(7):4751-4759. doi:10.1007/s12035-018-1409-x.
168. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression [published correction appears in *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 May;29(4):637-8]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(2):201-217.
169. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 1999;10(9):359-368. doi:10.1016/s1043-2760(99)00188-5.

170. Fluitman SB, Denys DA, Heijnen CJ, Westenberg HG. Disgust affects TNF-alpha, IL-6 and noradrenalin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(6):906-911. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.12.005.
171. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*. 2011;130(2):226-238. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.
172. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121971. Published 2015 Mar 17. doi:10.1371/journal.pone.0121971.
173. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MAA, Dalton B. Cytokine Research in Depression: Principles, Challenges, and Open Questions. *Front Psychiatry*. 2019;10:30. Published 2019 Feb 7. doi:10.3389/fpsy.2019.00030.
174. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, et al. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2018;55(5):4195-4206.
175. Kluge M, Schuld A, Schacht A, et al. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(1):118-128. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.08.016.
176. Del Grande da Silva G, Wiener CD, Barbosa LP, et al. Pro-inflammatory cytokines and psychotherapy in depression: Results from a randomized clinical trial. *J Psychiatr Res*. 2016;75:57-64. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.01.008.
177. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry*. 2016;21(5):642-649.
178. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(4):1319-1324. doi:10.1073/pnas.0610362104.
179. Faravelli C, Lo Sauro C, Godini L, et al. Childhood stressful events, HPA axis and anxiety disorders. *World J Psychiatry*. 2012;2(1):13-25. doi:10.5498/wjp.v2.i1.13.
180. Chen W, Zhou S, Mao L, et al. Crosstalk between TGF- β signaling and miRNAs in breast cancer metastasis. *Tumour Biol*. 2016;37(8):10011-10019. doi:10.1007/s13277-016-5060-8.
181. Yang P, Li QJ, Feng Y, et al. TGF- β -miR-34a-CCL22 signaling-induced Treg cell recruitment promotes venous metastases of HBV-positive hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*. 2012;22(3):291-303. doi:10.1016/j.ccr.2012.07.023.
182. Cui J, Zheng W, Sun Y, Xu T. Inducible MicroRNA-132 Inhibits the Production of Inflammatory Cytokines by Targeting TRAF6, TAK1, and TAB1 in Teleost Fish. *Infect Immun*. 2022;90(5):e0012022. doi:10.1128/iai.00120-22.
183. Singh A, Patro PS, Aggarwal A. MicroRNA-132, miR-146a, and miR-155 as potential biomarkers of methotrexate response in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):877-884. doi:10.1007/s10067-018-4380-z.

184. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet.* 2010;11(9):597-610. doi:10.1038/nrg2843.
185. Alural B, Genc S, Haggarty SJ. Diagnostic and therapeutic potential of microRNAs in neuropsychiatric disorders: Past, present, and future. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;73:87-103. doi:10.1016/j.pnpbp.2016.03.010.
186. Remenyi J, Hunter CJ, Cole C, et al. Regulation of the miR-212/132 locus by MSK1 and CREB in response to neurotrophins. *Biochem J.* 2010;428(2):281-291. Published 2010 May 13. doi:10.1042/BJ20100024.
187. Homorogan C, Nitusca D, Seclaman E, Enatescu V, Marian C. Uncovering the Roles of MicroRNAs in Major Depressive Disorder: From Candidate Diagnostic Biomarkers to Treatment Response Indicators. *Life (Basel).* 2021;11(10):1073. Published 2021 Oct 11.
188. Lagos D, Pollara G, Henderson S, et al. miR-132 regulates antiviral innate immunity through suppression of the p300 transcriptional co-activator. *Nat Cell Biol.* 2010;12(5):513-519. doi:10.1038/ncb2054.
189. Fang Y, Qiu Q, Zhang S, et al. Changes in miRNA-132 and miR-124 levels in non-treated and citalopram-treated patients with depression. *J Affect Disord.* 2018;227:745-751. doi:10.1016/j.jad.2017.11.090.
190. Yu HC, Wu J, Zhang HX, et al. Alterations of miR-132 are novel diagnostic biomarkers in peripheral blood of schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015;63:23-29. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.05.007.
191. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):73-83. doi:10.1038/sj.npp.1301571.
192. Wang Y, Mathews CA, Li Y, Lin Z, Xiao Z. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels in drug-naïve OCD patients are lower than those in healthy people, but are not lower than those in drug-treated OCD patients. *J Affect Disord.* 2011;133(1-2):30.
193. Lungu G, Stoica G, Ambrus A. MicroRNA profiling and the role of microRNA-132 in neurodegeneration using a rat model. *Neurosci Lett.* 2013;553:153-158. doi:10.1016/j.neulet.2013.08.001.
194. Vo N, Klein ME, Varlamova O, et al. A cAMP-response element binding protein-induced microRNA regulates neuronal morphogenesis published correction appears in *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Jan 17;103(3):825.
195. Tyrka AR, Wier L, Price LH, Ross NS, Carpenter LL. Childhood parental loss and adult psychopathology: effects of loss characteristics and contextual factors. *Int J Psychiatry Med.* 2008;38(3):329-344. doi:10.2190/PM.38.3.h.
196. Van der Auwera S, Ameling S, Wittfeld K, et al. Association of childhood traumatization and neuropsychiatric outcomes with altered plasma micro RNA-levels. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(12):2030-2037. doi:10.1038/s41386-019-0460-2.
197. Matsunaga H, Hayashida K, Kiriike N, Maebayashi K, Stein DJ. The clinical utility of symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2010;180(1):25-29. doi:10.1016/j.psychres.2009.09.005.

198. Gabbay V, Klein RG, Alonso CM, et al. Immune system dysregulation in adolescent major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2009;115(1-2):177-182. doi:10.1016/j.jad.2008.07.022.
199. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(3):664-675. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.06.014.
200. Karamustafalıoğlu, K., et al., Yale Brown obsesif kompulsif bozukluk ölçeğinin geçerlilik-güvenilirlik çalışması. Bursa: Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Bildiri Kitabı, 1993.
201. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(11):1006-1011. doi:10.1001/archpsyc.1989.01810110048007.
202. Akdemir A, Türkçapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry*. 2001;42(2):161-165. doi:10.1053/comp.2001.19756.
203. Yazici M, Demir B, Tanriverdi Taskintuna N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anxiety Rating Scale: Interrater reliability and validity study. *Türk Psikiyatr Derg*. 1998;9:114-7.
204. Yi LT, Li J, Liu BB, Luo L, Liu Q, Geng D. BDNF-ERK-CREB signalling mediates the role of miR-132 in the regulation of the effects of oleanolic acid in male mice. *J Psychiatry Neurosci*. 2014;39(5):348-359. doi:10.1503/jpn.130169.
205. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56.
206. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-55. doi:10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.
207. First MB, Williams JB, Karg RS, Spitzer RL. Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders: SCID-5-CV Clinician Version. American Psychiatric Association Publishing; 2016.
208. Elbir M, Alp Topbaş Ö, Bayad S, et al. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması *Türk Psikiyatri Derg* . 2019;30(1):51-56.

9. EKLER

9.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

1. İsmınız: Tarih:
2. Cinsiyetiniz:
- (1) Erkek (2) Kadın
3. Yaşınız:
4. Gelir Düzeyi:
- (1) Kötü (2) Orta (3) İyi
5. Medeni haliniz:
- (0) Bekar (1) Evli (2) Boşanmış/ayrı
6. Çalışma Durumu:
- (0) Çalışmıyor (1) İşçi (2) Memur (3) Serbest meslek (4) Diğer
7. Çocukluğunuzda ebeveynlerinizden herhangi birini kaybettiniz mi?
- (0) Hayır (1) Evet
8. Yaşadığınız yer:
- (1) Köy (2) İlçe (3) Kent
9. Büyüdüğünüz yer:
- (1) Köy (2) İlçe (3) Kent
10. Eğitim Seviyeniz:
- (0) Okuma yazma yok (1) Okuma yazma var (2) İlkokul
- (3) Ortaokul (4) Lise (5) Üniversite
11. Özgeçmişinizde daha önce geçirdiğiniz psikiyatrik bir rahatsızlık var mı?
- (0) Yok (1) Anksiyete Bozukluğu (2) Depresif Bozukluk
- (3) Bipolar bozukluk (4) Psikotik bozukluk (5) Diğer.....
12. Şu anda psikiyatrik tedavi görüyor musunuz?

13. Daha önce psikiyatrik tedavi gördünüz mü?

14. Birinci veya ikinci derece akrabalarınızda psikiyatrik hastalık tanısı almış olan var mı?

(0) Hayır (1) Evet

15. Cevabınız evetse tanısı?

16. Sürekli tedavi gerektiren bedensel hastalığınız var mı?

(0) Hayır (1) Evet

17. Cevabınız evetse tanınız

18. Sürekli kullanmak zorunda olduğunuz ilaç var mı?

(0) Hayır (1) Evet (Adı:.....)

9.2. Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği ve Semptom Listesi

1.OBSESİF DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN

Soru: Takıntılar ne kadar zamanınızı alıyor? (Obsesyonlar kısa ve gelip geçici olarak oluşuyorsa saat olarak zamanı belirtmek olanaklı olmayabilir. Bu durumlarda, ne kadar sıklıkla oluştuklarını sorup zamanı tahmin etmek gerekir. İstenmeyen düşüncelerin hangi sıklıkla görüldüğünü ve bir günün ne kadarını işgal ettiğini göz önüne alın. Şöyle sorun): Takıntılı düşünceler ne sıklıkla aklınıza geliyor? (Aşırı olsa bile düşünceye dalma gibi ego ile uyumlu ve mantıklı düşünceleri göz önüne almayın).

0: Yok

1: Hafif (günde 1 saatten az), veya kısa sürelerle gelip giden (günde 8 kereden az)

2: Orta (günde 1 – 3 saat), veya sık sık kısa sürelerle gelip giden (günde 8 kereden fazladır, ancak hasta günün büyük kısmında obsesyonlardan uzaktır).

3: Ağır (günde 3 – 8 saat), veya çok sık bir şekilde kısa süreli gelip giden (günde 8 kereden fazladır ve hastanın gününün büyük bir bölümünü işgal eder)

4: Çok ağır (Günde 8 saatten fazla), veya neredeyse sürekli bir şekilde gelip giden obsesif düşünceler (sayılamayacak kadar çoktur ve obsesyonlar arası süre nadiren bir saati bulur).

2.OBSESİF DÜŞÜNCELERİN YAŞAMI ETKİLEMESİ

Soru: Takıntılarınız sosyal yaşamınızı veya işinizi ne kadar etkiliyor? Bu düşünceler nedeniyle yapmak isteyip de yapamadığınız şeyler oluyor mu? (Hasta çalışmıyorsa, çalıştığında performansın ne kadar etkilenebileceğini, ev hanımıysa ev işlerini ne kadar aksattığını göz önünde tutunuz).

0: Hiç

1: Hafif, sosyal ve mesleki etkinlikleri çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan derecelerde etki

2: Orta, sosyal ve mesleki etkinlikleri etkilediği kesin olarak gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir durumda olan etki

3: Ağır, sosyal ve mesleki performansı belirgin olarak olumsuz etkileyen durum

4: Çok ağır, iş göremez durum

3.OBSESİF DÜŞÜNCELERLE BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru: Takıntılarınız, bu düşünceleriniz sizi ne derece rahatsız ediyor? (Birçok vakada rahatsızlık anksiyete ile eşdeğerdir. Buna rağmen hastaların çoğu obsesyonlarının “rahatsız edici” olduğunu kabul etmelerine karşın anksiyeteyi reddederler. Burada sadece obsesyonların doğurduğu anksiyeteden bahsedilmektedir. Yaygın anksiyete ve diğer semptomlarla birlikte görülen anksiyeteyi bu bölümün kapsamı içine almamak gerekir).

0: hiç

1: hafif, ara sıra olan ve fazla rahatsız edici olmayan

2: Orta derecede, sık olarak çok rahatsızlık veren ancak halen baş edilebilir durumda olan

3: Ağır, çok sık olarak çok rahatsızlık veren

4: Çok ağır, neredeyse sürekli olan ve iş göremez duruma getiren rahatsızlık

4.OBSESİF DÜŞÜNCELERE DİRENÇ GÖSTERME

Soru: Takıntılara direnmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz?

Bu düşünceler aklınıza gelince ne kadar sıklıkla onları koymaya ya da dikkatinizi başka şeylere vermeye çalışıyorsunuz? (Sadece bu düşünceleri uzaklaştırma çabalarını değerlendirin. Bu konudaki başarı veya başarısızlıkları dikkate almayın. Hastanın obsesif düşüncelere direnç sıklığı, bu düşünceleri kontrol altına almadaki yeteneği ile ilgili veya tamamen ilgisiz olabilir. Gördüğümüz gibi bu bölümde istenmeyen düşüncelerin şiddetinden çok kişinin sağlık derecesi sorgulanmaktadır. Bu yüzden hastanın çabası arttıkça, işlevlerinde daha az bozulma gözlenecektir. Obsesyonlar çok azsa hasta bunlara karşı direnç gösterme gereksinimi duymayabilir. Böyle durumlarda ‘0’ puanı veririz).

0: Her zaman takıntılara karşı direnmek için bir çaba harcamaktadır veya semptomlar o kadar azdır ki bir çaba harcama gereksinimi duymamaktadır.

1: Çoğu zaman direnmeye çalışmaktadır. 2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.

3: Tüm obsesyonlara teslim olmuş durumdadır. Ancak bu durumdan hoşnut değildir.

4: Tam ve gönüllü olarak tüm obsesyonlara boyun eğmiş durumdadır.

5. OBSESİF DÜŞÜNCELER ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECEİ

Soru: Takıntılarınız üzerinde ne kadar kontrolünüz var?

Takıntılı düşünceleri durdurmada ya da dikkatinizi başka şeye yöneltmede ne kadar başarılısınız? (Bir önceki bölümdeki direncin aksine hastanın obsesyonları kontrol edebilmesi daha çok istenmeyen düşüncelerin şiddeti ile ilişkilidir).

0: Tam kontrol edebiliyor.

1: Büyük oranda kontrol edebiliyor. Genellikle bir miktar çaba ve konsantrasyon ile obsesyonları durdurabiliyor veya dağıtabiliyor.

2: Orta derecede kontrol edebiliyor. Obsesyonları bazen durdurabiliyor veya dağıtabiliyor.

3: Az miktarda kontrol edebiliyor. Obsesyonları durdurmada nadiren başarılı olabiliyor. Sadece zorlukla dikkatini başka şeylere yöneltebiliyor.

4: Kontrol edemiyor. Kendi iradesi dışında olarak algılıyor. Çok nadir olarak düşüncesini bu konudan uzaklaştırabiliyor.

6. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR İÇİN HARCANAN SÜRE

Soru: Tekrarlanan hareketleriniz için ne kadar zaman harcıyorsunuz? (Günlük yaşamsal faaliyetleri törensel davranışlarla yürütme varsa şu soru sorulmalıdır): Çoğu kişinin günlük faaliyetler için harcadığı süreden (hastanın ritüeli örnek verilebilir; örneğin giyinmek için ne kadar fazla süre harcıyorsunuz / (kompulsiyonlar kısa ve gelip geçici ise, zamanı saat olarak belirtmek mümkün olmayabilir. Bu durumlarda, ne kadar sıklıkla oluştuklarını sorup zamanı tahmin etmek gerekir. Kompulsiyonların bir günde ne sıklıkta olduğu ve bir günün ne kadarını işgal ettiğinin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Kompulsif davranışların bir kerede kaç defa tekrarlandığı değil, bir günde ne sıklıkla oluştuğu dikkate alınmalıdır. Örneğin, hasta bir günde 20 kere banyoya gidip ellerini 5 defa hızla yıkıyorsa, bu olayın görülmesi günde 5 kez veya (5x20) 100 kez değil, 20 keredir. Şu soruyu sorun Tekrarlanan hareketleri ne sıklıkla yapıyorsunuz? (Birçok durumda kompulsiyonlar gözle görülebilir davranışlardır [Örn. el yıkama], ancak bazen dışarıdan görülmeyen kompulsif davranışlar da vardır [Örn. içten kontrol etme]).

0: Hiç

1: Hafif (günde 1 saatten az zaman harcıyor) , veya kompulsif davranışın sıklığı az (günde 8 kereden az)

2: Orta derecede (günde 1-3 saat) veya sık kompulsif davranışlar (günde 8 kereden fazla olmasına karşın, günün büyük kısmı kompulsiyonlardan uzak geçiyor).

3: Ağır (3-8 saat arası süre kompulsiyonlarla geçiyor) veya çok sık kompulsif davranış gösteriyor (günde 8 kereden fazla ve günün büyük bir kısmı kompulsiyonlarla geçiyor).

4: Çok ağır (günde 8 saatten fazla zaman kompulsiyonlarla geçiyor) veya neredeyse sürekli olan kompulsif davranışlar (sayılamayacak sıklıkta, kompulsif davranışların arasında nadiren bir saat boşluk olur).

7. KOMPULSİF DAVRANIŞLARIN YAŞAMI ETKİLEMESİ

Soru: Tekrarlanan hareketleriniz sosyal yaşamınızı veya işinizi ne kadar etkilemektedir? Bu davranışlar nedeniyle yapmadığınız şeyler oluyor mu? (Hasta çalışmıyorsa, çalıştığında ne kadar performans elde edileceğini hesaplayınız).

0: Hiç

1: Hafif, sosyal ve mesleki etkinlikleri çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan etki.

2: Orta, sosyal ve mesleki etkinlikleri kesin olarak etkilediği gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir durumda olan etki.

3: Ağır, sosyal ve mesleki performansı belirgin olarak olumsuz etkileyen durum.

4: Çok ağır, iş göremez durumda.

8. KOMPULSİF DAVRANIŞLA BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru: Tekrarlanan hareketi / hareketleri yapmanız engellenseydi ne hissederdiniz? (Kompulsif davranışını durdurmaya zorlandığında hastanın duyduğu rahatsızlığın boyutunu derecelendirin. Birçok vakada, rahatsızlık kompulsif davranışın gerçekleştirilmesi ile geçer. Eğer görüşmecinin yargısı oluşan anksiyete durumunun kompulsiyonların engellenmesiyle azaldığı yönündeyse, şu soru sorulmalıdır: Tamamlandığı konusunda tatmin olana kadar tekrarlanan hareketlerinizi sürdürürken ne kadar sıkıntı duyarsınız?

0: Hiç.

1: Hafif. Kompulsiyonları engellendiğinde çok az sıkıntı duyuyor veya kompulsif davranış sırasında çok az sıkıntı duyuyor.

2: Orta derecede. Kompulsiyonları engellendiğinde sıkıntısının artabileceğini ancak halen baş edilebilir durumda olduğunu belirtir veya kompulsif hareketlere başladıktan sonra sıkıntısının artacağını ancak halen baş edebildiğini belirtir.

3: Ağır. Eğer kompulsif davranışları engellenirse, belirgin ve çok rahatsız eden sıkıntılı durum veya kompulsif davranışlar gerçekleştirilirken anksiyetede belirgin ve rahatsız edici artış.

4: Çok ağır. Kompulsif davranışlarına müdahale edildiğinde, sıkıntıda ileri boyutlarda ve iş göremez duruma getiren artış veya kişiyi kompulsif davranışları gerçekleştirilirken iş göremez duruma sokan sıkıntı.

9. KOMPULSİF HAREKETLERE DİRENÇ GÖSTERME

Soru: Tekrarlanan hareketlere direnmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz? (Sadece bu hareketleri uzaklaştırma çabalarını değerlendirin. Bu konudaki başarı veya başarısızlıkları dikkate almayın. Hastanın kompulsif hareketlere direnci bu hareketleri kontrol altına almadaki yeteneği ile ilgili veya tamamen ilgisiz olabilir. Gördüğünüz gibi, bu bölümde, kompulsiyonların şiddetinden çok, kişinin sağlık durumu sorgulanmaktadır. Bu

yüzden hastanın çabası arttıkça, bu işlevlerinde daha az bozulma gözlenecektir. Kompulsiyonlar çok azsa, hasta bunlara karşı direnç gösterme gereksinimi duymayabilir. Böyle durumlarda “0” puan veriniz).

0: Sorunların üstesinden gelmek için her zaman çaba harcamaktadır veya semptomlar o kadar azdır ki bir çaba harcama gereksinimi duymaz.

1: Çoğu zaman direnmeye çalışır.

2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.

3: Kompulsif davranışlara hiç direnç göstermemektedir ve teslim olmuş durumdadır. Bu durumdan hoşnut değildir.

4: Tam ve gönüllü olarak tüm kompulsiyonlara boyun eğmiş durumdadır.

10. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECEŚİ

Soru: Sizi tekrarlanan davranışları yapmaya zorlayan duygu ne kadar kuvvetli? (Daha sonra şu soruyu sorun): Tekrarlanan davranışlarınızı ne kadar kontrol edebiliyorsunuz? (Bir önceki bölümdeki direncin aksine, hastanın kompulsiyonları kontrol etmedeki yeteneği daha çok istenmeyen hareketlerin ciddiyet derecesi ile ilişkilidir).

0: Tam kontrol edebiliyor.

1: Büyük oranda kontrol edebiliyor. Davranışın yapılması için baskı hissetmesine karşın genellikle istemli olarak kontrol edebiliyor.

2: Orta derecede kontrol edebiliyor. Hareketleri yapmak için kuvvetli bir baskı hissediyor ancak güçlükle kontrol sağlayabiliyor.

3: Az miktarda kontrol. Kompulsiyonları durdurmak için çok fazla çaba harcaması gerekiyor. Sadece, zorlukla, geciktirebiliyor.

4: Kontrol edemiyor. Kendi iradesi dışında olarak algılıyor. Hareketi ancak anlık olarak erteleyebiliyor.

11. HASTANIN OBSESYON VE KOMPULSİYONLARINA BAKIŞ ACISI

Soru: Düşünce ve davranışlarınız mantıklı mı? (Daha sonra şu soru sorulmalıdır): Tekrarlanan hareketlerinizi yapmasaydınız ne olurdu? Gerçekten bir şeyler olabileceğinden emin misiniz? (Görüşme sırasında izlediğiniz hastanın inanışlarına dayanarak, hastanın obsesyonuna / obsesyonlarına bakış açısını değerlendirin)

0: Mükemmel içgörü, tümüyle mantıklı.

1: İyi bir içgörü. Düşünce ve davranışlarının aşırı ve anlamsız olduğunun tam olarak farkında ancak anksiyetenin ötesinde dikkate alınacak bir şey olmadığına tam ikna olmuş gözüküyor.

2: Orta derecede bir içgörü. Gönülsüzce düşünce ve davranışlarının mantıksız görüldüğünü kabul eder, ancak kararsızdır. Gerçek olmayan birtakım korkuları olabilir ancak kesin bir inancı yoktur.

3: Zayıf içgörü. Düşünce ve davranışlarının anlamsız ve aşırı olmadığını düşünür.

4: İğörüsü kaybolmuş, sanrılı. Düşünce ve davranışlarının mantıklı olduğunu düşünür. Tersine olan kanıtlara kayıtsızdır.

12. KAÇINMA

Soru: Takıntılı düşünceleriniz veya istemeden bazı hareketler yapacağınız endişesiyle herhangi bir şey yapmaktan, herhangi bir yere gitmekten veya herhangi biriyle olmaktan kaçındığınız oluyor mu? (Eğer evet yanıtını veriyorsa, şu soruyla devam edilmelidir): Bu kaçınma ne oranda oluyor? (Kişinin olaylardan kasten kaçındığı durumları derecelendirin. Bazen kompulsiyonlar hastanın korktuğu şeylere dokunmaktan kaçınması şeklindedir. Örneğin, törensel bir şekilde çamaşır yıkaması kompulsiyon olarak değerlendirilir. Bu durum bir kaçınma davranışı değildir. Eğer kişi çamaşır yıkamaktan vazgeçerse, bu bir kaçınmadır)

0: Görünür bir kaçınma yok.

1: Hafif, çok az kaçınma davranışı var.

2: Orta, belirli bir miktar kaçınması var.

3: Ağır, epeyce kaçınma davranışı var ve bu durum belirgin.

4: Çok ağır, kaçınma davranışı oldukça yaygın. Hasta belirtilerini ortaya çıkarabilecek durumlardan kaçınmak için hemen her şeyi yapıyor.

13. KARARSIZLIĞIN DERECEİ

Soru: Diğer kişilerin kolayca karar verebilecekleri ufak şeyler hakkında karar verirken zorluk çekiyor musunuz (örneğin sabahları ne giyeceğiniz konusunda)? (Takıntılı düşüncelere bağlı karar verme güçlüklerini ve gerçekçi sebeplere dayalı tereddütü bu değerlendirmeye katmayınız).

0: Yok.

1: Hafif, ufak şeyler hakkında karar vermekte biraz zorluk çekiyor.

2: Orta, hasta, başkalarının üzerinde bir kez daha düşünmeyecekleri önemsiz konularda bile karar vermekte güçlük çektiğini kendiliğinden belirtiyor.

3: Ağır, sürekli olarak önemsiz şeyleri zihninde ölçüp biçme.

4: Çok ağır, hiçbir karar veremez, iş göremez durumdadır.

14. AŞIRI SORUMLULUK DUYMA

Soru: Kendi kontrolünüzde olmayan olayların sonuçlarından suçluluk duyma eğiliminiz var mı? Başkalarının başına gelen olaylarda da kendinizi sorumlu hissediyor musunuz?

0: Yok.

1: Hafif, sadece sorulduğunda hastanın belli belirsiz sözünü ettiği sorumluluk duygusu.

2: Orta, hasta, kendi kontrolü dışındaki olaylarda bile aşırı sorumluluk hissettiğini kendiliğinden ifade ediyor.

3: Ağır, bu türden düşünceler ileri derecede belirgin ve yaygındır. Kendi kontrolü dışındaki olaylardan sorumlu olduğuna derinden inanmaktadır. Kendini anlamsız hatta saçma bir şekilde suçlar.

4: Çok ağır, sanrısar bir sorumluluk duygusu. (Örneğin kişinin binlerce kilometre uzağında olan bir depremin kendisi kompulsiyonlarını yapmadığı için olduğuna inanması).

15. HAREKETLERDE BELİRGİN AZALMA VE RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru: Çok dikkatli yapmak zorunda olduğunuzu hissettiğiniz için bir işe başlamada ve bitirme zorluğunuz oluyor mu? Günlük işleriniz gereğinden çok zaman alıyor mu? (Depresyona ikincil olarak gelişen psikomotor yavaşlamadan ayırınız. Özel obsesyonlar tanımlanamasa bile, olağan işler için harcanan zamanın uzamasını derecelendirin).

0: Hiç yok.

1: Hafif, başlama ve bitirmede ara sıra olan gecikme.

2: Orta, olağan işlerin sıklıkla uzaması ancak geç de olsa mutlaka tamamlanması. Sıklıkla geç tamamlanması.

3: Ağır, olağan işlemlere başlama ve bitirmede olan yaygın ve belirgin zorlama. Genellikle işin uzaması.

4: Çok ağır, işlemin tümünde yardım görmeden olağan işlemlere başlayamama ve tamamlayamama.

16. PATALOJİK KUŞKU

Soru: Belleğinize güvenmediğiniz veya algılarınız (Örneğin gördüğünüz, işittiğiniz ve dokunduğunuz şeyler) konusunda emin olmadığınız oluyor mu? Neyi yapıp neyi yapmadığınız kuşkusu sizi ne derecede rahatsız ediyor?

0: Hiç.

1: Hafif, sadece sorulduğu zaman ifade edilen hafif kendine olan kuşku.

2: Orta, fikirler kendiliğinden belirtiliyor. Hasta kendisine olan kuşkuculuğundan rahatsız. Performansı bir miktar etkilemesine rağmen baş edilebilir boyutlarda.

3: Ciddi, algılar ve bellek konusundaki kararsızlık belirgin durumda. Kuşkuculuk sık sık performansı olumsuz olarak etkiliyor.

4: İleri, algılama hakkındaki kuşkular devamlılık kazanmış. Kişi kendinden kuşkulandığından hemen tüm etkinlikleri bozulmuş durumdadır. İş göremez durumdadır. (Örneğin hasta “Gördüklerime aklım güvenmiyor.” diye belirtir).

17. GENEL ŞİDDET

Hastanın hastalığının ağırlığı hakkında görüşmecinin edindiği kanı. 0’ dan (hastalığın olmama durumu), 6’ ya (en ciddi hastalık) kadar derecelendirilir. (Hasta tarafından belirtilen rahatsızlığı, gözlenen belirtileri ve bildirilen işlevsel yetersizlik durumlarını dikkate alın. Sizin kanınız, hem bu bilgilerden genel bir sonuca

varılması bakımından hem de bilgilerin güvenilirlik ve doğruluğunu belirlemek için gereklidir. Bu kaniya görüşmeyi yaparken elde ettiğiniz bilgilerin ışığında varmalısınız).

0: Hastalık yok.

1: Hafif, kuşkulu veya geçici hastalık. İşlevsel bozukluk yok.

2: Hafif belirtiler. Az miktarda işlevsel bozukluklar.

3: Orta şiddette semptomlar. Çabayla işlevlerini yerine getirebiliyor.

4: Orta – ağır şiddette semptomlar. İşlevler kısıtlanmış.

5: Ağır semptomlar. Büyük oranda ancak yardımla işlevlerini yerine getirebiliyor.

6: Çok ağır semptomlar. Tümüyle iş göremez durumda

18. GENEL DÜZELME

Kendi kanınıza göre ilaç tedavisine bağlı olsun olmasın hastanın durumunda ilk derecelendirme yapıldığı dönemden bu yana olan iyileşme.

0: Çok daha kötü.

1: Daha kötüye gidiş.

2: Çok az kötüye gidiş var.

3: Değişiklik yok.

4: Çok az iyileşme var.

5: Epeyce iyileşme var.

6: Çok fazla iyileşme var.

18. GÜVENİLİRLİK

Derecelendirme puanlarını güvenilirliğini puanlandırın. Güvenirliği etkileyen faktörler hastanın doğal iletişim yeteneği ve hasta ile iş birliğinin kurulamamasıdır. Obsesif kompulsif semptomların tipi ve ciddiyeti, hastanın düşüncesini yoğunlaştırmasını, dikkatini ve rahat konuşabilmesini etkileyebilir. (Bazı obsesyonların içeriği nedeniyle hasta konuşma sırasında kullandığı kelimeleri dikkatle seçiyor olabilir).

0: Mükemmel. Elde edilen bilgilerin doğruluğundan hiçbir kuşku yok.

1: İyi. Güvenilirliği kötü yönde etkileyen faktörler olabilir.

2: Orta. Bazı faktörler güvenilirliği kesin olarak etkilemiştir.

3: Zayıf. Çok az oranda güvenilir.

Y-BOCS SEMPTOM KONTROL LİSTESİ

Var olan tüm semptomları işaretleyiniz. Birincil semptomları “P” ile işaretleyiniz. (Değerlendirme yapanın, hastanın bahsettiği davranışların, basit fobi veya hipokondriyazise ait değil, obsesif kompulsif bozukluğa ait olduğundan emin olması gereklidir. “*” ile işaretlenen semptomlar obsesif kompulsif bozukluğa ait olabilir veya olmayabilir).

ŞİMDİ GEÇMİŞTE SALDIRGANLIK OBSESYONLARI

Kendine zarar vereceğinden korkma

Başkalarına zarar vereceğinden korkma

Şiddet içeren veya korkutucu imgeler

Müstehcen veya hakaret edici sözler söyleme korkusu

Utanılacak bir şey yapmaktan korkma*

İstenmeyen dürtüleri yapmaktan korkma (örneğin, arkadaşını yaralama)

Çalacağından korkma

Dikkatsizlik nedeniyle başkalarına zarar verme korkusu (Örneğin, çarpma/kaçma motorlu araç kazası)

KİRLENME OBSESYONLARI

Vücut atık veya salgılarından (örneğin, idrar, dışkı, tükürük) kaygılanmak veya iğrenmek veya mikroplardan kaygılanmak

Çevre kirliliğinden aşırı kaygı duymak (örneğin, asbestoz, radyasyon, toksit atıklar)

Evde kullanılan maddelerden aşırı kaygılanmak (örneğin, temizlik maddeleri, çözücüler)

Hayvanlardan aşırı derecede korkmak (örneğin, böcekler)

Yapışkan maddeler veya atıklardan rahatsız olmak

Kontaminasyon nedeni ile hastalanma kaygısı

Başkalarına hastalık etkeni bulaştırma kaygısı (saldırgan)

Sadece kontaminasyon halinde ne hisseceğinden kaygılanmak, sonuçlarını düşünmek

Diğer

ŞİMDİ GEÇMİŞTE CİNSEL OBSESYONLAR

Yasaklanmış veya sapıklık derecesinden cinsel düşünce, görüntü veya dürtüler

Çocuklar veya inest ilişkisiyle ilgili

Homoseksüel ilişki ile ilgili*

Başkalarına karşı cinsel davranış (saldırgan)*

Diğer

BİRİKTİRME / SAKLAMA OBSESYONLARI

(Hobiler ve maddi ve manevi değeri olan eşyalar ile karıştırılmamalıdır)

DİNİ OBSESYONLAR

Kutsal şeylere karşı hürmetsizlik veya günah ile ilgili

Doğru/Yanlış kavramları ile aşırı ilgi

EŞYALARIN SİMETRİKLIĞİ VE DÜZENİ İLE İLGİLİ OBSESYONLAR

Doğaüstü düşünce ile birlikte (örneğin, eşyaların yerinde olmaması halinde annesinin başına kaza geleceğini)

Doğaüstü düşünceler olmadan

DİĞER OBSESYONLAR

Bilme veya hatırlama ihtiyacı

Belirli şeyleri söyleme korkusu

Doğru şeyi söylememe korkusu

Bir şeyler kaybetme korkusu

İstenmeyen (dehşet içermeyen) görüntüler

Anlamsız sesler, kelimeler veya müzik duyma

Belirli seslerden veya gürültüden rahatsız olma*

Uğurlu veya uğursuz sayılar

Özel anlamı olan renkler

Batıl itikatlar

Diğer

SOMATİK OBSESYONLAR

Hastalık ile ilgili*

Vücudun bir parçası veya görünüm ile aşırı ilgili (örneğin dismorfofobi)*

Diğer

ŞİMDİ GEÇMİŞTE TEMİZLEME/YIKAMA KOMPULSİYONLARI

Aşırı veya törensel el yıkama

Aşırı veya törensel duş, banyo, diş fırçalama veya giyime ileri derecede dikkat

Ev eşyalarının veya diğer cansız nesnelerin temizliği ile aşırı ilgili

Kirletici maddeler ile teması önleyen veya yok eden diğer önlemler

Diğer

TEKRARLAYICI TÖRENSEL DAVRANIŞLAR

Tekrar okuma veya yazma

Rutin hareketleri tekrarlama gereksinimi (örneğin, kapıdan girme / çıkma, sandalyeye oturma / kalkma)

Diğer

SAYMA KOMPULSİYONLARI

SIRALAMA / DÜZENLEME KOMPULSİYONLARI BİRİKTİRME / TOPLAMA KOMPULSİYONLARI

[Hobiler, maddi ve manevi değeri olan şeylerin toplanması ile karıştırılmamalıdır. (Örneğin, eski mektupları dikkatle okumak, eski gazeteleri düzenlemek, ufak tefek şeyleri sınıflandırmak, işe yaramaz şeyleri biriktirmek)]

DİĞER KOMPULSİYONLAR

Zihinsel törenler (kontrol ve sayma dışında)

Aşırı liste hazırlama

Söyleme, sorma veya itiraf etme gereksinimi

Dokunma, vurma veya ovalama gereksinimi*

Göz kırpma veya gözlerini dikme törensi davranışları*

Kendine; başkalarına zarar gelmemesi veya kötü olaylara karşı önlem alma (kontrol etme değil)

Tören haline gelmiş yemek yeme alışkanlıkları *

Diğer

Genel Bilgiler

Bu derecelendirme ölçeği obsesif-kompulsif rahatsızlığı olan hastalarda görülen belirtilerin tipi ve ciddiyetini derecelendirmek amacıyla düzenlenmiştir. Genelde tüm bölümlerde hastanın bildirimleri esas alınmaktaysa da sonuçtaki değerlendirme görüşmeyi yapanın klinik kararına dayanmaktadır. Görüşmenin yapılmasından bir

hafta öncesinden başlayarak her bir madde için hasta gözlenmelidir. Puanlar bütün bu özelliklerin bir haftalık görülme ortalamasını yansıtmalıdır.

Bu derecelendirme ölçeği yarı – yapılandırılmış bir görüşme amacıyla hazırlanmıştır. Görüşmeyi yapan kişi sırayla ekte sunulan soruları kullanarak değerlendirme yapmalıdır. Bununla birlikte görüşmeyi yapan kişi, duruma açıklık getirecek ek sorular sormakta serbesttir. Eğer hasta görüşme sırasında ek bilgi vermeye istekli olursa, bu bilgiler de değerlendirilmelidir.

Derecelendirme, görüşme sırasında verilen yanıtlar ve gözlemlerle sınırlı olmalıdır. Eğer elde edilen bilgilerin büyük oranda yanlış olduğuna karar verirsiniz, hastanın güvenilirliğine ilişkin bir sorun vardır ve bu durum görüşme sonundaki “güvenirlilik” bölümünde değerlendirilmelidir (19’uncu madde).

Sorulara başlamadan önce hastaya aşağıda belirtilen şekilde “obsesyonları” ve “kompulsiyonları” tanımlayınız.

“Takıntılar” sürekli olarak aklınıza gelen hoş olmayan fikir, düşünce ve görüntülerdir. İstemediğiniz halde aklınıza gelirler. Size çirkin ve anlamsız gelen bu düşünceler kişiliğinize uymazlar. Çoğu zaman da size sıkıntı verirler.

“Tekrarlayıcı hareketler” anlamsız ve gereksiz bulmanıza rağmen yaptığınız hareket ve davranışlardır. Zaman zaman bunları yapmamak için direnirsiniz, ama bu çok güç olabilir. Bu hareketi yapıp bitiremezseniz sıkıntı duyarsınız.

Şimdi size takıntılar ve tekrarlayan hareketlerle ilgili birkaç örnek vereyim:

Takıntıya örnek: Hiçbir zaman yapmayacağınız halde “çocuğuma fiziksel olarak zarar vereceğim” düşüncesinin tekrar tekrar aklınıza gelmesi.

Tekrarlayıcı hareketlere bir örnek: Evden çıkmadan önce pencerenin kapalı olup olmadığını 6 kez kontrol etmek. Çoğu zaman tekrarlayan hareketler gözle görülebilir davranışlardır. Ancak bazıları da kişinin içinden yaptığı davranışlardır. Mesela, aklına kötü bir düşünce geldiği zaman içinden ona kadar saymak gibi.

“Bu söylediklerimle ilgili sorunuz var mı?” (Eğer yoksa devam edilmelidir).

Testin tekrarlanması durumlarında bu tanımlayıcı açıklamaların yapılması gerekmez. Obsesyonların istenmeyen, ancak kişinin elinde olmadan itildiği düşünce ve değerlendirmeler olduğunu, kompulsiyonların ise yapmak zorunluluğunu hissettikleri davranışlar olduğunu hastaya hatırlatmak yeterli olacaktır.

Hedef semptomların bir listesini oluşturabilmek için, hastanın şimdiki obsesyon ve kompulsiyonlarını tek tek anlatmasını isteyiniz. Şu an var olan semptomları tanımlayabilmek için, obsesyon ve kompulsiyon listesini kullanın. Daha sonraki değerlendirmelerde tekrar ortaya çıkabilecekleri için, geçmişteki belirtileri bilmek ve tanımlamak da yararlı olur. Var olan obsesyon ve kompulsiyonları belirledikten sonra, Hedef Semptomlar Formu üzerinde klinik açıdan elverişli bölümler şeklinde düzenleyerek, liste oluşturun (örneğin, hedef kompulsiyonları kontrol etme ve yıkama olarak ayırın). İzlemeyi kolaylaştırmak açısından semptomların belirleyici özelliklerini tanımlayın (örneğin, listede “kontrol etme” şeklinde tanımlanan semptomun yanına, hastanın neyi kontrol ettiğini belirtin). Değerlendirmenin odak noktasını oluşturacağı için, en belirgin

semptomların neler olduğunu belirtiniz. Buna rağmen her bölümün sonuç puanının, hastanın bütün obsesyon ve kompulsyonlarının bileşik bir derecelendirmesini yansıtmayı gerektğini unutmayın.

Testin tekrarlandığı durumlarda, Madde 1'i derecelendirmeden önce, hedef obsesyonları yeniden gözden geçirerek, gerekiyorsa değiştirin. Madde 6'nın derecelendirilmesinden önce de aynı işlemi kompulsyonlar için yapın.

On dokuz maddenin hepsi de derecelendirilmelidir. Ancak ilk on madde toplam puanı belirlemede kullanılır. Y–BOCS toplam puanı, bu ilk on maddenin toplamıdır. *Obsesyonların* toplamı ilk beş, *Kompulsyonların* toplamı ise ikinci beş maddenin toplamıdır.

9.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

1. Depresif ruh hali-----

(Keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik)

0. Yok

1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.

2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.

4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk duyguları-----

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.

2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.

3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.

4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar-----

0. Yok

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.

3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor

4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).

4. Uykuya dalamamak-----

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.

2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor.

5. Gece yarısı uyanmak-----

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.

2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir

(Herhangi bir neden olmaksızın).

6. Sabah erken uyanmak-----

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.

2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. Çalışma ve aktiviteler-----

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, müteredit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).

3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

8. Retardasyon-----

(Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşması normal.

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor.

4. Tam stuporda.

9. Ajitasyon-----

0.Yok.

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10. Psikik anksiyete-----

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Sübjektif gerilim ve irritabilite.

2. Küçük şeylere üzüleniyor.

3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik anksiyete-----

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:

Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme

Sık idrara çıkma

Terleme

0.Yok.

1. Hafif

2. İlmli

3. Şiddetli

4. Çok şiddetli

12. Somatik semptomlar-----Gastrointestinal

0. Yok.

1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13. Somatik semptomlar-----Genel

0. Yok.

1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.

2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14. Genital semptomlar (libido -kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok.

1. Hafif.

2. Şiddetli.

3. Anlaşılamadı

15. Hipokondriyaklık-----

0. Yok.

1. Kuruntulu

2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.

3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.

4. Hipokondriyaklık delüzyonları.

16. Zayıflama----- (A ya da B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok.

1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama.

2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrisi tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.

1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17. Durumu hakkında görüşü---

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.

1. Hastalığını biliyor ama bunu iklimle, kötü yiyeceklerle, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

9.4. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	☐
2. GERİLİM	☐
3. KORKULAR	☐
4. UYKUSUZLUK	☐
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	☐
6. DEPRESİF MİZAÇ	☐
7. SOMATİK (muskuler)	☐
8. SOMATİK (duygusal)	☐
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	☐
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	☐
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	☐
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	☐
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	☐
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	☐
TOPLAM PUAN:	
PSİŞİK (1,2,3,5,6)	
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)	

9.5. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sizi BAÜN Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D. 'de yürütülen “Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Semptom Şiddeti ve Tedavi Direnci ile TGF-Beta Düzeyi ve Hedef MikroRNA Ekspresyonu Arasındaki İlişki” başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz. Bu çalışma için gerekli tüm masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır. Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Dr. Sinan Altunöz ile günün 24 saatinde erişime geçebilirsiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığımız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir. Bu çalışmanın amacı Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Semptom Şiddeti ve Tedavi Direnci, TGF-β Düzeyi ve Hedef MikroRNA'nın Ekspresyonu ile İlişkinin incelenmesidir. Çalışmada kullanılacak yöntem aşağıda açıklanmıştır. Buna göre Çalışma süresince Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran yatarak ya da ayaktan tedavi gören, çalışma ölçütlerine uyan, OKB tanılı yazılı onamı alınmış 50 hasta ve yazılı onamı alınmış 50 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınacaktır. Hastalara Sosyodemografik Veri Formu, Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği, Y-BOCS semptom kontrol listesi, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği uygulanacaktır. Kan örnekleri alınacaktır ve hedef mi-RNA ekspresyonu ve TGF-β düzeylerine bakılacaktır. Değerlendirme sonucunda; Sosyodemografik Veri Formu, Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, hedef mi-RNA ekspresyonu ve TGF-β düzeyleri arasında karşılaştırma yapılacak ve sonrasında anlamlı olan değerlerin prediktif güçleri analiz edilecektir. Siz bu araştırmanın gönüllü grubu içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabilecektir.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):/...../.....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (Doktorun)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):/...../.....

9.6. Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Semptom Şiddeti ve Tedavi Direnci, TGF- β Düzeyi ve Hedef MikroRNA’nın Ekspresyonu ile İlişkisi”
-----------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR
	TELEFON	266 612 14 61-216707
	FAKS	
	E-POSTA	bauklinetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Nazan DOLAPOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR(TIP FAKÜLTESİ)			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Eti
Un
İmz.

1
Prof.Dr.Fuat EREL

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Semptom Şiddeti ve Tedavi Direnci, TGF- β Düzeyi ve Hedef MikroRNA'nın Ekspresyonu ile İlişkisi”
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/54	Tarih:30.03.2022				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Eyüp AVCI	Kardiyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Elif AKSÖZ	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Balıkesir KEAS Organize Sanayi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balıkesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Serhat ALDEMİR	Emekli		E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.