

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUKTA İNFLAMAZOM GENLERİNİN
METİLASYON SEVİYELERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Melike TETİK OKTAY

ORCID: 0000-0002-0367-3820

SİNİRBİLİMLER ANABİLİM DALI

Temel Sinirbilimler

DOKTORA TEZİ

İZMİR

AĞUSTOS 2024

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD - 2018970180

TC.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUKTA İNFLAMAZOM GENLERİNİN
METİLASYON SEVİYELERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Melike TETİK OKTAY

ORCID: 0000-0002-0367-3820

SİNİRBİLİMLER ANABİLİM DALI

Temel Sinirbilimler

DOKTORA TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Tunç ALKIN

**Bu araştırma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından
220S117 proje numarasıyla desteklenmiştir.**

İZMİR

AĞUSTOS 2024

TEZ KABUL ONAYI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı, Temel Sinirbilim Doktora programı öğrencisi Melike TETİK OKTAY tarafından hazırlanan “**OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUKTA İNFLAMAZOM GENLERİNİN METİLASYON SEVİYELERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**” başlıklı tez çalışması 06/08/2024 günü, saat 10.30’da yapılan tez savunma sınavı aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile DOKTORA TEZİ olarak kabul/red edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Şermin GENÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tezi Onaylıyorum/ Onaylamıyorum

ORCID:

İMZA:

Üye: Prof. Dr. İbrahim Emre BORA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tezi Onaylıyorum/ Onaylamıyorum

ORCID: İMZA:

Üye: Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tezi Onaylıyorum/ Onaylamıyorum

ORCID:

İMZA:

Üye: Prof. Dr. Görsev YENER

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tezi Onaylıyorum/

Onaylamıyorum ORCID:

İMZA:

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Özge AKGÜL

İzmir Demokrasi Üniversitesi

Fen Edebiyat Fakültesi

Tezi Onaylıyorum/

Onaylamıyorum ORCID:

İMZA:

Danışman: Prof. Dr. Tunç ALKIN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Oy kullanmayacak

ORCID: İMZA:

Tez hakkında alınan jüri kararı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “Obsesif-Kompulsif Bozuklukta İnflamasyon Genlerinin Metilasyon Seviyelerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması” başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Melike TETİK OKTAY

Tarih

İÇİNDEKİLER

TABLolar.....	i
ŞEKİLLER.....	iv
KISALTMALAR.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	3
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk.....	4
2.2. Epidemiyoloji	6
2.3. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Etiyolojisi.....	6
2.3.1. Bilişsel Davranışçı Model.....	6
2.3.2. Nörokimyasal Değişiklikler.....	7
2.3.3. Nöroanatomi, Beyin Görüntüleme Çalışmaları	7
2.3.4. İmmun Sistemin OKB Etiyopatogenezindeki Rolü: Sitokinler, İnflamasyon, İnflamazomlar, NLRP3 İnflamazomu	8
2.3.5. Genetik ve Epigenetik Faktörler.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Araştırmanın tipi	17

3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı	17
3.3. Araştırmanın evreni ve örnekleme.....	17
3.4. Çalışma materyali	19
3.5. Araştırma değişkenleri	19
3.6. Veri toplama araçları	19
3.6.1. Psikolojik Test ve Envanterler.....	19
3.6.2. Laboratuvar Yöntemleri.....	20
3.6.3. Gen düzenleyici bölgelerin zenginleştirilmesi ve NGS/YND yöntemi ile dizilenmesi, biyoinformatik analizi.....	23
3.7. Araştırma planı	34
3.8. Verilerin değerlendirilmesi	34
3.9. Araştırma sınırlılıkları	34
3.10. Etik Kurul Onayı	36
4. BULGULAR.....	36
4.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler.....	36
4.1.1. Sosyodemografik Bulgular.....	36
4.1.2. Hastaların Klinik Özellikleri.....	37
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tam Kan Sayımı Değerlerinin Karşılaştırılması.....	39
4.3. Moleküler Analizler.....	40
4.3.1. NLRP3 inflamazom genlerinin düzenleyici bölgelerinin (promotor, enhansır), olası metilasyon değişimleri açısından OKB hastaları sağlıklı kontroller ile karşılaştırması.....	40
4.3.2. NLRP3 inflamazom genlerinin düzenleyici bölgelerinin (promotor, enhansır),	44

olası metilasyon değişimleri açısından hastaların klinik özellikleriyle

karşılaştırılması.....	
4.3.3. Korelasyon Analizleri	48
4.3.4. Lojistik Regresyon Analizleri	55
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	68
7. KAYNAKLAR.....	69
8.EKLER	79

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Katılımcılardan elde edilen DNA örneklerinin konsantrasyon değerleri.....	21
Tablo 2. Metilasyon dizileme ile analizi gerçekleştirilen genomik bölgelerin koordinatları ve seçilme kriterleri.....	25
Tablo 3. PCR koşulları.....	33
Tablo 4. Sosyodemografik özellikler	36
Tablo 5. Hasta grubunda eksen-I ruhsal bozukluk ek tanı oranları	37
Tablo 6. Hasta grubunda psikiyatrik farmakoterapi kullanımı oranları	38
Tablo 7. Ölçek puanları	38
Tablo 8. Hasta grubunda ailede psikiyatrik hastalık oranları	39
Tablo 9. OKB tanısı alma yaşı oranları	39
Tablo 10. OKB alt tipleri oranları	39
Tablo 11. Periferik kan hemogram analiz sonuçlarının OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırması	40
Tablo 12. NLRP3 genine ait metilasyon seviyelerinin OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırması	41
Tablo 13. NEK7 genine ait metilasyon seviyelerinin OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırması	41
Tablo 14. PYCARD/ASC genine ait metilasyon seviyelerinin OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırması	42
Tablo 15. NLRP3 genine ait metilasyon seviyelerinin erken başlangıçlı OKB hastaları ile geç başlangıçlı OKB hastaları arasında karşılaştırması.....	44

Tablo 16. NEK7 genine ait metilasyon seviyelerinin erken başlangıçlı OKB hastaları ile geç başlangıçlı OKB hastaları arasında karşılaştırması.....	44
Tablo 17. PYCARD genine ait metilasyon seviyelerinin erken başlangıçlı OKB hastaları ile geç başlangıçlı OKB hastaları arasında karşılaştırması.....	45
Tablo 18. OKB hastalarının ailelerinde psikiyatrik hastalık varlığına göre metilasyon seviyelerinin karşılaştırması	47
Tablo 19. OKB hastalarının metilasyon seviyelerinin psikiyatrik ilaç kullanımına göre karşılaştırılması	47
Tablo 20. OKB alt tiplerine göre metilasyon seviyelerinin karşılaştırması.....	48
Tablo 21. OKB alt tiplerine göre metilasyon seviyelerinin karşılaştırması	48
Tablo 22. NLRP3 genine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin OKB hastalarında korelasyon analizi	49
Tablo 23. NEK7 genine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin OKB hastalarında korelasyon analizi (NEK7 promotoruna ait NEK7.1 amplikonunun 900-1053 koordinatları arası).....	50
Tablo 24. NEK7 genine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin OKB hastalarında korelasyon analizi (NEK7 promotoruna ait NEK7.1 amplikonunun 1056-1194 koordinatları arası)	51
Tablo 25. NEK7 genine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin OKB hastalarında korelasyon analizi (NEK7 enhansır bölgelerine karşılık gelen NEK7.2 ve NEK7.3 amplikonları)	52

Tablo 26. PYCARD/ASC genine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin OKB hastalarında korelasyon analizi (PYCARD promotoruna ait amplikonun 275-568 pozisyonları arası)	53
Tablo 27. PYCARD/ASC genine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin OKB hastalarında korelasyon analizi (PYCARD promotoruna ait amplikonun 582-772 pozisyonları arası)	54
Tablo 28. PYCARD/ASC genine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin OKB hastalarında korelasyon analizi (PYCARD promotoruna ait amplikonun 796-994 pozisyonları arası)	55
Tablo 29. Hasta-kontrol lojistik regresyon analizi	56
Tablo 30. Hasta-kontrol lojistik regresyon analizi	56
Tablo 31. Hasta-kontrol lojistik regresyon analizi	57
Tablo 32. Hasta-kontrol lojistik regresyon analizi	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. NLRP3 inflamazomu ve aktivasyonu.....	10
Şekil 2. Güç analizi	18
Şekil 3. Düzenleyici bölgelerin (Enhansır ve promoter) tanımlanması	24
Şekil 4. NEK7 gen lokusunun, promotor ve enhansırlarının UCSC Genome Browser’da görünümü	24
Şekil 5. Bisülfıt ile muamele ve PCR sonrası beklenen metilasyon-temelli okuma farklılıkları	26
Şekil 6. CASP1 promotor bölgesinin BLAT analiz sonucu çok sayıda bölge ile benzerlik göstermesi	31

KISALTMALAR

OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
NLRP3	NOD Benzeri Reseptör Ailesi Pypin Alanı İçeren Protein 3
DSM-V	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı
SCID	Yapılandırılmış Klinik Görüşme
ASC	Apoptoz-İlişkili Benek-Benzeri CARD Domaini İçeren Protein
NEK7	NIMA-İlişkili Kinaz 7 (Never In Mitosis A-Related Kinase 7)
PCR	Kantitatif Gerçek Zamanlı - Polimeraz Zincir Reaksiyonu
NGS	Yeni Nesil Dizileme (Next Generation Sequencing)
GWAS	Genom Boyu Asosiasyon Çalışmaları
OKİB	Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bir Bozukluk
KSTK	Kortiko-Striatal-Talamo-Kortikal
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NOD	Nükleotid-Bağlayıcı Oligomerizasyon Domaini
LRR	Lösince-Zengin Tekrar (LRR) İçeren Reseptör
AIM2	Absent In Melanoma 2
PAMP	Patojen-İlişkili Moleküler Motifler
DAMP	Hasar-İlişkili Moleküler Motifler
GWAS	Genom Boyu Asosiasyon Çalışması
MDB	Major Depresif Bozukluk
YAB	Yaygın Anksiyete Bozukluğu
SAB	Sosyal Anksiyete Bozukluğu

EWAS	Epigenom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları
OXTR	Oksitosin Reseptörü Geni
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
YBOC-S	Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği
HDÖ	Hamilton Depresyon Ölçeği



TEŞEKKÜR

Danışman hocam Prof. Dr. Tunç Alkın'ın mentorluğunda çalışabilme fırsatı benim için büyük bir şanstı. Değerli hocama hem bilimsel hem de klinik anlamda kattığı engin bilgiler için, hoşgörüsü, nezaketi ve her daim desteği için sonsuz teşekkür ederim.

Çalışkanlığı, üretkenliği ve kişiliğiyle model aldığım ve her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Şermin Genç'e çok teşekkür ederim.

Bilimsel bakış açımı geliştirmemde ve eğitimimde katkıları olan kıymetli bölüm hocalarım, Prof. Dr. Berna Binnur Akdede, Prof. Dr. Görsev Yener, Prof. Dr. Köksal Alptekin, Prof. Dr. Pembe Keskinoglu ve Prof. Dr. Pınar Akan'a çok teşekkür ederim.

Projemizin yürütülmesine verdiği destek ve katkıları için sevgili hocam Doç. Dr. Neşe Direk Tecirli'ye teşekkür ederim.

Doktora sürecimde birlikte çalışabilme ve araştırma yapabilme fırsatı bulduğum kıymetli hocam Prof. Dr. Emre Bora'ya çok teşekkür ederim.

Tez sürecimde olduğu kadar hayatımın her aşamasında verdiği destek için, bilgisini ve zamanını cömertçe paylaştığı için Dr. Öğrt. Üyesi Özge Akgül'e çok teşekkür ederim.

Projemizin klinik görüşmeler kısmına verdiği katkılar için sevgili Uzm. Dr. Burak Çelik'e, kan alımında verdiği destek, güler yüzü ve arkadaşlığı için sevgili Uzm. Hemşire Gülşen Mürsel'e, moleküler analizlerde verdikleri destek ve tüm emekleri için sevgili Ebru Bakır, Aykut Kuroğlu, Berfin Demirözer'e çok teşekkür ederim.,

Tez çalışmama yaptığı katkılar için, her sıkıştığımda rahatça arayıp konuşabildiğim/danışabildiğim sevgili arkadaşım Doç. Dr. Aslı Karakülah'a çok teşekkür ederim.

Her zaman desteğini hissettiğim, her durumda yanımda olduğunu bildiğim canım arkadaşım Uzm. Psikolog Cansu Aykaç'a çok teşekkür ederim.

Varlığı, her daim desteği ve sevgisiyle bana kendimi çok şanslı hissettiren yol arkadaşım, biricik eşim Dr. Yavuz Oktay'a; mutluluk ve enerji kaynağım, varlığından güç aldığım canım kızım Rüya'ya; sonsuz sevgisi ve fedakarlığını benden hiçbir zaman esirgemeyen canım annem Gülay Açıkgöz'e, çok teşekkür ederim.

Tez çalışmama katılmayı kabul eden tüm katılımcılara ayırdıkları vakit ve emekleri için çok teşekkür ederim.

Tez çalışmama finansal destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na sonsuz teşekkür ederim.

OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUKTA İNFLAMAZOM GENLERİNİN METİLASYON SEVİYELERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Doktora Tezi

Melike TETİK OKTAY

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sinirbilimler Anabilim Dalı

ÖZET

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), sosyal işlevleri önemli ölçüde bozan, istemsiz tekrarlayan düşünceler ve davranışlarla karakterize nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Kapsamlı araştırmalara rağmen, OKB'nin etiyolojisi obsesyon ve kompulsiyonların çeşitliliği nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Araştırmanın amacı, NLRP3 inflamazom genlerinin düzenleyici bölgelerindeki metilasyon seviyelerinin OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılmasıdır.

Çalışmaya, DSM-V'e göre OKB tanısı almış, 18-49 yaş arasındaki 50 hasta ve psikiyatrik bir hastalığı bulunmayan, 50 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara “SCID-V Yapılandırılmış Klinik Görüşme”, “Yale Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği” ve “Hamilton Depresyon Ölçeği” uygulanmıştır. Periferik kan örneklerinden mononükleer hücrelerden genomik DNA elde edilerek bisülfid ile muamele edilmiştir. NLRP3 inflamazomunu oluşturan proteinleri kodlayan NLRP3 ve PYCARD/ASC genleri ile bu inflamazomun aktivitesini düzenleyen NEK7 geninin düzenleyici bölgeleri PCR ile çoğaltılmış ve NGS dizileme ile her bir sitozinin metilasyon seviyesi belirlenmiştir.

Elde edilen sonuçlar, OKB hastalarında NEK7 ve PYCARD/ASC genlerinin düzenleyici bölgelerinde metilasyon değişikliklerini ortaya koymuştur. Özellikle, NEK7 gen promotorunun OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla farklı düzenlendiği saptanmıştır.

Bu çalışma, inflamasyon ile OKB arasındaki ilişki üzerine önemli görüşler sunmakta ve bu ilişkinin altında yatan potansiyel epigenetik mekanizmaları vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Obsesif kompulsif bozukluk, NLRP3, inflamazom, NEK7, Epigenetik, NGS, metilasyon

Tezin sayfa adedi: 179

Danışman: Prof. Dr. Tunç ALKIN

COMPARISON OF METHYLATION LEVELS OF INFLAMMASOME GENES IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER AND HEALTHY CONTROLS

Doctoral Thesis

Melike TETİK OKTAY

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUTE

DEPARTMENT OF NEUROSCIENCE

ABSTRACT

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a neuropsychiatric disorder characterized by involuntary repetitive thoughts and behaviors that significantly impair social functioning. Despite extensive research, the etiology of OCD remains limited due to the diversity of obsessions and compulsions. The aim of the study is to compare the methylation levels in the regulatory regions of NLRP3 inflammasome genes between OCD patients and healthy controls.

The study included 50 patients aged 18-49 diagnosed with OCD according to DSM-V, and 50 healthy controls without any psychiatric disorders. All participants were administered the "SCID-V Structured Clinical Interview," "Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale," and "Hamilton Depression Scale." Genomic DNA was obtained from peripheral blood mononuclear cells and treated with bisulfite. The regulatory regions of the NLRP3 and PYCARD/ASC genes, which code for the proteins forming the NLRP3 inflammasome, and the NEK7 gene, which regulates the activity of this inflammasome, were amplified by PCR, and the methylation levels of each cytosine were determined by NGS sequencing.

The obtained results revealed methylation changes in the regulatory regions of the NEK7 and PYCARD/ASC genes in OCD patients. Particularly, the NEK7 gene promoter was found to be differently regulated in OCD patients compared to healthy controls.

This study provides significant insights into the relationship between inflammation and OCD, highlighting the potential epigenetic mechanisms underlying this relationship.

Keywords: Obsessive-Compulsive Disorder, NLRP3, inflammasome, NEK7, epigenetics, NGS, methylation

Page Number: 179

Advisor: Prof. Dr. Tunç ALKIN



1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

OKB'nin patogenezi ve oluşum mekanizmalarını anlamak için birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen, etiyojisi hakkında bilgilerimiz halen sınırlıdır.

OKB'nin etiyojisiine dair bilgilerimiz sınırlı olsa da biyolojik temellerine dair güçlü kanıtlar vardır. Bu kanıtları şu başlıklarda toplayabiliriz:

1. Nörogörüntüleme çalışmaları: Son yıllarda nörogörüntüleme çalışmaları OKB'nin patofizyolojisinde kortiko-striato-talamo-kortikal döngülerin rol oynadığını göstermiştir (1).
2. Komorbidite: OKB'nin diğer nörolojik hastalıklarla da birlikte görülebilmektedir. Parkinson, epilepsi, tik bozuklukları gibi nörolojik bozuklukların başlangıcından önce, başlangıcı sonrası ya da gidişatında OKB gerek bir bozukluk olarak gerekse belirti kümeleriyle kendini gösterebilmekte ve nörolojik hastalığın gidişini olumsuz etkilemektedir.
3. Genetik çalışmalar: Erken dönem ikiz ve aile çalışmaları, genetik bağlantı çalışmaları, fonksiyonel aday gen çalışmaları ve son yıllarda sık görülen genetik varyasyonları araştıran Genom Boyu Asosiasyon Çalışmaları (GWAS) ile genom dizileme çalışmaları OKB etiyojisiinde genetik faktörlerin rollerinin önemine işaret etmektedir (2, 3).

Genetik çalışma sonuçları, OKB'nin orta/yüksek derecede kalıtsal olduğunu ve genetik faktörlerin açıkladığı fenotipik varyansın (heritabilitesinin) yaklaşık %40 olduğunu, bu rakamın çocukluk çağında başlayan OKB için daha da yüksek olduğunu göstermiştir (4,5). Ancak diğer psikiyatrik hastalıklardan farklı olarak, OKB ve ilişkili fenotiplerle yapılan GWAS sonuçsuz kalmış ve hiçbir lokus genom seviyesinde anlamlılığa ulaşmamıştır. Görece yüksek heritabiliteye rağmen DNA dizi varyantları ile OKB ilişkisinin gözlemlenememesin nedeni, genetik ve klinik heterojenite olabilir. Özellikle semptomatik heterojenitesi olan kompleks genetik hastalıklarda

GWAS’da istatistiksel güce ulaşmak için gerekli örneklem büyüklükleri çok yüksek olması gerekmektedir. Ancak bugüne dek yapılan OKB GWAS çalışmalarında örneklem büyüklükleri diğer psikiyatrik hastalıklara göre daha düşüktür.

OKB’nin genetik etiolojisindeki tek mekanizma genetik varyantların (fonksiyonel ya da fonksiyonel olmayan) yarattığı etkiler değildir. Epigenetik faktörler de OKB gibi kompleks genetik hastalıkların etiolojisinde önemli rol oynayabilir. Epigenetik, kısaca DNA dizisi ile açıklanamayan ancak kalıtılan ve genetik bilginin nasıl kullanılacağını etkileyen biyolojik mekanizmaların tümüne verilen ortak bir isimdir. Epigenetik, model olarak gen-çevre etkileşimine dair önemli bilgiler sağlar. Çevresel faktörler DNA dizisini değiştirmese bile, DNA ve sarılı olduğu histon proteinlerinin üzerindeki kimyasal değişiklikler aracılığı ile gen ifadesini kalıcı olarak etkileyebilir. Bu kimyasal değişimler içinde en iyi bilinenlerinden biri DNA’daki sitozin bazlarının metilasyonudur. DNA-metiltransferaz adlı enzimler genellikle sitozin-guanin çifti (CpG) olarak bulunan sitozinlere (C) metil grubu eklerken, DNA-demetilaz adı verilen enzimler ise bu metil gruplarının uzaklaştırılmasında görev alırlar. CpG dinükleotidleri insan DNA’sında genellikle genlerin promotor bölgelerinde arka arkaya gelen tekrarlar halinde (CpG adacıkları) bulunur ve metilasyon seviyeleri, ilgili genin ifade seviyesi ile ters orantılıdır. Bu nedenle, gen ifadesinin kalıcı değişimlerinin altında yatan nedenlerden biri, ilgili genin düzenleyici bölgelerindeki CpG’lerin metilasyon seviyelerinin değişmesi olabilir.

Bu tezin araştırma sorusu, daha önceki çalışmamızın (6) bulgularına dayanmaktadır. Bu ilk çalışmada, OKB hastalarında NLRP3 inflamazom yolak bileşenlerinin bazılarının artmış ifadelerini gözlemledik. Periferik kan mononükleer hücrelerinde gerçekleştirilen kantitatif gerçek-zamanlı PCR (qPCR) ve Western blotlama analizleri, Kaspaz-1 mRNA ve protein düzeyleri ile NEK7 mRNA seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla OKB hastalarında yükseldiğini göstermişti.

OKB’li hastalarda artmış NEK7 ve Kaspaz-1 gen ifadesinin altında yatan nedenlerden biri de bu iki genin düzenleyici bölgelerindeki, özellikle promotor bölgelerindeki, CpG metilasyon seviyelerinin kontrollere kıyasla azalmış olması olabilir. Azalmış metilasyon seviyeleri, NEK7 ve Kaspaz-1 ifade seviyelerinde artışa neden olmuş olabilir. Bu araştırma sorusunu en iyi şekilde araştırabilmek için en güncel DNA analiz teknolojileri kullanılmıştır. Yeni nesil DNA dizileme

yöntemleri sayesinde, metilasyon array dizaynına dahil olmayan CpG'ler ve non-CpG sitozinlerin metilasyon analizi mümkün olmuştur. Bu ileri düzey teknolojik yaklaşımlar, OKB'nin inflamasyon ve epigenetik düzenlemeler ile ilişkisinin daha derinlemesine anlaşılmasına olanak sağlamıştır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı, obsesif kompulsif bozukluğa (OKB) sahip hastaların kan örneklerinde, NLRP3 inflamazom genlerinin düzenleyici bölgelerinin (promotor, enhansır), olası metilasyon değişimleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırmalı olarak incelenerek OKB klinik özellikleri ile ilişkili olabilecek metilasyon değişimlerinin saptanmasıdır.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Bu tez çalışmasında, daha önce gözlemlediğimiz bu ifade artışlarının altında epigenetik mekanizmaların yatıyor olabileceği hipotezi kurulmuştur. Hipoteze dayanan bir diğer soru ise, böyle bir düzenleme olması halinde, hangi düzenleyici bölgelerin hangi dizilerinin spesifik olarak rol aldığını ortaya koyarak daha mekanistik bir içgörü sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), kişinin gerçekleştirmeye zorlandığını hissettiği müdahaleci ve rahatsız edici düşünceler/imgeler (obsesyonlar) ve tekrarlayan davranışlar/zihinsel eylemler (kompülsiyonlar) ile karakterize, işlevsellik kaybına neden olan nöropsikiyatrik bir hastalıktır.

OKB obsesyon ve/veya kompülsiyonlardan oluşur. Genel olarak sekiz obsesyon (saldırganlık, kontaminasyon, cinsel, istifçilik, simetri, dini, somatik ve diğer) ve yedi kompülsiyon kategorisinden (Yıkama, kontrol etme, sayma, sıralama/düzenleme, istifleme, tekrarlama ve diğer), (7) söz edilse de OKB geniş bir semptom yelpazesine sahiptir.

Semptomların kesin faktör yapısına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır. Bloch ve arkadaşlarının (2008) gerçekleştirdiği metaanaliz çalışmasında dört faktörlü semptom yapısı ortaya konmuştur. Bunlar: 1) Simetri: simetri takıntıları ve tekrarlama, sıralama ve sayma kompülsiyonları; 2) Yasak düşünceler: saldırganlık, cinsel, dini ve somatik obsesyonlar ve kontrol kompülsiyonları, 3) Temizlik: temizlik ve kirlenme ve 4) İstifleme: istifleme obsesyonları ve kompülsiyonlarıdır (8).

OKB alt tipleri, semptom özellikleri açısından, erken ve geç başlangıç açısından, komorbidite durumu açısından da farklı alt tiplerde değerlendirilebilir (9).

Yine yeni bir görüşe göre de hastaların yaklaşık %30'unu etkileyen biriktirme kompülsiyonlarının etiyolojik olarak OKB'nin diğer alt tiplerinden farklı olabileceği bildirilmiş ve biriktirme bozukluğu, Ruh Sağlığı Bozukluklarının Tanısal ve Sayımsal El Kitabının (DSM-5) son baskısında OKB ve ilişkili bozukluklar kategorisinde ayrı bir durum olarak sınıflandırılmıştır (10, 11, 12).

OKB'nin genel tanı kriterleri (obsesyonlar ve kompülsiyonlar açısından) yıllardır büyük ölçüde aynı kalmış olsa da DSM-5'te OKB artık bir anksiyete bozukluğu olarak değil, "obsesif kompulsif ve ilişkili bir bozukluk" olarak sınıflandırılmaktadır. (OKİB). Bu kategori, biriktirme bozukluğunun yanı sıra vücut dismorfik bozukluğu, trikotillomani (saç yolma bozukluğu) ve deri yolma bozukluğunu gibi alt başlıkları da içerir (13).

OKB tanısı klinik değerlendirmeye dayanır ve DSM-V-TR tanı ölçütleri şunlardır:

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) Obsesyon ve kompulsiyonlar bireyin sosyal hayatını olumsuz yönde etkiler, zaman kaybına ve bireyde sıkıntı oluşmasına neden olur.

C) Bu bozukluk tedavide kullanılan bir ilacın ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

D) Eksen 1 bozukluklarından başka bir hastalıkla birliktelik var ise obsesyon ve kompulsiyonların yapısı ve içeriği değişebilir (trikotillomanisi olan bir hastanın sürekli saç çekme ile ilgilenmesi, vb.).

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.

Tik bozukluğu bireyde ya geçmişte ya da şimdiki zamanda mevcut olabilmektedir.

2.2.Epidemiyoloji

OKB yaklaşık 45 yıl öncesine kadar, etiketlenme/yaftalanma kaygısı nedeniyle hastane başvurusu yapamama, bilimsel çalışma eksikliği gibi sebeplerden ötürü, oldukça seyrek görülen bir hastalık olarak düşünülmekteydi. İlerleyen yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda OKB'nin genel popülasyonda yaşam boyu yaygınlığının yaklaşık %2,5 (%1,9- %3,3) olduğu bildirilmiştir (14, 15, 16, 17).

OKB'nin diğer psikiyatrik hastalıklarla komorbidite oranı da oldukça yüksektir; yaşam boyu eşlik eden ikincil psikiyatrik hastalık oranları %50-60'a kadar çıkmaktadır (18).

2017 yılında, birincil OKB tanılı 3711 yetişkin hastalardan elde edilen komorbidite verileri şöyledir: Majör depresif bozukluk %28,4, obsesif kompulsif kişilik bozukluğu %24,5, yaygın anksiyete bozukluğu %19,3, özgül fobi %19,2, sosyal fobi %18,5. Aynı çalışmada %50,5 oranıyla majör depresif bozukluk, OKB ile birlikteliği yaşam boyu en sık görülen tanı olarak bildirilmiştir (19).

2.3.Obsesif Kompulsif Bozukluğun Etiyolojisi

OKB'nin var olan heterojenite nedeniyle etiyolojisi halen tam olarak anlaşılamamakla birlikte çeşitli hastalık modelleri öne sürülmüştür.

2.3.1.Bilişsel Davranışçı Model

OKB'nin bilişsel davranışçı modelinde farklı kuramlar önerilmiştir. Genel olarak hatalı değerlendirmeler ve temel inanç alanları ve yanlış yorumlamalardan söz edilir. OKB'de var olan temel inanç alanları: tehdidin fazla algılanması, aşırı değer verilmiş düşünceler, düşüncelerin kontrol edilmesi, belirsizliğe tahammülsüzlük, abartılmış sorumluluk algısı, mükemmeliyetçilik olarak özetlenebilir. OKB'li kişiler istenmeyen bir olayın şiddetinin ve/veya olasılığının abartılı tahminini yapar: Olumsuz bir olay hakkında düşünmek, o olayın gerçekleşme olasılığını artırır, olumsuz olayların kendi sorumlulukları olduğunu düşünür, "kötü" düşüncelere sahip olmanın o eylemi yapmakla eşdeğer olduğunu varsayar ve kendilerini günahkâr, hatalı tehlikeli olarak yorumlarlar (20, 21, 22).

2.3.2.Nörokimyasal Değişiklikler

OKB’de nörokimyasal değişiklikler üzerine yıllardır pek çok araştırma yapılmıştır. Serotonerjik sistemin OKB üzerine etkisi ilk olarak Serotonin (5-HT) geri alım inhibitörlerinin OKB semptomları üzerinde terapötik etki göstermesi ile öne sürülmüştür (23, 24, 25, 26, 27). Maia ve Cano-Colino’nun 2015 yılında yapmış olduğu çalışmada SRI’ların, orbitofrontal striatal fonksiyonu modüle ederek OKB semptomatolojisini iyileştirebildiği bildirilmiştir (28). Ayrıca SRI’ların OKB’deki yapısal anormallikler üzerindeki etkisi de birçok farklı araştırmacının gerçekleştirdiği çalışmalar tarafından bildirilmiştir. (29, 30, 31).

Aynı şekilde dopamin aktivitesini modüle eden antipsikotik ilaçların OKB semptomları üzerinde iyileştirici etki göstermesi (SRI’larla birleştirildiğinde) OKB patofizyolojisinde dopaminin rol oynadığını düşündürmektedir (18, 32). Görüntüleme çalışmalarında OKB’de bazal ganglionlarda dopamin konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (18, 33).

OKB’de yer alan bir diğer nörotransmitter de glutamattır (34). Görüntüleme çalışmalarında, OKB hastalarının sağlıklı bireylere göre kaudattaki glutamat konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (35). OKB’de glutamat disfonksiyonu fikri doğrultusunda, bazı araştırmalar (ilaç kullanmayan) OKB hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) glutamat konsantrasyonlarının arttığını ortaya çıkarmıştır (36).

2.3.3. Nöroanatomi, Beyin Görüntüleme Çalışmaları

OKB’de yapılmış olan beyin görüntüleme çalışma sonuçları oldukça tutarlıdır ve bulgular kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) devreleri vurgulamaktadır (37, 38, 39, 40). Kortiko-striatal-talamo-kortikal (KSTK) devreler, frontal korteksin farklı kısımlarını bazal ganglionlar ve talamusa bağlar (41). OKB’de bu devrelerdeki dinlenme durumu fonksiyonel MR bağlantı değişikliklerini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Harrison ve arkadaşları (2009), fonksiyonel MR bağlantıda frontal-striatal devrelerdeki değişiklikleri tanımlayan ilk kişilerdir (42). OKB hastalarında ventral striatal alanlar ile orbitofrontal korteks ve çevredeki ventromedial alanlar arasındaki fonksiyonel bağlantı artmış, ancak dorsal kaudat alanlar ile lateral prefrontal korteks ve dorsal putamen alanlar ile tamamlayıcı motor alan arasındaki fonksiyonel bağlantı

azalmıştır. (43). Bir başka çalışmada OKB hastalarının putamen ve bazal gangliyon devrelerinde fonksiyonel bağlantının arttığı bildirilmiştir (44).

2.3.4. İmmun Sistemin OKB Etiyopatogeneziindeki Rolü: Sitokinler, İnflamasyon, İnflamazomlar, NLRP3 İnflamazomu

Bağışıklık sistemi İnvazif organizmalara karşı vücudun savunmasını sağlar. Bağışıklık sisteminin bileşenleri, doğuştan gelen (innate) ve kazanılmış (adaptive) olarak iki ana kategoriye ayrılır. Doğal bağışıklık sistemi, doğuştan sahip olunan özellikler taşıyan ve birçok mikroorganizmaya karşı vücudun oluşturduğu ilk savunma hattıdır. Doğal bağışıklık sisteminin temel bileşenleri arasında makrofaj ve nötrofil hücreleri yer alır. Bu hücreler, yüzeylerinde patojenlere özgü moleküler yapıları tanıyan reseptör proteinleri taşır. Bu sayede bakteriler gibi patojenleri tespit edip fagositoz yoluyla yok ederler. Dendritik hücreler gibi özelleşmiş hücreler ise zor tanınan patojenleri makropinositoz ile içlerine alır.

Bu hücreler, sindirdikleri patojenlerden elde ettikleri molekülleri, diğer hücrelerin tanınması için özel yüzey proteinleri aracılığıyla sunarlar. Bu moleküllere "antijen", bu işlevi yerine getiren hücrelere ise "antijen sunan hücre" denir. Doğal bağışıklık sistemi hızlı ve çeşitli patojenlere karşı etkili bir savunma sağlar.

Ayrıca, doğal bağışıklık sistemi hücrelerinin sunduğu antijenleri tanıyan lenfositlerin aktivasyonu, edimsel bağışıklık sistemini harekete geçirir. Edimsel bağışıklık sistemi hücreleri, belirli bir antijene özgü olup, son derece spesifik yanıtlar üretir. Kemik iliği veya timüste gerçekleşen "klonal seçim" süreci, yalnızca yabancı antijenleri tanıyabilen B ve T lenfositlerinin üretilmesini sağlar.

Antijeni tanıyan T ve B lenfositleri, uygun uyarılarla aktifleşerek çoğalır ve özelleşmiş yanıtlar oluştururlar: B lenfositlerinden antikör aracılı, T lenfositlerinden hücre aracılı immün yanıtlar. B lenfositlerinden türeyen "hafıza hücreleri", aynı antijenle tekrar karşılaşıldığında daha hızlı ve etkili bir immün yanıt oluşturulmasını sağlar (45).

Bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki iletişim, sitokinler ve onların alt grubu olan kemokinler adı verilen iki tür hücre dışı protein tarafından sağlanır. Sitokinler, immün hücreler arasındaki iletişimi yönetir ve özellikle inflamatuvar durumlarda kritik roller üstlenir. Sitokinler, biyolojik etkilerine

göre üç ana gruba ayrılır: doğal immünite sitokinleri, edimsel immünite sitokinleri ve hematopoez tetikleyici sitokinler.

IL-2 ve IL-6 gibi bazı sitokinlerin, merkezi sinir sistemi ile bağışıklık sistemi arasında köprü görevi gördüğü ve diğer sitokinlerin salınımını etkilediği bilinmektedir. Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) dahil olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozukluklarda Th1/Th2 sitokin dengesinin bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (46). Ancak, farklı bozukluklarda gözlenen değişiklikler tutarlı değildir ve çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu tutarsızlıklar, immün sistem değişikliklerinin karmaşık doğasından kaynaklanıyor olabilir.

TNF-alfa ile ilgili bulgular nispeten daha tutarlı olsa da kesin bir sonuca varılamamıştır. Örneğin, OKB hastalarında semptomları tetikleyen uyaranların serum sitokin düzeylerine etkisini inceleyen bir çalışmada, özellikle TNF-alfa ve kısmen IL-6 seviyelerinde düşüş gözlenmiştir (47). Bu bulguyu destekleyen çalışmalar olmasına rağmen, bazı araştırmalar anksiyete veya depresyon komorbiditesi olan OKB hastalarında TNF-alfa düzeylerinde düşüş olduğunu bildirmiştir (18, 48).

IL-6 için elde edilen sonuçlar da benzer şekilde çelişkilidir. Bu tutarsızlıkların, komorbid tanılar, psikotrop ilaç kullanımı ve hastalığın heterojen yapısından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bağışıklık sisteminin temel bileşenlerinden ikisi, "T-helper" (Th, yardımcı T hücreleri) hücreleri ve bunların salgıladığı sitokinlerdir. İnflamasyonun düzenlenmesinde farklı roller oynayan iki tip yardımcı T-hücre bulunur: Th1 ve Th2.

Th1 hücreleri, parazit ve bakteri enfeksiyonlarına karşı fagositoz temelli ve inflamatuvar "hücre-aracılı yanıtı" tetikler. Bu süreçte IFN-gamma, IL-2, TNF-alfa/beta gibi sitokinleri salgırlar. Th2 hücreleri ise hücre-dışı enfeksiyonlara karşı antikor aracılı (humoral) immün yanıtı uyarır ve anti-inflamatuvar etki gösterir. Th2 hücreleri tarafından salgılanan başlıca sitokinler IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13'tür.

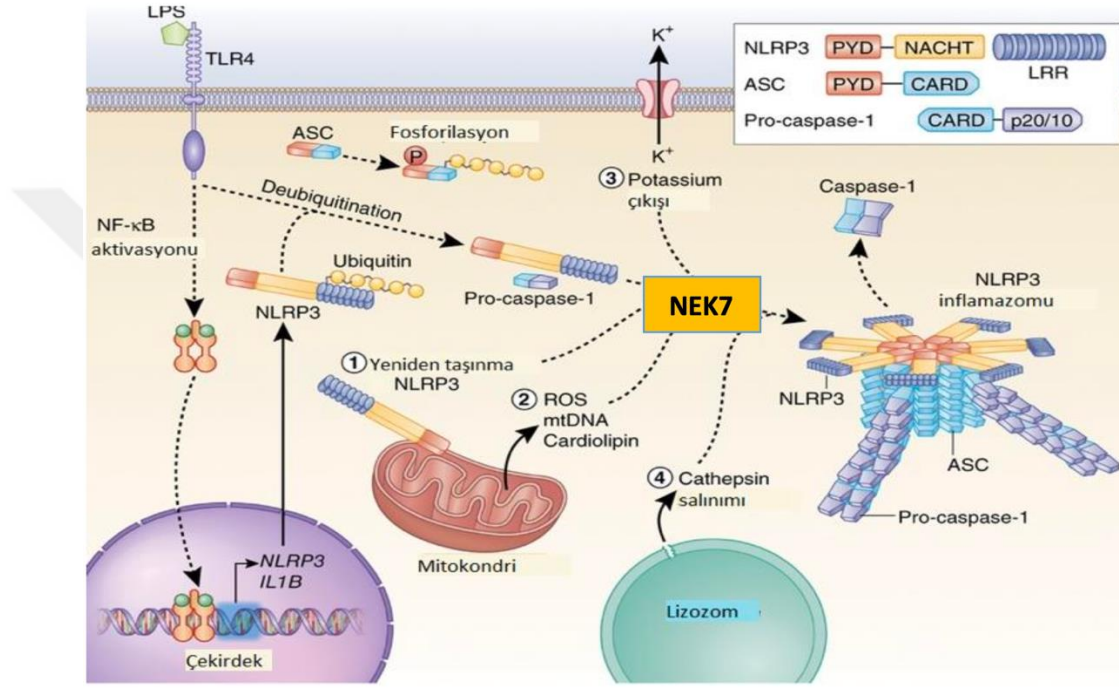
Th1/Th2 dengesinin bozulması, otoimmün hastalıklardan (Th1>Th2) atopik bozukluklara (Th2>Th1) kadar çeşitli hastalıklara yol açabilir.

İnflamazomlar

Son yıllarda, bağışıklık sisteminin hassas denetim mekanizmalarına dair bilginiz önemli ölçüde artmıştır. Bu alandaki en önemli keşiflerden biri, 2000'li yılların başında Jurg Tschopp tarafından tanımlanan 'inflamazom' yapılarıdır (49). Araştırmalar, inflamazomların stres sinyallerini algılayarak inflamatuvar yanıtı tetikleyen "hücre içi anahtar moleküler yapılar"

olduğunu ortaya koymuştur. Bu keşif inflamasyonun mekanizmalarına dair bir içgörü kazandırmıştır (50).

İnflamazomlar, farklı işlevlere sahip proteinlerin bir araya gelmesiyle oluşur ve üç komponentten oluşur: sensör, adaptör ve efektör (pro-Kaspaz) (Şekil-1).



Şekil 1. NLRP3 inflamazomu ve aktivasyonu (Guo ve arkadaşları, 2015'den uyarlanmıştır, 51).

İnflamazomların sensör bileşeni, genellikle Nod-benzeri reseptörler olarak bilinen proteinlerden oluşur. Bu proteinler, nükleotid-bağlayıcı oligomerizasyon domaini (NOD) ve lösence-zengin tekrar (LRR) içeren reseptör (NLR) proteinleridir. AIM2 ve Pyrin proteinleri de inflamazomlarda sensör görevi üstlenirler. İnsan genomunda 22 farklı NLR geni bulunur. NLR proteinleri, amino uçlarındaki protein domainlerine göre sınıflandırılır:

- NLRA: Asidik transaktivasyon domaini içerenler
- NLRB: Bakuloviral inhibituar tekrar domaini içerenler
- NLRC: CARD (Kaspaz aktivasyon ve bağlanma) domaini içerenler
- NLRP: Pyrin domaini içerenler

İnflamazom oluşumunda en iyi bilinen NLR proteinleri NLRP1, NLRP3, NLRC4 olmakla birlikte, NLRP6, NLRP7 ve NLRP12 de bu süreçte rol oynar. Farklı NLR proteinleri çeşitli sinyalleri algılar, ancak bu uyarılar hakkındaki bilgiler sınırlıdır. 'Patojen-ilişkili moleküler motif' (PAMP) ve 'hasar-ilişkili moleküler motifler' (DAMP), kendilerine özgü NLR sensör proteinlerini etkinleştirir. Bu etkinleşme sonucunda:

- NLR oligomerleri oluşur.
- ASC/PYCARD (apoptoz-ilişkili benek-benzeri CARD domaini içeren protein) adaptör proteinleri bağlanarak 'benek' (speck) yapılarını oluşturur.
- Bu oligomerik yapı pro-kaspaz-1'i bağlar.
- Pro-kaspaz-1'in kendi kendini kesmesi tetiklenir.
- Aktif kaspaz-1 molekülü oluşur.

Bu süreç, inflamazomların aktivasyonunu ve inflamatuvar yanıtın başlamasını sağlar (Şekil-1).

NLRP3 inflamazomu, diğer inflamazomlar arasında en çok araştırılan ve otoinflamatuvar hastalıklarla en sık ilişkilendirilen yapıdır. Bu inflamazomun hem transkripsiyon hem de post-translasyon seviyesinde kontrol edildiği bilinmektedir (52).

NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu iki aşamada gerçekleşir:

1. İlk sinyal: NLRP3 ve pro-IL-1beta'nın transkripsiyonunu tetikler.
2. İkinci sinyal: NLRP3 proteinini aktifleştirir ve oligomerizasyonunu sağlar.

NLRP3 inflamazomu, diğer inflamazomlardan farklı olarak, çok çeşitli uyarıcılara (örn. LPS, hücre-dışı ATP, çevresel inorganik kristaller, toksinler, adjuvanlar, ürik asit kristalleri) yanıt verebilir (53). Aktifleşen NLRP3 inflamazomu:

1. Pro-Kaspaz-1'i aktif Kaspaz-1'e dönüştürür.
2. Kaspaz-1, IL-1beta, IL-18, IL-33 gibi sitokinleri aktif formlarına dönüştürür.
3. Bu sitokinler hücreden salınır.

Stres de benzer süreçleri tetikleyebilir. Örneğin, akut psikolojik stresin hipokampusta hücre dışı ATP seviyesini artırarak NLRP3 inflamazomunu aktivelediği gösterilmiştir (54).

İlk kez 2000 yılında tanımlanan NEK7 (NIMA-ilişkili kinaz 7) proteininin benzer olduğu NIMA proteini gibi mitoz bölünmede rol oynadığı ve mikrotübüller ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55). Bu rolünün dışında stres yanıtında da NEK7'nin etkili olabileceğine dair ilk ipuçları ise ilk olarak Minoguchi ve arkadaşları tarafından (2003) sağlanmış olmasına rağmen (56), NLRP3 inflamazom aktivasyonunda oynadığı kritik roller ilk kez 2016'da yakın aralıklarla yayımlanan araştırmalarda gösterilmiştir (57, 58, 59):

- NEK7 yokluğunda, potasyum çıkışıyla tetiklenen NLRP3 inflamazom aktivasyonu gerçekleşmez.
- NEK7, özgül olarak NLRP3 inflamazomunu etkiler, diğer inflamazomları etkilemez.
- Çeşitli NLRP3 uyarılarının ortak mekanizması, K⁺ çıkışını tetikleyerek NEK7-NLRP3 etkileşimine yol açmalarıdır.
- Mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin (ROS) artması, NEK7'nin NLRP3'e bağlanmasını ve NLRP3-ASC oligomerleşmesini tetikler.
- NEK7, NLRP3 inflamazom aktivasyonunu hücre döngüsüne bağlı olarak kontrol eder (57), ancak bu kontrol NEK7'nin mitozdaki rolü için kritik öneme sahip olan kinaz aktivitesinden bağımsızdır (59).

Bu bulgular, NEK7'yi inflamasyon aracılı hastalıkların tedavisinde potansiyel bir hedef haline getirmiştir.

2.3.5. Genetik ve Epigenetik Faktörler

OKB, hastalığın gelişme riskinin genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimiyle belirlendiği çok faktörlü bir bozukluk olarak kabul edilir. Genetik açıdan bakıldığında, ikiz çalışmalarına dayanarak OKB'nin kalıtsallığının %47-61 olduğu tahmin edilmektedir; aile çalışmaları ise, OKB riskinin hastaların birinci derece akrabalarında sağlıklı kontrollere kıyasla dört ila on kat arttığını göstermiştir (60,61). Bağlantı (linkaj) çalışmaları, 3q, 9p, 10p, 15q, 4q ve 19q kromozom kollarındaki bazı lokusları OKB için risk bölgeleri olarak

tanımlamıştır. Genetik ilişkilendirme çalışmaları ise *SLC11A1*, *DLGAP1*, *BTBD3*, *SLC64A*, *5HT2A*, *DRD4* gibi genlerin OKB'ye yatkınlık açısından önemli genler olabileceğine dair ipuçları sunmuştur (2, 62). Ancak, tek gen çalışmalarında sıklıkla görülen tekrarlanabilirlik sorunları nedeni ile son 15 yılda genom boyu ilişki çalışmalarına (GWAS) ağırlık verilmiştir. Diğer nöropsikiyatrik bozukluklarda yüzlerce ilişkili genomik lokus bu yöntemle belirlenirken, OKB için kabul edilen yüksek kalıtılabilirlik oranına (heritabilite) rağmen, bugüne kadar OKB ile yapılan GWAS'larda, genom çapında anlamlılığa ulaşan genomik lokus sayısı son derece sınırlıdır. İlk olarak 2013 yılında, anne-baba-çocuk çalışma deseni ile *BTBD3* geni yakınlarındaki rs6131295 numaralı SNP saptanmış ancak vaka-kontrol karşılaştırmasında bu ilişkinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı bildirilmiştir (63). 2015'te yayımlanan ve 1406 OKB hastası ile 5061 sağlıklı gönüllüde yapılan "OCD Collaborative Genetics Association Study" (OC GAS) sonuçları ise istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir lokus bulamasa da glutamaterjik sinapsların olgunlaşmasında rol oynayan *PTPRD* geni yakınlarında anlamlılık sınırına yakın bir lokus saptanmıştır (64). Ayrıca, önceki GWAS sonuçları ile bir arada değerlendirildiğinde, yine genom çapında anlamlılığa ulaşmayan ancak ipucu olabilecek bazı asosiasyonlar tespit edilmiştir: *NEUROD6*, *SV2A*, *GRIA4*, *SLC1A2* ve *PTPRD* gen seti olarak, *IQCK*, *C16orf88* ve *OFCC1* tek gen olarak öne çıkmıştır. Noh ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen klasik bir GWAS çalışmasından farklı olarak OKB ile ilişkili olabileceği düşünülen yaklaşık 600 genin düzenleyici ve evrimsel olarak korunmuş bölgelerinin 592 hasta ve 560 sağlıklı kontrolde hedefli yeni nesil DNA dizileme (YND) ile analizi gerçekleştirilmiştir (65). Bu çalışmada iki gen OKB ile anlamlı ilişki göstermiştir: Sinaptik hücre-adhezyon moleküle neurexin1a proteinini kodlayan *NRXN1* geni ile serotonin 2A reseptör proteinini kodlayan 5-HT2A geni. Ayrıca, hayvan modellerinde kompulsif davranışla ilişkilendirilmiş 5 gende nadir genetik varyantların saptanmış olması bir diğer önemli bulgu olmuştur (65). 2018'de yayımlanan ve International Obsessive-Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) ve OC GAS konsorsiyumları ortaklığında gerçekleştirilen GWAS meta-analizi sonuçları da istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir genomik lokusa işaret etmemiştir, ancak *GRID2* ve *DLGAP1* gibi glutamaterjik sistem genlerinin anlamlılığa yakın sinyallere sahip olması, bu sisteme dair önceki çalışmaları doğrular niteliktedir (66). Bu meta-analizde benzer anlamlılık seviyesinde belirlenen diğer genler arasında *CASC8/CASC11*, *KIT*, *ASB13*, *RSPO4*, *PTPRD*, *GRIK2*, *FAIM2* ve *CDH20* genleri bulunmaktadır. Burton ve arkadaşları tarafından pediatrik bir kohortta yapılan GWAS çalışmasında *PTPRD* intronik

bölgesinde yerleşimli bir SNP (rs7856850) obsesif kompulsif özelliklerle istatistiksel anlamlı ilişki göstermiştir (67). 2024'te yayımlanan ve genel popülasyonda obsesif kompulsif semptomlara sahip bireylerde yapılan bir GWAS meta-analizinde 7 farklı büyük kohorta ait veriler analiz edilmiş ancak, genom çapında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir genomik lokus saptanamamış, sadece daha önce PGC-OCD tarafından geliştirilen OKB poligenik risk skoru ve glukoneogenezle ilişkili bir gen setinin OKB ile anlamlı ilişkisi bildirilmiştir (68). Tüm bu sonuçlar, OKB etiyojisindeki heterojenite ya da küçük etkili genetik varyantları tanımlama konusundaki istatistiksel gücün yetersizliği ile açıklanabilir. Alternatif bir açıklama ise, bu eksik kalıtılabilirlik (İng. *missing heritability*), OKB'nin etiyojisine katkıda bulunan gen-çevre etkileşimlerinden kaynaklanmasıdır.

Retrospektif ve uzunlamasına çalışmalar, çocukluk travması ve diğer çevresel risk faktörlerinin genetikle birlikte OKB'ye yatkınlık oluşturabileceğini göstermiştir. Çevresel faktörlerin OKB patofizyolojisinde rol oynadığı genel olarak kabul edilse de bu konudaki kanıtlar kesin değildir ve spesifik mekanizmalar büyük ölçüde belirsizdir.

Çevresel faktörlerin etkilerini epigenetik modifikasyonlar yoluyla gösterdiği bilinmektedir. İnsanlarda en çok çalışılan epigenetik modifikasyon, DNA metilasyonudur (DNAm). Gelişmiş DNA dizilim teknolojileri, birçok birey için DNAm'nun genom çapında değerlendirilmesine olanak tanımıştır. Epigenom çapında ilişkilendirme çalışmaları (EWAS), depresyon, anoreksiya nervroza, Alzheimer hastalığı ve şizofreni gibi birçok psikiyatrik bozukluk hakkında yeni bilgiler sağlamıştır.

Epigenetik modifikasyonların dinamik ve değiştirilebilir doğası nedeniyle, çevresel etkilerle yaşam boyu kazanılabilir veya kaybedilebilirler. Bu nedenle, epigenetik modifikasyonlar, OKB'nin moleküler temellerine daha fazla ışık tutarak gen-çevre etkileşimleri için biyobelirteçler olarak hizmet edebilir.

Bugüne kadar OKB ile yapılan epigenetik çalışmaları, i) tek gen, ii) genom boyu, olarak iki grupta özetlenebilir. Tek gen çalışmalarında özellikle Oksitosin Reseptör (OXTR) genine odaklanılmıştır. OXTR (Oksitosin reseptörü) genine odaklanan çalışmalar, bu genin metilasyon

düzeylerindeki değişikliklerin OKB semptomlarıyla ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bey ve arkadaşlarının (2021) yaptıkları bir çalışmada, OXTR geninin üçüncü ekzonunda yerleşimli cg04523291 numaralı CpG'de artmış metilasyon gözlemlenmiş ve aynı CpG'de artmış metilasyonun OKB hastalarının bilişsel davranışçı terapiye yanıtlarıyla negatif yönde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (69). OXTR metilasyonundaki artış, oksitosin sinyalizasyonunu azaltarak sosyal ve duygusal işlevlerde bozulmalara yol açabilir (70).

OXTR dışında yapılan çalışmalarda yine bazı önemli nörobiyolojik fonksiyonlarla ilişkili genlere odaklanılmıştır. Örneğin, serotonin transporter geni (SLC6A4) ve BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) genlerindeki metilasyon değişiklikleri, OKB hastalarında incelenmiştir. Serotonin taşıyıcı proteini kodlatan SLC6A4 genindeki artmış metilasyonun, serotonin taşınmasını etkileyerek OKB riskini artırabileceği bulunmuştur (71). BDNF genindeki metilasyon değişiklikleri ise, nöroplastisite ve stres yanıtı ile ilişkili olup, OKB'nin gelişiminde önemli bir rol oynayabilir (72).

Tek gen çalışmalarından farklı olarak, genom boyu epigenetik çalışmalar ancak yeni nesil DNA analiz teknolojilerinin ortaya çıkması ve yeterince uygun maliyetlerle yapılabilir olmaları sonrası gerçekleştirilebilmiştir ve bugüne kadar OKB ile yapılan bu gibi çalışmaların sayısı son derece sınırlıdır. Han Çinlileri ile yapılan bir çalışmada, 65 vaka ve 96 kontrolün kanında 8417 farklı metilasyon bölgesi (DMP) belirlenmiştir (62). Ancak, genom boyu anlamlılık seviyesinde hit saptanamamış, $p < 0,05$ seviyesinde anlamlılığa ulaşan CpG'lerin hücre iskeleti ve hücre adhezyon molekülleri gibi yollarda zenginleşmiş genlere yerleşimli olduğu öne sürülmüştür. Goodman ve arkadaşları ise Avrupa kökenli pediatrik bir popülasyonda 59 OKB hastası ve 54 kontrolün tükürüğündeki DNA metilasyon karşılaştırması sonucu dokuz genin (C13orf39, C17orf54, DNAJC15, LLGL2, POLS, MAD1L1, MGC87042, PTPRN2 ve SGK2) hem OKB hem de ADHD ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (73). 2022'de yayımlanan bir başka çalışmada Shiele ve arkadaşları, 68 OKB hastası ve 68 kontrolün kan hücrelerinde genom çapında anlamlı 9 adet DMP bildirmiştir (71). Ancak hitlerin hemen hepsinin psödogenlere ya da protein-kodlamayan genlerin yakınlığında yerleşimli olduğu saptanmıştır. Bu hitlerin bazılarının alternatif genom anotasyonlarının bazılarında humanin gen ailesine yerleşimli olması nedeniyle bu yönde biyolojik

bir açıklama önermişlerdir ancak anotasyonu henüz tam anlaşılamamış bölgelere yerleşen bu hitlerle belirgin bir biyolojik mekanizmaya işaret edilmesi mümkün görünmemektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi

Bu araştırma bir olgu-kontrol çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı

Bu çalışma kapsamında katılımcılara uygulanacak olan nöropsikolojik test ve envanterler, klinik görüşmeler ve kan alımı DEÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda, Moleküler analizler ise DEÜ-İBG Genomiks biriminde yapılmıştır.

Bu çalışma Nisan 2021-Haziran 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın evreni ve örnekleme

Araştırmanın evreni DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilimdalı'na başvuran ve OKB ön tanısı alan hastalar ve herhangi bir psikiyatrik hastalığı bulunmayan sağlıklı kontrol grubudur.

Örneklem, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvurmuş ve OKB tanısı almış bireyler ile kronik tıbbi bir hastalığı ve psikiyatrik hastalık geçmişi bulunmayan sağlıklı kontrol gruplarından oluşmaktadır.

Yazılı ve sözlü onam veren ve çalışma işleme/dışlama kriterlerine uygun olan katılımcılar araştırmaya dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

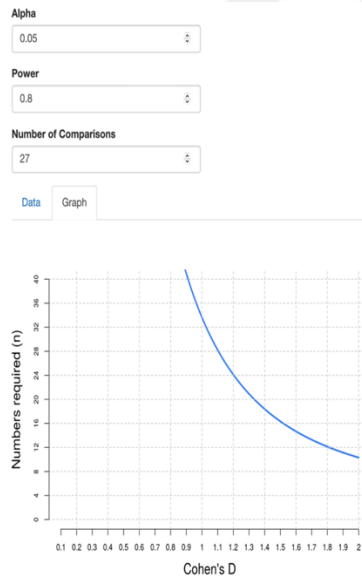
- 18-50 yaş arası olmak
- DSM 5 tanı kriterlerine göre obsesif kompulsif bozukluk tanısı almış olmak ve semptomların halen devam ediyor olması
- Sağlıklı kontrol grubu için, halihazırda bir psikiyatrik rahatsızlığının ya da psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunmaması

Araştırma dışı bırakma kriterleri ise:

- Klinik inflamatuvar bir rahatsızlığın bulunması
- Kan alımı öncesi 1 haftalık süre içerisinde enfeksiyon belirtileri göstermesi
- Alkol ve madde kötüye kullanımının bulunması
- Sizofreni, affektif bozukluk gibi psikiyatrik bir rahatsızlığın bulunması
- Mental Retardasyon tanısı almış olmasıdır.

Örnekleme sayısı için istatistiksel hesaplamada Schiele ve arkadaşları (71) ve Mansell ve arkadaşları (74) çalışmalarında OKB hastalarında elde edilen standart sapmalar kullanılmış ve 27 farklı karşılaştırma için güç analizi yapılmıştır.

Güç analizine ait grafik aşağıda verilmiştir.



Şekil-2. Güncellenen güç analizi. Schiele ve arkadaşları (71)'deki değerlere göre Cohen's d değeri olarak 0.85 alınmış, buna göre yapılan güç analizi sonucu her bir grupta 50'şer gönüllü yer almasına karar verilmiştir. Analiz <https://jackauty.com/power-calculator-cohens-d/> çevrimiçi aracı ile gerçekleştirilmiştir (G*Power).

3.4. Çalışma materyali

OKB olguları, DEÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'nde OKB tanısıyla izlenmekte olan, çalışmaya katılmaya gönüllü bireyler arasından, dahil olma/dışlanma kriterlerine göre seçilmiştir. Çalışmanın dahil olma/dışlanma kriterlerine uygun gönüllü sağlıklı kontrollere ise çeşitli toplum kaynakları aracılığıyla ulaşılmış olup, hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim açısından benzer bireyler arasından seçilmiştir.

Araştırmada, standart etik kurallar göz önünde bulundurulmuş ve tüm katılımcıların sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Tanı konulmasında ve doğrulanmasında DSM-V için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for the DSM-V Axis I Disorders; SCID-I) uygulanmıştır ve sonrasında Y-BOCS (Yale Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği), HAM-D (Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği) uygulanmıştır. Katılımcılardan 2'şer tüp, toplam 6 ml kan alınmıştır. Moleküler düzeyde çalışmalar bu kanlardan elde edilecek DNA ve beyaz kan hücrelerinde gerçekleştirilmiştir.

3.5. Araştırma değişkenleri

Bağımsız Değişkenler: Obsesif kompulsif bozukluk tanısı

Bağımlı Değişkenler: NLRP3, ASCve NEK7, metilasyon seviyeleri, psikolojik test skorları

3.6. Veri toplama araçları

3.6.1. Psikolojik Test ve Envanterler

-Sosyodemografik Veri Formu

Bu form katılımcıların sosyodemografik özellikleri hakkında bilgi toplama amacıyla literatür temel alınarak, yazarlar tarafından oluşturulmuştur. Araştırmacı tarafından hazırlanan veri formunda katılımcıya ilişkin; doğum tarihi, cinsiyet, medeni hali, öğrenim durumu, hastalık geçmişi gibi bilgileri yer almaktadır.

-DSM 5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for the DSM 5 Axis I Disorders; SCID 5)

SCID 5 tanısal değerlendirmenin standart biçimde uygulanmasını sağlayarak belirtilerin sistematik olarak araştırılması, tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılması, için geliştirilmiştir. SCID 5'in geçerlilik, güvenilirlik çalışmaları Bayad ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılmıştır (75).

-Y-BOCS (Yale Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği)

Bu ölçek Goodmann ve arkadaşları tarafından obsesif ve kompulsif belirtilerin şiddetini ölçmek amacıyla 1989 yılında geliştirilmiştir (7). Y-BOCS' da obsesyonlar ve kompulsiyonlara yönelik sınıflandırma başlıkları altında, 74 soruluk bir semptom kontrol listesi vardır. Bu liste, semptomları ayrıntılı olarak tarama ve bunların şiddetini değerlendirme imkânı sağlar. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karamustafaloğlu ve arkadaşları tarafından 1993 yılında yapılmıştır (76).

-HAM-D (Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği)

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan 17 soruluk bir testtir. Max Hamilton tarafından (1960) yayımlanmıştır (77). Yapılandırılmış hale ise Williams tarafından 1988 yılında dönüştürülmüştür (78). Son bir hafta içerisinde yaşanan depresyon semptomlarını sorgular. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (79).

3.6.2. Laboratuvar Yöntemleri

-Kan alımı ve saklanması

Katılımcılardan 2'ser tüp, toplam 6ml kan alınmıştır. Tüplerin biri tam kan sayımı için hizmet alınan laboratuara 2 saat içinde ulaştırılmış, diğer tüpten ise DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Kanların saklanması, kandan DNA izolasyonu ve kalite kontrolü, örneklerin saklanması ve takip eden moleküler işlemler Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Merkezi'nde (İBG) gerçekleştirilmiştir. DNA izolasyonu için aşağıdaki protokol takip edilmiştir:

1. DNA izolasyonu için 1 ml kan, 10 ml Tampon A (10 mM Tris-HCl, 320 mM sakkaroz, 5 MgCl₂, %1 Triton X-100, pH 8.0) 4 dakika oda sıcaklığında ile karıştırıldı.
2. Hücreler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek peletlenmiştir.
3. Pelet, 5 ml Tampon A içinde yeniden süspanse edildi ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek tekrar peletlendi.
4. 2 ml Tampon B (400 mM Tris-HCl, 0,5 M EDTA, 150 mM NaCl, %1 SDS) pelete ilave edildi ve hücreler pipetleme ile parçalandı.
5. 500 ul sodyum perklorat (NaCl₄) ilave edildi ve oda sıcaklığında karıştırıcı üzerinde 10 dakika süreyle inkübe edildi.
6. Daha sonra her 5 dakikada bir vortekslenerek 65 C'de 25 dakika inkübe edildi.
7. 2 ml kloroform (-20 C'de) ilave edildi ve bir çalkalayıcı üzerinde 10 dakika inkübe edildi. Santrifüj işleminden sonra +4 C'de 10 dakika 3000 rpm, süpernatant yeni bir tüpe aktarıldı.
8. 6 ml EtOH (%100) ilave edildi ve DNA çökeltisi “medusa” (DNA çökelti iplikçikleri) olarak görüne kadar karıştırıldı ve daha sonra 500 µl EtOH (%70) içeren bir 1,5 ml eppendorf tüpüne transfer edildi.
9. DNA, 14.000' rpm'de santrifüj edilerek peletlendi ve pellet 1 dakika ağzı açık olarak kurutuldu.
10. DNA peleti çok fazla kurumadan, 50-100 ul 5 mM Tris-EDTA pH 8.0 içinde yeniden süspanse edildi
11. DNA solüsyonu +4 C'de gece boyunca bırakıldı.
12. Ertesi gün 55 C'de 1 saat inkübe edildi ve -20 C'de saklandı.

DNA izolasyon sonrası elde edilen genomik DNA'ların nanodrop ile miktar ve kalite kontrol sonuçları Tablo-1'de verilmiştir. Bisülfite dizilemede yüksek miktarda DNA gerektiği için gerekmesi durumunda DNA izolasyonu tekrarlanmıştır.

Tablo 1. Katılımcılardan elde edilen DNA örneklerinin konsantrasyon değerleri

Örnek No	DNA konsantrasyonu (ng/ul)	Örnek No	DNA konsantrasyonu (ng/ul)
Hasta(h)		Sağlıklı(s)	
ta-okb-te-h1	1063	ta-okb-s1	206

ta-okb-eb-h3	1143	ta-okb-s2	168
ta-okb-te-h5	189	ta-okb-s4	578
ta-okb-eb-h7	721	ta-okb-te-s5	464
ta-okb-eb-h9	382	ta-okb-s7	176
ta-okb-te-h10	299	ta-okb-te-s8	211
ta-okb-eb-h11	950	ta-okb-te-s12	176
ta-okb-te-h12	643	ta-okb-s13	212
ta-okb-te-h13	231	ta-okb-s15	171
ta-okb-eb-h14	603	ta-okb-s17	132
ta-okb-eb-h15	376	ta-okb-s18	519
ta-okb-eb-h16	571	ta-okb-eb-s20	321
ta-okb-te-h17	284	ta-okb-s21	661
ta-okb-eb-h18	1549	ta-okb-s23	445
ta-okb-eb-h19	480	ta-okb-s26	256
ta-okb-eb-h21	1116	ta-okb-s28	380
ta-okb-eb-h22	361	ta-okb-s29	563
ta-okb-eb-h23	369	ta-okb-s30	540
ta-okb-eb-h25	439	ta-okb-s31	502
ta-okb-eb-h26	868	ta-okb-s32	479
ta-okb-eb-h27	461	ta-okb-s34	823
ta-okb-eb-h33	619	ta-okb-s35	471
ta-okb-te-h34	262	ta-okb-te-s36	157
ta-okb-eb-h35	265	ta-okb-s38	124
ta-okb-eb-h38	186	ta-okb-s39	330
ta-okb-eb-h40	199	ta-okb-s41	457
ta-okb-eb-h41	171	ta-okb-s42	186
ta-okb-eb-h47	925	ta-okb-te-s45	137

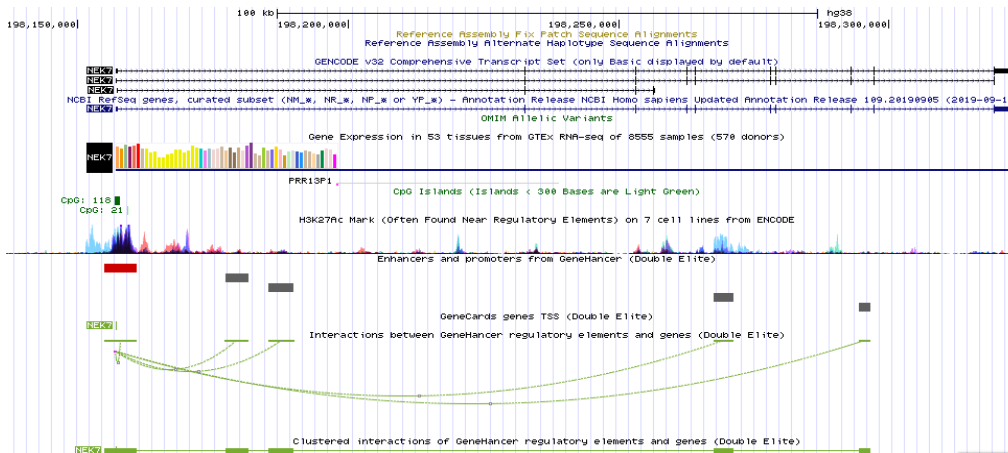
ta-okb-te-h48	592	ta-okb-te-s50	172
ta-okb-te-h50	399	ta-okb-te-s51	337
ta-okb-eb-h51	640	ta-okb-s52	363
ta-okb-eb-h54	133	ta-okb-te-s55	115
ta-okb-eb-h56	766	ta-okb-s56	461
ta-okb-te-h57	281	ta-okb-te-s57	779
ta-okb-eb-h58	1090	ta-okb-s58	516
ta-okb-te-h60	1142	ta-okb-s59	562
ta-okb-eb-h61	471	ta-okb-s60	1155
ta-okb-eb-h62	265	ta-okb-s61	856
ta-okb-eb-h63	305	ta-okb-te-s63	405
ta-okb-eb-h64	392	ta-okb-s66	396
ta-okb-eb-h65	284	ta-okb-s67	1113
ta-okb-eb-h66	254	ta-okb-s68	235
ta-okb-eb-h68	921	ta-okb-te-s70	307
ta-okb-eb-h69	578	ta-okb-s72	649
ta-okb-eb-h70	590	ta-okb-s73	1442
ta-okb-eb-h73	774	ta-okb-s74	440
ta-okb-eb-h74	562	ta-okb-s75	499
ta-okb-eb-h76	1526	ta-okb-s76	877
ta-okb-te-h77	175	ta-okb-te-s77	367
ta-okb-eb-h78	445	ta-okb-s78	504

3.6.3. Gen düzenleyici bölgelerin zenginleştirilmesi ve NGS/YND yöntemi ile dizilenmesi, biyoinformatik analizi

NLRP3 inflamazomu ile ilişkili genlerin (NLRP3, ASC/PYCARD, CASP1, NEK7, IL-1beta, ve IL-18) düzenleyici bölgeleri (promotor ve enhansır), UCSC Genome Browser ve Genecards veritabanları aracılığıyla elde edilmiştir. Bu veritabanlarında her bir gen için farklı gen düzenleyici bölgeler ile farklı epigenetik veriler yer almakta ve diğer veritabanlarının verileri de özet olarak yer almaktadır. Bunlardan biri olan “GeneHancer” veritabanınca tanımlanmış promotor ve enhansır bilgileri kullanılarak bu çalışmada odaklanacak bölgeler belirlenmiştir. Bu veritabanı, farklı genomik verileri bir araya getirerek düzenleyici bölgelerin tanımlanmasını güvenilir şekilde yapmaktadır ve incelenecek genlerin düzenleyici bölgelerine dair detaylı bilgi içermektedir (Şekil-3, Şekil-4), (80). Her bir gen için yapılan bu ön çalışma sonucu toplam 150 kb’lik düzenleyici genomik dizinin hedeflenmesinin uygun olacağı görülmüştür: NEK7 21kb, CASP1 13.8 kb, NLRP3 30.6 kb, ASC/PYCARD 23 kb, IL1beta 44.5 kb, ve IL18 için 16.7 kb’lik genomik dizinin metilasyon analizine tabi tutulması planlanmıştır.

Enhancers and promoters from GeneHancer (Double Elite) (GH01J198154)	
In GeneCards: GH01J198154	
Item: GH01J198154	
Score: 749	
Position: chr1:198154831-198160933	
Band: 1q31.3	
Genomic Size: 6103	
View DNA for this feature (hg38/Human)	
A list of evidence sources	ENCODE(Z-Lab),EPDnew,Ensembl,FANTOM5,dbSUPER
Regulatory element type	Promoter/Enhancer
Regulatory element elite status	Elite
View table schema	
Go to GeneHancer track controls	
Data version: January 2019 (V2: Corrections to Experiment field)	
Data last updated: 2018-09-02 12:48:06	

Şekil-3. Düzenleyici bölgelerin (Enhansır ve promotor) tanımlanması basamağı için UCSC Genome Browser ve GeneCards veritabanının bir parçası olan GeneHancer verileri kullanılmıştır.



Şekil-4. NEK7 gen lokusunun, promotor ve enhansırlarının UCSC Genome Browser’da görünümü. NEK7 gen lokusunun genel görünümü içinde “GeneHancer” fonksiyonunca işaretlenmiş düzenleyici bölgeler şeklin alt kısmında görülmektedir. Şekil-4’de detayları verilen 6103 bç’lik promotor bölgesi kırmızı renkli kutu, 4 farklı enhansır bölgeleri ise gri renkli kutular ile işaretlenmiştir. Enhansır bölgeleri sırasıyla 4335 bç, 4712 bç, 3702 bç, ve 2181 bç uzunluğunda olup promotor bölgesi ile birlikte analiz edilecek bölge büyüklüğü NEK7 için 21.033 bç uzunluğundadır. Diğer 5 gen (CASP1, NLRP3, ASC/PYCARD, IL1B, IL18) için de benzer biçimde promotor ve enhansır dizileri belirlenmiştir.

Proje önerisinde bu aşamalara dair bilgiler sunulmuş ve hedef zenginleştirme çalışmalarında bu bilgiler esas alınmıştır. Ancak, değişen döviz kurları sonucu ortaya çıkan bütçe kısıtlılığı nedeniyle, hedeflenen genomik bölgelerin sayısı ve uzunlukları sınırlandırılmış, her bir hedef genin promotor dizileri ile bazı enhansır dizilerine öncelik verilmiştir (Tablo-2). Ayrıca, hedeflenen bölgelerin tek bir ampikonla çoğaltılabilmesi için yaklaşık 1000 bç’den kısa olması gerektiğinden, belirlenen promoter ve enhancer bölgelerinin en kritik 200-1000 bç’lik kısmı Tablo-2’de belirtilen kriterlere göre seçilmiştir.

Tablo 2. Metilasyon dizileme ile analizi gerçekleştirilen genomik bölgelerin koordinatları ve seçilme kriterleri.

Genom	Kromozom	Başlangıç	Bitiş	Uzunluk	Gen	Seçilme Kriterleri
hg38	1	247416000	247416223	223	NLRP3 promoter	UCSC Genome Browser cCRE EH38E1440434
hg38	1	198156767	198157712	945	NEK7 promoter	UCSC Genome Browser CpG adacı
hg38	11	105034698	105035491	793	CASP1 promoter	UCSC Genome Browser
hg38	16	31202246	31202966	720	ASC1/PYCARD promoter	UCSC Genome Browser
hg38	1	198179560	198179808	248	NEK7 enhancer	Genecards - UCSC Genome Browser yardımıyla OREG1233446’a daraltıldı
hg38	1	198295211	198295558	347	NEK7 enhancer	VISTA enhancer midbrain, EH38E1409629’a daraltıldı
hg38	16	31253578	31254177	599	ASC1/PYCARD enhancer	Genecards - UCSC Genome Browser yardımıyla OREG1233446’a daraltıldı
hg38	16	31201652	31201964	312	ASC1/PYCARD enhancer	Genecards - UCSC Genome Browser yardımıyla EH38E1812116’a daraltıldı

DNA’nın bisülfıt ile muamelesi

Bu yöntemde DNA önce bisülfıt ile muamele edilerek, sonrasında ise bisülfıt dizilemeye uygun primerler kullanılarak PCR ile çoğaltılmaktadır. Daha sonra, elde edilen PCR ürünlerinin uçlarına NGS dizileme adaptörleri eklenerek Illumina dizilemeye tabi tutulmaktadır.

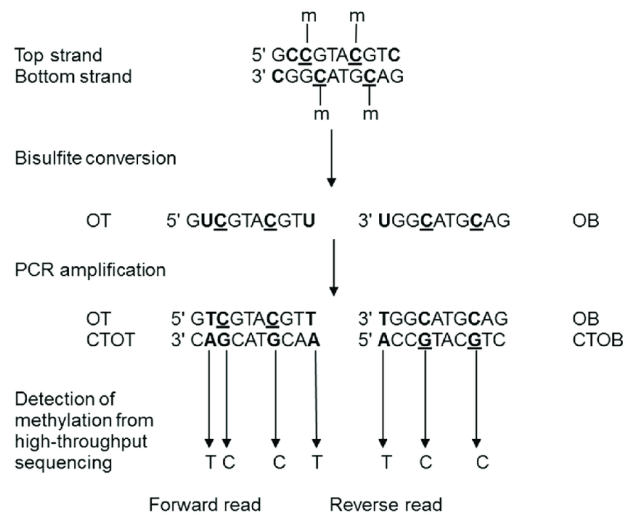
Bisülfid çevrimi için EZ DNA Methylation-Gold Kit (Zymo Research) kullanıldı. 20 µl DNA örneğine 130 µl “CT Conversion Reagent” eklendi. Karışım aşağıdaki reaksiyon şartları ile inkübe edildi:

98 °C 10 dakika,

64 °C 2 saat 30 dakika,

4 °C, bekletme.

600 µl “Binding Buffer” Zymo IC spin kolonlara eklenerek üzerlerine önceki basamaktan gelen DNA örnekleri eklendi. Solüsyon inversiyonlar ile karıştırıldı. Kolon 10 000 g’de 30 saniye santrifüj edildi. Toplama tüpüne inen sıvı atıldı. 100 µl “M-Wash Buffer” kolona eklendi ve kolon tekrar santrifüj edildi. Toplama tüpüne inen sıvı atıldı. 200 µl “M-Desulphonation” çözeltisi kolonlara eklenerek, kolonlar oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi. Sürenin sonun kolonlar tekrar santrifüj edildi. Toplama tüpüne inen sıvı atıldı ve 200 µl M-Wash çözeltisi eklendi. Kolonlar yeniden santrifüj edildi. Yıkama basamağı tekrar edildi. Yıkama işlemi sonrası kolon 1.5 ml Eppendorf tüpüne yerleştirilerek, kolona 10 µl M-Elution çözeltisi eklendi. Santrifüj ile bisülfid çevrilmiş DNA elde edildi ve -20°C’de saklandı.



Şekil 5. Bisülfid ile muamele ve PCR sonrası beklenen metilasyon-temelli okuma farklılıkları

Primer dizaynı

Primer dizaynı için her bir gene ait hedef koordinat dizileri Ensembl veritabanından elde edildi. Dizayn sırasında iki kritik noktaya dikkat edildi: i) primerlerin mümkün olduğunca

CpG'lerin üzerinde olmaması, ii) primerin oturduğu koordinatlarda yerleşimli MAF>0.1 olan bir SNP bulunmaması. Bunun için hedef bölge ile bu hedef bölgedeki tüm sitozinlerin timine dönüştürüldüğü iki şablon dizi oluşturularak olası primerler BLAT primer dizaynı ile referans genomla karşılaştırılmış, böylelikle tekrar dizileri gibi bölgelerle eşleşen ya da non-spesifik PCR amplifikasyonuna neden olacak primerler tespit edilmiştir. Yeşil renkli bölgeler transkripsiyon başlanıgıcının yukarısındaki (upstream) bölgeleri, kırmızı bölgeler 5' UTR dizileri, gri renkli diziler ise intronik bölgeleri göstermektedir. Primerler gri arka plan boyaması ile işaretlenmiştir. RNA Pol II aracılı promotorların zaman zaman ekzonik hatta intronik dizileri de kapsadığını hatırlatmak isteriz. Her bir bölge için numaralama, bu şablonun ilk bazı ile başlamaktadır.

NLRP3

GENE	size (bp)	Residues (aa)	exon	Transcript (bp)	Chromosome & strand	location
NLRP3		1034	10	4187	1 (+)	247,416,173-247,448,817
ENST00000336119.8						
NM_001243133.2						

Referans dizi

aaaatttgtgcttttaaaagtagaacatgtcggagagaacctgtactgccttcagccatcttgctgtgagaggacag
ggcatggactctggagtttgaaggctgggtcaggtcatgctctggattctttactcactcgcatggcatgtccttag
tttacttccctcactctcagtgagcgggttcagcgggcagtgctcagaggcaacatccatttagcactgccgattt
gacccccagccccatctcactactggcctcccacctgcttctgtgggggtgcctcagaggagagcaagggtgaacccc
gtatggaaccgagacacgggttttgacaacactgttgatccatttggaaaatccagctatgtgattaaccatttagtc
tctctgcctctgctctgatgtaagtggagaccacatccttctgccccttctggggctgcgactgctataaattcat
tgcatttctctctagctGTTCTGAGGCTGGCATCTGGgtaagtccagctcggggcagtggtgggacaggac
cgggagagcagtggggggagattgtgttcagagggcagaacttgtcctgggttaatgcactaggaatttcttctggcgt
ctccaagggtgtgcttcaacaacatttctggaatgttcttttatcattatttgggctctacgtgtgcaagttcgtgt
gtgtgtatgtggcggggggaagcggggaggacagcggcagcaaccatagtttacaccacgacttcagcagatttgc
ccagtatccctcccaggggagaagatggatgggatatacagaaggaaacaaacctccttaaagaccaaagggcagca
gatttttgtgctggtgttagggtggaaggagcacagaagaaaggcagaatcctgatgcagatggaaggactgatggg
gcaggagctgggagggtatgcggagctaattagggtgtctgagagcagtcacctca

C-T dönüştürülmüş dizi

aaaatttgtgttttaaaagtagaatatgttgagagaatttgtattgttttttagttattttgttgtgagaggatag
ggtatggatttttgagtttgaagggtgggttaggttatgttttgattttttattttattttgtatggtatgttttttag
ttttattttttttatttttttagtgagttgtttagtgagggttaggttagaggtaatatatttttagtattgttgattt
gatttttagttttattttatatttggtttttttattttgtttttgtgggggtgttttagaggagagtaagggtgaatttt
gtatggaatcgagatacggttttgataatattgttgattttttttggaaaatttagttatgtgattaattatttagtt
ttttttgtttttgttttgatgtaagtggagatttatattttttttttttttttttttgggggttgagattgttataaatttat
tgtatttttttttttagttGTTTTGAGGTTGGTATTGGgtaagtttagttttgtgggggtagtgtgggtgataggat
tgggagagtagtgggggagattgtgttttagagggtagaatttggttttgggttaattgattaggaattttttttgggtgt
ttttaagggtgtgttttaataatatatttttggaaatgtttttttattattatttgggtttttatgtgtgtaagtttgtgt
gtgtgtatgtggtgggggggaagtgaggagtagtggttagtaattatagttttatattttatgatttttagtagatttgt

gataaaaaatgtgttgagttatttttttagtttttgatttttaatttttatttttttttt
aagtttttgtttggagtatagaagatagatgagagt

ttagttgtgttttaaatgtatttcttaatagaaatagtttaaatagtttggttttttaaaaatttggttataatattatgtatt
ttgtattgtatttatttaaaaaattattatttaataatgaagatgttaggaagtttttttttgaaaatgtattttaaattt
agaaaattagattttttaaatatttttgaaatttttaaaaaaaaaaaaaaattagtagtatagttttaattgatatgta
ataaagtagatttttattaattaaaattaagatgttctgtgtttttggttatatggatttttatatggaaaagtaggtttt
atatatttttttttattgtttagcttagtaattgtatttttatagggttgtaggttggtggtttatagtttaaaaaaa
aagagagttgttatttagtttctgaagatagatagtggtttttctgtttttttctgatatatttttagaatattaattagga
gttagatttttgagggttagggagtaagtttaattatttttagctgattctgttttagtgtggaggattaaattagtttgaa
aatttagttgttgggaggagagggcttagtagttgttaggggtagtattctgagatgtattaatgaattagatgaatagt
gtaaaagtgttgaaaataaaaaataggatagttgatatttttttctgtgttaaagtagggagatgtatgaaaatatattat
ttttctttaaattttttaggggatatttttagatttttttttttttaataatttttgtagtatttgagaaaaaggattata
tgaatgtttagaatatgataatgaatatgtatatttattttaagggttttgtaatttgaaattggagagattatagttttat
tatatagtgtattttttaaggtaagatttttaagtggtttttgtatttttaaaaataaaaattattattattattattata
ttattattattattattgtgtgttttttttagaaatttttttttagagtgtttttatatgattaggggtatttttagattgt
ttttaattttttttttgttatgtgaaataattttttttaagggtatttttatatagttgtgtgtatgttttatgtaaa
atataggtaagataaaaaatgtgttgagttatttttttagttttgattttttaattttatttttttttttattaagggttt
gaaggagttaaagttttgtttggagtatagaagatagatgagagt

GENE	size (bp)	Residues (aa)	exon	Transcript (bp)	Chromosome & strand	location
CASP1		404	9	1996	11 (-)	105,025,508-105,035,144
ENST00000533400.6						
NM_001257118.3						

aaaaaa**c**gaaagaaaaaa**g**caatgtgaaa**a**gaaggacattaaataagaaaagctttaattctggtgaaaaatgttt
 ctatttcttaaagcaaaaaatgtttcacagggacatacattaccacaa**■**tttcccaagagctatgaggtggggtcag
 gggaacagtggttcacatactccaaaggttggtgttactttttctc**■**cgtaagcttttctaattgattgagaaactcttca
 ctgtgtgaatttaattgtacacatactttttcaatcctgtcttactctccaagccccattccccctctaccctgatc
 tatccaagggctggtgaagaaaatttcccatggatacactacctgatgcaggtacagttctgattctttaatggga
 agaaaaataaagacatgcatatgcatgcacagtgagtatttccaatacatgtacaggccctgccaaaaaggaag**■**c
■gaagcatactttcagttt**CAGTCACACAAGAAGGGAGGAGAGAAAAAGCCATGGCC**gtagtcttttactgttccaa
 gaacaggtccctgggaagaaagagttttggaaggggctggctcttctggaagccataattagcatct**gtggaagttt**
acttgagttagaagcaaggaa**■**aaggggggagaggggaggagagaaggaactagaagattcttgcagactttagaaagga
 aaggcaagcccagaaaggaactgaggcttttaggggaagcctgatgtcattttgcaatcttaattaaactcttactta
 catgttgaaagtctgacagaggggtacagaattggcacaggaggagtactagcagcagtggttcttaaatgaaatggg
 ctatttctgcttcttacttttataaaccagagttaataaacaat**■**acataagaggatgatctctgctttccaggg
 ac**■**gatgtggaattggttaactcagttcttcaggtcactccatgcacatgatgtgagactatttgagggaacaagtag
 gacagcaatacacgtaagaagagggtattaccaactctgaggaaggggacatttctactgatgaaatctaaatgaggtc
 actttctgttgattacatgagaggaatatgaggctgttttcatgatgtgagaaa**c**cttctgtgctctaaacag

C-T dönüştürülmüş dizi

aaaaaatagaaagaaaaaagtaatgtgaaaagaaggatattaaataagaaaagttttaatttttggtgaaaaatgttt
ttatttttttaagtaaaaaatgttttatagggatatattattttataa ttttttaagagttatgaggtggggttag
gggaatagtgggtttatatatttttaaggttggtgtattttttttttt ttttaagtttttttaattgattgagaaatttttta
ttgtgtgaatttaattgtatatatatatttttttaatttttggtttatttttttaagttttattttttttttatttttgatt
tatttaaggggttggtgaagaaaatttttttatggatatattatttgatgtaggttatagttttgatttttttaattggga
agaaaaataaagatatgtatatgtatgtatagttagtattttttaatatatgtataggttttggttaaaaaggaaggt
gaagtatatatttttagtttTAGTTATATAAGAAGGGAGGAGAGAAAAGTTATGGTTCgtgagttttttattgttttaa
gaataggtttttgggaagaaagagttttgggaaggggttggttttttttggaagttataaattagttttgtggaagttt
atttgagttagaagtaaggaaaggggggagagggaggagagaaggaatttagaagatttttgtagatttttagaaagga
aaggttaagtttagaaaggaattgaggttttaggggaagtttgatgtttatttttgtaatttttaattaaattttttattta
tatgttgaaagtttgatagaggggtatagaattgggtataggaggagtatttagtagtagtggttttttaattgaaatggg
ttattttttgtttttatttttttatttaattagagtttaataaaatatg tatataagaggatgattttttgttttttaggg
attgatgtggaaatggtaatttttagtttttaggtttatttttatgtatatgtatggagattattgaggggaaataagtag
gatagtaatatagtaagaagagggattattttaattgtgaggaggggggatattttatttgatgaaatttaaatgaggtt
attttttgttgattatatgagaggaatatgaggttggttttttatgatgtgagaaattttttgtgttttaaatag

Ancak, CASP1 geninin promotor bölgesinin BLAT analizi sonucu bir tekrar bölgesi içinde olduğunu ve genoma dağılmış çok sayıda farklı bölge ile yüksek oranda benzerlik taşıdığını belirlenmiştir (Şekil-6). Bu gibi yüksek eşleşme durumlarında PCR'dan tek bir bant alınsa dahi hedeflenen bölgenin dışında farklı pek çok bölgeden sinyal geleceği ve alternatif bir dizayn mümkün olmadığı için, CASP1 geninin promotor analizlerine devam edilememiştir.

BLAT Search Results

Go back to [chr19:54567007-54567255](#) on the Genome Browser.

Custom track name:

Custom track description:

[Build a custom track with these results](#)

ACTIONS	QUERY	SCORE	START	END	QSIZE	IDENTITY	CHROM	STRAND	START	END	SPAN
browser details	YourSeq	1200	1	1200	1200	100.0%	chr20	+	55934775	55935974	1200
browser details	YourSeq	916	1	1200	1200	90.4%	chrX	+	55209103	55210319	1217
browser details	YourSeq	916	1	1200	1200	89.3%	chr4	+	156386348	156387566	1219
browser details	YourSeq	905	1	1200	1200	90.5%	chr17	-	19501908	19503223	1316
browser details	YourSeq	887	4	1200	1200	90.1%	chr4	-	117219039	117220265	1227
browser details	YourSeq	876	1	1199	1200	89.0%	chr11	+	103280498	103281729	1232
browser details	YourSeq	871	2	1200	1200	89.3%	chr2	+	117778804	117780117	1314
browser details	YourSeq	856	1	1200	1200	90.7%	chr2	+	212639981	212641318	1338
browser details	YourSeq	834	1	1200	1200	87.0%	chr14	+	84054129	84055315	1187
browser details	YourSeq	822	1	1168	1200	88.9%	chr8	-	32869117	32870267	1151
browser details	YourSeq	811	1	1200	1200	89.0%	chr1	+	238108323	238109652	1330
browser details	YourSeq	783	11	1200	1200	88.3%	chr8	+	47741414	47742611	1198
browser details	YourSeq	760	1	1192	1200	86.8%	chr2	+	143847808	143849003	1196
browser details	YourSeq	759	1	1161	1200	88.9%	chr2	+	140980415	140981596	1182
browser details	YourSeq	758	22	1200	1200	84.6%	chrY	-	8234790	8238319	3530
browser details	YourSeq	727	1	1192	1200	86.1%	chr9	-	33656760	33657968	1209
browser details	YourSeq	698	28	1200	1200	85.7%	chr10	-	57357718	57358938	1221
browser details	YourSeq	659	1	1151	1200	85.4%	chr7	-	142373200	142374362	1163
browser details	YourSeq	657	1	1176	1200	83.4%	chr17	-	22021529	22022686	1158

Şekil-6. CASP1 promotor bölgesinin BLAT analiz sonucu çok sayıda bölge ile benzerlik göstermesi.

PYCARD/ASC

GENE	size (bp)	Residues (aa)	exon	Transcript (bp)	Chromosome & strand	location
PYCARD		195	3	757	16 (-)	31,201,486-31,202,760

NM_013258.5

Referans dizi

gatttgactctctgcctcttllgtgtaacaactcatttttccccagtatgtggaattgaggagacttcacgcttctagct
gtcatgattccaagattctacgacatgtgggagaggatcctaaggttcggggaaccgcggaggtttcggggttctag
aaatccgaggttctaagcctaggtgctccaataaaccagtgagagccagccaggtttccgggtctgtaccgctgg
tgcaagcccagagacaagcaggcgccacccatgagcccctctgcgccccctccgggtcccacctcgcaggccagc
tgagggtgcgatcctggtgctccccgagcgctggggcccaatccagaggcctgggtgggaggggaccaagggtg
tagtaagggaagcgcttttctgctggagggcaacggacggggcggggagtcgggagaccagagtgggaggaaggcggg
gagtcaggttccgccccGGAGCCGACTTCCTCCTGGTTCGGCGGCTGCAGCGGGGTGAGCGGGCGGCAGCGCCGGG
ATCCTGGAGCCATGGGGCGCGCGCGCAAGCCATCCTGGATGCGCTGGAGAACCTGACCGCGAGGAGCTCAAGAAG
TTCAAGCTGAAGCTGCTGTCTGTGCGCTGCGCGAGGGCTACCGGCGCATCCCGCGGGGCGCGCTGCTGTCCATGGA
CGCCTTGGACCTCACCGACAAGCTGGTCAGCTTCTACCTGGAGACCTACCGGCGCGAGCTCACCGCTAACCTGTCTG
GCGACATGGGCCCTGCAGGAGATGGCCGGGCAGCTGCAGGCGGCCACCGCACCAGGgtgagcgcctccctcc
accgccttttccccctccaccacaccagccttaccgcggggtcttcgctttctgttccctcctaccctaaac
aaagctgctctacggaaggaggctccccacgcttggtctaccgaccaaggggaccccgccccaagggggaagg
gaagggaaggggatcacttggcccatatccttcagGCTCTGGAGCCGCGCCAGCTGGGATCCAGGCCCTCCTCAG
TCGGCAGCCAAGCCAGgtgaggcctccacaccagccccggccccaccgcaactcctgcacagcctgcatctgtgctcc
cgcaaccagggcagggcagggcagggcagggcacggcttggcaaccctgcgcacccccaccacccaacccacaccctgc
gggggaaggggagacaataattacccctatcccactgcatgtgggtcctggtggcgccccctggagccctgccccta
ggcttcgagagaaattctctgaagaactcaagttcagcagggaagccccacacccctggtctggtcgtcatgttctc
ctccccccccagGCCTGCACCTTTATAGACAGCACCGGGTGCGCCTTATCGCGAGGGTCAAAACGTTGAGTGGCT
GCTGGATGCTCTGTACGGGAAGGTCCTGACGGATGAGCAGTACCAGGCAGTGCGGGGCCGAGCCCCACCAACCCAAGCA
AGATGCGGAAGCTCTTCAGTTTACACCCAGCCTGGAACCTGGACCTGCAAGGACTTGCTCCTCCAGGCCCTAAGGGAG
TCCAGTCTTACCTGGTGGAGGACCTGGAGCGGAGCTGAGGCTCCTTCCCAGCAACACTCCGGTCAGCCCCCTGGCAA
TCCCACCAAATCATCCTGAATCTGATCTTTTTTATACACAATATACGAAAAGCCAGCTTGAA

C-T dönüştürülmüş dizi

[illegible]

PCR koşulları

PCR amplifikasyonu için MyTaq DNA polimeraz (Meridian Bioscience) enzimi ve aşağıdaki protokol kullanıldı:

Tablo 3. PCR koşulları.

dH ₂ O	10,3 µl
5X Buffer	5 µl
MgCl ₂	1 µl
Enzim	0,2 µl
Forward Primer	2 µl
Reverse Primer	2 µl
DMSO	2,5 µl
DNA	2 µl
Total	25 µl

95 °C	10 dakika	45 Döngü
95 °C	45 saniye	
55 °C	2 dakika	
72 °C	10 Dakika	

Elde edilen PCR ürünleri EtBr eklenmiş %2 Agaroze jel elektroforezi ile incelendi. Hedef bantların boyları ve PCR etkinlikleri değerlendirildi. Başarılı amplifikasyonlar sekans işlemine alındı, başarısız ürünler için PCR işlemi tekrarlandı.

PCR Pürifikasyonu

PCR pürifikasyonu manyetik beadler yardımıyla gerçekleştirildi. PCR ürünlerinin üzerine 1,8 kat hacimde manyetik bead eklendi. Karışım oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildi. Tüpler manyetik standıya yerleştirildi. Yaklaşık 2 dakika beadlerin tüplerin duvarına yapışması beklenildi. Tüplerin içerisindeki sıvı atıldı. Tüpleri standtan ayırmadan üzerlerine %80 EtOH eklendi ve yıkama gerçekleştirildi. Bu işlem tekrarlandı. Tüpler kapakları açık bir şekilde 5 dakika inkübe edilerek beadlerin kuruması sağlandı. Tüpler standtan alınarak içlerine 20 µl Elüsyon Buffer'ı eklendi ve pipetaj ile karıştırıldı. Örnekler 5 dakika inkübe edildi ve standıya yerleştirildi. Elüsyonlar yeni bir tüpe aktarıldı.

PCR ile çoğaltılabilecek hedef bölge uzunlukları sınırlı olduğu için daha önce belirlenen NLRP3, CASP1, NEK7 ve ASC/PYCARD genlerinin düzenleyici bölgeleri daha yakından incelenerek, bu bölgelerin her birinin kendi içinde en kritik olduğu düşünülen 200-900 nt'lik dizileri seçildi (Tablo 5).

3.7. Araştırma planı

İş Paketi	Nisan 2021- Kasım 2022	Kasım 2022 – Ekim 2023	Ekim 2023- Nisan 2024	Nisan 2024- Haziran 2024
Gönüllülerin çalışmaya dahil edilmesi, nöropsikiyatrik testlerin uygulanması ve kan alınması	X	X		
Gen düzenleyici bölgelerin zenginleştirilmesi ve NGS/YND yöntemi ile dizilenmesi, biyoinformatik analizi		X	X	
NGS/YND verilerinin istatistiksel analizi ve klinik özellikler ile metilasyon değişimi ilişkilerinin modellenmesi			X	
Rapor, Tartışma, Yorum, Basım, Sunum				X

3.8. Verilerin değerlendirilmesi

Kategorik değişkenler için frekans tabloları ve sürekli değişkenler için de tanımlayıcı istatistikler oluşturulmuştur. Kategorik değişkenlerin gruplarda kıyaslanmasında Pearson ki-kare testi kullanılmış, çapraz tablolarla değişkenlerin düzeyleri incelenmiştir. Nümerik verilerin gruplarda normal dağılıp dağılmadığının incelenmesinde, Shapiro-Wilk normallik testi kullanılmıştır. Veriler normal dağılmadığından sürekli veriler arasındaki korelasyonun incelenmesinde Spearman Korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesi için önce tekli sonra anlamlı çıkanlarla çoklu model şeklinde logistik regresyon analizi yapılmıştır. Tüm hipotez testlerinde anlamlılık düzeyi 0,05 alınmıştır. İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Versiyon 25.0 istatistiksel paket programı kullanılmıştır.

3.9. Araştırma sınırlılıkları

Araştırma kapsamında hedeflenen CASP1 gen promotoruna bakılamamıştır. Bu genomik lokusun çok benzeri DNA dizilerinin genomun farklı bölgelerinde de yer almasına bağlı olarak, dizayn edilecek primerlerin diğer bölgeleri de çoğaltacak olması nedeniyle uygun primerler dizayn

edilememiştir. Bir diğer sınırlılık ise bu genlerin tüm düzenleyici bölgelerinin bakılamamış olmasıdır. Kullanılan yöntemde her bir lokus için sınırlı büyüklükte DNA dizisi tek parça olarak analiz edilebilmesi, bazı bölgeler için tüm düzenleyici bölge yerine bu bölgelerin en kritik olduğunu değerlendirdiğimiz kısımlarının analizini zorunlu kılmıştır. Ayrıca, promotor bölgelerine ek olarak her bir gen için tüm enhansır (güçlendirici) bölgelerinin analizi çalışma başında hedeflenmiş ve planlanmış olmasına rağmen döviz kurundaki değişimlere bağlı olarak, ilk aşamada planlanmış olan hibridizasyon-temelli hedef zenginleştirme stratejisinden vazgeçilmek zorunda kalınmış ve buna bağlı olarak daha az sayıda bölgenin PCR ile çoğaltılması yoluna gidilmiştir. Bir diğer kısıtlılık ise, bu araştırmada katılımcıların çalışmaya dahil edilebilmesi için inflamatuvar bir rahatsızlık ve hali hazırda yakın zamanda bu süreçleri etkileyen tıbbi bir tedavinin bulunmaması kriterinden kaynaklanmaktadır. İlaç tedavisi almayan ve komorbiditesi olmayan örneklem bulmada yaşanan güçlük nedeniyle, psikiyatrik tıbbi tedavi alan ve majör depresif bozukluk gibi ek tanısı olan OKB hastaları da çalışmaya dahil edilmiştir.

3.10. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 19.09.2019 tarihli 494-SBKAEK protokol numaralı ve 2019/15-01 karar ile görüşülen “Obsesif-kompulsif bozuklukta inflamazom genlerinin metilasyon seviyelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması” isimli çalışmanın etik açıdan sakıncalı olmadığı kararına varmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

4.1.1. Sosyodemografik Bulgular

Çalışmaya 50 OKB hastası ile cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyi açısından bu hastalarla eşleştirilmiş 50 sağlıklı kontrol alınmıştır. Katılımcıların yaş ortalamaları 28,65'dir (Std. Sapma 7,28, min-max 18-49). Hasta grubunun yaş ortalaması 27,90 (Std. sapma 7.82), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 29,40'dır (Std. sapma 6.69). Kadın katılımcıların oranı %54 iken, erkek katılımcıların oranı %46'dır. Hasta grubunda 25 kadın (%50), 25 erkek (%50) yer alırken, kontrol grubunda 29 kadın (%58), 21 erkek (%42) yer almıştır. Medeni durum açısından ise, hasta grubunun 10'u (%20) evli, 39'u bekar (%78), 1 i boşanmışken (%2); kontrol grubunun da 13'ü (%26) evli, 35'i bekar (%70), 2si (%4) boşanmıştı. Katılımcıların 54'ü (%52,4) çalışıyor iken, 49'u (%47,6) çalışmıyordu. Hasta grubunun 24'ü (%48) çalışıyor iken, kontrol grubunun 33'ü (%66) çalışıyordu. Katılımcıların ortalama toplam eğitim süresi ortalama 16.06 yıldır. Hasta grubunun eğitim yılı ortalaması 14.76 yıl (Std. Sapma 2,97) iken, kontrol grubunun eğitim yılı ortalaması 17.36 yıldır (Std. Sapma 4,01). İki grup arasında yaş, cinsiyeti, vücut kitle endeksi, medeni durum, sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık yoktu. Çalışma durumu (1) χ^2 3,305, df=1) ve eğitim süresi açısından (Z:-3,618, p<0,001) ise anlamlı farklılık saptandı.

Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerine ait bulguları Tablo-4'de verilmiştir.

Tablo 4. Sosyodemografik özellikler

	Hasta N=50		Kontrol N=50		Z	P
	Ort.	SS	Ort.	SS		
Yaş (yıl)	27.90	7.82	29.40	6.69	-1.712	0.087
Eğitim süresi (yıl)	14.76	2.97	17.36	4.01	-3.618	0.000
Vücut Kitle indeksi	23.95	4.76	23.65	3.22	-.346	0.729
Tam süresi (yıl)	9.20	5.99	-	-	-	-

	Hasta N=50		Kontrol N=50			
Cinsiyet	N	%	n	%	X ² (df)	P
Kadın	25	50	29	58	0.644 (1)	0.422
Erkek	25	50	21	42		
Medeni Durum	N	%	n	%	X ² (df)	P
Evli	10	20	13	26	0.941 (2)	.625
Bekar	39	78	35	70		
Boşanmış	1	2	2	4		
Sigara Kullanımı	N	%	n	%	X ² (df)	P
Evet	17	34	23	46	1.721 (1)	0.190
Hayır	33	66	26	52		
İş Durumu	N	%	n	%	X ² (df)	P
Çalışıyor	24	48	33	66	3.305 (1)	0.069
Çalışmıyor	26	52	17	34		

*Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

4.1.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Hasta grubunun %12'si major depresif bozukluk ek tanısı alırken, %44'ü geçirilmiş major depresif bozukluk, yine %18'i yaygın anksiyete bozukluğu, %2 si Panik Bozukluk, %10'u Sosyal anksiyete bozukluğu ek tanısı almıştır. Hasta grubunda eksen-I ek tanı oranları Tablo-5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hasta grubunda eksen-I ruhsal bozukluk ek tanı oranları

Komorbid Tanı	Sayı	%
MDB (şimdiki)	6	12
MDB (Remisyon)	22	44
YAB	9	18
Panik Bozukluğu	1	2
SAB	5	10

*MDB: Major depresif bozukluk, YAB: Yaygın anksiyete bozukluğu, SAB: Sosyal anksiyete bozukluğu

Hastaların 40'ı (%80) psikiyatrik ilaç kullanıyorken, 10'u (%20) herhangi bir psikiyatrik ilaç kullanmıyordu (Tablo-6).

Tablo 6. Hasta grubunda psikiyatrik farmakoterapi kullanımı oranları

	Sayı	%
Psikiyatrik ilaç kullanımı (+)	40	80
Psikiyatrik ilaç kullanımı (-)	10	20

Hastalara obsesyon ve kompulsiyon şiddetini ve alt tiplerini belirlemek için YBOC-S ölçeği ve depresyon şiddetini değerlendirmek için "Hamilton Depresyon Derecelendirme ölçekleri" yapılmıştır. Ölçek puanlarına ait oranlar Tablo-7 de gösterilmiştir.

Tablo 7. Ölçek puanları

	Grup	Sayı	Ortalama	Std. Sapma
HDÖ toplam	Hasta	50	9.12	7.19
YBOC-S toplam	Hasta	50	21.46	5.11

*HDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

*YBOC-S: Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği

OKB hastaları, ailelerinde (1. Ve 2. derece yakın akrabalar) psikiyatrik hastalık varlığı açısından değerlendirildiğinde, 29'u (%58) ailede psikiyatrik hastalığın bulunduğunu belirtirken, 21'i (%42) ailesinde herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsünün olmadığını bildirmiştir (Tablo-8).

Tablo 8. Hasta grubunda ailede psikiyatrik hastalık oranları

	Sayı	%
Ailede psikiyatrik hastalık (+)	29	58
Ailede psikiyatrik hastalık (-)	21	42

Hastalar tanı alma yaşlarına göre erken (18 yaş ve altı) ve geç başlangıçlı (18 yaş üstü) OKB olarak kendi içinde 2 ayrı grupta da değerlendirilmiştir. Erken başlangıçlı OKB'si olan hastaların sayısı 36 (%72) iken, Geç başlangıçlı OKB'si olan hastaların sayısı 14 (%28)'di (Tablo-9).

Tablo 9. OKB tanısı alma yaşı oranları

	Sayı	%
18 yaş ve altı	36	72
18 yaş ve üstü	14	28

Hastaların Obsesyon Kompulsiyon Alt Tipleri

Hastalar, Simetri obsesyonu_sıralama_tekrarlama_sayma kompulsiyonu olan ve olmayan; saldırganlık_cinsel_dini obsesyonları olan ve olmayan; kirlenme_temizleme_somatik obsesyon/kompulsiyonları ve kontrol obsesyon kompulsiyonları olan ve olmayan; biriktiricilik obsesyon/kompulsiyonu olan ve olmayan olarak 4 alt gruba ayrılmıştır. Bu gruplara ait bilgiler ve oranları Tablo-10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. OKB alt tipleri oranları

OKB alt tipi	Sayı	%
Simetri obsesyonu_ Sıralama_tekrarlama_sayma kompulsiyonu	38	76
Saldırganlık_Cinsel_Dini Obsesyonlar	45	90
Kirlenme_temizleme_somatik OK_Kontrol OK	26	52
Biriktiricilik OK	2	4

*OK: Obsesyon Kompulsiyon

4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tam Kan Sayımı Değerlerinin Karşılaştırılması

Hasta ve sağlıklı grubunun periferik kanda tam kan sayımı sonuçları Tablo-11’de gösterilmiştir. MCH, MCHC, EO_YÜZDE, EO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuşken diğer değerler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 11. Periferik kan hemogram analiz sonuçlarının OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırması

	Hasta N=50				Kontrol N=50				Z	P
	Ortl.	SS	Ortn.	CAA	Ortl.	SS	Ortn.	CAA		
WBC	7.06	1.52	6.85	1.55	7.35	1.87	7.25	2.65	-.721	.471
RBC	4.72	0.46	4.70	0.55	4.71	0.48	4.70	0.85	-.390	.696
HGB	13.48	1.78	13.90	2.25	13.91	1.65	13.80	2.70	-.869	.385

HCT	40.79	4.52	41.35	5.38	41.60	4.80	42.20	7.18	-.345	.730
MCV	86.40	6.37	87.85	5.5	88.14	4.57	88.05	5.23	-.972	.331
MCH	28.51	2.73	29.20	2.83	29.57	1.70	29.85	1.85	-	.037
MCHC	32.96	1.45	33.30	1.93	33.56	1.23	33.70	1.68	-	.049
PLT	301.82	81.65	282.50	119.25	296.76	58.00	281.50	66.50	-.048	.962
RDW_SD	42.23	3.81	41.50	3.90	41.79	3.34	41.70	3.75	-.462	.644
RDW_CV	13.26	1.17	12.90	0.95	12.86	0.92	12.60	1.20	-	.037
PDW	13.16	2.53	12.70	3.05	13.12	1.87	13.00	2.88	-.340	.734
MPV	10.84	1.17	10.90	1.25	10.75	0.85	10.70	1.33	-.130	.897
PLCR	31.70	9.21	31.30	11.50	31.19	7.08	31.10	10.88	-.084	.933
PCT	0.32	0.70	0.31	0.08	0.31	0.60	0.30	0.08	-.088	.930
NEUT_YÜZDE	58.24	7.74	58.80	10.98	56.68	8.10	58.10	10.40	-	.238
NEUT	4.17	1.24	4.10	1.60	4.23	1.45	4.25	2.00	-.186	.852
LYMF_YUZDE	31.19	6.88	30.00	11.00	32.53	6.98	31.90	9.25	-.955	.340
LYMF	2.16	0.53	2.20	0.63	2.33	0.53	2.40	0.73	-	.094
MONO_YUZDE	8.21	1.85	8.20	2.55	7.64	1.62	7.70	2.13	-	.134
MONO	0.56	0.14	0.56	0.21	0.55	0.15	0.54	0.21	-.207	.836
EO_YÜZDE	1.67	1.14	1.50	1.35	2.47	1.68	2.10	2.08	-	.013
EO	0.11	0.07	0.10	0.09	0.18	0.12	0.16	0.15	-	.004
BASO_YÜZDE	0.67	0.25	0.60	0.40	0.66	0.26	0.60	0.30	-.045	.964
BASO	0.04	0.02	0.05	0.03	0.04	0.02	0.05	0.03	-.158	.875
IG_YÜZDE	0.21	0.15	0.20	0.20	0.18	0.14	0.10	0.10	-	.254
IG	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	-	.282

*Ortl: Ortalama, SS: Standart Sapma, Ortn: Ortanca, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık

4.3. Moleküler Analizler

4.3.1. NLRP3 inflamazom genlerinin düzenleyici bölgelerinin (promotor, enhansır), olası metilasyon değişimleri açısından OKB hastaları sağlıklı kontroller ile karşılaştırması

Obsesif kompulsif bozukluk tanısı alan hastalar ve kontroller arasındaki NLRP3 inflamazom genlerinin (NLRP3, NEK7, PYCARD/ASC) düzenleyici bölgelerinin (promotor, enhansır), metilasyon değişimleri açısından verilerin gruplarda normal dağılıp dağılmadığının incelenmesinde, Shapiro-Wilk normallik testi kullanılmıştır. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında grupların dağılımı normal olmadığından Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

NLRP3 inflamazom genlerinin (NLRP3-NEK7-PYCARD) metilasyon seviyeleri ve katılımcı sayısı Tablo 12-14'te gösterilmiştir. OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında NLRP3 genine ait metilasyon seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık saptanmamıştır (Tablo-12).

Tablo 12. NLRP3 genine ait metilasyon seviyelerinin OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırması

	Hasta N=50				Kontrol N=50				Z	P
	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	CAA	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	CAA		
NLRP3_318	0.91	0.56	0.85	0.67	0.97	0.60	0.94	0.70	-.280	.779
NLRP3_325	0.59	0.40	0.59	0.45	0.60	0.54	0.56	0.50	-.439	.661
NLRP3_445	0.56	0.53	0.56	0.85	0.55	0.40	0.50	0.48	-.239	.811
NLRP3_515	1.86	1.14	1.77	1.42	1.63	0.98	1.44	1.12	-1.286	.199
NLRP3_517	0.66	0.57	0.60	0.90	0.65	0.43	0.59	0.66	-.273	.785
NLRP3_574	0.96	0.87	0.90	0.78	0.85	0.62	0.68	0.81	-.331	.740
NLRP3_654	0.80	0.82	0.57	0.71	0.62	0.47	0.53	0.57	-.635	.525
NLRP3_ortalama	0.91	0.32	0.90	0.30	0.83	0.27	0.83	0.32	-1.562	.118

*Ortl: Ortalama, SS: Standart Sapma, Ortn: Ortanca, CAA: Çeyrekler Arası Aralık

NEK7.1_916, NEK7.1_921, NEK7.1_953, NEK7.1_1117, NEK7.1_1131, NEK7.1_ortalama, NEK7.3_564, pozisyonlarındaki CpG'lerin metilasyon seviyelerinin OKB hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) olduğu görülmüştür (Tablo-13).

Tablo 13. NEK7 genine ait metilasyon seviyelerinin OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırması

	Hasta N=50				Kontrol N=50				Z	P
	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	CAA	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	CAA		
NEK7.1_900	1.65	1.29	1.44	1.45	1.65	0.79	1.46	1.04	-.341	.733
NEK7.1_905	4.06	1.66	3.94	1.75	3.87	1.28	4.20	2.07	-.283	.777
NEK7.1_907	1.88	1.13	1.83	1.42	1.80	0.73	1.79	1.10	-.331	.741
NEK7.1_912	0.67	0.57	0.63	1.12	0.83	0.55	0.68	0.52	-1.314	.189
NEK7.1_916	0.68	0.72	0.46	1.16	0.94	0.77	0.72	0.78	-2.122	.034
NEK7.1_921	0.88	0.80	0.79	1.36	1.25	0.85	0.99	1.07	-2.256	.024
NEK7.1_934	1.92	1.31	1.86	1.22	1.96	0.97	1.70	1.17	-.472	.637
NEK7.1_944	0.65	0.73	0.50	1.03	0.96	0.95	0.76	0.94	-1.880	.060
NEK7.1_953	0.75	0.62	0.75	1.16	1.87	2.26	1.16	0.82	-2.769	.006
NEK7.1_966	1.56	1.21	1.141	1.74	1.70	0.93	1.60	1.07	-.910	.363
NEK7.1_1050	0.64	0.78	0.40	1.01	0.79	0.67	0.68	0.97	-1.698	.090
NEK7.1_1053	0.42	0.48	0.28	0.90	0.53	0.56	0.41	0.78	-1.176	.240
NEK7.1_1056	0.49	0.56	0.44	0.75	0.51	0.45	0.50	0.68	-.836	.403
NEK7.1_1059	0.72	0.63	0.66	1.04	0.80	0.48	0.74	0.61	-1.048	.295
NEK7.1_1079	0.85	1.02	0.64	1.28	0.49	0.48	0.40	0.71	-1.532	.126
NEK7.1_1086	0.61	0.57	0.66	0.91	0.64	0.59	0.56	0.59	-.208	.835
NEK7.1_1099	0.66	0.63	0.73	1.10	0.58	0.42	0.51	0.69	-.215	.830

NEK7.1_1107	0.78	0.93	0.71	1.12	0.73	0.55	0.70	0.70	-215	.830
NEK7.1_1114	0.77	1.24	0.48	1.09	0.63	0.49	0.54	0.48	-.645	.519
NEK7.1_1117	0.38	0.56	0.00	0.59	0.51	0.44	0.49	0.61	-2.418	.016
NEK7.1_1131	0.83	0.97	0.65	1.06	1.42	0.89	1.34	1.27	-3.779	.000
NEK7.1_1134	0.47	0.71	0.25	0.70	0.48	0.50	0.42	0.63	-.902	.367
NEK7.1_1137	0.75	0.83	0.57	1.11	0.80	0.72	0.69	0.57	-1.087	.277
NEK7.1_1152	0.76	0.68	0.60	0.80	0.62	0.42	0.59	0.58	-.342	.732
NEK7.1_1154	0.58	0.45	0.55	0.70	0.66	0.49	0.54	0.41	-.483	.629
NEK7.1_1169	0.64	0.56	0.60	0.84	0.69	0.44	0.65	0.57	-.850	.395
NEK7.1_1183	0.54	0.55	0.47	0.88	0.66	0.65	0.55	0.59	-1.090	.276
NEK7.1_1194	0.68	0.52	0.69	0.64	0.76	0.46	0.67	0.74	-.607	.544
NEK7.1_ortalama	0.94	0.20	0.91	0.29	1.03	0.22	1.03	0.26	-2.118	.034
NEK7.2_506	1.05	0.46	1.08	0.65	1.18	0.40	1.11	0.37	-1.076	.282
NEK7.3_331	91.57	5.70	92.70	2.38	92.82	1.81	92.90	1.88	-1.249	.212
NEK7.3_406	91.55	1.66	91.90	1.93	91.75	1.48	91.90	2.30	-.893	.372
NEK7.3_427	96.12	1.00	96.00	1.04	96.05	0.71	96.00	1.13	-.560	.576
NEK7.3_435	97.29	0.66	97.20	0.80	97.34	0.57	97.40	0.90	-.425	.671
NEK7.3_503	96.59	0.97	96.70	1.15	96.57	0.71	96.65	1.00	-.138	.890
NEK7.3_507	89.90	1.74	90.00	2.23	90.12	1.54	90.35	1.68	-.886	.375
NEK7.3_564	97.38	0.61	97.30	1.00	97.13	0.49	97.15	0.60	-2.352	.019
NEK7.3_587	95.87	0.91	95.95	1.10	95.85	0.64	95.90	0.63	-.066	.948
NEK7.3_ortalama	94.52	0.97	94.65	1.03	94.70	0.62	94.75	0.80	-.729	.466

*Ortl: Ortalama, SS: Standart Sapma, Ortn: Ortanca, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık

Yine PYCARD_636, PYCARD_642, PYCARD_694, PYCARD_770, PYCARD_886, PYCARD_938, PYCARD_975 genlerinin ifadesinin OKB hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) olduğu görülmüştür (Tablo-14).

Tablo 14. PYCARD/ASC genine ait metilasyon seviyelerinin OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırması

	Hasta N=50				Kontrol N=50				Z	P
	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	ÇAA	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	ÇAA		
PYCARD_275	0.93	0.52	0.92	0.72	1.06	0.58	0.93	0.55	-.858	.391
PYCARD_316	1.87	0.85	1.82	0.8	1.64	0.61	1.54	0.84	-1.596	.110
PYCARD_318	1.39	0.52	1.47	0.81	1.35	0.60	1.28	0.60	-.955	.340
PYCARD_327	0.98	0.55	0.90	0.58	1.04	0.50	1.05	0.44	-.920	.357
PYCARD_334	0.83	0.47	0.78	0.61	0.92	0.47	0.93	0.60	-1.052	.293
PYCARD_337	0.69	0.51	0.6	0.53	0.80	0.43	0.79	0.62	-1.676	.094
PYCARD_397	0.87	0.52	0.77	0.78	1.08	0.66	1.04	0.78	-1.476	.140
PYCARD_417	0.91	0.85	0.73	0.91	0.95	0.91	0.66	0.79	-.045	.964
PYCARD_422	3.45	1.19	3.42	1.59	3.33	1.70	3.22	2.51	-.693	.488
PYCARD_427	1.00	0.78	0.71	1.17	1.29	1.03	1.08	1.10	-1.510	.131
PYCARD_435	1.25	0.84	1.13	1.10	1.16	0.54	1.11	0.64	-.121	.904
PYCARD_459	0.88	0.67	0.80	0.85	0.97	0.58	0.83	0.71	-.855	.393
PYCARD_475	1.02	0.77	0.81	0.96	0.85	0.61	0.82	0.66	-.676	.499
PYCARD_525	0.91	0.81	0.80	0.90	0.83	0.53	0.71	0.75	-.031	.975
PYCARD_531	0.72	0.54	0.62	0.73	0.65	0.39	0.56	0.46	-.355	.722
PYCARD_535	1.53	0.98	1.26	1.4	1.41	0.76	1.33	0.94	-.300	.764
PYCARD_557	0.75	0.53	0.76	0.70	0.82	0.50	0.76	0.77	-.600	.548
PYCARD_559	0.93	0.61	0.83	0.71	0.88	0.52	0.81	0.66	-.228	.820
PYCARD_561	0.84	0.75	0.70	1.20	0.68	0.50	0.62	0.73	-.725	.468

PYCARD_563	0.60	0.58	0.50	0.95	0.69	0.39	0.60	0.52	-1.502	.133
PYCARD_565	0.64	0.56	0.51	0.77	0.68	0.50	0.57	0.38	-.708	.479
PYCARD_568	0.54	0.53	0.39	0.63	0.59	0.47	0.45	0.52	-.818	.413
PYCARD_582	0.69	0.47	0.68	0.62	0.80	0.41	0.74	0.48	-1.424	.154
PYCARD_598	0.92	0.61	0.85	0.75	0.96	0.52	0.86	0.41	-.548	.584
PYCARD_601	0.84	0.48	0.85	0.6	0.85	0.52	0.82	0.54	-.238	.812
PYCARD_636	0.99	0.47	0.85	0.62	0.79	0.28	0.79	0.45	-2.041	.041
PYCARD_642	1.19	0.51	1.11	0.46	0.99	0.35	1.00	0.48	-2.072	.038
PYCARD_647	1.17	0.39	1.15	0.6	1.13	0.35	1.10	0.48	-.462	.644
PYCARD_649	0.84	0.38	0.93	0.54	1.02	0.54	0.92	0.38	-1.014	.311
PYCARD_658	0.55	0.27	0.52	0.28	0.46	0.20	0.41	0.29	-1.710	.087
PYCARD_662	0.84	0.39	0.87	0.59	0.84	0.32	0.76	0.35	-.090	.929
PYCARD_669	1.06	0.49	1.03	0.61	1.11	0.39	1.05	0.55	-.603	.546
PYCARD_671	0.57	0.26	0.56	0.31	0.51	0.21	0.52	0.31	-1.197	.231
PYCARD_676	1.43	0.58	1.47	0.72	1.45	0.43	1.42	0.53	-.121	.904
PYCARD_678	0.72	0.28	0.73	0.38	0.68	0.27	0.66	0.31	-1.197	.231
PYCARD_694	0.68	0.27	0.70	0.30	0.90	0.34	0.93	0.55	-3.175	.001
PYCARD_709	0.95	0.37	0.90	0.43	0.89	0.31	0.90	0.38	-.414	.679
PYCARD_742	0.51	0.24	0.47	0.27	0.54	0.23	0.51	0.24	-.948	.343
PYCARD_748	0.83	0.36	0.80	0.43	0.72	0.29	0.77	0.42	-1.155	.248
PYCARD_757	1.06	0.43	1.00	0.49	1.06	0.38	1.07	0.53	-.307	.759
PYCARD_763	0.61	0.31	0.59	0.34	0.57	0.24	0.52	0.3	-.459	.646
PYCARD_770	0.72	0.32	0.71	0.41	0.88	0.23	0.84	0.26	-3.024	.002
PYCARD_772	0.65	0.29	0.65	0.38	0.55	0.24	0.50	0.37	-1.935	.053
PYCARD_796	0.70	0.32	0.70	0.35	0.63	0.27	0.56	0.41	-1.576	.115
PYCARD_810	0.52	0.32	0.50	0.44	0.55	0.22	0.54	0.31	-1.017	.309
PYCARD_816	0.86	0.36	0.80	0.40	0.88	0.44	0.73	0.55	-.369	.712
PYCARD_831	0.78	0.45	0.77	0.34	0.75	0.30	0.72	0.44	-.176	.860
PYCARD_837	0.68	0.46	0.58	0.70	0.69	0.27	0.68	0.31	-.831	.406
PYCARD_852	1.06	0.60	1.01	0.62	1.00	0.49	0.87	0.78	-.410	.682
PYCARD_877	0.76	0.33	0.74	0.33	0.66	0.22	0.66	0.38	-1.565	.118
PYCARD_886	0.88	0.35	0.84	0.35	0.62	0.31	0.59	0.32	-4.107	.000
PYCARD_888	0.44	0.15	0.45	0.20	0.47	0.27	0.44	0.29	-.269	.788
PYCARD_898	0.82	0.34	0.80	0.54	0.79	0.35	0.76	0.45	-.552	.581
PYCARD_938	0.96	0.39	0.87	0.37	0.74	0.32	0.68	0.40	-3.017	.003
PYCARD_975	0.44	0.27	0.40	0.26	0.52	0.23	0.52	0.26	-1.931	.053
PYCARD_983	0.49	0.21	0.51	0.32	0.51	0.19	0.48	0.34	-.262	.793
PYCARD_991	0.48	0.22	0.50	0.28	0.45	0.21	0.43	0.33	-.769	.442
PYCARD_994	0.38	0.19	0.40	0.26	0.40	0.12	0.40	0.18	-.891	.373
PYCARD_ortalama	0.89	0.10	0.90	0.10	0.88	0.12	0.88	0.13	-.552	.581

*Ortl: Ortalama, SS: Standart Sapma, Ortn: Ortanca, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık

4.3.2. NLRP3 inflamazom genlerinin düzenleyici bölgelerinin (promotor, enhansır), olası metilasyon değişimleri açısından hastaların klinik özellikleriyle karşılaştırılması

OKB hastaları, 18 yaş ve altı (Erken başlangıç OKB) ve 18 yaş üstü (Geç başlangıç OKB) olarak, Mann-Whitney U testi kullanılarak, metilasyon ifade seviyeleri açısından karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçları tablo 15-17’ de sunulmuştur. NLRP3 inflamazomu metilasyon seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (Tablo-15). NEK7.1_921, NEK7.1_1117, NEK7.1_1169 genlerinin metilasyon seviyelerinde anlamlı bir farklılık

saptanmıştır ($p<0.05$, Tablo-16). Ayrıca PYCARD_427, PYCARD_565, PYCARD_568, PYCARD_658, genlerinin metilasyon seviyelerinde de anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.05$, Tablo-17).

Tablo 15. NLRP3 genine ait metilasyon seviyelerinin erken başlangıçlı OKB hastaları ile geç başlangıçlı OKB hastaları arasında karşılaştırması

	Erken başlangıç OKB N=36				Geç başlangıç OKB N=14				Z	P
	Ort. (%)	SS	Ortn. (%)	CAA	Ort. (%)	SS	Ortn. (%)	CAA		
NLRP3_318	0.90	0.56	0.83	0.65	0.93	0.59	0.85	0.78	-.012	.991
NLRP3_325	0.61	0.38	0.63	0.35	0.54	0.46	0.50	0.75	-.624	.533
NLRP3_445	0.54	0.52	0.55	0.86	0.61	0.58	0.53	0.72	-.230	.818
NLRP3_515	2.06	1.16	2.1	1.37	1.38	1.00	1.20	1.43	-1.959	.050
NLRP3_517	0.68	0.58	0.65	0.91	0.61	0.58	0.58	0.96	-.468	.640
NLRP3_574	0.97	0.90	0.93	0.70	0.96	0.86	0.47	1.34	-.068	.946
NLRP3_654	0.78	0.87	0.57	0.80	0.89	0.74	0.70	1.02	-.693	.488
NLRP3_ortalama	0.93	0.35	0.90	0.27	0.86	0.26	0.88	0.31	-.680	.496

*Ortl: Ortalama, SS: Standart Sapma, Ortn: Ortanca, CAA: Çeyrekler Arası Aralık

Tablo 16. NEK7 genine ait metilasyon seviyelerinin erken başlangıçlı OKB hastaları ile geç başlangıçlı OKB hastaları arasında karşılaştırması

	Erken başlangıç OKB N=36				Geç başlangıç OKB N=14				Z	P
	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	CAA	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	CAA		
NEK7.1_900	1.64	1.43	1.36	1.45	1.56	0.80	1.48	1.37	-.193	.847
NEK7.1_905	4.06	1.47	3.98	1.59	3.91	2.16	3.66	2.28	-.838	.402
NEK7.1_907	1.90	1.18	1.94	1.36	1.82	1.07	1.69	1.95	-.397	.692
NEK7.1_912	0.64	0.56	0.63	1.07	0.74	0.63	0.62	1.14	-.309	.757
NEK7.1_916	0.71	0.80	0.41	1.26	0.63	0.46	0.53	0.79	-.299	.765
NEK7.1_921	1.04	0.84	0.86	1.27	0.43	0.56	0.00	0.85	-2.337	.019
NEK7.1_934	1.97	1.38	1.89	1.12	1.82	1.22	1.67	1.63	-.374	.709
NEK7.1_944	0.58	0.76	0.21	0.92	0.76	0.64	0.77	1.25	-1.038	.299
NEK7.1_953	0.85	0.66	0.76	1.1	0.44	0.42	0.39	0.81	-1.909	.056
NEK7.1_966	1.52	1.27	1.40	1.91	1.58	1.08	1.60	1.05	-.272	.785
NEK7.1_1050	0.64	0.80	0.40	1.00	0.68	0.78	0.40	1.13	-.058	.954
NEK7.1_1053	0.39	0.45	0.28	0.89	0.46	0.59	0.00	0.87	-.036	.971
NEK7.1_1056	0.51	0.58	0.50	0.80	0.47	0.57	0.40	0.72	-.211	.833
NEK7.1_1059	0.72	0.67	0.62	0.93	0.76	0.60	0.87	1.27	-.583	.560
NEK7.1_1079	0.79	1.03	0.60	1.20	1.08	1.07	0.70	1.95	-.908	.364
NEK7.1_1086	0.62	0.58	0.60	1.00	0.64	0.57	0.71	0.86	-.023	.982
NEK7.1_1099	0.69	0.62	0.79	1.09	0.60	0.71	0.21	1.20	-.474	.635
NEK7.1_1107	0.79	1.05	0.72	1.16	0.78	0.59	0.74	1.05	-.645	.519
NEK7.1_1114	0.78	1.43	0.36	1.08	0.78	0.55	0.78	1.02	-1.266	.206
NEK7.1_1117	0.49	0.62	0.33	0.77	0.11	0.26	0.00	0.00	-2.419	.016
NEK7.1_1131	0.72	0.95	0.53	1.00	1.11	1.05	0.92	0.91	-1.741	.082
NEK7.1_1134	0.48	0.78	0.26	0.68	0.48	0.57	0.35	0.92	-.311	.756
NEK7.1_1137	0.81	0.87	0.57	1.01	0.56	0.73	0.00	1.17	-1.014	.310
NEK7.1_1152	0.71	0.66	0.58	0.72	0.93	0.80	0.80	1.41	-.921	.357
NEK7.1_1154	0.63	0.43	0.60	0.50	0.40	0.45	0.22	0.86	-1.629	.103

NEK7.1_1169	0.74	0.58	0.66	0.84	0.37	0.45	0.33	0.63	-2.179	.029
NEK7.1_1183	0.58	0.59	0.50	0.80	0.46	0.47	0.44	0.90	-.300	.764
NEK7.1_1194	0.73	0.49	0.72	0.60	0.58	0.63	0.40	1.03	-.863	.388
NEK7.1_ortalama	0.96	0.20	0.94	0.28	0.89	0.20	0.86	0.30	-1.193	.233
NEK7.2_506	1.05	0.51	1.10	0.71	1.08	0.36	1.04	0.53	-.057	.955
NEK7.3_331	92.36	1.77	93.00	2.05	89.49	10.82	92.4	3.10	-.522	.602
NEK7.3_406	91.71	1.70	91.91	2.35	91.39	1.31	92.00	1.86	-.579	.563
NEK7.3_427	96.14	1.10	96.05	1.40	96.11	0.74	96.00	0.80	-.420	.674
NEK7.3_435	97.37	0.72	97.35	0.90	97.11	0.51	97.10	0.55	-1.228	.220
NEK7.3_503	96.67	1.08	96.85	1.28	96.42	0.65	96.70	1.20	-1.068	.286
NEK7.3_507	90.2	1.55	90.01	2.08	89.31	2.03	90.00	3.84	-1.122	.262
NEK7.3_564	97.42	0.57	97.30	0.98	97.21	0.72	97.4	1.30	-.660	.509
NEK7.3_587	95.92	0.96	96.00	1.18	95.74	0.84	95.90	0.80	-.829	.407
NEK7.3_ortalama	94.73	0.68	94.8	0.78	94.09	1.42	94.20	1.35	-1.658	.097

*Ortl:Ortalama, SS:Standart Sapma, Ortn:Ortanca, ÇAA:Çeyrekler Arası Aralık

Tablo 17. PYCARD genine ait metilasyon seviyelerinin erken başlangıçlı OKB hastaları ile geç başlangıçlı OKB hastaları arasında karşılaştırması

	Erken başlangıç OKB N=36				Geç başlangıç OKB N=14				Z	P
	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	ÇAA	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	ÇAA		
PYCARD_275	0.88	0.47	0.95	0.65	1.07	0.67	0.93	0.90	-.544	.587
PYCARD_316	1.86	0.98	1.79	1.02	1.96	0.38	1.93	0.49	-.940	.347
PYCARD_318	1.39	0.55	1.47	0.86	1.43	0.41	1.49	0.75	-.159	.874
PYCARD_327	1.04	0.56	0.90	0.63	0.83	0.54	0.80	0.76	-1.110	.267
PYCARD_334	0.87	0.46	0.85	0.56	0.75	0.52	0.72	0.74	-.963	.336
PYCARD_337	0.71	0.53	0.60	0.53	0.65	0.48	0.60	0.67	-.136	.892
PYCARD_397	0.94	0.48	0.80	0.73	0.67	0.61	0.54	1.25	-1.518	.129
PYCARD_417	0.94	0.88	0.80	0.84	0.77	0.82	0.56	1.26	-.716	.474
PYCARD_422	3.28	1.17	3.22	1.75	3.81	1.16	4.00	1.30	-1.427	.154
PYCARD_427	1.13	0.81	1.03	1.16	0.59	0.51	0.53	0.76	-2.222	.026
PYCARD_435	1.35	0.88	1.25	1.18	1.04	0.69	0.96	1.03	-1.235	.217
PYCARD_459	0.96	0.68	0.86	0.79	0.67	0.63	0.52	0.74	-1.598	.110
PYCARD_475	1.03	0.82	0.81	0.89	0.99	0.69	0.63	1.20	-.294	.768
PYCARD_525	0.97	0.81	0.84	1.07	0.76	0.84	0.47	0.63	-1.190	.234
PYCARD_531	0.79	0.57	0.64	0.72	0.51	0.44	0.37	0.72	-1.746	.081
PYCARD_535	1.54	1.03	1.23	1.58	1.44	0.89	1.25	1.56	-.249	.803
PYCARD_557	0.76	0.56	0.76	0.77	0.72	0.47	0.71	0.78	-.182	.856
PYCARD_559	0.92	0.61	0.83	0.73	0.98	0.65	0.71	0.73	-.102	.919
PYCARD_561	0.85	0.76	0.70	1.21	0.71	0.70	0.67	0.82	-.558	.577
PYCARD_563	0.62	0.62	0.54	0.86	0.57	0.51	0.43	1.10	-.011	.991
PYCARD_565	0.77	0.56	0.60	0.78	0.30	0.45	0.00	0.68	-2.802	.005
PYCARD_568	0.64	0.57	0.51	0.66	0.29	0.33	0.20	0.53	-2.267	.023
PYCARD_582	0.61	0.40	0.61	0.50	0.90	0.58	0.88	0.80	-1.700	.089
PYCARD_598	0.87	0.59	0.83	0.70	1.03	0.70	1.00	1.14	-.646	.518
PYCARD_601	0.82	0.45	0.90	0.59	0.90	0.58	0.81	0.94	-.147	.883
PYCARD_636	1.06	0.49	1.00	0.64	0.81	0.39	0.80	0.39	-1.654	.098
PYCARD_642	1.19	0.51	1.11	0.55	1.21	0.55	1.10	0.53	-.057	.955
PYCARD_647	1.15	0.40	1.05	0.53	1.24	0.37	1.37	0.71	-.895	.371
PYCARD_649	0.89	0.40	0.99	0.53	0.69	0.30	0.69	0.5	-1.711	.087
PYCARD_658	0.59	0.30	0.59	0.32	0.44	0.15	0.45	0.20	-2.039	.041
PYCARD_662	0.84	0.36	0.90	0.48	0.80	0.47	0.57	0.73	-.363	.717
PYCARD_669	1.01	0.47	0.99	0.76	1.18	0.55	1.18	0.64	-1.065	.287
PYCARD_671	0.56	0.28	0.53	0.4	0.60	0.19	0.64	0.24	-.544	.587
PYCARD_676	1.42	0.56	1.47	0.70	1.35	0.54	1.47	0.96	-.340	.734

PYCARD_678	0.73	0.30	0.74	0.43	0.69	0.22	0.75	0.2	-.385	.700
PYCARD_694	0.69	0.27	0.69	0.28	0.64	0.25	0.72	0.42	-.057	.955
PYCARD_709	0.94	0.42	0.82	0.48	0.96	0.23	1.04	0.45	-.680	.497
PYCARD_742	0.52	0.24	0.49	0.26	0.48	0.25	0.45	0.30	-.589	.556
PYCARD_748	0.89	0.35	0.84	0.38	0.70	0.38	0.66	0.65	-1.745	.081
PYCARD_757	1.02	0.43	0.98	0.60	1.16	0.44	1.17	0.38	-1.246	.213
PYCARD_763	0.62	0.31	0.60	0.42	0.61	0.32	0.59	0.29	-.091	.928
PYCARD_770	0.71	0.31	0.70	0.37	0.73	0.38	0.71	0.48	-.261	.794
PYCARD_772	0.66	0.30	0.65	0.38	0.61	0.27	0.74	0.53	-.454	.650
PYCARD_796	0.73	0.35	0.72	0.41	0.63	0.25	0.60	0.27	-1.292	.196
PYCARD_810	0.55	0.35	0.57	0.54	0.43	0.25	0.47	0.30	-1.246	.213
PYCARD_816	0.88	0.39	0.84	0.51	0.85	0.30	0.75	0.33	-.159	.874
PYCARD_831	0.80	0.50	0.74	0.50	0.76	0.34	0.78	0.36	-.147	.883
PYCARD_837	0.68	0.46	0.60	0.40	0.74	0.49	0.50	0.88	-.113	.910
PYCARD_852	1.03	0.59	0.96	0.61	1.13	0.69	1.04	0.87	-.442	.659
PYCARD_877	0.82	0.36	0.81	0.37	0.63	0.21	0.64	0.33	-1.892	.059
PYCARD_886	0.90	0.36	0.84	0.32	0.88	0.38	0.90	0.64	-.113	.910
PYCARD_888	0.44	0.17	0.47	0.22	0.43	0.12	0.44	0.19	-.113	.910
PYCARD_898	0.80	0.34	0.8	0.43	0.86	0.36	0.79	0.66	-.351	.725
PYCARD_938	0.96	0.42	0.88	0.40	0.97	0.35	0.87	0.20	-.113	.910
PYCARD_975	0.46	0.28	0.44	0.34	0.39	0.27	0.37	0.19	-1.042	.297
PYCARD_983	0.49	0.22	0.50	0.35	0.51	0.18	0.54	0.32	-.567	.571
PYCARD_991	0.47	0.21	0.50	0.28	0.50	0.26	0.60	0.41	-.759	.448
PYCARD_994	0.39	0.22	0.40	0.31	0.36	0.14	0.40	0.13	-.147	.883
PYCARD_ortalama	0.90	0.10	0.90	0.10	0.86	0.10	0.89	0.11	-1.409	.159

*Ortl: Ortalama, SS: Standart Sapma, Ortn: Ortanca, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık

OKB hastaları kendi içinde 1. ve 2. derece yakın akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü olan ve olmayan olarak 2 alt grupta da değerlendirilmiştir. Tüm genlere ait pozisyonlar gruplar arasında incelenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan veriler Tablo 18’de gösterilmiştir ($p<0.05$).

Tablo 18. OKB hastalarının ailelerinde psikiyatrik hastalık varlığına göre metilasyon seviyelerinin karşılaştırması

	Ailede psikiyatrik hastalık (+) N=29				Ailede psikiyatrik hastalık (-) N=21				Z	P
	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	ÇAA	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	ÇAA		
NEK7.1_934	2.28	1.28	1.99	1.14	1.43	1.23	1.27	1.25	-2.960	0.003
NEK7.1_1079	0.72	0.17	0.30	0.85	1.06	0.79	0.84	1.30	-2.312	0.021
NEK7.1_1117	0.51	0.64	0.30	0.81	0.20	0.38	0.00	0.43	-2.163	0.031
PYCARD_559	1.09	0.66	0.90	0.86	0.72	0.46	0.56	0.72	-1.976	0.048
PYCARD_563	0.72	0.61	0.60	0.64	0.43	0.49	0.30	0.79	-2.034	0.042
PYCARD_770	0.76	0.25	0.80	0.30	0.65	0.40	0.58	0.39	-2.026	0.043
PYCARD_938	1.08	0.42	0.97	0.58	0.79	0.31	0.82	0.44	-2.164	0.030

Ortl: Ortalama, SS: Standart Sapma, Ortn: Ortanca, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık

Psikiyatrik ilaç kullanımı olan ve ilaç kullanmayan gruplarda da aynı genlerin metilasyon seviyeleri karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar Tablo 19’da gösterilmiştir ($p<0.05$).

Tablo 19. OKB hastalarının metilasyon seviyelerinin psikiyatrik ilaç kullanımına göre karşılaştırılması

	İlaç kullanımı (+) N=40				İlaç kullanımı (-) N=10				Z	P
	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	ÇAA	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	ÇAA		
NLRP3_445	0.44	0.52	0.30	0.73	0.95	0.42	0.86	0.84	-2.753	<u>.006</u>
NEK7.1_912	0.57	0.55	0.50	0.86	1.13	0.47	1.13	0.76	-2.784	<u>.005</u>
NEK7.1_1056	0.60	0.61	0.56	0.99	0.17	0.23	0.00	0.43	-2.194	<u>.028</u>
NEK7.3_406	91.81	1.70	92.00	2.53	90.54	1.19	90.65	1.33	-2.103	<u>.035</u>
NEK7.3_507	90.15	1.71	90.06	2.75	88.85	1.75	89.25	3.30	-1.978	<u>.048</u>
PYCARD_397	0.77	0.50	0.67	0.70	1.27	0.36	1.47	0.58	-3.021	<u>.003</u>
PYCARD_742	0.53	0.23	0.50	0.23	0.43	0.25	0.34	0.22	-1.966	<u>.049</u>
PYCARD_757	1.11	0.42	1.04	0.45	0.75	0.29	0.83	0.45	-2.754	<u>.006</u>
PYCARD_837	0.75	0.50	0.70	0.81	0.44	0.11	0.49	.21	-1.965	<u>.049</u>

OKB hastaları, Simetri obsesyonu_sıralama_tekrarlama_sayma kompülsiyonu olan ve olmayan; saldırganlık_cinsel_dini obsesyonları olan ve olmayan; kirlenme_temizleme_somatik obsesyon/kompülsiyonları ve kontrol obsesyon kompülsiyonları olan ve olmayan; biriktiricilik obsesyon/kompülsiyonu olan ve olmayan olarak 4 alt grupta her bir metilasyon bölgesi için tek tek karşılaştırılmıştır. Gruplar arası farklılıklar “Mann-Whitney U Testi” ile değerlendirilmiştir.

Saldırganlık_cinsel_dini obsesyonları olan ve olmayan alt grupta gruplarası örneklem sayısı 45’e 5 kişi olduğu için analiz sunulmamıştır. Aynı şekilde biriktiricilik obsesyon/kompülsiyonu olan ve olmayan alt grupta da örneklem sayısı 48’e 2 kişi olduğu için istatistiksel olarak analizi sunulmamıştır.

Simetri obsesyonu_sıralama_tekrarlama_sayma kompülsiyonu olan ve olmayan alt grup için her bir metilasyon bölgesi analiz edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar Tablo 20’de verilmiştir.

Kirlenme_temizleme_somatik obsesyon/kompülsiyonları ve kontrol obsesyon kompülsiyonları olan ve olmayan alt grup için ise yalnızca NLRP3_325 metilasyon seviyesinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (Tablo 21).

Tablo 20. OKB alt tiplerine göre metilasyon seviyelerinin karşılaştırması

	Simetri O_ Sıralama_Tekrarlama_SaymaK (+) N=38				Simetri O_ Sıralama_Tekrarlama_SaymaK (-) N=12				Z	P
	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	CAA	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	CAA		
NEK7.1_1183	0.43	0.46	0.39	0.81	0.93	0.66	0.79	0.51	-2,587	0.010
NEK7.1_ortalama	0.91	0.21	0.88	0.28	1.05	1.12	1.10	0.15	-2,749	0.006
NEK7.3_406	91.30	1.64	91.45	2.08	92.36	1.55	92.20	1.38	-2,129	0.033
NEK7.3_ortalama	94.41	1.02	94.40	1.03	94.92	0.74	95.00	0.63	-2,027	0.043
PYCARD_318	1.46	0.52	1.52	0.78	1.16	0.44	1.25	0.60	-2,022	0.043
PYCARD_565	0.51	0.48	0.45	0.84	1.06	0.61	0.96	1.23	-2,764	0.006

*Ortl: Ortalama, SS: Standart Sapma, Ortn: Ortanca, CAA: Çeyrekler Arası Aralık

Tablo 21. OKB alt tiplerine göre metilasyon seviyelerinin karşılaştırması

	KirlenmeO_Temizleme_Somatik OK_KontrolOK (+) N=26				KirlenmeO_Temizleme_SomatikOK_KontrolOK (-) N=24				Z	P
	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	CAA	Ortl. (%)	SS	Ortn. (%)	CAA		
NLRP3_325	0.73	0.40	0.67	0.42	0.44	0.35	0.47	0.70	-2.198	0.028

*Ortl: Ortalama, SS: Standart Sapma, Ortn: Ortanca, CAA: Çeyrekler Arası Aralık

4.3.3. Korelasyon Analizleri

OKB hastalarında NLRP3 inflamazom genlerine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin korelasyon analizleri için Nümerik verilerin gruplarda normal dağılıp dağılmadığının incelenmesinde, Shapiro-Wilk normallik testi kullanılmıştır. Veriler normal dağılmadığından veriler arasındaki korelasyonun incelenmesinde Spearman Korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

Hastalık süresi ile NEK7.1_1056, PYCARD_582 arasında pozitif yönlü, PYCARD_475 arasında negatif yönlü,

YBOCS toplam puanı ile NEK7.1_907, PYCARD_334, PYCARD_757 arasında pozitif yönlü, PYCARD_601, PYCARD_658 arasında negatif yönlü,

Obsesyon toplam puanı ile NEK7.1_907, NEK7.1_921, PYCARD_334, PYCARD_757 arasında pozitif yönlü, PYCARD_601 arasında negatif yönlü,

Kompülsiyon toplam puanı ile PYCARD_598, PYCARD_757, PYCARD_770 arasında pozitif yönlü, NEK7.1_905, PYCARD_601, PYCARD_658 arasında negatif yönlü,

Depresyon ölçek puanı ile NEK7.1_1086, NEK7.1_1134, PYCARD_531, PYCARD_647, PYCARD_796 arasında pozitif yönlü, PYCARD_601 arasında negatif yönlü korelasyon bulunmuştur.

Analizlere ait sonuçlar Tablo 22-28’de gösterilmiştir.

Tablo 22. NLRP3 genine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin OKB hastalarında korelasyon analizi

		hastalık_sür esi	ybocs_to plam_pu anı	obsesyo n_top_p uan	kompulsi yon_topl am_puan	depresy on_ölçek puanı	NLRP3_318	NLRP3_325	NLRP3_445	NLRP3_515	NLRP3_517	NLRP3_574	NLRP3_654	NLRP3_ortalama
hastalık_sür esi	Korelasyon katsayısı (r)	1,000	0,065	0,032	0,114	-0,066	-0,104	-0,118	0,182	-0,224	0,209	0,051	-0,077	0,046
	p		0,655	0,825	0,432	0,648	0,479	0,416	0,205	0,118	0,146	0,723	0,597	0,751
ybocs_topla m_puanı	Korelasyon katsayısı (r)	0,065	1,000	,951**	,957**	,383**	-0,191	-0,018	0,121	0,185	0,020	0,040	-0,160	-0,005
	p		0,655	<0,001	<0,001	0,006	0,188	0,903	0,404	0,198	0,888	0,781	0,266	0,974
obsesyon_to plam_puan	Korelasyon katsayısı (r)	0,032	,951**	1,000	,829**	,412**	-0,121	-0,079	0,109	0,160	0,000	0,010	-0,178	-0,014
	p		0,825	<0,001	<0,001	0,003	0,406	0,585	0,453	0,267	0,999	0,944	0,217	0,925
kompulsiyon _toplaml_pu an	Korelasyon katsayısı (r)	0,114	,957**	,829**	1,000	,334*	-0,262	0,006	0,119	0,168	0,039	0,054	-0,127	-0,020
	p		0,432	0,000	0,000	0,018	0,069	0,966	0,410	0,243	0,788	0,708	0,378	0,893
Depresyon ölçekpuanı	Korelasyon katsayısı (r)	-0,066	,383**	,412**	,334*	1,000	0,096	0,089	0,165	0,106	0,183	-0,054	-0,031	0,128
	p		0,648	0,006	0,003	0,018	0,512	0,540	0,252	0,464	0,204	0,708	0,832	0,376
NLRP3_318	Korelasyon katsayısı (r)	-0,104	-0,191	-0,121	-0,262	0,096	1,000	,287**	0,063	0,090	0,138	0,011	,315**	,537**
	p		0,479	0,188	0,406	0,069	0,512		0,004	0,539	0,374	0,173	0,917	0,002
NLRP3_325	Korelasyon katsayısı (r)	-0,118	-0,018	-0,079	0,006	0,089	,287**	1,000	0,044	0,008	0,114	0,069	0,131	,364**
	p		0,416	0,903	0,585	0,966	0,540	0,004		0,664	0,938	0,257	0,494	<0,001
NLRP3_445	Korelasyon katsayısı (r)	0,182	0,121	0,109	0,119	0,165	0,063	0,044	1,000	0,054	-0,148	,200*	0,151	,348**
	p		0,205	0,404	0,453	0,410	0,252	0,539	0,664		0,590	0,141	0,046	0,135
NLRP3_515	Korelasyon katsayısı (r)	-0,224	0,185	0,160	0,168	0,106	0,090	0,008	0,054	1,000	0,000	-0,118	0,089	,489**
	p		0,118	0,198	0,267	0,243	0,464	0,374	0,938	0,590		0,999	0,241	0,377
NLRP3_517	Korelasyon katsayısı (r)	0,209	0,020	0,000	0,039	0,183	0,138	0,114	-0,148	0,000	1,000	-0,062	0,009	,236*
	p		0,146	0,888	0,999	0,788	0,204	0,173	0,257	0,141	0,999		0,538	0,931
NLRP3_574	Korelasyon katsayısı (r)	0,051	0,040	0,010	0,054	-0,054	0,011	0,069	,200*	-0,118	-0,062	1,000	-0,051	0,018
	p		0,723	0,781	0,944	0,708	0,708	0,917	0,494	0,046	0,241	0,538		0,616
NLRP3_654	Korelasyon katsayısı (r)	-0,077	-0,160	-0,178	-0,127	-0,031	,315**	0,131	0,151	0,089	0,009	-0,051	1,000	<0,001
	p		0,597	0,266	0,217	0,378	0,832	0,002	0,195	0,135	0,377	0,931	0,616	<0,001
NLRP3_ortalama	Korelasyon katsayısı (r)	0,046	-0,005	-0,014	-0,020	0,128	,537**	,364**	,348**	,489**	,236*	,353**	,433**	1,000
	p		0,751	0,974	0,925	0,893	0,376	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,018	<0,001	<0,001

Tablo 23. NEK7 genine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin OKB hastalarında korelasyon analizi (NEK7 promotörüne ait NEK7.1 amplikonunun 900-1053 koordinatları arası)

		hastalık_s süresi	ybocs_topl am_puanı	obsesyon_ topl_puan	kompulsiyon _toplam_pu an	Depresyon ölçekpuanı	NEK7.1_ 900	NEK7.1_ 905	NEK7.1_ 907	NEK7.1_ 912	NEK7.1_ 916	NEK7.1_ 921	NEK7.1_ 934	NEK7.1_ 944	NEK7.1_ 953	NEK7.1_ 966	NEK7.1_ 1050	NEK7.1_ 1053
hastalık_süresi	Korelasyon katsayısı (r)	1.000	0.065	0.032	0.114	-0.066	0.008	-0.148	0.089	0.041	-0.028	0.014	0.097	-0.124	-0.004	-0.123	0.092	0.246
	p		0.655	0.825	0.432	0.648	0.955	0.306	0.541	0.775	0.849	0.922	0.501	0.389	0.977	0.395	0.527	0.085
ybocs_toplam_puanı	Korelasyon katsayısı (r)	0.065	1.000	.951"	.957"	.383"	0.049	-0.231	.281"	0.049	0.173	0.265	0.070	-0.141	-0.012	-0.090	0.198	0.083
	p		0.655		<0.001	0.006	0.735	0.107	0.048	0.733	0.229	0.063	0.629	0.329	0.932	0.532	0.168	0.569
obsesyon_toplam_puanı	Korelasyon katsayısı (r)	0.032	.951"	1.000	.829"	.412"	0.012	-0.141	.312"	0.078	0.197	.287"	0.063	-0.132	0.055	-0.130	0.227	0.125
	p		0.825	<0.001		<0.001	0.937	0.330	0.027	0.590	0.170	0.044	0.665	0.360	0.706	0.369	0.112	0.388
kompulsiyon_toplam_puanı	Korelasyon katsayısı (r)	0.114	.957"	.829"	1.000	.334"	0.047	-.284"	0.213	0.018	0.121	0.217	0.108	-0.145	-0.045	-0.071	0.165	0.028
	p		0.432	0.000	0.000		0.018	0.744	0.046	0.138	0.899	0.403	0.129	0.454	0.314	0.755	0.625	0.252
Depresyon_ölçekpuanı	Korelasyon katsayısı (r)	-0.066	.383"	.412"	.334"	1.000	-0.106	-0.105	0.084	0.139	0.053	0.097	0.046	0.129	-0.083	-0.034	-0.131	0.071
	p		0.648	0.006	0.003	0.018		0.464	0.468	0.562	0.335	0.716	0.503	0.753	0.373	0.566	0.813	0.364
NEK7.1_900	Korelasyon katsayısı (r)	0.008	0.049	0.012	0.047	-0.106	1.000	0.021	0.161	0.118	0.059	.210"	-0.063	0.035	0.055	.316"	-0.120	0.177
	p		0.955	0.735	0.937	0.744		0.833	0.109	0.244	0.558	0.036	0.536	0.726	0.587	0.001	0.236	0.079
NEK7.1_905	Korelasyon katsayısı (r)	-0.148	-0.231	-0.141	-.284"	-0.105	0.021	1.000	0.024	0.071	0.007	-0.016	0.012	.208"	0.160	0.146	-0.045	0.093
	p		0.306	0.107	0.330	0.046	0.468	0.833		0.814	0.484	0.943	0.874	0.906	0.038	0.111	0.149	0.356
NEK7.1_907	Korelasyon katsayısı (r)	0.089	.281"	.312"	0.213	0.084	0.161	0.024	1.000	-0.068	-0.046	.353"	0.077	0.013	0.120	0.058	0.157	0.183
	p		0.541	0.048	0.027	0.138	0.562	0.109	0.814		0.503	0.652	<0.001	0.448	0.899	0.233	0.567	0.119
NEK7.1_912	Korelasyon katsayısı (r)	0.041	0.049	0.078	0.018	0.139	0.118	0.071	-0.068	1.000	-0.034	0.025	0.056	.201"	-0.049	-0.031	-0.180	0.192
	p		0.775	0.733	0.590	0.899	0.335	0.244	0.484	0.503		0.734	0.808	0.582	0.044	0.625	0.762	0.055
NEK7.1_916	Korelasyon katsayısı (r)	-0.028	0.173	0.197	0.121	0.053	0.059	0.007	-0.046	-0.034	1.000	0.098	0.089	.256"	.208"	.199"	0.118	0.029
	p		0.849	0.229	0.170	0.403	0.716	0.558	0.943	0.652	0.734		0.331	0.378	0.010	0.038	0.048	0.244
NEK7.1_921	Korelasyon katsayısı (r)	0.014	0.265	.287"	0.217	0.097	.210"	-0.016	.353"	0.025	0.098	1.000	0.013	0.173	.401"	.338"	0.136	.239"
	p		0.922	0.063	0.044	0.129	0.503	0.036	0.874	<0.001	0.808	0.331		0.901	0.086	<0.001	0.001	0.176
NEK7.1_934	Korelasyon katsayısı (r)	0.097	0.070	0.063	0.108	0.046	-0.063	0.012	0.077	0.056	0.089	0.013	1.000	0.178	0.104	-0.006	-0.097	0.030
	p		0.501	0.629	0.665	0.454	0.753	0.536	0.906	0.448	0.582	0.378		0.901	0.076	0.303	0.957	0.769
NEK7.1_944	Korelasyon katsayısı (r)	-0.124	-0.141	-0.132	-0.145	0.129	0.035	.208"	0.013	.201"	.256"	0.173	0.178	1.000	.361"	.306"	0.045	.205"
	p		0.389	0.329	0.360	0.314	0.373	0.726	0.038	0.899	0.044	0.010	0.086	0.076		0.000	0.002	0.656
NEK7.1_953	Korelasyon katsayısı (r)	-0.004	-0.012	0.055	-0.045	-0.083	0.055	0.160	0.120	-0.049	.208"	.401"	0.104	.361"	1.000	.219"	0.105	.205"
	p		0.977	0.932	0.706	0.755	0.566	0.587	0.111	0.233	0.625	0.038	0.000	0.303	<0.001		0.028	0.297
NEK7.1_966	Korelasyon katsayısı (r)	-0.123	-0.090	-0.130	-0.071	-0.034	.316"	0.146	0.058	-0.031	.199"	.338"	-0.006	.306"	.219"	1.000	0.039	-0.036
	p		0.395	0.532	0.369	0.625	0.813	0.001	0.149	0.567	0.762	0.048	0.001	0.957	0.002	0.028		0.701
NEK7.1_1050	Korelasyon katsayısı (r)	0.092	0.198	0.227	0.165	-0.131	-0.120	-0.045	0.157	-0.180	0.118	0.136	-0.097	0.045	0.105	0.039	1.000	0.061
	p		0.527	0.168	0.112	0.252	0.364	0.236	0.659	0.119	0.073	0.244	0.176	0.336	0.656	0.297	0.701	
NEK7.1_1053	Korelasyon katsayısı (r)	0.246	0.083	0.125	0.028	0.071	0.177	0.093	0.183	0.192	0.029	.239"	0.030	.205"	.205"	-0.036	0.061	1.000
	p		0.085	0.569	0.388	0.848	0.626	0.079	0.356	0.068	0.055	0.777	0.017	0.769	0.041	0.041	0.720	0.544

Tablo 24. NEK7 genine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin OKB hastalarında korelasyon analizi (NEK7 promotörüne ait NEK7.1 amplikonunun 1056-1194 koordinatları arası)

	kompulsyon																								
	hastalik_su resi	yboocs_topi am_puan	obsesyon top_puan	toplam_pu an	Depresyon ölçekpuan	NEK7_1 1056	NEK7_1 1059	NEK7_1 1079	NEK7_1 1086	NEK7_1 1099	NEK7_1 1107	NEK7_1 1114	NEK7_1 1117	NEK7_1 1131	NEK7_1 1134	NEK7_1 1137	NEK7_1 1152	NEK7_1 1154	NEK7_1 1169	NEK7_1 1183	NEK7_1 1184	NEK7_1 ortalama	NEK7_1 ortalama		
	1.000	0.065	0.032	0.114	-0.066	.300	0.094	0.120	-0.083	-0.067	0.037	-0.098	-0.048	-0.065	0.034	-0.025	0.121	0.046	0.172	-0.011	0.169	-0.029			
	<i>p</i>		0.655	0.825	0.432	0.648	0.035	0.517	0.407	0.564	0.644	0.801	0.498	0.740	0.653	0.814	0.864	0.403	0.749	0.232	0.940	0.239	0.844		
	Korelasyon katsayısı (r)		0.065	0.000	.951	.957	.383	0.207	-0.005	-0.121	0.229	0.244	0.161	-0.147	0.119	0.183	0.259	0.097	-0.099	0.168	0.115	0.131	-0.013	0.147	
	<i>p</i>		0.655	<0.001	<0.001	0.006	0.150	0.973	0.402	0.110	0.087	0.264	0.308	0.411	0.204	0.070	0.505	0.492	0.245	0.427	0.363	0.931	0.309		
	Korelasyon katsayısı (r)		0.032	.951	1.000	.829	.412	0.166	0.022	-0.126	0.241	0.192	0.231	-0.192	0.107	0.241	0.224	0.098	-0.096	0.141	0.037	0.119	-0.024	0.195	
	<i>p</i>		0.825	<0.001	<0.001	0.003	0.251	0.880	0.385	0.092	0.182	0.107	0.181	0.461	0.091	0.118	0.499	0.508	0.330	0.797	0.412	0.869	0.176		
	Kompulsyon ölçümüne göre korelasyon katsayısı (r)		0.114	.957	.829	1.000	.334	0.228	-0.050	-0.108	0.189	0.276	0.085	-0.110	0.136	0.112	0.278	0.071	-0.093	0.182	0.178	0.144	0.007	0.086	
	<i>p</i>		0.432	0.000	0.000		0.018	0.112	0.732	0.455	0.187	0.053	0.559	0.448	0.347	0.440	0.051	0.625	0.519	0.205	0.216	0.319	0.960	0.552	
	Korelasyon katsayısı (r)		-0.066	.383	.412	.334	1.000	0.167	0.059	0.099	.305	-0.036	0.210	-0.009	0.194	0.161	.432	-0.213	-0.072	-0.062	0.106	-0.041	-0.228	0.069	
	<i>p</i>		0.648	0.006	0.003	0.018		0.247	0.687	0.493	0.031	0.802	0.142	0.948	0.177	0.263	0.002	0.137	0.617	0.667	0.466	0.780	0.111	0.635	
	Korelasyon katsayısı (r)		.300	0.207	0.166	0.228	0.167	1.000	.208	-.205	0.020	0.137	0.077	0.171	0.081	0.124	0.123	-0.014	0.013	0.031	0.061	-0.025	-0.099	0.120	
	<i>p</i>		0.035	0.150	0.251	0.112	0.247		0.037	0.041	0.845	0.174	0.446	0.088	0.425	0.220	0.221	0.886	0.895	0.759	0.544	0.806	0.325	0.233	
	Korelasyon katsayısı (r)		0.094	-0.005	0.022	-0.050	0.059	.208	1.000	-0.062	0.133	0.022	-0.175	0.114	-0.061	0.048	0.137	-0.053	0.029	.207	0.075	0.125	0.018	0.148	
	<i>p</i>		0.517	0.973	0.880	0.732	0.687	0.037		0.542	0.187	0.825	0.081	0.259	0.850	0.633	0.174	0.604	0.773	0.039	0.459	0.217	0.861	0.139	
	Korelasyon katsayısı (r)		0.120	-0.121	-0.126	-0.108	0.099	-.205	-0.062	1.000	-0.093	-0.064	-0.035	-0.031	-0.041	-0.095	0.038	0.009	0.027	-0.136	0.082	-0.036	-0.058	0.036	
	<i>p</i>		0.407	0.402	0.385	0.455	0.493	0.041	0.542		0.357	0.528	0.732	0.767	0.685	0.347	0.711	0.929	0.788	0.120	0.416	0.725	0.564	0.721	
	Korelasyon katsayısı (r)		-0.083	0.229	0.241	0.189	.305	0.020	0.133	-0.093	1.000	0.066	0.172	0.035	0.026	0.098	0.062	-0.012	0.134	0.040	0.064	.226	-0.094	.249	
	<i>p</i>		0.564	0.110	0.092	0.187	0.031	0.845	0.187	0.357		0.516	0.086	0.730	0.796	0.334	0.543	0.905	0.220	0.693	0.529	0.024	0.350	0.012	
	Korelasyon katsayısı (r)		-0.067	0.244	0.192	0.276	-0.036	0.137	0.022	-0.064	0.066	1.000	-0.068	-0.076	.298	-0.002	0.175	0.145	0.106	0.024	0.065	0.044	-0.064	0.106	
	<i>p</i>		0.644	0.087	0.182	0.053	0.802	0.174	0.825	0.528	0.516		0.499	0.453	0.003	0.984	0.081	0.150	0.294	0.812	0.520	0.663	0.525	0.292	
	Korelasyon katsayısı (r)		0.037	0.161	0.231	0.085	0.210	0.077	-0.175	-0.035	0.172	-0.068	1.000	0.033	0.090	.217	0.071	-0.002	0.031	-0.070	-0.178	-0.075	-.199	0.080	
	<i>p</i>		0.801	0.264	0.107	0.559	0.142	0.446	0.081	0.732	0.086	0.499		0.743	0.371	0.030	0.484	0.981	0.761	0.488	0.077	0.455	0.048	0.426	
	Korelasyon katsayısı (r)		-0.098	-0.147	-0.192	-0.110	-0.009	0.171	0.114	-0.031	0.035	-0.076	0.033	1.000	0.038	0.133	0.132	-0.019	-0.003	-0.084	0.039	.203	0.061	0.134	
	<i>p</i>		0.498	0.308	0.181	0.448	0.948	0.088	0.259	0.757	0.730	0.453	0.743		0.705	0.188	0.190	0.849	0.976	0.405	0.700	0.043	0.545	0.185	
	Korelasyon katsayısı (r)		-0.048	0.119	0.107	0.136	0.194	0.081	-0.061	-0.041	0.026	.298	0.090	0.038	1.000	0.106	.269	0.040	0.023	-0.055	0.108	-0.152	-.206	-0.020	
	<i>p</i>		0.740	0.411	0.461	0.347	0.177	0.425	0.550	0.685	0.796	0.003	0.371	0.705		0.295	0.007	0.695	0.823	0.587	0.285	0.132	0.040	0.842	
	Korelasyon katsayısı (r)		-0.065	0.183	0.241	0.112	0.161	0.124	0.048	-0.095	0.098	-0.002	.217	0.133	0.106	1.000	.203	-0.056	-0.098	-0.040	-0.157	-0.038	-.258	.276	
	<i>p</i>		0.653	0.204	0.091	0.440	0.263	0.220	0.633	0.347	0.334	0.984	0.003	0.188	0.295		0.043	0.586	0.330	0.689	0.118	0.708	0.003	0.005	
	Korelasyon katsayısı (r)		0.034	0.259	0.224	0.278	.432	0.123	0.137	0.038	0.062	0.175	0.071	0.132	.269	.203	1.000	-0.015	-0.017	0.102	0.196	0.157	-0.138	0.161	
	<i>p</i>		0.814	0.070	0.118	0.051	0.002	0.221	0.174	0.711	0.543	0.061	0.484	0.190	0.007	0.043		0.880	0.868	0.314	0.051	0.119	0.172	0.109	
	Korelasyon katsayısı (r)		-0.025	0.097	0.098	0.071	-0.213	-0.014	-0.063	0.009	-0.012	0.145	-0.002	-0.019	0.040	-0.095	-0.015	1.000	0.127	0.084	-0.006	0.090	.264	.205	
	<i>p</i>		0.864	0.505	0.499	0.625	0.137	0.886	0.604	0.929	0.905	0.150	0.981	0.849	0.695	0.586	0.880		0.206	0.405	0.956	0.375	0.008	0.041	
	Korelasyon katsayısı (r)		0.121	-0.099	-0.096	-0.093	-0.072	0.013	0.029	0.027	0.124	0.106	0.031	-0.003	0.023	-0.098	-0.017	0.127	1.000	-0.011	-0.036	0.008	-0.002	0.173	
	<i>p</i>		0.403	0.492	0.508	0.519	0.617	0.895	0.773	0.788	0.220	0.294	0.761	0.976	0.823	0.330	0.868	0.206		0.916	0.725	0.936	0.986	0.085	
	Korelasyon katsayısı (r)		0.046	0.168	0.141	0.182	-0.062	0.031	.207	-0.156	0.040	0.024	-0.070	-0.084	-0.055	-0.040	0.102	0.084	-0.011	1.000	0.036	0.145	0.031	.345	
	<i>p</i>		0.749	0.245	0.330	0.205	0.667	0.759	0.039	0.120	0.693	0.812	0.488	0.405	0.587	0.689	0.314	0.405	0.916		0.722	0.149	0.761	<0.001	
	Korelasyon katsayısı (r)		0.172	0.115	0.037	0.178	0.106	0.061	0.075	0.082	0.064	0.065	-0.178	0.039	0.108	-0.157	0.196	-0.006	-0.036	0.036	1.000	0.103	-0.010	0.073	
	<i>p</i>		0.232	0.427	0.797	0.216	0.466	0.544	0.459	0.416	0.529	0.520	0.077	0.700	0.285	0.118	0.051	0.956	0.725	0.722		0.310	0.923	0.468	
	Korelasyon katsayısı (r)		-0.011	0.131	0.119	0.144	-0.041	-0.025	0.125	-0.036	.226	0.044	-0.075	.203	-0.152	-0.038	0.157	0.090	0.008	0.145	0.103	1.000	.197	.343	
	<i>p</i>		0.940	0.363	0.412	0.319	0.780	0.806	0.217	0.725	0.024	0.663	0.455	0.043	0.132	0.708	0.119	0.375	0.936	0.149	0.310		0.049	<0.001	
	Korelasyon katsayısı (r)		0.169	-0.013	-0.024	0.007	-0.228	-0.099	0.018	-0.058	-0.094	-0.064	-.199	0.061	-.206	-.258	-.138	.264	-0.002	0.031	-0.010	-0.010	.197	0.000	0.025
	<i>p</i>		0.239	0.931	0.869	0.960	0.111	0.325	0.981	0.564	0.350	0.525	0.044	0.545	0.040	0.003	0.172	0.008	0.986	0.761	0.823	0.049		0.803	
	Korelasyon katsayısı (r)		-0.029	0.147	0.195	0.086	0.069	0.120	0.149	0.036	.249	0.106	0.080	0.134	-0.020	.276	0.161	.205	0.173	.345	0.073	.343	0.025	1.000	
	<i>p</i>		0.844	0.309	0.176	0.552	0.635	0.233	0.139	0.721	0.012	0.292	0.426	0.185	0.842	0.004	0.109	0.041	0.085	<0.001	0.468	<0.001	0.803		

Tablo 25. NEK7 genine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin OKB hastalarında korelasyon analizi (NEK7 enhansır bölgelerine karşılık gelen NEK7.2 ve NEK7.3 amplikonları)

		hastalık s üresi	ybocs_topl am_puanı	obsesyon top_puan	kompulsiy on_toplam _puan	Depresyon _ölçekpua nı	NEK7_2_ 506	NEK7_3_ 331	NEK7_3_ 406	NEK7_3_ 427	NEK7_3_ 435	NEK7_3_ 503	NEK7_3_ 507	NEK7_3_ 564	NEK7_3_ 587	NEK7_3_ ortalama
hastalık_s üresi	Korelasyon katsayısı (r)	1,000	0,065	0,032	0,114	-0,066	0,007	-0,026	-0,072	0,079	-0,093	0,101	0,002	-0,085	0,030	-0,081
	p		0,655	0,825	0,432	0,648	0,962	0,859	0,617	0,587	0,520	0,485	0,989	0,558	0,835	0,574
ybocs_topl am_puanı	Korelasyon katsayısı (r)	0,065	1,000	,951"	,957"	,383"	0,066	0,043	0,048	0,223	0,086	-0,087	0,085	0,052	0,186	0,135
	p	0,655		<0,001	<0,001	0,006	0,649	0,766	0,739	0,119	0,554	0,547	0,559	0,721	0,196	0,349
obsesyon_ top_puan	Korelasyon katsayısı (r)	0,032	,951"	1,000	,829"	,412"	0,069	0,063	0,071	0,259	0,043	-0,053	0,080	-0,057	0,201	0,136
	p	0,825	<0,001		<0,001	0,003	0,635	0,663	0,622	0,069	0,766	0,712	0,580	0,695	0,162	0,348
kompulsiy on_toplam _puanob	Korelasyon katsayısı (r)	0,114	,957"	,829"	1,000	,334"	0,037	0,003	-0,002	0,178	0,092	-0,099	0,092	0,034	0,164	0,122
	p	0,432	0,000	0,000		0,018	0,798	0,982	0,987	0,216	0,526	0,496	0,527	0,814	0,255	0,400
Depresyon _ölçekpua nı	Korelasyon katsayısı (r)	-0,066	,383"	,412"	,334"	1,000	0,112	0,020	0,022	0,239	-0,171	0,075	0,243	-0,002	0,212	0,162
	p	0,648	0,006	0,003	0,018		0,441	0,891	0,877	0,094	0,234	0,606	0,090	0,989	0,140	0,261
NEK7_2_ 506	Korelasyon katsayısı (r)	0,007	0,066	0,069	0,037	0,112	1,000	0,149	,211"	0,038	-0,075	,208"	-0,055	-0,068	-0,057	0,131
	p	0,962	0,649	0,635	0,798	0,441		0,138	0,035	0,705	0,461	0,038	0,586	0,502	0,571	0,194
NEK7_3_ 331	Korelasyon katsayısı (r)	-0,026	0,043	0,063	0,003	0,020	0,149	1,000	,446"	,308"	-0,086	,323"	,417"	0,095	,303"	,733"
	p	0,859	0,766	0,663	0,982	0,891	0,138		<0,001	0,002	0,394	0,001	<0,001	0,345	0,002	<0,001
NEK7_3_ 406	Korelasyon katsayısı (r)	-0,072	0,048	0,071	-0,002	0,022	,211"	,446"	1,000	0,184	,197"	,339"	,569"	0,022	0,128	,746"
	p	0,617	0,739	0,622	0,987	0,877	0,035	<0,001		0,066	0,049	0,001	<0,001	0,826	0,206	<0,001
NEK7_3_ 427	Korelasyon katsayısı (r)	0,079	0,223	0,259	0,178	0,239	0,038	,308"	0,184	1,000	-0,120	0,085	,308"	0,117	0,165	,447"
	p	0,587	0,119	0,069	0,216	0,094	0,705	0,002	0,066		0,232	0,401	0,002	0,248	0,101	<0,001
NEK7_3_ 435	Korelasyon katsayısı (r)	-0,093	0,086	0,043	0,092	-0,171	-0,075	-0,086	,197"	-0,120	1,000	-0,163	0,038	0,044	-0,087	0,078
	p	0,520	0,554	0,766	0,526	0,234	0,461	0,394	0,049	0,232		0,105	0,705	0,665	0,388	0,440
NEK7_3_ 503	Korelasyon katsayısı (r)	0,101	-0,087	-0,053	-0,099	0,075	,208"	,323"	,339"	0,085	-0,163	1,000	,457"	0,058	,331"	,592"
	p	0,485	0,547	0,712	0,496	0,606	0,038	0,001	0,001	0,401	0,105		<0,001	0,568	0,001	<0,001
NEK7_3_ 507	Korelasyon katsayısı (r)	0,002	0,085	0,080	0,092	0,243	-0,055	,417"	,569"	,308"	0,038	,457"	1,000	0,014	0,144	,731"
	p	0,989	0,559	0,580	0,527	0,090	0,586	<0,001	<0,001	0,002	0,705	<0,001		0,887	0,153	<0,001
NEK7_3_ 564	Korelasyon katsayısı (r)	-0,085	0,052	0,057	0,034	-0,002	-0,068	0,095	0,022	0,117	0,044	0,058	0,014	1,000	0,110	0,196
	p	0,558	0,721	0,695	0,814	0,989	0,502	0,345	0,826	0,248	0,665	0,568	0,887		0,275	0,051
NEK7_3_ 587	Korelasyon katsayısı (r)	0,030	0,186	0,201	0,164	0,212	-0,057	,303"	0,128	0,165	-0,087	,331"	0,144	0,110	1,000	,389"
	p	0,835	0,196	0,162	0,255	0,140	0,571	0,002	0,206	0,101	0,388	0,001	0,153	0,275		<0,001
NEK73_ ortalama	Korelasyon katsayısı (r)	-0,081	0,135	0,136	0,122	0,162	0,131	,733"	,746"	,447"	0,078	,592"	,731"	0,196	,389"	1,000
	p	0,574	0,349	0,348	0,400	0,261	0,194	<0,001	<0,001	<0,001	0,440	<0,001	<0,001	0,051	<0,001	

[illegible]

Tablo 27. PYCARD/ASC genine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin OKB hastalarında korelasyon analizi (PYCARD promotörüne ait amplikonun 582-772 pozisyonları arası)

		hastalık süresi	ybcacs_to plam_pu am	obsesyon n_top_pu am	kompulsif yon_top am	depresyon on_ölçek puan	PYCARD 582	PYCARD 586	PYCARD 601	PYCARD 636	PYCARD 642	PYCARD 647	PYCARD 649	PYCARD 658	PYCARD 662	PYCARD 669	PYCARD 671	PYCARD 676	PYCARD 678	PYCARD 694	PYCARD 709	PYCARD 742	PYCARD 748	PYCARD 757	PYCARD 763	PYCARD 770	PYCARD 772
hastalık_süresi	Korelasyon katsayısı (r)	1.000	0.065	0.032	0.114	-0.066	.281 ⁺	0.256	-0.212	-0.090	0.028	0.078	0.071	-0.014	0.091	-0.082	0.137	0.030	0.021	-0.151	0.194	-0.071	-0.123	-0.023	-0.097	0.064	-0.028
	P		0.655	0.625	0.432	0.648	0.048	0.073	0.139	0.535	0.845	0.590	0.625	0.922	0.529	0.571	0.343	0.837	0.886	0.296	0.178	0.622	0.394	0.876	0.505	0.660	0.847
ybcacs_toplam_puani	Korelasyon katsayısı (r)	0.065	1.000	.951 ⁺	.957 ⁺	.383 ⁺	0.008	0.206	-.383 ⁺	0.001	-0.192	0.206	0.164	-.306 ⁺	0.118	0.141	0.203	0.213	0.123	0.072	0.092	0.182	0.049	.368 ⁺	-0.101	0.253	0.106
	P			<0.001	<0.001	0.006	0.954	0.152	0.006	0.992	0.182	0.151	0.254	0.021	0.415	0.328	0.158	0.137	0.395	0.619	0.524	0.206	0.737	0.009	0.485	0.076	0.465
obsesyon_top_puani	Korelasyon katsayısı (r)	0.032	.951 ⁺	1.000	.879 ⁺	.412 ⁺	-0.028	0.076	-.394 ⁺	0.099	-0.120	0.231	0.071	-.243	0.116	0.137	0.244	0.205	0.078	0.065	0.027	0.100	0.019	.317 ⁺	-0.175	0.194	0.132
	P				<0.001	0.003	0.845	0.600	0.005	0.682	0.407	0.107	0.625	0.089	0.422	0.342	0.087	0.154	0.589	0.653	0.850	0.490	0.896	0.023	0.224	0.178	0.359
kompulsif_yon_toplam_puani	Korelasyon katsayısı (r)	0.114	.967 ⁺	.879 ⁺	1.000	.234 ⁺	0.054	.281 ⁺	-.235 ⁺	-0.049	-0.217	0.176	0.204	-.393 ⁺	0.090	0.107	0.149	0.194	0.110	0.066	0.126	0.228	0.072	.269 ⁺	-0.020	.395 ⁺	0.060
	P					0.018	0.750	0.036	0.017	0.734	0.131	0.271	0.135	0.013	0.536	0.461	0.303	0.177	0.449	0.650	0.382	0.111	0.821	0.008	0.937	0.032	0.076
depresyon_ölçek_puani	Korelasyon katsayısı (r)	-0.066	.383 ⁺	.359 ⁺	.334 ⁺	1.000	0.203	0.171	-.281 ⁺	0.100	-0.106	-.383 ⁺	-.057 ⁺	-0.154	0.112	0.143	-0.141	0.066	0.105	0.196	-0.043	-0.054	0.135	0.170	0.101	0.064	0.167
	P						0.648	0.008	0.003	0.018	0.490	0.454	0.006	0.285	0.437	0.322	0.327	0.647	0.466	0.173	0.769	0.711	0.348	0.239	0.485	0.056	0.245
PYCARD_582	Korelasyon katsayısı (r)	.281 ⁺	0.008	-0.028	0.054	0.203	1.000	0.065	0.041	-0.189	0.087	0.078	-0.052	-0.098	0.117	0.075	-0.115	0.157	-0.016	-0.072	0.007	-0.136	0.033	0.036	0.131	0.030	0.178
	P		0.048	0.954	0.845	0.710	0.158	0.521	0.684	0.060	0.392	0.441	0.606	0.330	0.248	0.457	0.255	0.119	0.878	0.475	0.942	0.179	0.746	0.724	0.192	0.768	0.076
PYCARD_598	Korelasyon katsayısı (r)	0.256	0.206	0.076	.297 ⁺	0.173	0.065	1.000	-0.047	0.007	-.197 ⁺	-.033	-0.076	-0.017	0.021	-0.107	-0.118	0.041	0.039	-0.046	0.196	0.080	0.064	0.167	-0.155	0.023	-0.049
	P		0.073	0.152	0.600	0.036	0.235	0.521		0.644	0.944	0.049	0.743	0.453	0.870	0.835	0.287	0.243	0.685	0.702	0.651	0.051	0.429	0.528	0.096	0.123	0.820
PYCARD_601	Korelasyon katsayısı (r)	-0.212	-.393 ⁺	-.394 ⁺	-.335 ⁺	-.281 ⁺	0.041	-0.047	1.000	-0.040	-0.005	-0.180	-0.009	0.146	-0.104	-0.043	-0.030	-0.174	-0.020	-0.078	0.019	0.030	0.014	-0.071	0.105	0.100	-0.165
	P		0.139	0.008	0.003	0.017	0.684	0.644		0.690	0.961	0.111	0.932	0.146	0.305	0.671	0.767	0.083	0.846	0.443	0.848	0.765	0.889	0.485	0.297	0.320	0.101
PYCARD_636	Korelasyon katsayısı (r)	-0.090	0.001	0.059	-0.049	0.100	-0.189	0.007	-0.040	1.000	0.160	0.090	-0.082	0.083	0.162	-0.117	.223 ⁺	0.172	0.006	0.043	0.142	-0.091	0.012	0.094	0.002	0.055	0.193
	P		0.525	0.992	0.682	0.754	0.490	0.960	0.944	0.690	0.112	0.775	0.417	0.413	0.107	0.248	0.036	0.087	0.952	0.674	0.157	0.366	0.906	0.353	0.986	0.065	0.054
PYCARD_642	Korelasyon katsayısı (r)	-0.028	-0.192	-0.120	-0.217	-0.106	0.087	-.197 ⁺	-.005	0.160	1.000	0.131	-0.140	0.042	0.128	-0.051	0.015	0.130	0.016	-0.036	0.000	0.026	0.168	0.019	0.034	0.012	0.128
	P		0.845	0.182	0.407	0.131	0.454	0.292	0.049	0.961	0.112	0.193	0.163	0.678	0.203	0.611	0.882	0.198	0.877	0.721	0.553	0.799	0.095	0.849	0.739	0.903	0.204
PYCARD_647	Korelasyon katsayısı (r)	0.078	0.206	0.231	0.176	.383 ⁺	0.078	-0.033	-0.160	0.090	0.131	1.000	0.064	0.148	.222 ⁺	.240 ⁺	0.155	0.132	.358 ⁺	.311 ⁺	0.179	-.222 ⁺	0.087	0.126	.204 ⁺	-0.002	0.085
	P		0.590	0.151	0.071	0.221	0.006	0.441	0.743	0.111	0.375	0.193		0.526	0.141	0.027	0.016	0.124	0.191	<0.001	0.002	0.075	0.027	0.389	0.212	0.002	0.396
PYCARD_649	Korelasyon katsayısı (r)	0.071	0.164	0.071	0.204	-0.057	0.052	-0.076	-0.009	-0.082	-0.140	0.064	1.000	0.015	.202 ⁺	0.133	0.068	.202 ⁺	0.195	0.157	0.076	0.082	.232 ⁺	0.052	0.021	.214 ⁺	0.056
	P		0.625	0.254	0.625	0.195	0.694	0.606	0.453	0.932	0.417	0.163	0.526		0.880	0.044	0.186	0.500	0.044	0.091	0.118	0.455	0.420	0.028	0.610	0.036	0.032
PYCARD_658	Korelasyon katsayısı (r)	-0.014	-.306 ⁺	-.243	-.350 ⁺	-0.154	-0.098	-0.017	0.146	0.083	0.042	-0.148	0.015	1.000	-0.055	-0.128	0.091	0.005	0.023	0.034	-.202 ⁺	-0.044	0.100	-0.080	-0.050	0.038	0.078
	P		0.922	0.001	0.089	0.013	0.295	0.330	0.870	0.146	0.413	0.678	0.141	0.880	0.585	0.205	0.368	0.956	0.821	0.740	0.044	0.662	0.322	0.428	0.818	0.705	0.440
PYCARD_662	Korelasyon katsayısı (r)	0.091	0.118	0.116	0.090	0.112	0.117	0.021	-0.104	0.162	0.128	.222 ⁺	.202 ⁺	-0.055	1.000	0.010	0.076	.423 ⁺	0.111	0.187	0.085	-0.056	-0.054	0.057	-0.088	0.138	.220 ⁺
	P		0.529	0.415	0.422	0.536	0.437	0.248	0.835	0.305	0.107	0.203	0.027	0.044	0.585		0.918	0.452	<0.001	0.272	0.062	0.399	0.582	0.594	0.570	0.386	0.172
PYCARD_669	Korelasyon katsayısı (r)	-0.082	0.141	0.137	0.107	0.143	0.075	-0.107	-0.043	-0.117	-0.051	.240 ⁺	0.133	-0.128	0.010	1.000	0.063	0.006	0.172	0.179	-0.018	-0.075	0.151	0.178	.314 ⁺	0.064	-0.023
	P		0.571	0.328	0.342	0.461	0.322	0.457	0.287	0.671	0.248	0.611	0.016	0.186	0.205	0.918		0.533	0.956	0.088	0.075	0.863	0.455	0.134	0.077	0.001	0.822
PYCARD_671	Korelasyon katsayısı (r)	0.137	0.203	0.244	0.149	-0.141	0.115	-0.118	-0.030	.223 ⁺	0.015	0.155	0.068	0.091	0.076	0.063	1.000	0.077	0.122	0.164	0.098	0.121	-0.139	0.111	0.080	0.164	-0.047
	P		0.343	0.158	0.087	0.303	0.327	0.255	0.243	0.767	0.028	0.882	0.124	0.500	0.368	0.452	0.533		0.445	0.227	0.104	0.334	0.232	0.169	0.271	0.431	0.104
PYCARD_676	Korelasyon katsayısı (r)	0.030	0.213	0.205	0.194	0.066	0.157	0.041	-0.174	0.172	0.130	0.132	.202 ⁺	0.005	.423 ⁺	0.006	0.077	1.000	.262 ⁺	0.164	0.134	0.040	0.065	0.028	-0.146	0.194	.354 ⁺
	P		0.837	0.137	0.154	0.177	0.847	0.119	0.685	0.083	0.087	0.188	0.191	0.044	0.956	<0.001	0.956	0.445		0.008	0.104	0.185	0.691	0.518	0.781	0.147	<0.001
PYCARD_678	Korelasyon katsayısı (r)	0.021	0.123	0.078	0.110	0.105	-0.016	0.039	-0.020	0.006	0.016	.358 ⁺	0.195	0.023	0.111	0.172	0.122	.262 ⁺	1.000	0.032	0.190	0.060	0.187	.225 ⁺	.240 ⁺	0.176	0.067
	P		0.886	0.395	0.589	0.449	0.466	0.878	0.702	0.846	0.952	0.877	<0.001	0.051	0.821	0.272	0.088	0.227	0.008		0.752	0.059	0.554	0.062	0.024	0.016	0.080
PYCARD_694	Korelasyon katsayısı (r)	-0.151	0.072	0.065	0.066	0.196	0.072	-0.046	-0.078	0.043	-0.036	.311 ⁺	0.157	0.034	0.187	0.179	0.164	0.164	0.032	1.000	-0.019	-0.026	-0.109	0.116	-0.023	.270 ⁺	0.037
	P		0.296	0.619	0.653	0.050	0.173	0.475	0.651	0.443	0.674	0.721	0.002	0.118	0.740	0.062	0.075	0.104	0.104	0.752		0.849	0.798	0.278	0.252	0.823	0.007
PYCARD_709	Korelasyon katsayısı (r)	0.194	0.092	0.027	0.126	-0.043	0.007	0.196	0.019	0.142	-0.060	0.179	0.076	-.202 ⁺	0.085	-0.018	0.098	0.134	0.190	-0.019	1.000	-0.027	0.029	-0.063	0.023	0.134	0.167
	P		0.178	0.524	0.850	0.382	0.769	0.942	0.051	0.848	0.157	0.553	0.075	0.455	0.044	0.399	0.863	0.334	0.185	0.059	0.849		0.789	0.774	0.531	0.824	0.185
PYCARD_742	Korelasyon katsayısı (r)	-0.071	0.182	0.100	0.228	-0.054	-0.136	0.080	0.030	-0.091	0.026	-.222 ⁺	0.062	-0.044	-0.056	-0.075	0.121	0.040	0.060	-0.026	-0.027	1.000	0.060	.221 ⁺	-0.051	0.110	-.225 ⁺

Tablo 28. PYCARD/ASC genine ait metilasyon seviyeleri ile ölçek puanları ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin OKB hastalarında korelasyon analizi (PYCARD promotörüne ait amplikonun 796-994 pozisyonları arası)

		hastalık_süresi	ybocs_to plam_pu anı	obsesyo n_top_pu anı	kompuls yon_top am_puan	Depresy on_ölçek puanı	PYCARD 772	PYCARD 796	PYCARD 810	PYCARD 816	PYCARD 831	PYCARD 837	PYCARD 852	PYCARD 877	PYCARD 886	PYCARD 888	PYCARD 898	PYCARD 938	PYCARD 975	PYCARD 983	PYCARD 991	PYCARD 994	PYCARD_ORTALAM A
hastalık_süresi	Korelasyon katsayısı (r)	1.000	0.065	0.032	0.114	-0.066	-0.028	0.028	-0.117	0.076	0.026	-0.251	0.055	-0.032	0.000	0.035	0.120	-0.158	-0.090	0.105	-0.036	-0.035	-0.275
	p		0.655	0.825	0.432	0.648	0.847	0.848	0.420	0.602	0.860	0.078	0.702	0.824	0.999	0.808	0.406	0.273	0.535	0.470	0.802	0.809	0.053
ybocs_toplam_puanı	Korelasyon katsayısı (r)	0.065	1.000	.951 [~]	.957 [~]	.383 [~]	0.106	0.063	-0.214	0.220	0.096	0.107	0.110	0.228	-0.190	0.206	0.246	-0.195	0.007	0.145	-0.095	-0.087	0.144
	p	0.655		-0.001	-0.001	0.006	0.465	0.661	0.136	0.124	0.505	0.459	0.447	0.111	0.185	0.151	0.085	0.176	0.963	0.315	0.511	0.549	0.320
obsesyon_top_puanı	Korelasyon katsayısı (r)	0.032	.951 [~]	1.000	.829 [~]	.412 [~]	0.132	0.028	-0.260	0.203	0.125	0.109	0.105	0.204	-0.160	0.191	0.267	-0.161	-0.002	0.030	-0.041	-0.085	0.197
	p	0.825	-0.001		-0.001	0.003	0.359	0.848	0.068	0.158	0.388	0.452	0.469	0.156	0.268	0.185	0.061	0.205	0.990	0.834	0.780	0.559	0.170
kompulsyon_top_puanı	Korelasyon katsayısı (r)	0.114	.957 [~]	.829 [~]	1.000	.334 [~]	0.060	0.069	-0.160	0.203	0.049	0.083	0.096	0.232	-0.232	0.197	0.184	-0.214	0.006	0.221	-0.168	-0.086	0.053
	p	0.432	-0.001	-0.001		0.018	0.678	0.632	0.267	0.158	0.738	0.565	0.506	0.105	0.106	0.170	0.201	0.136	0.969	0.124	0.243	0.555	0.714
Depresyon_ölç ek puanı	Korelasyon katsayısı (r)	-0.066	.383 [~]	.412 [~]	.334 [~]	1.000	0.167	.285 [~]	-0.219	0.023	-0.167	0.018	-0.207	0.083	-0.122	0.124	0.030	-0.084	0.275	0.042	-0.102	-0.006	0.216
	p	0.648	0.006	0.003	0.018		0.245	0.045	0.127	0.874	0.246	0.901	0.149	0.565	0.399	0.393	0.836	0.561	0.054	0.772	0.480	0.969	0.132
PYCARD_796	Korelasyon katsayısı (r)	0.028	0.063	0.028	0.069	.285 [~]	0.106	1.000	0.012	0.100	-0.001	-0.078	0.142	0.057	0.140	0.022	0.057	0.081	-0.008	0.094	0.163	-.216 [~]	.206 [~]
	p	0.848	0.661	0.848	0.632	0.045	0.295		0.903	0.322	0.990	0.440	0.159	0.576	0.164	0.828	0.573	0.420	0.934	0.352	0.105	0.031	0.040
PYCARD_810	Korelasyon katsayısı (r)	-0.117	-0.214	-0.260	-0.160	-0.219	-0.023	0.012	1.000	0.114	0.120	0.039	0.148	0.029	0.029	0.097	0.076	0.059	-0.056	0.104	0.112	.210 [~]	.307 [~]
	p	0.420	0.136	0.068	0.267	0.127	0.822	0.903		0.257	0.234	0.701	0.142	0.771	0.776	0.338	0.453	0.561	0.578	0.304	0.266	0.036	0.002
PYCARD_816	Korelasyon katsayısı (r)	0.076	0.220	0.203	0.203	0.023	0.083	0.100	0.114	1.000	0.129	0.158	.198 [~]	-0.034	-0.009	-0.139	0.169	0.178	0.030	0.070	0.128	0.053	0.135
	p	0.602	0.124	0.158	0.158	0.874	0.411	0.322	0.257		0.200	0.116	0.048	0.737	0.927	0.168	0.093	0.077	0.768	0.491	0.204	0.603	0.181
PYCARD_831	Korelasyon katsayısı (r)	0.026	0.096	0.125	0.049	-0.167	0.055	-0.001	0.120	0.129	1.000	0.148	0.184	-0.014	0.083	0.007	0.149	.200 [~]	0.090	0.050	0.127	.260 [~]	.237 [~]
	p	0.860	0.505	0.388	0.738	0.246	0.586	0.990	0.234	0.200		0.143	0.066	0.886	0.411	0.941	0.139	0.046	0.375	0.623	0.207	0.009	0.018
PYCARD_837	Korelasyon katsayısı (r)	-0.251	0.107	0.109	0.083	0.018	-0.076	-0.078	0.039	0.158	0.148	1.000	.244 [~]	-0.095	0.050	0.030	.283 [~]	0.131	0.010	0.171	0.160	0.161	.295 [~]
	p	0.078	0.459	0.452	0.565	0.901	0.453	0.440	0.701	0.116	0.143		0.014	0.347	0.624	0.768	0.004	0.195	0.925	0.090	0.112	0.109	0.003
PYCARD_852	Korelasyon katsayısı (r)	0.055	0.110	0.105	0.096	-0.207	-0.099	0.142	0.148	.198 [~]	0.184	.244 [~]	1.000	-0.066	-0.009	0.072	.232 [~]	0.111	0.064	-0.023	0.196	0.004	.329 [~]
	p	0.702	0.447	0.469	0.506	0.149	0.329	0.159	0.142	0.048	0.066	0.014		0.511	0.932	0.479	0.020	0.272	0.528	0.824	0.050	0.965	0.001
PYCARD_877	Korelasyon katsayısı (r)	-0.032	0.228	0.204	0.232	0.083	0.014	0.057	0.029	-0.034	-0.014	-0.095	-0.066	1.000	0.068	-0.148	0.034	-0.079	-0.064	.230 [~]	-0.078	0.037	0.110
	p	0.824	0.111	0.156	0.105	0.565	0.887	0.576	0.771	0.737	0.886	0.347	0.511		0.503	0.142	0.738	0.435	0.526	0.021	0.439	0.718	0.276
PYCARD_886	Korelasyon katsayısı (r)	0.000	-0.190	-0.160	-0.232	-0.122	-0.028	0.140	0.029	-0.009	0.083	0.050	-0.009	0.068	1.000	0.119	0.029	0.152	-0.077	0.007	.320 [~]	0.111	.221 [~]
	p	0.999	0.185	0.268	0.106	0.399	0.778	0.164	0.776	0.927	0.411	0.624	0.932	0.503		0.239	0.775	0.130	0.443	0.946	0.001	0.273	0.022
PYCARD_888	Korelasyon katsayısı (r)	0.035	0.206	0.191	0.197	0.124	0.002	0.022	0.097	-0.139	0.007	0.030	0.072	-0.148	0.119	1.000	0.151	0.149	0.103	-0.006	0.043	-0.027	0.092
	p	0.808	0.151	0.185	0.170	0.393	0.984	0.828	0.338	0.168	0.941	0.768	0.479	0.142	0.239		0.132	0.138	0.305	0.949	0.674	0.791	0.360
PYCARD_898	Korelasyon katsayısı (r)	0.120	0.246	0.267	0.184	0.030	0.008	0.057	0.076	0.169	0.149	.203 [~]	.232 [~]	0.034	0.029	0.151	1.000	0.130	0.006	0.168	0.044	0.627 [~]	.219 [~]
	p	0.406	0.085	0.061	0.201	0.836	0.936	0.573	0.453	0.093	0.139	0.004	0.020	0.738	0.775	0.132		0.197	0.955	0.095	0.665	0.788	0.028
PYCARD_938	Korelasyon katsayısı (r)	-0.158	-0.195	-0.161	-0.214	-0.084	.202 [~]	0.081	0.059	0.178	.200 [~]	0.131	0.111	-0.079	0.152	0.149	0.130	1.000	0.067	0.078	0.101	.244 [~]	.348 [~]
	p	0.273	0.176	0.265	0.136	0.561	0.043	0.420	0.561	0.077	0.046	0.195	0.272	0.435	0.130	0.138	0.197		0.507	0.442	0.317	0.015	0.000
PYCARD_975	Korelasyon katsayısı (r)	-0.090	0.007	-0.002	0.006	0.275	0.042	-0.008	-0.056	0.030	0.090	0.010	0.064	-0.064	-0.077	0.103	0.006	0.067	1.000	0.020	0.014	0.135	0.106
	p	0.535	0.963	0.990	0.969	0.054	0.681	0.934	0.578	0.768	0.375	0.925	0.528	0.526	0.443	0.305	0.955	0.507		0.841	0.892	0.181	0.292
PYCARD_983	Korelasyon katsayısı (r)	0.105	0.145	0.030	0.221	0.042	-0.029	0.094	0.104	0.070	0.050	0.171	-0.023	.230 [~]	0.007	-0.006	0.168	0.078	0.020	1.000	-0.015	0.090	0.102
	p	0.470	0.315	0.834	0.124	0.772	0.775	0.352	0.304	0.491	0.623	0.090	0.824	0.021	0.946	0.949	0.095	0.442	0.841		0.881	0.373	0.314
PYCARD_991	Korelasyon katsayısı (r)	-0.036	-0.095	-0.041	-0.168	-0.102	-0.011	0.163	0.112	0.128	0.127	0.160	0.196	-0.078	.320 [~]	0.043	0.044	0.101	0.014	-0.015	1.000	0.106	.302 [~]
	p	0.802	0.511	0.780	0.243	0.480	0.913	0.105	0.266	0.204	0.207	0.112	0.050	0.439	0.001	0.674	0.665	0.317	0.892	0.881		0.293	0.002
PYCARD_994	Korelasyon katsayısı (r)	-0.035	-0.087	-0.085	-0.086	-0.006	-0.033	-.216 [~]	.210 [~]	0.053	.260 [~]	0.161	0.094	0.037	0.111	-0.027	0.027	.244 [~]	0.136	0.090	0.106	1.000	.302 [~]
	p	0.809	0.549	0.559	0.555	0.969	0.741	0.031	0.036	0.603	0.009	0.109	0.965	0.718	0.273	0.751	0.788	0.015	0.181	0.373	0.293		0.002
PYCARD_ORTALAMA	Korelasyon katsayısı (r)	-0.275	0.144	0.197	0.053	0.216	0.146	.206 [~]	.307 [~]	0.135	.237 [~]	.295 [~]	.329 [~]	0.110	.221 [~]	0.092	.219 [~]	.348 [~]	0.106	0.102	.302 [~]	.302 [~]	1.000
	p	0.053	0.320	0.170	0.714	0.132	0.146	0.040	0.002	0.181	0.018	0.003	0.001	0.276	0.027	0.360	0.028	0.000	0.292	0.314	0.002	0.002	

4.3.4. Lojistik Regresyon Analizleri

NEK7 ve PYCARD genlerinin bazı bölgelerinde hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermesinden yola çıkarak, istatistiksel olarak anlamlı çıkan bölgelerin ifadeleri önce tekli logistik regresyon analizi, sonra anlamlı çıkan verilerle birlikte modellenerek çoklu logistik regresyon analizi yapılmıştır. Tekli regresyon analizi için enter yöntemi, çoklu model için forward yöntemi uygulanmıştır.

Her bir genin tek tek ya da birlikte test edilmesi sonucunda, NEK7.1_953, NEK7.1_1131 ve PYCARD_ 636, PYCARD_694, 886 ifade seviyesinin OKB ile ilişkili olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo 29-32). Hasta grubu 1, kontrol grubu 0 olarak kodlanmıştır. Sonuçlara göre, NEK7.1_953 bölgesinde artmış metilasyon OKB riskini 1,8

kat azaltmaktadır. NEK7.1_1131 bölgesinde metilasyon artışı ise OKB riskini 2,1 kat azaltmaktadır. Bir diğer deyişle, bu iki CpG'deki azalmış metilasyon, OKB için prediktif değere sahiptir. PYCARD için ise, PYCARD_694 bölgesinde metilasyon artış OKB riskini 26,4 kat azaltırken, PYCARD_886'da metilasyon artışı ise OKB riskini yaklaşık 15,5 kat artırmaktadır; benzer biçimde PYCARD_ 636, bölgesinde metilasyon artışı OKB riskini yaklaşık 7,2 kat artırmaktadır.

Tablo 29. NEK7 hasta-kontrol regresyon analizi

	OR	95 % CI	P
NEK7.1_916	1.607	.921-2.806	0.095
NEK7.1_921	1.732	1.050-2.857	<u>0.032</u>
NEK7.1_953	1.900	1.133-3.186	<u>0.015</u>
NEK7.1_1117	1.719	.766-3.853	0.189
NEK7.1_1131	2.015	1.250-3.246	<u>0.004</u>
NEK7.1_average	8.614	1.223-60.667	<u>0.031</u>
NEK7.3_564	0.440	.208-.932	<u>0.032</u>

Tablo 30. PYCARD hasta-kontrol regresyon analizi

	OR	95 % CI	P
PYCARD_636	0.225	.069-.734	<u>0.013</u>
PYCARD_642	0.313	.108-.908	<u>0.033</u>
PYCARD_694	10.928	2.554-46.751	<u>0.001</u>
PYCARD_770	9.519	1.831-49.494	<u>0.007</u>
PYCARD_772	0.235	.050-1.108	0.067
PYCARD_886	.077	.018-.334	<u>0.001</u>
PYCARD_938	.165	.046-.592	<u>0.006</u>
PYCARD_975	3.514	.692-17.847	0.130

Tablo 31. NEK7 hasta-kontrol çoklu regresyon analizi

		OR	95 % CI	P
Model 1	NEK7.1_953	1.900	1.133-3.186	0.015
Model 2	NEK7.1_953	1.799	1.134-2.855	<u>0.013</u>
	NEK7.1_1131	2.081	1.266-3.420	<u>0.004</u>

Tablo 32. PYCARD hasta-kontrol çoklu regresyon analizi

		OR	95 % CI	P
Model 1	PYCARD_886	0.077	0.018-0.334	0,001
Model 2	PYCARD_694	19.973	3.616-110.310	0.001
	PYCARD_886	0.054	0.011-0.262	0.000
Model 3	PYCARD_636	0.138	0.028-0.672	<u>0.014</u>
	PYCARD_694	26.425	4.189-166.673	<u>0.000</u>
	PYCARD_886	0.056	0.011-0.289	<u>0.001</u>

5.TARTIŞMA

Bu çalışma, NEK7 ve PYCARD/ASC genlerinin düzenleyici bölgelerinde OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla bazı değişimler olduğunu literatürde ilk defa ortaya koymuştur. Bulguların NLRP3 inflamazom bileşenlerinden bazılarının OKB hastalarında farklı epigenetik düzenlemeye sahip olduğunu göstermesi yönüyle, OKB-inflamasyon ilişkisine dair literature önemli katkı sağlaması mümkündür. Her ne kadar inflamasyon ve OKB arasında bir ilişki olabileceğine dair hipotezler uzun zaman önce ortaya çıkmış olsa da inflamatuvar belirteçlerin düzeylerini inceleyen çalışmalarda elde edilen çelişkili bulgular ve mekanistik bilgi eksikliği nedenleri ile bir fikir birliği hala tam olarak sağlanamamıştır.

Bu tez çalışması, daha önce bir başka çalışmada ilk kez göstermiş olduğumuz sonuçlara dayanmaktadır: Bu çalışmada OKB hastalarında NLRP3 inflamazom yolağı bileşenlerinin bazılarının farklı ifade ediliyor olduğu gösterilmişti (6). Periferik kan mononükleer hücrelerinde yaptığımız kantitatif gerçek-zamanlı PCR (qPCR) ve Western blotlama analizlerinden elde edilen sonuçlar, Kaspaz-1 mRNA ve protein düzeyleri ve NEK7 mRNA seviyelerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla OKB hastalarında yükselmiş olduğunu ortaya koydu. Çoklu lojistik regresyon analizi, NEK7 mRNA ve Kaspaz-1 protein seviyelerinin OKB-sağlıklı ayırımını yapabildiğini gösterdi. Bu tez çalışmasının araştırma sorusu ise, bahsedilen bir önceki çalışmada gözlemlenen ifade artışının altında epigenetik mekanizmalar olup olmadığını, varsa bunların metilasyon aracılı olup olmadığını ve varsa hangi düzenleyici bölgelerin hangi dizilerine dayalı olduğunu test etmektir. Bu amaca yönelik olarak tek nükleotid seviyesinde ve geniş bölgeler için bilgi verebilen en güncel DNA analiz teknolojileri kullanılmıştır. Yeni nesil DNA dizileme yöntemsel yaklaşımının kullanılması sayesinde, metilasyon array dizaynına dahil olmadığı için bakılamayan CpG'ler ve dahası non-CpG sitozinlerin metilasyon analizi mümkün olmuştur. Örneğin, metilasyon array verilerinden oluşturulmuş olan ve beyin-kan metilasyon seviyelerini karşılaştırma olanağı sunan BECon veritabanında NLRP3 promotorunda 5 CpG için bilgi bulunurken, bu tez çalışmasında 7 CpG analiz edilmiştir; benzer biçimde NEK7 promotorunda BECon veritabanında 6 CpG için bilgi bulunurken, bu çalışmada 28 CpG analiz edilmiştir; PYCARD/ASC için BECon veritabanında 18 CpG bilgisi bulunurken, bu çalışmada 58 CpG analiz edilmiştir (BECon veritabanı). Bu nedenle, kullanılan yöntemsel yaklaşım, OKB'de genom çapında yapılan metilasyon-array çalışmalarında bakılamayan bazı CpG'leri analiz etme imkanı sağlamıştır.

Elde edilen sonuçlar, literatürde ilk defa, ancak önceki çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu biçimde NEK7 ve PYCARD/ASC genlerinin promotor bölgesinde bazı CpG'lerin OKB hastalarında sağlıklılara kıyasla farklı seviyede metile olduğunu göstermiştir. Önceki çalışmamızda gözlemlediğimiz OKB hastalarında NEK7 mRNA artışı ile uyumlu olarak NEK7 promotorunda (NEK7.1) 5 farklı CpG'nin (NEK7.1_916, NEK7.1_921, NEK7.1_953, NEK7.1_1117, NEK7.1_1131) ve bu bölgenin ortalamasının da (NEK7.1_average) OKB hastalarında daha düşük seviyede metillenmiş olduğu (hipometile) gözlemlenmiştir. Dahası, tekli regresyon analizleri, bu pozisyonlardaki CpG'lerden 3'ünün (NEK7.1_921, NEK7.1_953, NEK7.1_1131) ve bölge ortalamasının birbirinden bağımsız olarak OKB için prediktif olduğunu göstermiştir.

İlginç olarak, NEK7 enhansır bölgesinde OKB'li hastalarda daha yüksek metilasyon (hipermetilasyon) görülen bir CpG'nin (NEK7.3_564) de tekli regresyon modelinde bağımsız olarak OKB ile negatif asosiasyonu görülmektedir. Çoklu regresyon analizinde ise NEK7.1_953 ve NEK7.1_1131 pozisyonlarındaki CpG'lerdeki düşük metilasyon seviyesi OKB için prediktif olarak öne çıkmıştır. Bu iki pozisyon OKB hasta-sağlıklı grupları için yordayıcı olarak öne çıkarken, OKB hastalarının klinik özellikleri ile NEK7 metilasyon seviyeleri arasındaki korelasyonlara bakıldığında ise, NEK7.1_907 (YBOCS toplam puanı ve obsesyon toplam puanı), NEK7.1_921 (obsesyon toplam puanı), NEK7.1_1056 (hastalık süresi), NEK7.1_1086 (depresyon ölçek puanı), NEK7.1_1134 (depresyon ölçek puanı) pozisyonlarında pozitif yönlü korelasyon, NEK7.1_905 (kompülsiyon toplam puanı) pozisyonunda negatif yönlü korelasyon bulunmaktadır. Ancak, bu korelasyon genellikle zayıf olup sadece NEK7.1_1134- depresyon ölçek puanı arasındaki korelasyon 0,4 eşiğinin üzerinde (0,432) olduğundan bu korelasyonların yorumlanmasında sınırlılıklar bulunmaktadır.

Diğer yandan, PYCARD/ASC promotor metilasyonu ile OKB arasındaki ilişki daha karmaşık görünmektedir. Bu bölgedeki 4 CpG'nin (PYCARD_636, PYCARD_642, PYCARD_886, PYCARD_938) metilasyon seviyeleri OKB hastalarında daha yüksek iken, 3 CpG'de (PYCARD_694, PYCARD_770, PYCARD_975) daha düşüktü. Tekli regresyon analizlerinde bunların 6'sı OKB ile ilişkili çıkarken, çoklu regresyon analizinde 3 tanesi OKB ile ilişkili çıkmıştır; 2'sindeki metilasyon seviyeleri (PYCARD_636, PYCARD_886) OKB ile pozitif yönde ilişkili iken PYCARD_694 OKB ile kuvvetli biçimde negatif ilişki göstermiştir. Bu gözlem, farklı

yönde etki gösteren CpG'lerin ters yönde etkiye sahip transkripsiyonel düzenleyici mekanizmalarla etkileşiyor olabileceğini düşündürmektedir (81).

Benzer bir durum korelasyon analizlerinde de gözlenmiştir: NEK7 promotörü ile ölçek puanları ve klinik özellikler arasındaki korelasyonlar genellikle pozitif yönlü iken, PYCARD promotörü için hem pozitif hem de negatif yönlü korelasyonlar olduğu görülmektedir. PYCARD_582 (hastalık süresi), PYCARD_334 ve PYCARD_757 (YBOCS toplam puanı ve obsesyon toplam puanı), PYCARD_598, PYCARD_757 ve PYCARD_770 (kompülsiyon toplam puanı), PYCARD_531, PYCARD_647, PYCARD_796 (depresyon ölçek puanı) arasında pozitif yönlü korelasyonlar bulunurken, PYCARD_475 (hastalık süresi), PYCARD_658 (YBOCS toplam puanı, kompülsiyon toplam puanı), PYCARD_601 (YBOCS, toplam puanı, obsesyon toplam puanı, kompülsiyon toplam puanı, depresyon ölçek puanı) arasında korelasyonlar bulunmuştur. Bunlar içinde özellikle PYCARD_601'in OKB-sağlıklı arasında anlamlı farklılık göstermezken, OKB hastalarında hastalık süresi hariç test edilen diğer tüm ölçek skorları ile negatif korelasyon göstermesi dikkat çekicidir. Bunlar içinde en kuvvetli ilişkinin obsesyon toplam puanı ($r=-0,394$, $p=0,005$) ile olduğu görülmüştür ve bu ilişkilerin ne gibi mekanizmalarla ortaya çıktığı daha ileri araştırmaların konusudur. Bu çalışmada elde edilen sonuçların nedensel olup olmadıkları, hastalık etiopatogenezinde nasıl rollere sahip olduklarının daha iyi anlaşılması için hayvan ya da hücre modellerinde kontrollü deneylerle test edilmeleri gerekmektedir. OKB modellerinde olası epigenetik düzenleyici proteinlere ya da bu DNA dizilerine müdahale edilerek, sadece bazı epigenetik işaretlerin bozulması durumunda bunun hastalık modeline etkileri değerlendirilebilir. Bununla birlikte, önceki çalışmamızda (6) ASC için OKB-sağlıklı kontroller arasında anlamlı ifade farklılığı görülmezken, OKB hastalarında YBOCS puanı ile ASC protein seviyeleri arasında negatif korelasyon görülmüş olması, PYCARD_601 ve PYCARD_658 metilasyonu ile YBOCS puanı arasında gözlediğimiz negatif korelasyonla uyumludur.

PYCARD/ASC OKB ilişkisine bir başka bakış açısı erken/geç başlangıçlı hastaların karşılaştırılması üzerinden geliştirilmiştir. 4 farklı CpG'nin (PYCARD_427, PYCARD_565, PYCARD_568, PYCARD_658) hepsinde erken başlangıçlı (≤ 18 yaş) OKB hastalarında, geç başlangıçlılara kıyasla belirgin biçimde artmış metilasyon seviyeleri gözlenmiştir. YBOCS puanı ile PYCARD protein seviyeleri ve bazı promotör CpG'lerindeki metilasyon seviyeleri arasında gözlediğimiz negatif korelasyon göz önüne alındığında, YBOCS puanı, dolayısı ile OKB hastalık

şiddeti ve başlangıç yaşının PYCARD/ASC ile farklı yönlerde asosiye olduğu dikkat çekmektedir. Yine Tetik ve arkadaşları (2023) çalışmasında ASC protein seviyesi ile “ilaç kullanımı” arasında negatif bir asosiasyon gözlemlemiş olmamız (6) ve bu çalışmada da PYCARD promotorunda 4 farklı CpG’nin (PYCARD_397, PYCARD_742, PYCARD_757, PYCARD_837) ilaç kullanan hastalarda hipermetile olması göz önüne alındığında, PYCARD/ASC ile OKB arasında karmaşık bir ilişki olduğu söylenebilir.

Hastalık başlangıcı yönüyle kıyaslayacak olursak, NEK7 promotoru OKB’li hastalarda daha düşük metilasyona sahipken, erken başlangıçlı OKB’li hastalarda anlamlı düzeyde değişim gösteren her üç CpG’de de (NEK7.1_921, NEK7.1_1117, NEK7.1_1169) geç başlangıçlı hastalara kıyasla artmış metilasyon görülmektedir. Benzer biçimde, NLRP3 promotorunda erken-geç başlangıçlı karşılaştırmasında anlamlı fark görülen tek CpG olan NLRP3_515’in de erken başlangıçlı hastalarda daha yüksek metilasyona sahip olduğu görülmektedir.

Elde ettiğimiz bulguları değerlendirirken dikkat edilmesi gereken önemli bir husus, NLRP3 inflamazomunun aktivasyon mekanizmasıdır. Bu mekanizma iki ana basamaktan oluşur: 1) “Priming” yani ön-hazırlık, 2) NLRP3 aktivasyonu. Birinci basamakta PAMP veya DAMP’ların TLR’lerde tanınması sonucunda NF-KB yolu aktifleşerek NLRP3 inflamazom kompleksinde rol alan genlerin transkripsiyonu tetiklenir. Böylelikle hücre NLRP3 inflamazomunu aktiveleştirici sinyallere (örn. Hücre dışı ATP, toksinler, nigericin gibi mikrobiyal ajanlar, üre kristalleri, vd.) hızlıca yanıt verebilir duruma, bir anlamda teyakkuza, geçer. Bu sinyallerin varlığında hücre içindeki K⁺, Ca²⁺ ve Cl⁻ dengeleri bozulur, NEK7, NLRP3, Kaspaz-1 ve ASC proteinleri bir araya toplanarak “speckle” (benek, tanecik) adı verilen inflamazom yapıları oluşur ve pro-IL-1beta ile pro-IL-18’i işleyerek olgun IL-1beta ve IL-18 oluşturur. Kanonik-olmayan alternatif aktivasyon yolağında ise gram-negatif bakterilere ait LPS Kaspaz-4/5 tarafından tanınarak gasdermin-D’nin kesilir, bunun sonucunda da hücre membranında delikler oluşmasına bağlı K⁺ çıkışı NLRP3 inflamazomunu aktive eder. Bu yolak, Kaspaz-1’den bağımsız NLRP3 inflamazom aktivasyon yolağı olarak da bilinir (81). Sonuç olarak, NLRP3 inflamazomunun düzenlenmesi son derece karmaşık olup, bu süreçlerde rol oynayan moleküller ve bunların düzenlenmelerine dair bilgilerimiz oldukça sınırlıdır.

Dolayısı ile, bu düzenleyici mekanizmaların ilk aşaması olan priming basamağındaki düzenleyici molekül ve mekanizmaların anlaşılması kritiktir ve bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular bu yönde önemli ipuçları sunmaktadır. Literatürde NLRP3 inflamazom genlerinin epigenetik düzenlenmelerine dair çalışmalar bulunmakla birlikte, OKB’de bu epigenetik mekanizmalara dair henüz bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut literatürde NLRP3 geninde DNA metilasyon seviyesinin psikiyatrik hastalıklarda incelendiği bugüne kadar yapılmış bildiğimiz yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Han ve arkadaşlarının (2022) yaptığı bu çalışmada Majör depresif bozukluk (MDB) hastaları ile sağlıklı kontroller arasında NLRP3 geninin metilasyon farklılıkları incelenmiştir. Ayrıca, MDB hastalarında manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gerçekleştirilerek MDB hastalarında NLRP3 metilasyon skoru ile kortikal kalınlık arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya toplam 220 MDB ve 82 HC hastası dahil edilmiş ve metilasyon array teknolojisi kullanılarak NLRP3 geninin DNA metilasyon profili çıkarılmıştır. Sonuç olarak NLRP3’te beş adet diferansiyel olarak metillenmiş pozisyon (DMP) belirlenmiştir. MDB grubunda, cg18793688 ve cg09418290’ CpG’lerine ait metilasyon skorları, oksipital, parietal, temporal ve frontal bölgelerdeki kortikal kalınlık ile anlamlı korelasyonlar göstermiştir (82).

Vento-Tormo ve arkadaşlarının (2017) THP-1 monosit hücre hattında yaptığı çalışmalarda ASC, CASP1 ve IL1B genlerinin promotor gölgelerinde yüksek seviyede DNA metilasyonu bulunduğu, ancak makrofajlara farklılaştırılmaları ya da LPS ya da ATP ile uyarılmaları sonucunda bu bölgelerin metilasyon seviyelerinin düştüğü ve hipometile oldukları gösterilmiştir (83). Ayrıca, aynı çalışmada otoinflamatuvar hastalıklara (örn. Ailesel akdeniz ateşi, CAPS) sahip hastaların monositlerinde bu genlerin promotor bölgelerinde hipometilasyon (metilasyon kaybı) olduğu, bu kaybın ise NF-KB ve TET2 DNA metilaz aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir. Beklendiği üzere hipometilasyon NLRP3 inflamazomunun aşırı aktivasyonuna ve IL-1betanın aşırı üretimine neden olmuştur. Bir başka çalışmada Mycobacterium tuberculosis ile enfekte edilen THP-1 monosit hücre hattı hücrelerinin makrofajlara farklılaştırılmaları sonucu NLRP3 geninin promotor bölgesinde hipometilasyon ve buna bağlı artmış NLRP3 ifadesi bildirilmiştir (84).

Diğer yandan, ASC gen promotorunun metilasyon değişimleri daha çok çeşitli kanserlerle ilişkilendirilmiştir. Ancak, küçük-hücreli-dışı akciğer kanseri, akciğer adenokarsinomu, renal hücre karsinomu gibi kanserlerde ASC hipermetilasyonu gözlenirken, glioblastom, mide kanseri

ve oral skuamoz karsinom gibi kanserlerde ASC hipometilasyonu ve ifade artışı bildirilmiştir (81). Bu görünürde çelişkili durum, bizim bulgularımızda da ASC promotoruna dair değişimleri hatırlatmaktadır: ASC promotorundaki bazı dizilerin OKB'li hastalarda kontrollere kıyasla hipometile, bazı diğer dizilerinin ise hipermetile olması, bu promotorun farklı bölgelerinin zıt yönde düzenlenebiliyor olacağını düşündürmektedir. Ancak, bu hipotezi destekleyici kanıtlara ihtiyaç bulunmaktadır ve olası epigenetik düzenleyicilerin rollerinin test edileceği daha ileri araştırmalar ile test edilebilir.

NEK7 geninin epigenetik düzenlenmesine dair ise sınırlı bilgiler bulunmakta olup bugüne kadar genellikle bazı kanser türleri ile ilişkilendirmiştir. Yan ve arkadaşları (2021) NEK7 ifadesi ve DNA metilasyonunun pankreatik duktal adenokarsinom ile ilişkili olduğunu, NEK7 hipometilasyonunun bu hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (85). Bir diğer çalışmada, Saloura ve arkadaşlarının (2015) baş-boyun skuamoz hücreli karsinomuna dair çalışmalarında Wolf-Hirschhorn sendromu aday proteini 1 (WHSC1) lizin metiltransferazın bu kanserdeki rolünü, NEK7 genindeki H3K36me2 ve H3K36me3 histon işaretlerini düzenleyerek yürüttüğünü göstermiştir (86). Ancak, NEK7 promotorundaki DNA metilasyon değişimlerini daha önce nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilendiren bir çalışma bulunmamakta olup bu tez çalışmasında ilk kez bu yönde bir ilişki saptanmıştır.

Diğer yandan, literatürde OKB'deki epigenetik çalışmalarda en çok odaklanılan genlerden birisi oksitosin reseptörünü kodlayan OXTR olmuştur. Kang ve arkadaşları (2017) yaptığı çalışmada, OXTR genindeki yaygın tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) ile OKB'nin varlığı, başlangıç yaşı, semptom boyutları ve farklı klinik alt tipleri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. 615 OKB hastasında ve 581 sağlıklı kontrolde OXTR genindeki on SNP incelenmiştir; bu varyantlar ile OKB'nin etkilenme durumu veya klinik semptom boyutları arasında ilişki bulunmazken, rs2268493 ($p=0,00185$) ve rs13316193 ($p=0,00461$) SNP'leri, OKB hastalarında başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, haplotip bazlı ilişki analizlerinde OKB hastalarında OXTR geni ile başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Özellikle, rs2268493-rs2254298-rs11316193'ün G-C-G haplotipi ve rs237887-rs2268490-rs4686301'in T-G-A haplotipi, geç başlangıçlı OKB ile pozitif olarak ilişkilidir. Bu sonuçlar, OXTR'nin yaygın DNA dizi varyantlarının, OKB patofizyolojisinin başlangıç yaşı üzerinde modüle edici bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir (87).

Ayrıca Mattina ve arkadaşlarının (2020) gerçekleştirdiği bir meta-analiz çalışmasında HTR2A'daki polimorfizmlerin (serotonin reseptörü 2A geni) cinsiyete ve başlangıç yaşına bağlı olarak OKB veya alt tipleri ile ilişkili olup olmadığını araştırılmıştır. 18 farklı çalışmanın meta-analiz sonuçlarına göre T102C, G1438A ve C516T olarak üç HTR2A varyantı ile OKB arasında ilişki belirlenmiş, ancak bu ilişkinin sadece erken başlangıçlı OKB’de istatistiksel olarak anlamlı olduğu rapor edilmiştir (88).

Grünblatt ve arkadaşları (2018) ise OKB’li hasta / sağlıklı anne-baba (trio) ve vaka-kontrol çalışmasında serotonin taşıyıcı proteinini kodlayan SLC6A4 geninin genetik ve epigenetik değişimlerini incelemişlerdir (89). Tükürük ve kan örneklerinde SLC6A4 promotor / intronik bölgesinde metilasyon analizinin yanı sıra, 3 SNP’nin genotiplemesi ve RNA ifade seviyelerinin analizini gerçekleştiren araştırmacılar, metilasyon seviyelerinin OKB hastalarında daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Bir diğer klinik parametre olarak ailede psikiyatrik hastalık olma durumuna göre OKB hastaları gruplandığında, NEK7.1_1079 hariç anlamlı fark görülen diğer 6 CpG’nin de (NEK7.1_934, NEK7.1_1117, PYCARD_559, PYCARD_563, PYCARD_770, PYCARD_938) aile öyküsü olan grupta daha yüksek metilasyona sahip olduğu görülmüştür. Bunların içinden NEK7.1_1117’nin metilasyon seviyesinin OKB hastalarında sağlıklılara kıyasla yüksek olmasına rağmen, aile öyküsü olan hastalarda olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olması dikkat çekmektedir. Burada aile öyküsü ile ilgili bilginin sadece hastalar tarafından alınabilmesi sınırlayıcı bir faktör olarak düşünülebilir.

Özetle, genel olarak hasta-sağlıklı karşılaştırmasında hipometilasyon, OKB hastalık durumu ile pozitif yönde ilişkili iken, kalıtsal faktörlerin etkili olabileceği hastalarda diğer hastalara kıyasla genel olarak artmış metilasyon seviyelerinin görülmesi, geç başlangıçlı hastalarda NEK7 başta olmak üzere NLRP3 inflamazom genlerindeki hipometilasyona bağlı ifade artışının, erken başlangıçlı hastalarda ise gen ifadesini etkileyebilecek diğer kalıtsal değişimlerin (örn. Protein kodlamayan bölgelerdeki risk SNPleri) OKB etiyopatogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir.

NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunda kritik bir rol oynayan NEK7'nin, aktivasyon sinyallerinin NLRP3 inflamazomuna iletilmesinde önemli bir yukarı- akış (upstream) regülatörü olduğu bilinmektedir. NEK7 promotorundaki metilasyon azalmasının, NEK7 ifadesinde artışa ve dolayısıyla inflamazom aktivasyonunun duyarlılığını veya gücünü artırabileceği düşünülebilir. Başka bir deyişle, yüksek NEK7 promotor hipometilasyonu, hücrelerin düşük seviyedeki inflamazom aktivasyon sinyallerine daha duyarlı hale gelmesine ve/veya artmış inflamazom aktivitesine yol açabilir. Artmış bazal stres seviyelerinin görüldüğü diğer nöropsikiyatrik bozukluklarda (örneğin, major depresif bozukluk- MDB) olduğu gibi, bu artmış hassasiyet, NLRP3'ün patolojik aktivasyonuna neden olabilir ve hastalığa yol açabilir (90). Bu hipotezi test etmek amacıyla, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) hastalarından izole edilen hücrelerin çeşitli uyaranlara (örneğin, LPS, ATP) maruz bırakılmasıyla yapılacak araştırmalar ve NEK7-NLRP3 aktive edici uyaranların incelendiği epidemiyolojik çalışmalar, NEK7-NLRP3 inflamazomu ve OKB arasındaki nedensel ilişkiyi ortaya koymada faydalı olabilir.

Ayrıca, NEK7'nin GABAerjik parvalbumin-pozitif (Pv+) kortikal interneuronları işaretlediği ve nöronlar arası sinaps oluşumunu etkilediği gösterilmiştir (91). Bu spesifik interneuron alt grubunun, piramidal nöronlara geri bildirim sağladığı ve gama frekansındaki salınım aktivitesi için gerekli olduğu (92), olgunlaşmalarının ise kortikal devrelerin düzenlenmesi ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir (93). Ayrıca, Pv+ kortikal interneuronlardaki defektlerin, otizm spektrum bozukluğu ve şizofrenide görülen sosyalleşme bozukluklarıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir (94). Barnes ve arkadaşları, metabotropik glutamat reseptörü 5 (mGluR5) geninin Pv+ fare internöronlarında silinmesinin kompulsif benzeri tekrarlayan davranışlara ve artmış prepuls inhibisyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle, OKB hastalarının post-mortem beyin örneklerinden elde edilecek Pv+ internöronlarda NEK7 ifadesinin artışını incelemek ilginç olacaktır. Bu alternatif açıklamayı tamamen dışlayamamak da önceki çalışmamızda (6) göstermiş olduğumuz OKB hastalarında sadece NEK7 değil, Kaspaz-1'in de ifadesinin artmış olması, NLRP3 inflamazomunun da mekanizmayada dahil olduğuna işaret etmektedir. Ancak, teknik nedenlerden ötürü CASP1 promotorunun metilasyon analizlerini gerçekleştirilemediği için, epigenetik mekanizmaların bu soruyu cevaplamada olası katkısından yararlanılamamıştır.

OKB alt tipleri semptomlarına göre dört grupta değerlendirilmiştir. İki alt grupta (Saldırganlık_cinsel_dini obsesyonları olan ve olmayan alt grupta ve biriktiricilik

obsesyon/kompulsiyonu olan ve olmayan) yeterli hasta sayısı bulunmadığı için analizler sadece diğer iki alt grup (Simetri obsesyonu_sıralama_tekrarlama_sayma kompulsiyonu olan ve olmayan; kirlenme_temizleme_somatik obsesyon/kompulsiyonları ve kontrol obsesyon kompulsiyonları olan ve olmayan) için yapılabilmektedir. Simetri obsesyonu_sıralama_tekrarlama_sayma kompulsiyonu olan ve olmayan alt grupta; NEK7 genlerinin promotor bölgesinde dört farklı CpG'de (NEK7.1_1183, NEK7.1_ortalama, NEK7.3_406, NEK7.3_ortalama) metilasyon farklılıkları gözlemlenirken, PYCARD için ise iki farklı CpG'de (PYCARD_318, PYCARD_565) istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlenmiştir. Kirlenme_temizleme_somatik obsesyon/kompulsiyonları ve kontrol obsesyon kompulsiyonları olan ve olmayan alt grupta ise yalnızca NLRP3_325'te metilasyon seviyesinde farklılık gözlenmiştir. Her ne kadar anlamlı sonuçlar saptanmış olsa da OKB alt gruplarının metilasyon düzeyleri açısından farklılığının değerlendirilmesi için daha geniş kohortlarda çalışması gerekmektedir.

Çalışmanın bir sınırlılığı, çalışmaya dahil edilen OKB hastalarının yüksek oranda (40 vs. 10, %80 kullanım) psikiyatrik ilaç kullanıyor olmalarıdır. Fluoksetin kullanımının NLRP3 aktivasyonunu baskıladığı daha önceki araştırmalarda gösterilmiştir (95). Bir başka çalışmada ise, dokuz farklı antidepresanın, hem in vivo hem de in vitro koşullarda depresyon hastalarında NLRP3 inflamazom son ürünleri olan IL-1beta ve IL-18 seviyelerini azalttığı saptanmıştır (96). Ayrıca, bu yazarlar IL-1beta ve IL-18'in yanı sıra NLRP3 inflamazom seviyelerinin, majör depresyon hastalarında antidepresanlara yanıtın biyolojik belirteçleri olarak kullanılmasını önermişlerdir. Ancak, antidepresan kullanımının NEK7 seviyeleri üzerinde baskılayıcı ya da engelleyici bir etkisi olduğu bugüne kadar bildirilmemiştir. Sadece belirli NLRP3 inflamazom bileşenlerinde metilasyon değişimine dair bulgularımız daha önce de belirttiğimiz gibi mRNA ve protein seviyelerine dair farklı bir kohortta daha önce elde ettiğimiz bulgularla uyumludur; ancak, NLRP3 promotorundaki CpG'lerin çoğunluğunun kan-beyin arasında önemli farklılık göstermesi (BECon veritabanı) nedeniyle NLRP3 promotoruna dair bulgularımızın dikkatli değerlendirilmesi ve beyindeki metilasyon değişimlerini yansıtmıyor olabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir.

Başka bir karıştırıcı faktör, NLRP3 aktivasyonunun majör depresif bozukluk (MDB) ile bağlantılı olması nedeniyle depresyon tanısı konulan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması olabilir. Nitekim çalışmaya dahil edilen OKB hastaların yüzde 12'sinde aktif MDB, yüzde 44'ünde ise geçirilmiş MDB ek tanısı vardı. Bu durum karşımıza sınırlayıcı bir etken olarak

çıkmakla birlikte mevcut bilgilerimize göre, NEK7 ile MDB arasında böyle bir ilişki bulunmamaktadır. Bu yüzden, OKB hastalarında gözlemlenen artmış NEK7 ekspresyonu MDB'nin eşlik etmesiyle açıklanamaz.

Bu çalışma OKB inflamasyon ilişkisine ve bu ilişkinin altında yatan potansiyel epigenetik mekanizmalara dair bilgiler sunmaktadır. OKB bilindiği üzere semptom çeşitliliği, başlangıç yaşı, ek psikiyatrik tanı, ailede hastalık varlığı gibi faktörler nedeniyle oldukça heterojen bir hastalıktır. İlerleyen çalışmalarda daha yüksek örneklem sayılarıyla ve daha homojen örneklem gruplarında (ilaç kullanımı ve komorbiditesi olmayan) çalışılması sonuçların daha net anlaşılmasına olanak sağlayacaktır. Hayvan ya da hücre modellerinde kontrollü deneylerle yapılacak araştırmalardan elde edilecek mekanistik bilgiler ile burada tanımlanan ilişkilerin daha derinlemesine anlaşılması mümkün olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

OKB patogenezinde inflamasyonun rolü, diğer nöropsikiyatrik hastalıklara (örneğin, majör depresif bozukluk- MDB) göre çok daha az belirgindir ve mevcut bilgilerimiz büyük ölçüde kandaki veya izole edilmiş makrofajlardaki sitokinlerin ölçülmesine dayanmaktadır. Bu tez çalışması, önceki çalışmalarımızda literatürde ilk defa gösterdiğimiz OKB-NLRP3 ilişkisine dair mRNA ve protein seviyesindeki kanıtlara ek olarak, DNA metilasyonu seviyesinde ilk kanıtları sunmuş, farklı bir kohortta aynı yönde sonuçlar sunarak özellikle NEK7 geninin OKB etiyojisiindeki rolünü doğrulamıştır. Elde ettiğimiz bulgular, bu bağlantıları inceleyen yeni araştırmalara ve hipotezlere kapı aralayabilir. Örneğin, NEK7 başta olmak üzere inflamazom bileşenlerinin yaygın olarak ölçülen inflamasyonla ilişkili moleküller listesine eklenmesi önerilebilir.

PBMC'lerdeki NEK7 epigenetik ve ifade değişimleri, doğru tanı koyma, hastalığın seyrini izleme ve tedaviye yanıtı takip etmede kantitatif biyobelirteç adayı olarak değerlendirilebilir. Daha geniş hasta grupları üzerinde yapılacak çalışmalar bulgularımızı doğrulayacak ve ideal olarak ilaç kullanmayan ve depresyonu olmayan hastaları da içerecektir. Bu tür mekanistik çalışmalar, NLRP3 inflamazomu ve OKB arasındaki nedensel bağlantıların kurulmasına katkı sağlayacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. De Wit SJ, Alonso P, Schweren L, Mataix-Cols D, Lochner C, Menchón JM, Stein DJ, Fouché JP, Soriano-Mas C, Sato JR, Hoexter MQ. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *American journal of psychiatry*. 2014 Mar;171(3):340-9.
2. Robbins, T. W., Vaghi, M. M., & Banca, P. Obsessive-compulsive disorder: Puzzles and prospects. *Neuron*, 2019;102(1), 27-47.
3. Purty, A., Nestadt, G., Samuels, J. F., & Viswanath, B. Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Indian journal of psychiatry*, 2019;61(Suppl 1), S37.
4. Taylor S. Etiology of obsessions and compulsions: a meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clin Psychol Rev*. 2011; Dec;31(8):1361-72.
5. Van Grootheest DS, Cath D, Hottenga JJ, Beekman AT, Boomsma DI. Genetic factors underliability of obsessive-compulsive symptoms. *Twin Res Hum Genet*. 2009; Oct;12(5):411-9.
6. Tetik M, Direk N, Uzgan BÖ, Aykaç C, Ekinçi B, Yaraş T, Kuruoğlu A, Özel F, Ermiş Ç, Alkın T, Oktay Y. Associations between blood levels of NLRP3 inflammasome components and obsessive compulsive disorder. *Archives of Neuropsychiatry*. 2023;60(1):28.
7. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry*. 1989 Nov 1;46(11):1006-11.
8. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2008 Dec;165(12):1532-42.
9. McKay D, Abramowitz JS, Calamari JE, Kyrios M, Radomsky A, Sookman D, Taylor S, Wilhelm S. A critical evaluation of obsessive-compulsive disorder subtypes: Symptoms versus mechanisms. *Clinical psychology review*. 2004 Jul 1;24(3):283-313.
10. Samuels J, Bienvenu III OJ, Riddle MA, Cullen BA, Grados MA, Liang KY, Hoehn-Saric R, Nestadt G. Hoarding in obsessive compulsive disorder: results from a case-control study. *Behaviour research and therapy*. 2002 May 1;40(5):517-28.

11. Cath DC, Nizar K, Boomsma D, Mathews CA. Age-specific prevalence of hoarding and obsessive compulsive disorder: a population-based study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017 Mar 1;25(3):245-55.
12. Chen D, Bienvenu OJ, Krasnow J, Wang Y, Grados MA, Cullen B, Goes FS, Maher B, Greenberg BD, McLaughlin NC, Rasmussen SA. Parental bonding and hoarding in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2017 Feb 1;73:43-52.
13. Abramowitz JS, Jacoby RJ. Obsessive-compulsive and related disorders: A critical review of the new diagnostic class. *Annual review of clinical psychology*. 2015 Mar 28;11(1):165-86.
14. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 1094-1099.
15. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe - a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005; 15: 357-376.
16. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol. Psychiatry*. 2010; 15: 53-63.
17. KESSLER, Ronald C., et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *International journal of methods in psychiatric research*, 2012, 21.3:169.184.
18. Denys D, Tenney N, van Megen HJ, de Geus F, Westenberg HG. Axis I and II comorbidity in a large sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2004 Jun 1;80(2-3):155-62.
19. Brakoulias V, Starcevic V, Belloch A, Brown C, Ferrao YA, Fontenelle LF, Lochner C, Marazziti D, Matsunaga H, Miguel EC, Reddy YC. Comorbidity, age of onset and suicidality in obsessive-compulsive disorder (OCD): an international collaboration. *Comprehensive psychiatry*. 2017 Jul 1;76:79-86.
20. Salkovskis PM. Cognitive-behavioural factors and the persistence of intrusive thoughts in obsessional problems. *Behav Res Ther*. 1989; 27: 677-682.
21. Rachman SA. Cognitive theory of obsessions. *Behav Res Ther*. 1997; 35: 793-802.
22. Clark DA. Focus on “cognition” in cognitive behavior therapy for OCD: Is it really necessary?. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2005 Sep 5;34(3):131-9.

23. Zohar J, Insel TR. Obsessive-compulsive disorder: psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biol Psychiatry*. 1987; 22: 667-687.
24. Zohar J, Kennedy JL, Hollander E, Koran LM. Serotonin-1D hypothesis of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65: 18-21.
25. Barr LC, Goodman WK, Price LH. The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder¹. *International clinical psychopharmacology*. 1993 Nov 1;8:79-82.
26. Fineberg NA, Brown A, Reghunandanan S, Pampaloni I. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012 Sep 1;15(8):1173-91.
27. Insel TR, Mueller EA, Alterman I, Linnoila M, Murphy DL. Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection?. *Biological psychiatry*. 1985 Nov 1;20(11):1174-88.
28. Maia TV, Cano-Colino M. The role of serotonin in orbitofrontal function and obsessive-compulsive disorder. *Clinical Psychological Science*. 2015 May;3(3):460-82.
29. Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Lorch E, Madden R, Ivey J, Banerjee SP, Moore GJ, Rosenberg DR. Amygdala volume reductions in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine: preliminary findings. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Apr;29(4):826-32.
30. Hoexter MQ, de Souza Duran FL, D'alcante CC, Dougherty DD, Shavitt RG, Lopes AC, Diniz JB, Deckersbach T, Batistuzzo MC, Bressan RA, Miguel EC. Gray matter volumes in obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine or cognitive-behavior therapy: a randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Feb;37(3):734-45.
31. Bruin WB, Taylor L, Thomas RM, Shock JP, Zhutovsky P, Abe Y, Alonso P, Ameis SH, Anticevic A, Arnold PD, Assogna F. Structural neuroimaging biomarkers for obsessive-compulsive disorder in the ENIGMA-OCD consortium: medication matters. *Translational psychiatry*. 2020 Oct 8;10(1):342.
32. Koo MS, Kim EJ, Roh D, Kim CH. Role of dopamine in the pathophysiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert review of neurotherapeutics*. 2010 Feb 1;10(2):275-90.

33. Kim CH, Koo MS, Cheon KA, Ryu YH, Lee JD, Lee HS. Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [¹²³I] IPT SPET in obsessive-compulsive disorder. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003 Dec;30:1637-43.
34. Marinova Z, Chuang DM, Fineberg N. Glutamate-modulating drugs as a potential therapeutic strategy in obsessive-compulsive disorder. *Current Neuropharmacology*. 2017 Oct 1;15(7):977-95.
35. Rosenberg DR, MacMASTER FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000 Sep 1;39(9):1096-103.
36. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Sep;30(9):1735-40.
37. Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005 May 1;29(3):399-419.
38. Graybiel AM, Rauch SL. Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron*. 2000 Nov 1;28(2):343-7.
39. Milad MR, Rauch SL. Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends in cognitive sciences*. 2012 Jan 1;16(1):43-51.
40. Van den Heuvel OA, van Wingen G, Soriano-Mas C, Alonso P, Chamberlain SR, Nakamae T, Denys D, Goudriaan AE, Veltman DJ. Brain circuitry of compulsivity. *European Neuropsychopharmacology*. 2016 May 1;26(5):810-27.
41. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience*. 1986 Mar;9(1):357-81.
42. Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, López-Solà M, Hernández-Ribas R, Deus J, Alonso P, Yücel M, Pantelis C, Menchon JM. Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*. 2009 Nov 1;66(11):1189-200.

43. Harrison BJ, Pujol J, Cardoner N, Deus J, Alonso P, López-Solà M, Contreras-Rodríguez O, Real E, Segalàs C, Blanco-Hinojo L, Menchon JM. Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*. 2013 Feb 15;73(4):321-8.
44. Anticevic A, Hu S, Zhang S, Savic A, Billingslea E, Wasylink S, Repovs G, Cole MW, Bednarski S, Krystal JH, Bloch MH. Global resting-state fMRI analysis identifies frontal cortex, striatal, and cerebellar dysconnectivity in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*. 2014 Apr 4;75(8):595.
45. Janeway CA Jr. How the immune system protects the host from infection. *Microbes Infect*. 2001; 3: 1167-1171.
46. Furtado M, Katzman MA. Neuroinflammatory pathways in anxiety, posttraumatic stress, and obsessive compulsive disorders. *Psychiatry Res*. 2015; 229: 37-48.
47. Fluitman SB, Denys DA, Heijnen CJ, Westenberg HG. Disgust affects TNF- α , IL-6 and noradrenalin levels in patients with obsessive compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35: 906-911.
48. Konuk N, Tekin IO, Ozturk U, Atik L, Atasoy N, Bektas S, Erdogan A. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder. *Mediators of inflammation*. 2007;2007(1):065704.
49. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1beta. *Mol Cell*. 2002; 10: 417-426.
50. Dagenais M, Skeldon A, Saleh M. The inflammasome: in memory of Dr. Jurg Tschopp. *Cell Death Differ*. 2012; 19: 5-12.
51. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature medicine*. 2015 Jul;21(7):677-87.
52. Jo EK, Kim JK, Shin DM, Sasakawa C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*. 2016; 13: 148-159.
53. Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, El Hadri K, Friguet B, Simmet T, Rouis M. NLRP3 inflammasome: from a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox biology*. 2015 Apr 1;4:296-307.

54. Iwata M, Ota KT, Li XY, Sakaue F, Li N, Dutheil S, Banasr M, Duric V, Yamanashi T, Kaneko K, Rasmussen K. Psychological stress activates the inflammasome via release of adenosine triphosphate and stimulation of the purinergic type 2X7 receptor. *Biological psychiatry*. 2016 Jul 1;80(1):12-22.
55. Kandli M, Feige E, Chen A, Kilfin G, Motro B. Isolation and characterization of two evolutionarily conserved murine kinases (Nek6 and nek7) related to the fungal mitotic regulator, NIMA. *Genomics*. 2000 Sep 1;68(2):187-96.
56. Minoguchi S, Minoguchi M, Yoshimura A. Differential control of the NIMA-related kinases, Nek6 and Nek7, by serum stimulation. *Biochem Biophysical Res Comm*. 2003; 301: 899-906.
57. Shi H, Wang Y, Li X, Zhan X, Tang M, Fina M, Su L, Pratt D, Bu CH, Hildebrand S, Lyon S. NLRP3 activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by NEK7, a new inflammasome component. *Nature immunology*. 2016 Mar;17(3):250-8.
58. Schmid-Burgk JL, Chauhan D, Schmidt T, Ebert TS, Reinhardt J, Endl E, Hornung V. A genome-wide CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) screen identifies NEK7 as an essential component of NLRP3 inflammasome activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2016 Jan 1;291(1):103-9.
59. He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci*. 2016; 41: 1012-1021.
60. Mataix-Cols D, de la Cruz LF, Beucke JC, De Schipper E, Kuja-Halkola R, Lichtenstein P, Pol-Fuster J. Heritability of Clinically Diagnosed Obsessive-Compulsive Disorder Among Twins. *JAMA psychiatry*. 2024 Apr 3.
61. Mataix-Cols D, Boman M, Monzani B, Rück C, Serlachius E, Långström N, Lichtenstein P. Population-based, multigenerational family clustering study of obsessive-compulsive disorder. *JAMA psychiatry*. 2013 Jul 1;70(7):709-17.
62. Yue W, Cheng W, Liu Z, Tang Y, Lu T, Zhang D, Tang M, Huang Y. Genome-wide DNA methylation analysis in obsessive-compulsive disorder patients. *Scientific reports*. 2016 Aug 16;6(1):31333.
63. Stewart SE, Yu D, Scharf JM, Neale BM, Fagerness JA, Mathews CA, Arnold PD, Evans PD, Gamazon ER, Osiecki L, McGrath L. Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Molecular psychiatry*. 2013 Jul;18(7):788-98.

64. Mattheisen M, Samuels JF, Wang Y, Greenberg BD, Fyer AJ, McCracken JT, Geller DA, Murphy DL, Knowles JA, Grados MA, Riddle MA. Genome-wide association study in obsessive-compulsive disorder: results from the OCGAS. *Molecular psychiatry*. 2015 Mar;20(3):337-44.
65. Noh HJ, Tang R, Flannick J, O'Dushlaine C, Swofford R, Howrigan D, Genereux DP, Johnson J, Van Grootheest G, Grünblatt E, Andersson E. Integrating evolutionary and regulatory information with a multispecies approach implicates genes and pathways in obsessive-compulsive disorder. *Nature communications*. 2017 Oct 17;8(1):774.
66. Posthuma D. Revealing the complex genetic architecture of obsessive-compulsive disorder using meta-analysis. *Molecular psychiatry*. 2018 May 1;23(5):1181-8.
67. Burton CL, Lemire M, Xiao B, Corfield EC, Erdman L, Bralten J, Poelmans G, Yu D, Shaheen SM, Goodale T, Sinopoli VM. Genome-wide association study of pediatric obsessive-compulsive traits: shared genetic risk between traits and disorder. *Translational psychiatry*. 2021 Feb 2;11(1):91.
68. Strom NI, Burton CL, Iyegbe C, Silzer T, Antonyan L, Pool R, Lemire M, Crowley JJ, Hottenga JJ, Ivanov VZ, Larsson H. Genome-Wide Association Study of Obsessive-Compulsive Symptoms including 33,943 individuals from the general population. *Molecular psychiatry*. 2024 Mar 28:1-0.
69. Bey K, Campos-Martin R, Klawohn J, Reuter B, Grutzmann R, Riesel A, Wagner M, Ramirez A, Kathmann N. HYPERMETHYLATION OF THE OXYTOCIN RECEPTOR GENE IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER: FURTHER EVIDENCE FOR A BIOMARKER OF DISEASE AND TREATMENT RESPONSE. *Eur. Neuropsychopharmacol.*. 2021;51:E224-1.
70. Schiele MA, Thiel C, Kollert L, Fürst L, Putschin L, Kehle R, Hauke W, Mahr M, Reinhold E, Gottschalk MG, Heinrichs M. Oxytocin receptor gene DNA methylation: a biomarker of treatment response in obsessive-compulsive disorder?. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2020 Sep 11;90(1):57-63.
71. Schiele MA, Thiel C, Weidner M, Endres D, Zaudig M, Berberich G, Domschke K. Serotonin transporter gene promoter hypomethylation in obsessive-compulsive disorder–

Predictor of impaired response to exposure treatment?. *Journal of Psychiatric Research*. 2021 Jan 1;132:18-22.

72. D'Addario C, Bellia F, Benatti B, Grancini B, Vismara M, Pucci M, De Carlo V, Viganò C, Galimberti D, Fenoglio C, Scarpini E. Exploring the role of BDNF DNA methylation and hydroxymethylation in patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2019 Jul 1;114:17-23.
73. Goodman SJ, Burton CL, Butcher DT, Siu MT, Lemire M, Chater-Diehl E, Turinsky AL, Brudno M, Soreni N, Rosenberg D, Fitzgerald KD. Obsessive-compulsive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: distinct associations with DNA methylation and genetic variation. *Journal of neurodevelopmental disorders*. 2020 Dec;12:1-5.
74. Mansell G, Gorrie-Stone TJ, Bao Y, Kumari M, Schalkwyk LS, Mill J, Hannon E. Guidance for DNA methylation studies: statistical insights from the Illumina EPIC array. *BMC genomics*. 2019 Dec;20:1-5.
75. Bayad S, Elbir M, Topbaş ÖA, Kocabaş T, Aydemir Ö. Adaptation and reliability of structured clinical interview for DSM-5 (SCID-5). *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2018;28:47-.
76. Karamustafalıoğlu KO, Üçışık AM, Ulusoy M, Erkmén H. Yale-Brown obsesyon-kompulsiyon derecelendirme ölçeği'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Bursa Savaş Ofset*. 1993 Sep;86.
77. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56.
78. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*. 1988 Aug 1;45(8):742-7.
79. Akdemir A, ÖRSEL DS, DAĞ İ, TÜRKÇAPAR MH, İŞCAN N, ÖZBAY H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-9.
80. Fishilevich S, Nudel R, Rappaport N, Hadar R, Plaschkes I, Iny Stein T, Rosen N, Kohn A, Twik M, Safran M, Lancet D. GeneHancer: genome-wide integration of enhancers and target genes in GeneCards. *Database*. 2017;2017:bax028.

81. Raneros AB, Bernet CR, Flórez AB, Suarez-Alvarez B. An epigenetic insight into NLRP3 inflammasome activation in inflammation-related processes. *Biomedicines*. 2021 Nov 4;9(11):1614.
82. Han KM, Choi KW, Kim A, Kang W, Kang Y, Tae WS, Han MR, Ham BJ. Association of DNA methylation of the NLRP3 gene with changes in cortical thickness in major depressive disorder. *International journal of molecular sciences*. 2022 May 21;23(10):5768.
83. Vento-Tormo R, Álvarez-Errico D, Garcia-Gomez A, Hernández-Rodríguez J, Buján S, Basagana M, Méndez M, Yagüe J, Juan M, Aróstegui JI, Ballestar E. DNA demethylation of inflammasome-associated genes is enhanced in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2017 Jan 1;139(1):202-11.
84. Wei M, Wang L, Wu T, Xi J, Han Y, Yang X, Zhang D, Fang Q, Tang B. NLRP3 activation was regulated by DNA methylation modification during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *BioMed Research International*. 2016;2016(1):4323281.
85. Yan Z, Qu J, Li Z, Yi J, Su Y, Lin Q, Yu G, Lin Z, Yin W, Lu F, Liu J. NEK7 promotes pancreatic cancer progression and its expression is correlated with poor prognosis. *Frontiers in Oncology*. 2021 Jul 6;11:705797.
86. Saloura V, Cho HS, Kiyotani K, Alachkar H, Zuo Z, Nakakido M, Tsunoda T, Seiwert T, Lingen M, Licht J, Nakamura Y. WHSC1 promotes oncogenesis through regulation of NIMA-related kinase-7 in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Molecular Cancer Research*. 2015 Feb 1;13(2):293-304.
87. Kang JI, Kim HW, Kim CH, Hwang EH, Kim SJ. Oxytocin receptor gene polymorphisms exert a modulating effect on the onset age in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Dec 1;86:45-52.
88. Mattina GF, Samaan Z, Hall GB, Steiner M. The association of HTR2A polymorphisms with obsessive-compulsive disorder and its subtypes: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2020 Oct 1;275:278-89.
89. Gruenblatt E, Marinova Z, Roth A, Gardini E, Ball J, Geissler J, Wojdacz TK, Romanos M, Walitza S. Combining genetic and epigenetic parameters of the serotonin transporter

- gene in obsessive-compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2018 Jan 1;96:209-17.
90. Song L, Pei L, Yao S, Wu Y, Shang Y. NLRP3 inflammasome in neurological diseases, from functions to therapies. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2017 Mar 9;11:63.
 91. Hinojosa AJ, Deogracias R, Rico B. The microtubule regulator NEK7 coordinates the wiring of cortical parvalbumin interneurons. *Cell reports*. 2018 Jul 31;24(5):1231-42.
 92. Bartos M, Vida I, Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nature reviews neuroscience*. 2007 Jan 1;8(1):45-56.
 93. Barnes SA, Pinto-Duarte A, Kappe A, Zembrzycki A, Metzler A, Mukamel EA, Lucero J, Wang X, Sejnowski TJ, Markou A, Behrens M. Disruption of mGluR5 in parvalbumin-positive interneurons induces core features of neurodevelopmental disorders. *Molecular psychiatry*. 2015 Oct;20(10):1161-72.
 94. Inan M, Zhao M, Manuszak M, Karakaya C, Rajadhyaksha AM, Pickel VM, Schwartz TH, Goldstein PA, Manfredi G. Energy deficit in parvalbumin neurons leads to circuit dysfunction, impaired sensory gating and social disability. *Neurobiology of disease*. 2016 Sep 1;93:35-46.
 95. Du RH, Tan J, Sun XY, Lu M, Ding JH, Hu G. Fluoxetine inhibits NLRP3 inflammasome activation: implication in depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016 Apr 20;19(9):pyw037.
 96. Alcocer-Gómez E, Casas-Barquero N, Williams MR, Romero-Guillena SL, Cañadas-Lozano D, Bullón P, Sánchez-Alcazar JA, Navarro-Pando JM, Cordero MD. Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in Major depressive disorder. *Pharmacological research*. 2017 Jul 1;121:114-21.

8. EKLER

Ek 1. Onam Formu

Ek 2. Tezde Kullanılan Veri Toplama Araçları

Ek 3. Etik Kurul Onay

Ek 4. Özgeçmiş

Ek 5. Yayınlar

KATILIMCI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışma Başlığı: "Obsesif-kompulsif bozuklukta inflamazom genlerinin metilasyon seviyelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması"

Hastane veya Enstitü: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Araştırmanın Amacı Nedir?

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) istenmeden gelen, tekrarlayan düşünce ve davranışlarla karakterize ve kişinin yaşamını olumsuz yönde etkileyen bir bozukluktur. OKB klinik olarak oldukça karmaşıktır. Ve farklı belirtiler gösterebilmektedir. Obsesif Kompulsif Bozukluğun oluşum sebeplerine dair bugüne kadar pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen henüz netlik kazanmamış önemli noktalar bulunmaktadır. Bazı çalışma sonuçları sosyal çevrenin ve öğrenmenin etkisinden söz ederken, son yıllarda yapılan çalışmalar kalıtımın ve biyolojik sebeplerin etkilerine de önemli ölçüde vurgu yapmaktadır. Bazı kişilerde genetik (ırsi) olarak obsesif kompulsif bozukluğa yatkınlık yaratan bazı genetik değişiklikler olabilir. Bu değişiklikler, doğumla birlikte gelebileceği gibi, çevresel etkenler ya da stresli yaşam olayları gibi nedenlerle de ortaya çıkabilir.

Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada, inflamasyon (iltihaplanma) ile ilgili biyolojik moleküllerin, psikiyatrik hastalıklar dahil olmak üzere, çeşitli hastalıklarda normalden farklı aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır. OKB’de rol oynadığı düşünülen iltihaplanma süreçlerinin hangi molekül ve genlerdeki değişimlerin sonucunda ortaya çıktığı tam olarak anlaşılamamıştır. Grubumuzca yakın zaman önce yapılan çalışmalar, “inflamazom” olarak bilinen hücre-içi

yapıların OKB’li bireylerin kan hücrelerinde daha yüksek miktarda bulunduğunu ilk defa ortaya koymuştur.

Bu araştırmada obsesif kompulsif bozukluğa sahip olan ve olmayan bireylerin inflamazom (iltihaplanma) genlerindeki belli DNA bölgelerinin karşılaştırılması ve böylelikle hastalığın nedenlerinin daha iyi anlaşılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya, DEÜ Hastanesi Psikiyatri Polikliniğe başvurmuş ve obsesif kompulsif bozukluk tanısı almış 78 birey ile herhangi bir psikiyatrik öyküsü olmayan 78 gönüllü bireyin dahil edilmesi planlanmıştır. Çalışma 1 Kasım 2019-1 Ekim 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilecektir. Çalışma masrafları Sosyal Güvenlik Kurumuna ya da size ödetilmeyecektir.

Nasıl Bir Uygulama Yapılacaktır?

- Öncelikle size, demografik özelliklerinize, varsa hastalık geçmişinize, çocukluk ve şimdiki psikiyatrik öykünüze, tıbbi hastalık öykünüze ve aile öykünüze yönelik sorular sorulacaktır.
- Moleküler düzeyde incelemelerin yapılabilmesi için kolunuzdan 2 farklı tüpe toplam 6 ml) kan alınacaktır.
- Standart kan alma işlemi ile ilgili risklerin dışında herhangi bir risk bulunmamaktadır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, kan alınan yerde ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Kan alma işlemi uzman hekim gözetiminde ve deneyimli bir hemşire tarafından gerçekleştirilecek, olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.
- Bu çalışmada size herhangi bir ilaç verilmeyecektir.
- Bu çalışmada sadece birkaç genin kandaki ifade miktarı ölçülecek olup diğer genleriniz incelenmeyecektir, bu nedenle elde edilecek genetik bilgi çok sınırlı kalacaktır.
- Bu çalışmaya katılmanız, gelecekteki tıbbi bakımınızı herhangi bir şekilde etkilemeyecektir.
- Bu çalışmaya katıldığınız için size bir ücret ödenmeyecek, sizden de hiç bir ücret talep edilmeyecektir.

- Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçmeniz durumunda herhangi bir olumsuzluk ya da yaptırım ile kesinlikle karşılaşmayacaksınız.
- Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir.
- Kan örnekleriniz daha sonra başka araştırmalarda kullanılma ihtimaline karşı saklanması ya da saklanmaması kararı size bırakılmıştır. Buna dair onamınızı aşağıda Evet-Hayır kutucuklarını işaretleyerek belirtebilirsiniz.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda 0232 412 4160 numaralı telefonda Prof. Dr. Tunç Alkın'a ulaşabilirsiniz.

ARAşTIMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan kan örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

() Kan ve DNA örneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum. ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

() Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

() Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum, ve gelecekte de her türlü bilimsel çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

***Kodlanmış örnek:** Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

Hastanın ya da Sağlıklı Gönüllünün,

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Araştırmayı Yapan Araştırmacının;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

SOSYO-DEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

1. Adınız, Soyadınız:
2. Adresiniz:
3. Size ulaşabileceğimiz cep telefon numarası:
4. E-posta adresiniz:

Kişisel bilgiler:

1. Doğum Tarihiniz:
2. Cinsiyetiniz:
3. Medeni Durumunuz.

0.Evli 1. Bekar 2. Boşanmış

4. Evinizde kimlerle yaşamaktasınız?
5. Eğitim durumunuz (Toplam kaç yıl):
6. Yaşadığınız yer:
7. Mesleğiniz:
8. Halen çalışıyor musunuz?
0. Evet 1. Hayır

9. Boyunuz: Kilonuz:

10. Covid geçirildi mi? Evet ise ne zaman? Covid aşısı var mı? Var ise hangisi ve kaç doz?
11. Kronik bir rahatsızlığınız var mı? Kullanılan ilaçlar ve kullanım süresi:

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 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 ‘anksiyete’ yi reddederler. Burada sadece obsesyonların doğurduğu anksiyeteden bahsedilmektedir. Yaygın anksiyete ve diğer semtomlarla birlikte görülen anksiyeteyi bu bölümün kapsamı içine almamak gerekir).

0: hiç

- 1: hafif, arasıra olan ve fazla rahatsız edici olmayan
- 2: Orta derecede, sık olarak çok rahatsızlık veren ancak halen başedilebilir 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 kovmaya yada 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. Gördüğünüz 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 kontrolunuz 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 yönltebiliyor.

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 olduğu 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? (Bir çok 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 başedilebilir durumda olduğunu belirtir; veya kompulsif hareketlere başladıktan sonra sıkıntısının artacağını ancak halen başedebildiğini 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. KOMPÜLSİF 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 DERECEİ

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, geçiktirebiliyor.

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 birşey 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: İçgörüsü kaybolmuş, sanrılı. Düşünce ve davranışlarının mantıklı olduğunu düşünür. Tersine olan kanıtlara kayıtsızdır.

12. KAÇINMA

Soru : Takıntılı düşünceleriniz veya istemeden bazı hareketler yapacağınız endişesiyle herhangi birşey 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 herşeyi yapıyor.

13. KARARSIZLIĞIN DERECEŚİ

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, sanrısıl 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 arasıra 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 başedilebilir 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 kanıya 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 getirilebiliyor. 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.

19. GÜVENİLİRLİK

Derecelendirme puanlarının güvenilirliğini puanlandırın. Güvenirliğı etkileyen faktörler hastanın doğal iletişim yeteneğı ve hasta ile işbirliğinin kurulamamasıdır. Obsesif kompulsif semptomların tipi ve ciddiyeti, hastanın düşüncesini yoğunlaştırmasını, dikkatini ve rahat konuşabilmesini etkileyebilir. (Bazı obsesyonların içeriğı nedeniyle hasta konuşma sırasında kullandığı kelimeleri dikkatle seçiyor olabilir).

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

1: İyi. Güvenilirliğı kötü yönde etkileyen faktörler olabilir. 2: Orta. Bazı faktörler güvenilirliğı kesin olarak etkilemiştir. 3: Zayıf. Çok az oranda güvenilir.

17 ve 18. bölümler Clinical Global Impression Scale' den uyarlanmıştır. [Guy w:ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology : Publication 76 – 338. Washington, D.C., US. Department of Health and Welfare (1976)]

Y-BOCS SEMPTOM KONTROL LİSTESİ

Varolan tüm semptomları işaretleyiniz. Birincil semptomları “P” ile işaretleyiniz. (Değerlendirme yapanın, hastanın bahsettiğı davranışların, basit fobi veya hipokondriyaziae ait değil, obsesif kompulsif bozukluğa ait olduğundan emin olması gereklidir. “*” ile işaretlenen septomlar 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 birşey 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 hissedeceğinden kaygılanmak, sonuçlarını düşünmek
- Diğer

ŞİMDİ GEÇMİŞTE CİNSEL OBSESYONLAR

- Yasaklanmış veya sapıklık derecesinden cinsel düşünce, görüntü veya dürtüler
- Çocuklar veya incest ilişkisiyle ilgili
- Homoseksüel ilişkiyle 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 SİMETRİKLİĞİ 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
- Birşeyler 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
- Kirleticilerle 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 herbir 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 vererseniz, 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 varolan semptomları tanımlayabilmek için, obsesyon ve kompulsiyon listesini kullanın. Daha sonraki değerlendirmelerde tekrar ortaya çıkabilecekleri için, geçmişteki belirtileri bilmek ve tanımlamak da yararlı olur. Varolan 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 kompulsiyonlarının bileşik bir derecelendirmesini yansıtmayı gerektirdiğini unutmayın.

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

Ondokuz 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, Kompulsiyonların toplamı ise ikinci beş maddenin toplamıdır.

Çevirenler: Doç.Dr.Berna Uluğ, Prof.Dr.Işık Savaşır Geçerlik güvenirlik çalışmaları:

Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale in Turkish: reliability and validity.

Tek C; Uluğ B; Rezaki BG; Tanrıverdi N; Mercan S; Demir B; Vargel S Acta Psychiatr Scand. 1995 Jun; 91(6): 410-3

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeğinin Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışması Karamustafalıoğlu OK, Üçışık M A, Ulusoy M, Erkmen H

Serbest Bildiri, 28.Ulusal Psikiyatri Kongresi Bursa 1993 Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. DEPRESE DUYGUDURUM

(Keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik)

& Son 7 gün içerisinde moraliniz nasıldı?

& Kendinizi çöküntüde veya kötü hissediyor muydunuz?

& Kederlilik, umutsuzluğunuz var mıydı?

& Son 7 gün içinde ne kadar süreyle kendinizi böyle hissettiniz? Her gün? Bütün gün?

& Hiç ağlıyor muydunuz?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hastanın her zamankinden daha çökkün olduğuna tam olarak emin olunamıyor.

2= HAFİF

Hasta bu duygularını sözel olarak kendiliğinden ifade ediyor. Ağlama eğilimleri var.

3= ORTA

Hastanın bu hali yüz mimikleri, duruşu ve sesinden açıkça anlaşılıyor. Görüşmede ağlayabilir.

4= AĞIR

Hastanın bu duygularını sözlü veya sözsüz olarak ifade edişi görüşmeye hakim. Hastanın dikkati başka yöne çekilemiyor.

2. İŞ VE ETKİNLİKLER

(Hasta ilk görüşmede hastanede yatmaktaysa 4 puan işaretlenir. Takip görüşmelerinde hastanede olsa bile bulgularında düzelme varsa diğerleri gibi değerlendirilir)

& Son 7 gün içerisinde zamanınızı nasıl geçiriyordunuz (iş dışı zamanlarda)?

& Bunları ilgi duyarak mı, yapmak zorunda olduğunuz için mi yaptınız?

& Eskiden yapıp da şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı?

& Hevesle beklediğiniz herhangi bir şey var mı?

(TAKİPTE: İlginiz eski normal haline döndü mü?)

0= Normal iş etkinlikleri.

1= Hasta işi ve/veya iş dışı ilgi alanlarıyla ilgili yetersizlik duygularını ifade eder, motivasyon eksikliğini belli eder. Bütün bunlara karşın işini belirgin bir aksama görülmeden yapabilmektedir.

2= İşine ve iş dışı alanlara karşı belirgin motivasyon eksikliği vardır. Çalışma kapasitesi azalmıştır. Eski çalışma hızına ulaşamaz. Bazı günler işe gitmez veya işten erken ayrılmaya çalışır. İş yerinde veya evde yapılması gereken işlerle veya başka işlere karşı kayıtsızlığı, aile ve iş arkadaşları tarafından belirtilir veya bunları kendisi ifade eder. Yatan hastalarda: Tüm gün hastası ise gündüz hastası konumuna geçebilir durumdadır. Evde veya hastanede günlük etkinliklere 3-4 saat katılmaktadır.

3= Hastanın işine ayırdığı zaman ileri derecede azalmış, verimi belirgin derecede düşmüştür. Çalışamayacağı için rapor verilmesi gerekmektedir. Yatan hastalar servis etkinliklerine 3. saatten az katılmaktadır.

4= Hastalığından dolayı kesinlikle çalışamaz durumdadır. Hastanede yatan hastalar servis işlerini yarımsız yapamaz ya da yapsa bile bunlar dışında etkinliği yoktur.

3. GENİTAL BELİRTİLER (CİNSEL İLGİ)

(Bu konuda bilgi alınamazsa 0 işaretlenmelidir. Adet düzensizlikleri burada belirtilmelidir ve 2 işaretlenir.)

(Örneğin libido kaybı, menstruel bozukluk gibi)

& Son 7 gün içerisinde cinsel isteğiniz nasıldı?

(Cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, cinsel isteğinizi soruyorum, bu konuyu ne kadar düşünüyorsunuz?)

& Cinsel isteğinizde bir değişiklik oldu mu?

(Çökkün olmadığınız döneme göre)

& Cinsellik sıkça düşündüğünüz bir konu mu?

Hayır ise: Bu sizin için farklı bir durum mu?

0= Cinsel ilgi her zamanki gibi.

1= Şüpheli veya hafif azalmış cinsel ilgi ve zevk.

2= Cinsel ilgide açık azalma

Erkeklerde sıklıkla fonksiyonel impotans, kadınlarda uyarılma eksikliği veya açık öğrenme duyguları, adet düzensizlikleri.

4. SOMATİK BELİRTİLER (GASTROİNTESİNAL)

Anksiyetenin GIS belirtileri, örneğin midesinde kelekler pır pır etmektedir vb. Hipokondriyaklık başlığı altında ele alınması gereken nihilistik sanrılardan, örn. barsaklarında haftalardır hareket yok - ayırt edilmelidir. Aşırı yemek yemek anksiyete bulgusudur.

& Son 7 gün içerisinde iştahınız nasıldı? (Her zamanki iştahınızla karşılaştırdığınızda nasıl?)

& Yemek için kendini zorlamak zorunda kaldınız mı?

& Çevrenizdeki insanlar yemeniz için ısrar etmek zorunda kaldı mı?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

İştahsız, kendi kendine yemek yiyor, ama yediklerinde tat yok, bazen kabız.

2= VAR

Yemek alımı azalmış. Hastanın yemek yemesi için teşvik edilmesi gerekiyor. Kural olarak kabız. Laksatif gereksinimi duyuyor, ancak bundan fayda görmüyor.

5. ERKEN UYKUSUZLUK (UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ)

& Geçtiğimiz hafta boyunca uykunuz nasıldı?

& Geceleri uykuya dalmakta zorluk çektiniz mi?

(Yatağa yattıktan sonra, uykuya dalmanız ne kadar süre alıyordu?)

& Son 7 gün içinde kaç gece uykuya dalmakta güçlük çektiniz.

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hasta, son üç gecedен en az birinde uykuya dalmadan önceki yarım saat, yatakta uyanık kalmıştır.

2= VAR

Hasta son üç gece yatakta yarım saatten fazla uyanık kalmıştır.

6. ORTA UYKUSUZLUK (UYKUYU SÜRDÜRME GÜÇLÜĞÜ)

(Hasta gece yarısı ile saat 05:00 arasında bir veya birden fazla uyanıyor mu? Eğer idrar yapmak içinse ve ardından hemen uykuya dalıyorsa 0 işaretlenir.)

& Son 7 gün boyunca gece yarısı uyanıyor muydunuz?

EVET ise: Yataktan kalkıyor musunuz?

& Kalkınca ne yaparsınız? (Sadece banyoya, tuvalete mi gidersiniz?)

& Peki yatağa döndüğünüzde hemen uyuyabiliyor musunuz?

& Bazı geceler uykunuzun rahatsız ve huzursuz olduğunu hissettiniz mi?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hasta son 3 gecede 1 veya 2 kere gece boyu uykusuzluktan, huzursuzluktan yakınır.

2= VAR

Her gece en az bir kere uyanırsa veya son üç gecedan herhangi birinde tuvalet gereksinimi dışında yataktan kalkarsa.

7. GECE UYKUSUZLUK (ERKEN UYANMA)

(Hasta planladığından ya da koşullarının gerektirdiğinden 1 saat önce veya daha erken uyanır.)

& Son 7 gün içerisinde sabahları en geç olarak ne zaman uyanıyordunuz?

ERKEN ise: Saatin alarmıyla mı, yoksa kendi kendinize mi uyanıyordunuz?

& Genellikle ne zaman uyanırsınız (yani, bu çökkün durumunuz ortaya çıkmadan önce)?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Uyanı ama tekrar uykuya dalar.

2= VAR

Sürekli erken uyanır ve bir daha uyuyamaz.

8. GENEL BEDENSEL BELİRTİLER

(Yorgunluk, bitkinlik, enerji kaybı gibi duygular. Genel kas ağrıları)

& Son 7 gün içerisinde gücünüz-kuvvetiniz nasıldı?

& Her zaman yorgun muydunuz?

& Bu hafta hiç sırt ağrınız, baş ağrısı ya da adale ağrınız oldu mu?

& Bu hafta kol ve bacaklarınızda, sırtınızda veya başınızda herhangi bir ağırlık hissettiniz mi?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Çok hafif kas yorgunluğu ve diğer bedensel rahatsızlıklar.

2= VAR

Açıkça veya sürekli yorgunluk, bitkinlik, herhangi bir kesin yakınma.

9. SUÇLULUK DUYGULARI

& Son 7 gün içerisinde, özellikle, bazı şeyleri yanlış yaptığınız veya insanları hayal kırıklığına uğrattığınızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz?

EVET ise: Bu düşünceleriniz nelerdi?

& Yaptığınız ya da yapamadığınız herhangi bir şey için suçluluk hissediyor muydunuz?

& Bu rahatsızlığı (çöküntüyü) bir şekilde kendi başınıza kendinizin getirdiğini düşündünüz mü?

& Hasta olmakla cezalandırılıyormuş gibi hissediyor muydunuz?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hastalığı sırasında ailesine yük olduğunu, ailesini ve arkadaşlarını hayal kırıklığına uğrattığını ve/veya onları ihmal ettiğini düşünüyor.

2= HAFİF

Hastalığı öncesinde olay ve durumlarla ilgili suçluluk duyguları var. Örneğin geçmişteki küçük ihmalkarlıkları veya hataları, görevini yapmamış olma duygusu, başkalarına zarar verdiği düşüncesi.

3=ORTA

Hastalığı yüzünden çektikleri kendisine verilmiş bir cezadır. Hasta bu duygusunun temelsiz olduğunu farkedebileceği sürece 3 işaretlenmelidir.

4= AĞIR

Suçlulukla ilgili varsanılar. Suçluluk duyguları yerleşmiştir ve her türlü karşı görüşe direnir. Hatta suçlayan, tehdit eden sesler işitebilir veya benzeri temalarda görsel varsanılar tanımlayabilir.

10. İNTİHAR

(İlk puanlamada herhangi bir intihar girişimi 4 puan olarak değerlendirilmelidir. İzleme değerlendirmelerinde bu dikkate alınmaz.)

& Geçen hafta içerisinde hiç hayatın yaşamaya değer olmadığı şeklinde düşünceleriniz oldu mu?

& Geçen hafta içerisinde ölsem daha iyi diye düşündüğünüz oldu mu?

& Peki ya kendinize zarar verme veya hatta kendinizi öldürmeyle ilgili bir planınız oldu mu?

EVET ise: Neler düşündünüz?

& Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hayatın yaşamaya değmediğini düşünür ama ölsem isteğiyle ilgili bir düşüncesi yoktur.

2= HAFİF

Ölüm isteğinden söz eder, ancak kendisini öldürmekle ilgili planları yoktur.

3= ORTA

İntihar düşünceleri, planları, intihara yönelik hareketler. Hastanın intihar etme olasılığı vardır.

4= AĞIR

Hasta önceki günlerde intihar girişiminde bulunmuştur. Herhangi bir intihar girişimi, ani bir kararı takip etse de 4 işaretlenmelidir.

11. RUHSAL ANKSİYETE

(Gerginlik, tedirginlik, güvensizlik duyguları, nedensiz korku, kaygı, tasalanma, irritabilite)

& Son 7 gün içerisinde kendinizi özellikle gergin veya sinirli hissediyor muydunuz?

& Normalde kaygılanmayacağınız önemsiz küçük şeyler için çok fazla kaygılandınız mı? Bunlar günlük hayatınızı etkiledi mi?

EVET ise: Örneğin ne gibi?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hastanın her zamanki halinden daha gergin, güvensiz olduğu şüpheli.

2= HAFİF

Hasta anksiyetesini açık bir şekilde anlatıyor ve bunu kontrol etmekteki güçlüğü ifade ediyor. Ancak kaygıları önemsiz konulardadır ve günlük hayatı etkilemez.

3= ORTA

Hasta önemli konularda olabilecek kötü olaylar konusunda kaygı duymaktadır. Zaman zaman anksiyetesini kontrol edemez ve paniğe kapılır. Günlük hayatı etkilemektedir. Yüz ifadesinden endişesi gözlenir.

4= AĞIR

Hasta daha sorulmadan korkularını anlatır. Bunlar sık sık gelmekte ve hastanın günlük hayatını belirgin biçimde etkilemektedir.

12. BEDENSEL ANKSİYETE

Anksiyetelerin fizyolojik eşlik edenleri, örneğin:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, hazımsızlık, ishal, kramplar, geğirme.

Kardiyovasküler: Kalp çarpıntısı, baş ağrıları.

Solunum: Aşırı nefes alma, iç çekme, sık sık idrara çıkma, terleme.

Son 7 gün içerisinde aşağıdaki bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? (Listeyi oku, her birinden sonra cevap için durakla.)

& Geçen hafta bu şeyler sizi ne kadar rahatsız ediyordu? (Ne kadar kötüydü, ne kadar zaman ve ne sıklıkta bunlar vardı?)

NOT: Açık bir şekilde ilaca bağlı ise -örneğin, imipramine bağlı ağız kuruluğu- derecelendirmeyiniz.

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hasta ara ara sindirim sistemi ile ilgili yandaki belirtiler, terleme ve titreme gibi hafif belirtileri farketmektedir. Ancak bunları çok açık şekilde tanımlanmaz.

2= HAFİF

Belirtiler hasta tarafından açık bir şekilde tanımlanmaktadır. Zaman zaman olmaktadır. Günlük yaşamı engellemez.

3= ORTA

Belirgindir ve hastada ciddi endişe yaratır. Zaman zaman günlük yaşamı etkiler.

4= AĞIR

Anksiyetenin birçok fizyolojik belirtisini birarada tarif eder. Bunlar kalıcıdır ve hastanın günlük yaşamını belirgin biçimde etkilemektedir.

13. HIPOKONDRIYAZIS

(Bedensel hastalık yokluğunda vücut belirtileriyle kuruntulanma. Hipokondriyak kişilik eğilimleri ayrı tutulmalıdır.)

& Son 7 gün içerisinde, düşünceleriniz ne kadar vücut sağlığını veya vücudunuzun nasıl çalıştığı üzerinde toplanmıştı? (Normal düşüncenize kıyasla)

& Bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok şikayet eder miydiniz?

& Aslında kendi başınıza yapabileceğiniz şeyler için başkalarından yardım istediniz mi?

EVET ise: Örneğin ne gibi? Bu ne sıklıkta oldu?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Vücut belirtileri ve işlevleri ile normalden biraz daha fazla ilgili.

2= HAFİF

Fizik sağlığı konusunda açık kaygıları var. Sürekli sağlığı ile ilgileniyor.

3= ORTA

Hasta bütün belirtilerini açıklayacak bir hastalığı olduğuna inanmaktadır (beyin tümörü, kanser vb.) Hasta böyle bir hastalığı olmadığına kısa bir süre için ikna edilebilir.

4= AĞIR

Kuruntulanması paranoid boyutlara ulaşmıştır. Hipokondriyak sanrıları nihilistik bir karakter taşır (içi çürümektedir, barsakları tıkanmıştır vb.). Hasta ikna edilemez.

14. İÇGÖRÜ (İÇGÖRÜ KAYBI)

GÖZLEM ESASTIR

& Hastalığınızı nasıl değerlendiriyorsunuz?

& Hastalığınızı neye bağlıyorsunuz?

0= Hasta depresif belirtilerinin varlığını veya bir sinir hastalığı olduğunu kabul eder.

1= Hasta olduğunu kabul eder ancak bunu ilgisiz şeylere (kötü hava, iklim, aşırı çalışma gibi) bağlar.

2= Hasta olduğunu kabul etmez. Sanrıları olan hastalar, tanım olarak içgörülerini kaybetmişlerdir.

15. RETARDASYON

(Düşünce ve konuşmada yavaşlama, hareketlerde azalma, dikkatini toplayamama, mimiklerinde konuşmaya eşlik eden el-kol hareketlerinde azalma.)

GÖRÜŞME SİRASINDAKİ GÖZLEME
DAYANARAK DERECELENDİRİN

& Konuşmanız her zamanki hızında mı?

0= Normal konuşma ve motor etkinlik. Buna eşlik eden yüz mimikleri.

1= Konuşma hızı hafif veya şüpheli olarak yavaşlamış. Hareketleri yavaşlamış olabilir.

2= Konuşma hızı belirgin olarak yavaşlamıştır. Duraklamalar vardır. Yüz mimikleri azalmıştır.

3= Görüşme kısa yanıtlar, uzun duraksamalar nedeniyle açık bir şekilde uzamakta, zor tamamlanmaktadır. Bütün hareketler ileri derecede yavaşlamıştır.

4= Görüşme tamamlanamaz. Stupor.

16. AJİTASYON (HUZURSUZLUK)

GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME
DAYANARAK DERECELENDİRİN

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Belli belirsiz bir huzursuzluk vardır. Konuşurken oturuş şeklini değiştirmek, başını kaşımak gibi

2= HAFİF

Elleriyle oynar, otururken sürekli pozisyon değiştirir. Yatan hastalarda huzursuzluk gözlenir, ara ara koridorda tur atarlar.

3= ORTA

Hasta görüşme süresince oturamaz. Yatan hastalar sürekli koridorda dolaşır.

4= AĞIR

Sürekli hareket halinde, elbisesini çekiştiriyor, saçlarını yoluyor vb. Görüşmeyi sürdürmek zor.

17. KİLO KAYBI (ZAYIFLAMA)

(Mümkün olduğunca nesnel bilgi almaya çalışmalı, bu yapılamazsa tahminde tutucu davranarak mümkün olan en düşük puan işaretlenmelidir. Hastanın giysilerinin bollaşması sorulabilir. Hasta zayıflama diyeti yapıyorsa, daha önce yaptığı diyetlerin sonuçları araştırılmalıdır. Bazı hastalar aşırı yemek yedikleri için kilo alırlar; 0 işaretlenmeli ve sonraki değerlendirmeler için not edilmelidir.)

& Bu çöküntü başladığından beri kilo kaybettiniz mi?

EVET ise: Ne kadar?

EMİN DEĞİL ise: & Giyeceklerinizin size bol gelmeye başladığını düşündünüz mü?

TAKİPTE: Hiç geri kilo aldınız mı?

0= Kilo kaybı yok

1= İlk değerlendirmede 1-2.5 kg kayıp. Takip değerlendirmelerinde haftada 0.5 kg kayıp.

2= İlk değerlendirmede 3 kg'dan fazla kayıp. Takip değerlendirmesinde haftada 1 kg veya daha fazla kayıp.

HAMILTON DEPRESYONU DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

- | | |
|---|---|
| 1. Depresif ruh hali
(keder, ümitsizlik, çaresizlik,
değersizlik) | 0. Yok
1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.
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 hallüsinasyonlar 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. Bu konuda zorluk çekmiyor.
1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor. |
| 5. Geceyarısı 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 d alıyor.
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, mütereddit 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. |
-

8. Retardasyon
(düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)
9. Ajitasyon
10. Psikik anksiyete
11. Somatik anksiyete
12. Somatik semptomlar
Gastrointestinal
13. Somatik semptomlar
Genel
14. Genital semptomlar
(libido kaybı, adet bozuklukları vb.)
15. Hipokondriyaklık
16. Zayıflama
(A ya da B'yi doldurunuz)
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.
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.
0. Yok.
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısıyor.
0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzüleniyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.
0. Yok.
1. Hafif
2. İlmli
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli
- 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. 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.
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.
0. Yok.
1. Hafif.
2. Şiddetli.
3. Anlaşılamadı.
0. Yok.
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyaklık delüzyonları.
- A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
0. Kilo kaybı yok.
1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

17. Durumu hakkında görüşü

- B. Psikiyatrist 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.
0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahat ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.

382

19.09.2019

Prof.Dr.Tunç ALKIN,

Kurulumuz tarafından 19.09.2019 tarih ve 494-SBKA EK protokol numaralı 2019/15-01 karar ile onayı alınan **“Obsesif-Kompulsif Bozuklukta İnflamasyon Genlerinin Metilasyon Seviyelerinin Sağlıkli Kontrollerle Karşılaştırılması”** konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ
Başkan

Ek: Etik Kurul Kararı

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obsesif-Kompulsif Bozuklukta İnflamasyon Genlerinin Metilasyon Seviyelerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	494-SBKA EK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258
	FAKS	0232 4122243
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Tunç ALKIN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D			
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 TÖRÜ	FAZ 1	☐	☐	☐
	FAZ 2	☐	☐	☐
	FAZ 3	☐	☐	☐
	FAZ 4	☐	☐	☐
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐	☐	☐
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	☐	☐
	In 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 ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	01.09.2019	V 1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-	01.09.2019	V 1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	01.09.2019	V 1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	17.09.2019 tarihli Prof.Dr.Tunç Alkin tarafından ıslak imzalanmış			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☒	Başvuru Formu, -Araştırma Akış Şeması, -Araştırma ekibi listesi -Protokol imza sayfası -Araştırmacı özgeçmişleri -Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D'nin 18.09.2019 tarih ve 587 sayılı akademik amaçlı çalışma olduğuna dair yazısı			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Aysegül Yıldız
İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obsesif-Kompulsif Bozuklukta İnflamasyon Genlerinin Metilasyon Seviyelerinin Sağlık Kontrollerle Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	494-SBKA EK

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/15-01	Tarih:19.09.2019
	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 merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu 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:		Prof.Dr.Aysegül Yıldız							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Aysegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Prevanatif Onkoloji A.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe KARCI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEU Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.M.Cenk ECEVİT	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Uluç YİŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Tugba YAVUZŞEN	Onkoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D Tıbbi Onkoloji B.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	KardiyoRitm Kalp Hastalıkları Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.İlkay AKSU	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğr.Gör.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av.Nevra ÖZBEK TANER	Hukuk	Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*: Toplantıda bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Aysegül Yıldız
İmza:

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



MELİKE TETİK OKTAY

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

22 Ocak 2019 - Şu Anda (5 yıl 6 ay)

Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, TEMEL SİNİR BİLİMLER (DR)

Diploma Numarası: -

Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.93 / 4.0

01 Ocak 2016 - 01 Aralık 2018 (3 yıl)

Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, KLİNİK SİNİR BİLİMLER (YL) (TEZLİ)

Tez Başlığı: Obsesif Kompulsif Bozukluk İle Nlrp3 İnflamazom Aktivitesi Arasındaki
Olası İlişkinin Araştırılma

Tez Konusu: Obsesif Kompulsif Bozukluk

Tarih: 2018

Tez Danışmanı: TUNÇ ALKIN

Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.84 / 4.0

12 Eylül 2002 - 29 Ocak 2007 (4 yıl 5 ay)

Lisans, Anadal/Normal Öğretim, YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ, PSİKOLOJİ PR. (İNGİLİZCE) (TAM BURSLU)

Diploma Numarası: 8585

Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.44 / 4.0

Ar-Ge Yetkinlik

Makaleler

O. AKGUL, B. O. UZGAN, M. TETİK, C. AYKAC & M. TETİK OKTAY, Fear, Perceived Threat, and Anxiety During COVID-19 Pandemic: The Mediating Role of Cognitive Control/Flexibility and Intolerance of Uncertainty, TURK PSIKIYATRI DERGISI, 2024, 1300-2163, 35, 1, 10.

M. TETİK, N. DİREK, B. O. UZGAN, C. AYKAC, B. EKİNCİ, T. YARAS, A. KURUOĞLU, F. OZEL, C. ERMİS & M. TETİK OKTAY et al., Associations Between Blood Levels of NLRP3 Inflammasome Components and Obsessive Compulsive Disorder, NOROPSIKIYATRI ARSIVI-ARCHIVES OF NEUROPSYCHIATRY, 2023, 1300-0667, 60, 1, 9.

B. O. UZGAN, M. T. OKTAY, C. AYKAC, Ç. ERMİŞ & T. ALKIN, Neurocognitive flexibility, perfectionism, obsessive beliefs in patients with obsessive compulsive disorder, Klinik Psikiyatri , 2021, 1302-0099, 24, 4, 439-449.

M. TETİK OKTAY, B. O. UZGAN, C. AYKAC, B. EKİNCİ GÖRGÜN, T. YARAŞ, A. KURUOĞLU, Ö. AKGUL & T. ALKIN, Relation of ASC and IL-1beta with neurocognitive parameters in patients with Obsessive-Compulsive Disorder, Relation of ASC and IL-1beta with neurocognitive parameters in patients with Obsessive-Compulsive Disorder, 2021, 1302-0099, 25, 1, 75-83.

M. TETİK OKTAY, N. DİREK, B. ÖNDER, C. AYKAÇ, B. EKİNCİ, T. YARAŞ, A. KURUOĞLU, Ç. ERMİŞ, T. ALKIN & Y. OKTAY, Blood Levels of NLRP3 Inflammasome Components is Associated with Obsessive Compulsive Disorder, medRxiv, 2020, 0000, 0, 0, 0.

M. TETİK OKTAY, B. ÖNDER, C. AYKAÇ, B. EKİNCİ, T. YARAŞ, Ç. ERMİŞ, N. DİREK TECİRLİ, Y. OKTAY & T. ALKIN, NLRP3 inflammasome regulator NEK7 is associated with obsessive compulsive disorder , Poster Sunumu, European College of Neuropsychopharmacology, 07 Eylül 2020, 10 Ocak 2021, 0924977X,18737862, 29.

M. TETİK OKTAY, B. ÖNDER UZGAN, C. AYKAÇ, B. EKİNCİ GÖRGÜN, T. YARAŞ, N. DİREK, Y. OKTAY & T. ALKIN, Relationship of NLRP3 inflammasome in blood, IL-1 beta and il-18 cytokine level with cognition in OCD, Sözlü Sunum, Sinirbilimler Bilimler Kongresi, 06 Kasım 2020, 09 Kasım 2020.

B. ÖNDER, M. TETİK OKTAY, C. AYKAÇ, Ç. ERMİŞ & T. ALKIN, OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUKTA NÖROBİLİŞSEL ESNEKLİK, MÜKEMMELLİYETÇİLİK VE OBSESİF İNANIŞLAR, Poster Sunumu, 55. ULUSAL PSİKIYATRİ KONGRESİ, 23 Ekim 2019, 27 Ekim 2019, 1300?2163, 30.

Bildiriler

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Proje Bilgileri

220S117, Obsesif-Kompulsif Bozuklukta İnflamazom Genlerinin Metilasyon Seviyelerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması, Burslu, Yürürlükte, SBAG - Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu, 1001 - Araştırma, ARDEB, Projeye Katılma/Ayrılma Tarihleri: 15.06.2021 - 23.10.2023, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 15.06.2021 - 15.04.2024.

118Z955, Tekrar Artışı ile Giden Nörogelişimsel Hastalıkların Tanı ve DNA Analizine Yönelik Crispr/Cas Aracılı Üçüncü Nesil DNA Dizileme Yöntemleri Geliştirilmesi, Burslu, Sonuçlandı, KBAG - Kimya Biyoloji Araştırma Destek Grubu, Uluslararası / COST, ARDEB, Projeye Katılma/Ayrılma Tarihleri: 09.11.2020 - 01.06.2021, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 15.09.2019 - 15.09.2022.

118Z603, Pediatrik Nörogenetik Hastalıklarda Yeni Nesil Dizileme Uygulamalarının Tanısal Etkinliğini Arttırmaya Yönelik Bütüncül Bir Yaklaşım, Burslu, Sonuçlandı, KBAG - Kimya Biyoloji Araştırma Destek Grubu, Uluslararası / 2551-İngiltere-BritishCouncil, ARDEB, Projeye Katılma/Ayrılma Tarihleri: 20.05.2019 - 09.11.2020, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 15.02.2019 - 15.08.2021.

BİDEB Destekleri

MELİKE TETİK OKTAY, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Bursları Müdürlüğü, 2250-Lisansüstü Bursları Performans Programı, Destek Sona Erdi, 2022 - 1.

MELİKE TETİK OKTAY, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Bursları Müdürlüğü, 2250-Lisansüstü Bursları Performans Programı, Destek Sona Erdi, 2023 - 1.

MELİKE TETİK OKTAY, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Bursları Müdürlüğü, 2250-Lisansüstü Bursları Performans Programı, Destek Sona Erdi, 2023 - 2.

MELİKE TETİK OKTAY, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Bursları Müdürlüğü, 2250-Lisansüstü Bursları Performans Programı, Destek Sona Erdi, 2024 - 1.

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Görev	ARDEB	BİDEB	BİLİM TOPLUM	UİDB	TEYDEB	Toplam
Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	0	0	0	0	0	0
Moderatorlük Sayısı	0	0	0	0	0	0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	0	0	0	0	0	0
Raportörlük Sayısı	0	0	0	0	0	0
Katılmadığı Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	0	0	0	0	0	0

Periferik Kan Hücrelerindeki NLRP3 İnflamazom Bileşenlerinin Seviyeleri ile Obsesif Kompulsif Bozukluk Arasındaki İlişkiler

Associations Between Blood Levels of NLRP3 Inflammasome Components and Obsessive Compulsive Disorder

Melike TETİK¹, Neşe DİREK², Betül ÖNDER UZGAN³, Cansu AYKAÇ⁴, Burcu EKİNCİ^{5,6}, Tutku YARAŞ^{5,6}, Aykut KURUOĞLU^{5,6}, Fatih ÖZEL⁷, Çağatay ERMiŞ⁸, Tunç ALKIN^{1,4}, Yavuz OKTAY^{5,6,9}

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Çanakkale, Turkey

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, İzmir, Türkiye

⁶İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye

⁷Uppsala Üniversitesi, Organismal Biyoloji Bölümü, Uppsala, İsveç

⁸Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Erişkin Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) patogenezinde enflamasyonun rol oynadığı bilinmektedir, ancak bunun altında yatan mekanizmalara dair bilgilerimiz eksiktir. NLRP3 enflamazom kompleksi, çeşitli uyaranlara enflamatuvar yanıtı başlatan ve aracılık eden, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bir bileşenidir. Bu çalışmada, NLRP3 enflamazom kompleksi ile OKB arasındaki olası bir ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu vaka-kontrol çalışmasına 103 katılımcı (51 OKB hastası ve 52 sağlıklı kontrol) dâhil edildi. Tüm katılımcılar Yale Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği ve Hewitt Çok Boyutlu Mükemmeliyetçilik Ölçeği ile değerlendirildi. RNA ve proteinler, periferik kan mononükleer hücrelerinden saflaştırıldı. NLRP3 enflamazom bileşenlerinin ifadeleri, kantitatif gerçek-zamanlı polimeraz zincir

reaksiyonu (PCR) ve Western blot yöntemleri kullanılarak belirlendi; serum IL-1 beta ve IL-18 sitokin seviyeleri ise ELISA yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: NEK7 ve CASP1 mRNA seviyeleri ile Pro-kaspaz-1 protein seviyeleri, OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti. Regresyon analizi, NEK7 mRNA ve pro-kaspaz-1 protein düzeylerinin, OKB ve sağlıklı kontrol gruplarını ayırt edebildiğini göstermiştir.

Sonuç: Sonuçlarımız, enflamasyon-OKB ilişkisinin altında yatan moleküler değişikliklere ışık tutmaktadır.

Anahtar Sözcükler: ASC, enflamazom, kaspaz-1, NEK7, NLRP3, obsesif kompulsif bozukluk

ABSTRACT

Introduction: Even though the effect of inflammation on pathogenesis of obsessive compulsive disorder (OCD) is known, information regarding the underlying mechanisms are yet to be revealed. The NLRP3 inflammasome complex is an important component of the innate immune system that initiates and mediates inflammatory response to a variety of stimuli. This study aims to inquire into a possible association between NLRP3 inflammasome complex and OCD.

Methods: This case-control study included 103 participants (51 cases with OCD and 52 healthy controls). All participants were evaluated with the Yale Brown Obsessive Compulsive Scale, Hamilton Depression Scale, and Hewitt Multidimensional Perfectionism Scale. RNA and proteins were extracted from peripheral blood mononuclear cells. Expression of NLRP3 inflammasome components were determined

using quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) and Western blotting. Levels of Serum IL-1beta and IL-18 cytokine were determined by ELISA.

Results: NEK7 and CASP1 mRNA levels were significantly higher in OCD patients, compared to controls. Pro-caspase-1 protein levels were elevated, as well. Regression analysis showed that NEK7 mRNA and pro-caspase-1 protein levels can differentiate OCD and healthy control groups.

Conclusion: Our results provide insight into the molecular alterations that could explain the inflammation-OCD association.

Keyword: ASC, caspase-1, inflammasome, NEK7, NLRP3, obsessive-compulsive disorder

Cite this article as: Tetik M, Direk N, Önder Urgan B, Aykac C, Ekinci B, Yaras T ve ark. Periferik Kan Hücrelerindeki NLRP3 İnflamazom Bileşenlerinin Seviyeleri ile Obsesif Kompulsif Bozukluk Arasındaki İlişkiler. Arch Neuropsychiatry 2023;60:28–36.

Öne Çıkan Noktalar

- NLRP3 inflamazom bileşenleri, OKB hasta kan hücrelerinde ifade artışı göstermektedir.
- NEK7 mRNA ve pro-Kaspaz-1 protein düzeyleri, iki grubu ayırt edebilmektedir.
- Artmış pro-Kaspaz-1 ifadesi, depresyon komorbidetisinden bağımsızdır.

GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), kişinin günlük aktivitelerini ve işlevselliğini bozan, tekrarlayan, istemsiz düşünce ve davranışlarla karakterizedir. Obsesif kompulsif bozukluk, etiyolojisinde çeşitli faktörlerin yer aldığı, semptomatik olarak heterojen bir hastalıktır. Bu faktörlerden biri de literatürde yer alan, ancak OKB ile ilişkisinin niteliği henüz netleştirilememiş olan enflamasyondur (1). Bu çalışmalarda sıklıkla enflamasyon belirteçleri olarak pro-enflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinlerin periferik kandaki seviyeleri kullanılmıştır. Ancak, bu tür çalışmalar, enflamasyonun OKB etiyolojisindeki rolü hakkında sınırlı bilgi sağlayabilmiştir. Altta yatan enflamatuvar süreçlerin sonucu olan sitokin düzeylerini ölçmenin aksine, bu süreçlerin düzenlenmesini incelemek, hastalığın etiyolojisine dair içgörü sağlayabilir.

İnflamazomlar, çeşitli stres uyarınlının sensörleri ve enflamatuvar yanıtın araçlarıdır. Bunlar, nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD) benzeri reseptör (NLR) proteinlerinden oluşan oligomerik yapılarıdır. Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı, lösin bakımından zengin tekrar pirin alanı içeren protein 3 (NLRP3), pro-kaspaz-1 ve bir CARD içeren apoptoz ile ilişkili benek-benzeri proteinin (PYCARD/ASC) etkileşimi ile oluşur. Stres uyarınlına yanıt olarak NLRP3 proteini, 'enflamatuvar kompleks' olarak bilinen bir oligomerik yapıyı başlatmak için aktive edilir. Aktif enflamatuvar kompleksi pro-kaspaz-1'i keserek, IL-1 β , IL-18 ve IL-33 gibi sitokinleri işleyen aktif Kaspaz-1'i oluşturur. NLRP3 enflamazomunun majör depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk, şizofreni, Parkinson hastalığı ve multipl skleroz gibi nöropsikiyatrik durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (2–7); NLRP3 regülasyonundaki bozulmanın bu hastalıklarda enflamasyonu hızlandırdığı ve sürdürdüğü varsayılmaktadır.

Bilinen bir mikrotübül oluşumu ve mitoz düzenleyicisi olan Nima ile ilgili Kinaz 7 (NEK7), son yıllarda NLRP3 enflamazom aktivitesinin bir düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır. İnflamazomu aktive edici sinyaller hücreden potasyum akışına neden olur ve NLRP3 oligomerizasyonuna, daha sonra da benek oluşumuna yol açan NEK7'yi uyarır. NEK7, NLRP3 enflamazom aktivasyonu için gereklidir ve diğer enflamazom komplekslerin aktivasyonu üzerinde bir işlevi olmadığı için NLRP3'e özgüdür (8–10).

Psikoz, bipolar bozukluk ve MDB de dâhil olmak üzere enflamatuvar ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkinin test edildiği yalnızca birkaç çalışma vardır. Ancak bu çalışmalarda, iltihaplanma ve OKB arasındaki olası bir ilişki araştırmamıştır. Nöroenflamasyonun OKB patogenezinde rol oynadığını ve NLRP3 enflamazomunun proenflamatuvar durumlarda tetikleyici rolüne işaret eden kanıtlar göz önüne alındığında, NLRP3 enflamazomunun OKB ile ilişkili olabileceği hipotezini oluşturduk ve bu çalışmada test ettik. Bu amaçla, OKB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında NLRP3 enflamazom bileşenlerinin ve NEK7'nin mRNA ve protein düzeylerini karşılaştırdık. Ayrıca NLRP3 enflamazom bileşenleri ile hastalık şiddeti, birlikte var olan anksiyete, depresyon ve mükemmeliyetçilik dâhil olmak üzere OKB'nin klinik özellikleri arasındaki olası ilişkileri araştırdık.

YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Mevcut çalışma, Şubat-Kasım 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda bilgilendirilmiş onamları alınarak çalışmaya dâhil edilmiş 51 OKB hastası (18–45 yaş arası) ve 52 sağlıklı (18–45 yaş arası) kontrol ile gerçekleştirilmiştir. Sağlıklı kontroller yaş ve cinsiyet olarak hastalarla eşleştirilmiş, kronik bir hastalık veya psikiyatrik bozukluk öyküsü olmayan katılımcılardan oluşmaktadır. Romatoid artrit, otoimmün bozukluklar (örn. Hashimoto tiroiditi) gibi enflamatuvar bir bozukluğu olan veya kortikosteroid, statin, anti-hipertansif veya steroid-olmayan antienflamatuvar tedavi alan bireyler çalışma dışında tutulmuştur. Bir katılımcı son beş gün içinde bir antienflamatuvar ilaç kullandıysa, kan alma ve psikiyatrik değerlendirmeler ertelenerek ileri bir tarihte bu işlemler gerçekleştirilmiştir. Ek olarak, kan alınmadan önceki bir hafta içinde herhangi bir enfeksiyon belirtisi olan kişiler bu çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Tüm protokoller ve yöntemler Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu (11/05/2017 tarih ve 2017/08–06 karar no, Protokol numarası 378-SBKA EK) tarafından onaylanmıştır. Tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Klinik Değerlendirme

Sosyodemografik veriler toplandıktan sonra, OKB tanısını doğrulamak ve diğer psikiyatrik bozuklukların varlığını değerlendirmek için Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-IV) Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) uygulandı. Kontrol grubundaki tüm sağlıklı katılımcılar, herhangi bir psikiyatrik bozukluğu dışlamak için SCID-I ile de değerlendirildi. Obsesif kompulsif bozukluk şiddetini belirlemek için Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOCS) kullanıldı (11,12). Y-BOCS, obsesyonlar ve kompulsiyonlar için sınıflandırma başlıkları altında 74 soruluk bir semptom kontrol listesinden oluşmaktadır. Depresif belirtilerin şiddetini değerlendirmek için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) kullanıldı (13,14). Mükemmeliyetçilik düzeylerini değerlendirmek için Hewitt'in Çok Boyutlu Mükemmeliyetçilik Ölçeği (MPS) kullanıldı (15,16).

Enflamatuvar Belirteçlerin Moleküler Analizleri

Periferik Kan Mononükleer Hücre (PKMH) İzolasyonu

Moleküler çalışmalar için, sabah 9:00 ile 11:00 arasında açlık durumundaki katılımcılardan periferik venöz kan örnekleri (16,5 ml) toplandı. Üç ml lenfosit ayırma ortamı (Lonza, Cat#BE17–829E) üzerine eklendi, ardından 25 dakika boyunca dakikada 2200 devirde santrifüjleme gerçekleştirildi (Eppendorf 5810 R). Ara katmandan izole edilen PKMH'ler, 10 dakika boyunca dakikada 1500 devirde PBS ile yıkandı. RNA bütünlüğünü korumak için peletlere toplamda 500 μ l TRIzol (ThermoFisher) eklendi ve dört alikot/numune olacak şekilde RNA ve protein izolasyonuna kadar -80°C 'de saklandı.

RNA İzolasyonu ve cDNA Sentezi

TRIzol içindeki alikotlar buz üzerinde eritildi ve 1:1 hacim: hacim EtOH (%100) ilave edildi. Üreticinin protokolüne göre Direct-zol RNA Miniprep Plus kiti (Zymo, Cat# R2072) kullanılarak RNA ekstraksiyonu yapıldı ve cDNA sentezine kadar -80°C 'de saklandı. RNA saflığı ve miktarı Nanodrop 2100 c spektrofotometre (Thermo Scientific) kullanılarak değerlendirildi. OD_{260/280} ve OD_{260/230} oranları hesaplandı ve sırasıyla 1,9–2,0 ve >1,5 olan örnekler cDNA sentezi için kullanıldı. Bir μ g RNA, First Strand cDNA Synthesis kiti (ProtoScript Cat# E6300) kullanılarak cDNA'ya dönüştürüldü.

Kantitatif Gerçek-Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR)

NLRP3, ASC, CASP1 ve NEK7'nin mRNA ekspresyon seviyeleri, Light Cycler 480 (Roche) cihazı yardımıyla GoTaq qPCR Master Mix (Promega, Cat#

A6001) kullanılarak belirlendi. Normalizasyon için GAPDH geni kullanıldı ve her bir genin bağlı ifadesi 2- $\Delta\Delta Ct$ yöntemine göre hesaplandı. Her bir gen için kullanılan primer çiftleri şunlardır:

NEK7_forw 5'-TTTACACTCTGACAGCG -3',
NEK7_rev 5'-GCAACAGGAAGTTTAGAACT -3',
caspase-1_forw 5'-CTCAGGCTCAGAAGGGAATG-3',
caspase-1_rev 5'-CGCTGTACCCAGATTTTGT -3',
NLRP3_forw 5'-GCAGCAAAGTGGAAAGGAAG-3',
NLRP3_rev 5'-CTTCTCTGATGAGGCCAAG-3', ASC_
forw 5'-AGTTTCACACCAGCTGGAA-3', ASC_rev
5'-TTTCAAGCTGGCTTTTCGT-3', GAPDH_forw
5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC -3', GAPDH_rev
5'-TCCACCTGTTGCTGTA-3'.

Her reaksiyon üç tekrar halinde gerçekleştirildi ve ürünlerin özgüllüğünü kontrol amacıyla her bir primer çifti için erime eğrisi analizi yapıldı.

PKMH'lerden Protein Ekstraksiyonu ve Western Blotlama

TRizol içinde korunan numunelere 1:5 hacim:hacim oranında kloroform ilave edildi. Santrifüjleme ve EtOH ile yıkamanın ardından proteinler, 0,3 M guanidyum hidroklorür ile çöktüldü. Yıkandıktan sonra peletler %1 SDS solüsyonunda çözüldü. Protein konsantrasyonu, BCA Test Kiti (Thermo, Cat#: 23227) kullanılarak ölçüldü. Eşit miktarda protein (30 µg), SDS-numune tamponu ile karıştırıldı ve proteinleri denatüre etmek için beş dakika kaynatıldı. Proteinler, iki saat boyunca Tris-Glisin tamponlu SDS-Poliakrilamid jel üzerinde ayrıştırıldı ve iki saat boyunca 250 mA'da PVDF membrana aktarıldı. Aktarılan proteinleri içeren membran, 1X TBS (Tris-tamponlu salin) çözeltisi içinde %5 yağsız süt ile bloke edildi. Her birincil antikor için optimum inkübasyon süreleri belirlendi ve ardından uygun yaban turpu-peroksidaz (HRP)-konjuge ikincil antikor ile inkübe edildi. Her bir protein için kullanılan antikorlar şunlardır: anti-CASP1 (Abcam Kat# ab1872), anti-ASC (AG, Kat# 25B-0006-C), anti-NEK7 (Abcam, Kat#ab13351), anti-NLRP3 (AG, Kat# 20B-0014-C), anti-beta-aktin (Abcam, Kat# ab6227). Son olarak, membranlar Luminata Forte Western HRP Substrate (Luminata, WBLUF0500) ile inkübe edildi ve kemilüminesans görüntüleme sistemi (Vilber Lourmat, ECX-F20L) üzerinde ölçüldü. Sisteme ait yazılım kullanılarak görüntü analizi yapıldı ve protein seviyeleri beta-aktin referans alınarak hesaplandı.

Enzim-bağılı Immunsorbent Ölçüm (ELISA) Analizi

Sarı kapaklı jel tabanlı tüplere alınan kandan izole edilen serum numuneleri üzerinde ELISA analizi yapıldı. Oda sıcaklığında 30 dakikalık bir inkübasyonun ardından numuneler dakikada 4000 devirde (2850 g) beş dakika santrifüjlendi ve 500 µl'lik alikotlar ölçüme kadar -80 °C'de saklandı. ELISA ölçümleri, IL-1 (Thermo Scientific, Invitrogen, Cat# BMS224-2) ve IL-18 (Thermo Scientific, Invitrogen, Cat# BMS267NST) kit üreticisinin talimatlarına göre yapıldı. Her katılımcıdan 50 µl serum örneği kullanıldı ve 450 nm - 620 nm'de absorbans ölçüldü (Varioskan, Thermo). Her numunenin IL-1β ve IL-18 konsantrasyonunu belirlemek için standart eğriler kullanıldı.

İstatistiksel Analizler

Normallik eğrileri ve histogramları kullanarak sürekli değişkenlerin dağılımını test ettik. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenler, doğal logaritma (LN) kullanılarak dönüştürüldü. Western blot ile değerlendirilen enflamazom bileşenlerini analiz ederken aykırı değerleri (n=3) hariç tuttuk. Kategorik değişkenler için ki-kare testi ve sürekli değişkenler için t testi ile grup karşılaştırmaları yapıldı.

İnflamazom bileşenleri, NEK7 ve interlökin düzeylerinin OKB durumu ile ilişkisi lojistik regresyon analizleri ile değerlendirildi. İlk modelde yaş, cinsiyet ve eğitim süresine göre analiz gerçekleştirildi. İkinci modelde ise toplam Hewitt MPS puanı da modele dâhil edildi. Bu analizlerde

enflamatuvar parametrelerin LN ile dönüştürülmüş değerleri kullanıldı ve sonuçlar geri dönüştürülmüş değerler olarak sunuldu.

Obsesif kompulsif bozukluk grubunda lineer regresyon analizi kullanarak enflamazom bileşenlerin, NEK7 ve interlökin düzeylerinin olası öngörücülerini test ettik. Bu analizlerde yaş, cinsiyet, eğitim süresi, Y-BOCS puanı, OKB tanısından itibaren geçen toplam süre, OKB ilaç kullanım durumu, Hewitt MPS toplam puanı ve HAM-D toplam puanları yordayıcı olarak kullanılmış ve sonuçlarda geri dönüştürülmüş değerler sunulmuştur.

İstatistiksel analizler için IBM Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 22.0 yazılımı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değerlendirmesi için 0,05'lik tip I hata eşiği kullanıldı.

BULGULAR

Toplamda 51 OKB'li katılımcı ve 52 sağlıklı kontrol bu çalışmaya dâhil edildi. Obsesif kompulsif bozukluk hastalarının ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalamaları sırasıyla 30,41±8,90 yıl ve 30,56±7,89 yıldır (p>0,05). Obsesif kompulsif bozukluk grubunun %60,8'i (n=31) ve sağlıklı kontrollerin %59,6'sı (n=31) kadındır (p>0,05). Obsesif kompulsif bozukluk olgularının eğitim süreleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,04). Obsesif kompulsif bozukluk grubunda çalışan katılımcı sayısı sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü (p<0,001). Çalışma popülasyonunun ayrıntılı özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

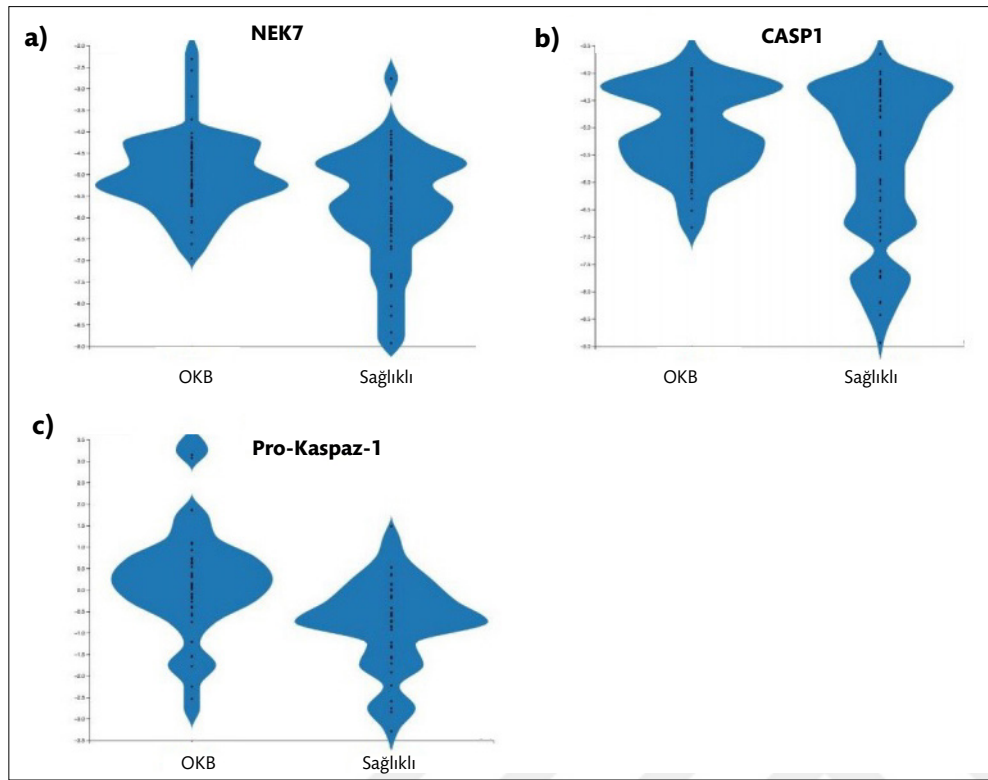
Obsesif kompulsif bozukluk hastalarının toplamda %45,1'i (n=23) antidepresan tedavi görüyordu. OKB grubunda ortalama Y-BOCS skoru 25,1±6,5 (ortalama ± standard sapma) ve ortalama HAM-D skoru 14,8±8,3 idi. Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında Hewitt MPS skorları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olma eğilimindeydi, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (184,5±48,1 ile 167,1±41,2, p=0,05) (Tablo 1).

Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında NEK7 mRNA (p=0,001), CASP1 mRNA (p=0,006) ve pro-Kaspaz-1 protein seviyeleri (p=0,002) sağlıklı kontrollere göre daha yüksek iken, diğer bileşenlerin mRNA veya protein seviyeleri iki grup arasında anlamlı değildi (Şekil 1, Tablo 1).

NLRP3, Kaspaz-1, ASC, NEK7, IL-1β ve IL-18'in mRNA ve protein seviyelerinin OKB durumu ile ilişkisini test etmek için bir dizi lojistik regresyon analizi yapıldı. Yaş, cinsiyet, eğitim süresi uzunluğu, Hewitt MPS puanlarının dâhil edildiği modeller, NEK7 mRNA ve pro-Kaspaz-1 protein düzeylerinin OKB durumunu öngördüğünü gösterdi (Tablo 2). NLRP3, ASC mRNA/protein seviyeleri ile OKB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Obsesif kompulsif bozukluk grubunda enflamatuvar bileşenler, NEK7 ve interlökin düzeylerinin olası yordayıcılarını test etmek için lineer regresyon analizi yapıldı. Obsesif kompulsif bozukluk grubunda mRNA düzeylerinin anlamlı bir yordayıcısı yoktu. Bununla birlikte, OKB hastalarında antidepresan tedavi ile NLRP3 ve ASC protein seviyeleri yordalandı (Ek Tablo S1-S2, Şekil 2). Aynı modelde, OKB hastalarında yaş ve Y-BOCS skoru ASC protein seviyeleri ile negatif ilişkililiydi. Obsesif kompulsif bozukluk grubunda NEK7, pro-Kaspaz-1, IL-1β veya IL-18 düzeylerinin anlamlı bir yordayıcısı yoktu.

Ayrıca OKB hastalarında NLRP3 enflamazom bileşenleri, NEK7 ve interlökin seviyeleri ve depresyon şiddeti arasındaki olası ilişkileri test ettik. Obsesif kompulsif bozukluk hastaları, HAM-D puanları için yaygın olarak kullanılan kesme puanına göre gruplandırıldı (<18 ve ≥18). NLRP3, ASC veya Kaspaz-1'in mRNA veya protein seviyeleri OKB grubunda depresyon durumu ile ilişkili değildi. Öte yandan, NEK7 protein seviyeleri iki grup arasında anlamlı olarak farklıydı (HAM-D<18. HAM-D≥18, ile karşılaştırıldığında 6,156±19,460'a karşı 0,726±0,760, sırasıyla ortalama ±



Şekil 1. NEK7 ve Kaspaz-1 düzeylerinin OKB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırması. mRNA (**a, b**) ve protein (**c**) seviyelerinin dağılımını gösteren keman grafikleri. Ekspresyon seviyeleri LN ile dönüştürülmüş ve y eksen, GAPDH mRNA (**a, b**) veya beta-aktin proteini (**c**) ile karşılaştırıldığında nispi ekspresyon gösterir.

Tablo 1. Sosyodemografik özellikler

Özellik	OKB n=51	Kontrol n=52	Çıkarımsal istatistikler	
			χ^2 (df) / t (df)	p
Yaş, yıl, ortalama (SS)	30,41 (8,90)	30,56 (7,89)	28,32 (27)	0,39
Cinsiyet, n (%)			0,020 (1)	0,90
Kadın	31 (60,80)	31 (59,60)		
Erkek	20 (39,20)	21 (40,40)		
Eğitim, yıl, ortalama (SS)	12,65 (3,41)	16,31 (4,15)	29,88 (18)	0,04
Medeni durum, n (%)			0,007 (1)	0,94
Evli	21 (41,18)	21 (40,38)		
Bekar	30 (58,82)	31 (59,62)		
Çalışma durumu, n (%)			14,76 (1)	<0,001
Çalışıyor	17 (33,30)	37 (71,20)		
Çalışmıyor	34 (66,70)	15 (28,80)		
VKİ, kg/m ² , ortalama (SS)	25,76 (4,29)	23,36 (3,77)	94,33 (93)	0,44
Sigara kullanımı n (%)			0,81 (1)	0,37
Kullanıyor	20 (39,20)	16 (30,80)		
Kullanmıyor	31 (60,80)	36 (69,20)		
Hewitt's MPS, ortalama (SS)	184,50 (48,10)	167,10 (41,20)	1,98 (101)	0,05
Y-BOCS, ortalama (SS)	25,10 (6,50)	NA	NA	NA
HAM-D, ortalama (SS)	14,80 (8,30)	NA	NA	NA
NEK7 mRNA	0,11 (0,017)	0,006 (0,009)	-3,34 (90,98)	0,001
CASP1 mRNA	0,008 (0,006)	0,007 (0,006)	-2,82 (78,70)	0,006
ASC mRNA	0,002 (0,003)	0,002 (0,003)	0,31 (100)	0,760
NLRP3 mRNA	0,004 (0,008)	0,003 (0,006)	-0,76 (100)	0,450
NEK7 protein	1,33 (2,20)	0,82 (0,76)	-0,31 (64,39)	0,760
Pro-Kaspaz-1 protein	1,43 (1,41)	0,71 (0,74)	-3,15 (76)	0,002
ASC protein	2,45 (6,03)	0,73 (0,52)	-1,49 (76)	0,140
NLRP3 protein	1,04 (1,04)	0,70 (0,54)	-1,83 (76)	0,071
IL-1 β	4,60 (2,31)	4,50 (2,04)	-0,04 (101)	0,965
IL-18	40,95 (39,77)	46,16 (47,71)	0,95 (101)	0,343

CARD içeren apoptoz ile ilişkili benek-benzeri protein; CASP1: Kaspaz-1; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği; Hewitt's MPS: Hewitt's Çok Boyutlu Mükemmeliyetçilik Ölçeği Puanı; IL-1 β : interleukin 1 beta; IL-18: interleukin 18; mRNA: Mesajcı RNA; NA: Uygun değil; NEK7: Nima ile İlgili Kinaz 7; NLRP3: Pirin alanı içeren NLR ailesi 3; OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk; SS: Standard sapma; VKİ: Vücut Kütle İndeksi; Y-BOCS: Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği.

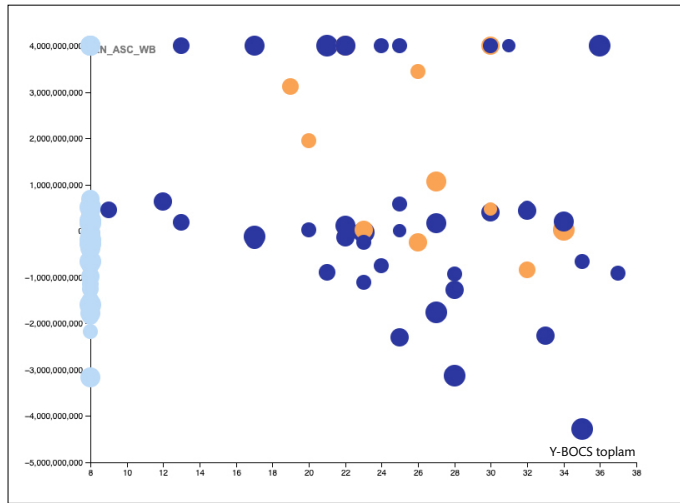
Tablo 2. NLRP3 enflamazom bileşenleri ve NEK7'nin OKB ile ilişkisi

	OR	%95 GA	p
NEK7 mRNA			
Model 1	1,89	0,348–0,970	0,003
Model 2	1,63	0,387–0,970	0,036
CASP1 mRNA			
Model 1	0,61	0,418–0,884	0,009
Model 2	0,70	0,463–1,061	0,093
ASC mRNA			
Model 1	1,06	0,746–1,498	0,755
Model 2	1,16	1,162–1,739	0,467
NLRP3 mRNA			
Model 1	1,13	0,822–1,560	0,446
Model 2	1,16	0,805–1,674	0,424
NEK7 protein			
Model 1	1,07	0,707–1,614	0,754
Model 2	0,98	0,625–1,540	0,934
Pro-Kaspaz-1 protein			
Model 1	2,10	1,252–3,533	0,005
Model 2	2,12	1,190–3,791	0,011
ASC protein			
Model 1	1,35	0,900–2,034	0,147
Model 2	1,25	0,811–1,923	0,312
NLRP3 protein			
Model 1	1,50	0,955–2,341	0,079
Model 2	1,50	0,925–2,428	0,101

ASC: CARD içeren apoptoz ile ilişkili benek-benzeri protein; CASP1: kaspaz-1; GA: Güven aralığı; IL-1β: interleukin 1 beta; IL-18: interleukin 18; mRNA: Mesajcı RNA; NNEK7: Nima ile ilişkili Kinaz 7; NLRP3: Pirin alanı içeren NLR ailesi 3; OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk; OR: odds ratio – göreceli olasılıklar oranı.

Model 1 yaş, cinsiyet ve eğitim süresi'ne göre düzeltilmiştir.

Model 2'de bunlara ek olarak Hewitt'in Çok Boyutlu Mükemmeliyetçilik Ölçeği puanları da düzeltilmede kullanılmıştır.

**Şekil 2.** ASC protein düzeyleri ilaç kullanımı ve Y-BOCS puanı ile negatif yönde koreledir.

Kabarcık grafiği, ilaç kullanmayan OKB hastalarında (sarı kabarcıklar) ASC protein düzeylerinin, en az bir psikiyatrik ilaç kullanan OKB hastalarına (mavi) göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Grafik ayrıca, daha düşük Y-BOCS skorlarına sahip hastaların daha yüksek ASC protein seviyelerine sahip olma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Kabarcık boyutu hastanın yaşını gösterir. Açık mavi kabarcıklar sağlıklı kontrolleri gösterir (ASC: CARD içeren apoptoz ile ilişkili benek-benzeri protein; Y-BOCS: Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği)

standard sapma, Kruskal-Wallis p=0,03). NEK7 mRNA seviyeleri için böyle bir ilişki gözlenmedi. Obsesif kompulsif bozukluk grubunda IL-1β veya IL-18 düzeylerinin depresyon durumu ile ilişkisi yoktu (Ek Tablo S3).

TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, NLRP3 enflamazomu ile OKB arasındaki ilişkiyi araştıran ve kanıtlayan literatürdeki ilk çalışmadır (17). Bulgularımız, OKB hastalarında CASP1 mRNA ve pro-Kaspaz-1 protein seviyeleri ve NEK7 mRNA seviyeleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, NEK7 mRNA ve pro-Kaspaz-1 protein seviyelerinin, karıştırıcılardan bağımsız olarak OKB durumu ile ilişkili olduğu da öne çıkan bulgular arasındadır.

Tüm karmaşık insan fenotipleri için geçerli olduğu gibi, enflamasyonla ilişkili moleküllerin seviyeleri çok sayıda faktörden etkilenir. Bu zorluğa rağmen, nispeten küçük bir örneklemede NLRP3 enflamazomunun iki farklı bileşeninin OKB ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gözlemlemiş olmamız dikkat çekicidir: mRNA seviyesinde NEK7 ve protein seviyesinde pro-Kaspaz-1. Yolağın diğer bileşenlerinde böyle bir ilişki istatistiksel anlamlılık seviyesinde görülme de, tüm bileşenlerde yukarı regülasyona yönelik ortak bir eğilim gözlemlendi. Hastalık şiddeti, enflamasyon ve OKB ilişkisini test ederken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir husustur. Obsesif kompulsif bozukluk şiddetinin enflamasyon düzeyi üzerindeki rolünü araştıran bir çalışma bulunmamakla birlikte, farklı fenotiplerde enflamatuvar moleküller ile semptom şiddeti arasında pozitif korelasyonlar gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (18). Bu çalışmada OKB grubu için ortalama Y-BOCS puanı 25,1 olup, bu değer OKB grubunda sadece orta şiddette hastalık şiddeti olduğunu düşündürmektedir. Daha şiddetli vakaların olduğu bir kohortta bu ilişkilerin araştırılması daha belirgin farklılıklara yol açılabilir.

Obsesif kompulsif bozukluk hastaları ve sağlıklı kontroller arasında NLRP3 ve ASC mRNA/protein ekspresyon seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiş olsa da, biyolojik süreçlerin ve yolların

düzenlenmesinin karmaşık olduğu akıldaki tutulmalıdır. Bir yolaktaki tüm bileşenlerin değil, sadece sınırlı sayıda bileşenin yukarı regülasyonu/aktivasyonu veya aşağı regülasyonu/inhibisyonu pek çok hastalık ve fenotipte görülür. Örneğin, sistemik lupus eritematosus (SLE) hastalarının PKMH'lerinde NLRP3, NEK7, Kaspaz-1 ve ASC'nin mRNA ve protein düzeyleri ile serumlarında IL1-1beta/IL18 seviyelerini sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada, NLRP3, NEK7 ve ASC düzeyleri daha düşük, Kaspaz-1, IL-1β ve IL18 ise daha yüksek bulunmuştur (19).

Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında artan NEK7 mRNA seviyelerinin, artan NEK7 transkripsiyonuna ve/veya mRNA stabilitesine yol açan değişmiş epigenetik durumları yansıtmaları mümkündür. NLRP3 "priming" aşamasının iyi bilinen hedeflerine (IL-1β ve IL-18) ek olarak, NEK7 transkripsiyonunun da NF-KB tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (20). Bir yukarı akış düzenleyicisi olarak NEK7'nin, aktivasyon sinyallerinin NLRP3 enflamazomuna iletilmesi için kritik olduğu gösterilmiştir ve NEK7 seviyelerinin enflamazom aktivasyonun hassasiyetini veya gücünü belirlediği öne sürülebilir. Başka bir deyişle, daha yüksek NEK7 seviyeleri, hücreleri, daha düşük seviyelerde enflamazom aktive edici sinyallere duyarlı hale getirebilir. Obsesif kompulsif bozukluk hastalarından izole edilen ve çeşitli uyaranlara (örn. LPS) maruz kalan hücrelerin bulunduğu ileri çalışmalar bu hipotezi test etmeye yardımcı olacaktır.

Obsesif kompulsif bozukluk hastaları arasında psikiyatrik ilaç kullanımının yüksek olması (n=40/51, %88) çalışmamızın bir kısıtlılığıdır ve bu durum sonuçları etkileyebilir. Fluoksetin kullanımının NLRP3 aktivasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (21). Başka bir çalışmada, dokuz farklı antidepresanın hem in vivo hem de in vitro olarak depresyonlu hastalarda IL-1β ve IL-18 düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (22). Ayrıca yazarlar, majör depresyonlu hastalarda antidepresanlara yanıtın göstergeleri olarak IL-1β ve IL-18'in yanı sıra NLRP3 enflamazom düzeylerinin kullanılmasını önermişlerdir. Bununla birlikte, hali hazırda antidepresan kullanımı ile NEK7 seviyeleri arasında böyle bir ilişki bilinmemektedir. Obsesif kompulsif bozuklukta NLRP3 enflamazomunun sadece bazı bileşenlerinin yukarı regülasyonu gözlemimizin, uzun süreli antidepresan kullanımına bağlı olarak diğer bileşenlerin baskılanmasıyla açıklanması mümkündür. Nitekim, regresyon analizi, OKB hastalarında ASC ve NLRP3 protein düzeyleri ile antidepresan kullanımı arasında negatif bir ilişki olduğunu ortaya koydu. Şaşırtıcı bir şekilde, ASC protein seviyeleri ile Y-BOCS skoru arasında çok daha zayıf ama anlamlı bir negatif ilişki de gözlemlendi. Artan hastalık şiddeti ile birlikte azalan ASC ekspresyonu, OKB hastalarında artan Kaspaz-1 ve NEK7'nin etkilerine karşı çıkacağından, bu gözlem hastalardaki normal IL-1β/IL-18 düzeylerini açıklayabilir. Görünüşte çelişkili olan bu tür değişikliklerin diğer enflamatuvar süreçlere yayılabileceğini ve OKB hastalarında enflamatuvar belirteçleri arasında farklı seviyelerde görülen değişikliklerin altında yatan neden olabileceğini düşünüyoruz (23). Bu nedenle, NLRP3 enflamazom ve OKB arasındaki ilişki karmaşık görünmektedir ve daha mekanistik bir anlayış geliştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Obsesif kompulsif bozukluk hastası katılımcıların önemli bir kısmı antidepresan ilaç kullanıyor olsa da, NEK7 mRNA seviyeleri ve pro-Kaspaz-1 protein seviyeleri hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ve psikiyatrik ilaç kullanmayan hastalarda daha da yüksek olma eğilimindeydi (Ek Şekil 1). Kaspaz-1 farklı enflamazom komplekslerin bir parçası iken, NEK7'nin NLRP3 enflamazomunun spesifik bir düzenleyicisi olduğu da unutulmamalıdır. Bu nedenle, OKB grubunda NEK7 ve pro-Kaspaz-1'in eş zamanlı artışı, diğer enflamazomlardan ziyade NLRP3 enflamazomuna işaret etmektedir.

NLRP3 aktivasyonu MDB ile bağlantılı olduğundan, bazı OKB'li hastaların depresyon tanılı olması sonuçların yorumlanmasını karmaşıktırabilir (4). Ancak, NEK7 ve MDB arasında böyle bir ilişki olduğuna dair kanıt henüz yoktur. Bu nedenle, OKB hastalarında artan NEK7 ekspresyonu,

sadece MDB komorbiditesi ile açıklanamaz. Benzer şekilde, HAM-D skoru <18 olan hastaların sendromal seviyeye yakın olan HAM-D skoru ≥18 olan hastalarla karşılaştırarak artan pro-Kaspaz-1 seviyeleri üzerindeki olası depresyon etkisini değerlendirdik. İki grup arasında fark olmaması, OKB hastalarında artmış pro-Kaspaz-1 düzeylerinin, depresyon komorbiditesinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca depresyonun NEK7 seviyeleri ile olası etkileşimini değerlendirdik ve HAM-D şiddet puanları ile NEK7 protein seviyeleri arasında negatif bir ilişki gözlemledik (Ek Tablo S3). Bu nedenle OKB hastalarında artmış NEK7 mRNA seviyelerinin depresyon durumundan bağımsız olduğu söylenebilir. Obsesif kompulsif bozukluk patogenezinde enflamasyonun rolü, diğer nöropsikiyatrik hastalıklara (örn. MDB) kıyasla çok daha az açıktır ve bugüne kadarki çalışmalarda kandaki ya da izole edilmiş makrofajlardaki sitokin düzeylerinin ölçümü dışında detaylı bilgi edinilememiştir.

Bulgularımız, NLRP3 yolu değişikliklerinin OKB patogenezindeki olası rolüne dair kanıtlar sağlayarak, OKB-enflamasyon ilişkisine yönelik yeni araştırma alanlarına öncülük edebilir. En azından, sıklıkla ölçülen enflamasyonla ilişkili moleküller listesine enflamazom bileşenlerinin eklenmesi beklenebilir. Özellikle NEK7 ve Kaspaz-1'e yönelik çalışmalar, OKB patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir ve araştırmacıların mevcut tedavi yaklaşımlarını geliştirmelerine yardımcı olabilir. Bir başka ilginç bulgu, ilaç kullanımından bağımsız olarak Y-BOCS skoru ile ilişkili olduğu için OKB hastalarının hastalık şiddetini belirlemek için ASC protein düzeylerinin kullanılabileceğidir. Daha büyük örneklemli ve ideal olarak daha önce ilaç kullanmamış ve depresyonu olmayan hastaları içeren çalışmalar bulgularımızı test edebilecektir. Mekanistik çalışmalar ise NLRP3 enflamazomu ile OKB arasındaki nedensel ilişkinin kurulmasına yardımcı olacaktır.

Teşekkür: Yazarlar, sağladığı çalışma tasarımı ve reaktiflerle ilgili değerli önerileri için Prof. Dr. Sermin Genç'e (Dokuz Eylül Üniversitesi) teşekkür eder. Yazarlar katılımcılara katkılarından dolayı teşekkür eder.

Etik Komite Onayı: Tüm protokoller ve yöntemler Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu (11/05/2017 tarih ve 2017/08-06 karar no, Protokol numarası 378-SBKAEK) tarafından onaylanmıştır.

Hasta Onamı: Tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - MT, TA, YO, ND; Tasarım - MT, TA, YO, ND; Denetleme - MT, TA, YO, ND, TY; Kaynaklar - TA, YO, MT; Malzemeler - MT, TA, YO, BÖÜ, CA, CE, TY, AK, BE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - MT, YO, BÖÜ, CA, CE, TY, AK, BE; Analiz ve/veya Yorum - MT, YO, TA, ND, TY, BE, AK, FÖ; Literatür Taraması - MT, TA, YO, ND, FÖ; Yazıyı Yazan - MT, YO, TA, ND, FÖ, TY, BE, AK, BÖÜ, CA, CE; Eleştirel İnceleme - MT, TA, YO, ND, FÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Proje TÜBİTAK 1001 programı tarafından desteklenmiştir (Proje No: 217S128, TA, YO).

KAYNAKLAR

1. Jo E-K, Kim JK, Shin D-M, Sasakawa C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. Cell Mol Immunol. 2016;13:148-159. [Crossref]
2. Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, Diaz AP, Rodrigues AL, Peluffo H ve ark. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings. Brain Behav Immun. 2017;64:367-383. [Crossref]
3. Mao Z, Liu C, Ji S, Yang Q, Ye H, Han H ve ark. The NLRP3 inflammasome is involved in the pathogenesis of Parkinson's disease in rats. Neurochem Res. 2017;42:1104-1115. [Crossref]
4. Alcacer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, Núñez-Vasco J, Sánchez-Alcazar JA, Fernández-Rodríguez A ve ark. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. Brain Behav Immun. 2014;36:111-117. [Crossref]

5. Frank MG, Weber MD, Watkins LR, Maier SF. Stress-induced neuroinflammatory priming: a liability factor in the etiology of psychiatric disorders. *Neurobiol Stress*. 2016;4:62–70. [\[Crossref\]](#)
6. Saresella M, La Rosa F, Piancone F, Zoppis M, Marventano I, Calabrese E ve ark. The NLRP3 and NLRP1 inflammasomes are activated in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2016;11:1–4. [\[Crossref\]](#)
7. Fan Z, Pan Y-T, Zhang Z-Y, Yang H, Yu S-Y, Zheng Y ve ark. Systemic activation of NLRP3 inflammasome and plasma α -synuclein levels are correlated with motor severity and progression in Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 2020;17:1–0. [\[Crossref\]](#)
8. He Y, Zeng MY, Yang D, Motro B, Núñez G. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux. *Nature*. 2016;530:354–357. [\[Crossref\]](#)
9. Schmid-Burgk JL, Chauhan D, Schmidt T, Ebert TS, Reinhardt J, Endl E ve ark. A genome-wide CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) screen identifies NEK7 as an essential component of NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem*. 2016;291:103–109. [\[Crossref\]](#)
10. Shi H, Wang Y, Li X, Zhan X, Tang M, Fina M ve ark. NLRP3 activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by NEK7, a new inflammasome component. *Nat Immunol*. 2016;17:250–258. [\[Crossref\]](#)
11. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR ve ark. The Yale-Brown obsessive compulsive scale: II. Validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1012–1016. [\[Crossref\]](#)
12. Karamustafaloğlu K, Üçışık A, Ulusoy M, Erkmen H. Validity and reliability of the Turkish version of the Yale-Brown obsessive compulsive scale. *Bursa: Savaş Ofset*; 1993. p.86.
13. Akdemir A, Örsel DS, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Derg*. 1996;4:251–259.
14. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:742–747. [\[Crossref\]](#)
15. Hewitt PL, Flett GL, Turnbull-Donovan W, Mikail SF. The Multidimensional Perfectionism Scale: Reliability, validity, and psychometric properties in psychiatric samples. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1991; 3(3), 464–468. [\[Crossref\]](#)
16. Oral M. The relationship between dimensions of perfectionism, stressful life events and depressive symptoms in university students 'a test of diathesis-stress model of depression'. Master's thesis, Middle East Technical University; 1999.
17. Tetik M, Direk N, Onder B, Aykac C, Ekinci B, Yaras T ve ark. Blood levels of NLRP3 inflammasome components is associated with obsessive compulsive disorder. *medRxiv*. 2020. [\[Crossref\]](#)
18. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;49:206–215. [\[Crossref\]](#)
19. Ma Z-Z, Sun H-S, Lv J-C, Guo L, Yang Q-R. Expression and clinical significance of the NEK7-NLRP3 inflammasome signaling pathway in patients with systemic lupus erythematosus. *J Inflammation*. 2018;15:1–2. [\[Crossref\]](#)
20. Chen X, Liu G, Yuan Y, Wu G, Wang S, Yuan L. NEK7 interacts with NLRP3 to modulate the pyroptosis in inflammatory bowel disease via NF- κ B signaling. *Cell Death Dis*. 2019;10:1–2. [\[Crossref\]](#)
21. Du R-H, Tan J, Sun X-Y, Lu M, Ding J-H, Hu G. Fluoxetine inhibits NLRP3 inflammasome activation: implication in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19:1–9. [\[Crossref\]](#)
22. Alcocer-Gómez E, Casas-Barquero N, Williams MR, Romero-Guillena SL, Cañadas-Lozano D, Bullón P ve ark. Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in major depressive disorder. *Pharmacol Res*. 2017;121:114–121. [\[Crossref\]](#)
23. Gerentes M, Pelissolo A, Rajagopal K, Tamouza R, Hamdani N. Obsessive-compulsive disorder: autoimmunity and neuroinflammation. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21:78. [\[Crossref\]](#)

EK TABLO ve ŞEKİLLER

Tablo S1. NLRP3 kompleks mRNA düzeylerinin OKB grubunda olası tahmin edici değişkenler olarak kullanıldığı lineer regresyon analizi

	NEK7 mRNA			Kaspaz-1 mRNA			ASC mRNA			NLRP3 mRNA			IL-1beta			IL-18		
	Beta	SH	p	Beta	SH	p	Beta	SH	p	Beta	SH	p	Beta	SH	p	Beta	SH	p
Yaş	-0,009	0,019	0,651	0,019	0,016	0,265	-0,014	0,022	0,508	0,014	0,028	0,610	0,001	0,010	0,922	0,008	0,011	0,452
Cinsiyet	-0,403	0,297	0,182	0,100	0,256	0,697	-0,633	0,338	0,068	-0,211	0,432	0,627	-0,057	0,152	0,707	-0,135	0,166	0,420
Eğitim durumu	-0,065	0,044	0,150	0,002	0,038	0,964	-0,061	0,050	0,232	-0,041	0,064	0,529	0,004	0,022	0,872	-0,045	0,024	0,071
Y-BOCS puanı	0,006	0,022	0,805	-0,006	0,019	0,749	-0,008	0,025	0,744	0,008	0,032	0,804	0,016	0,012	0,176	-0,007	0,013	0,606
Hastalık süresi	-0,029	0,028	0,299	-0,013	0,024	0,601	-0,025	0,032	0,428	-0,048	0,040	0,244	-0,008	0,014	0,576	-0,017	0,016	0,275
İlaç kullanımı	-0,336	0,330	0,315	-0,474	0,285	0,104	0,326	0,375	0,389	0,541	0,479	0,265	0,040	0,164	0,808	0,001	0,179	0,994
Hewitt's MPS puanı	-0,003	0,003	0,344	-0,002	0,003	0,497	0,000	0,004	0,933	0,005	0,005	0,287	-6,995E-5	0,002	0,967	1,222E-6	0,002	0,999
HAM-D puanı	0,023	0,021	0,280	0,021	0,018	0,262	0,027	0,024	0,274	-0,005	0,031	0,864	-0,003	0,011	0,807	0,002	0,011	0,834

ASC: CARD içeren apoptoz ile ilişkili benek-benzeri protein;; CASP1:caspase-1; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği; Hewitt's MPS: Hewitt's Çok Boyutlu Mükemmeliyetçilik Ölçeği; IL-1β: interlökin 1 beta; IL-18:interlökin 18; mRNA: Mesajcı RNA; NEK7: Nima ile ilgili Kinaz 7; NLRP3: Pirin alanı içeren NLR ailesi 3; OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk; SH: Standard hata; Y-BOCS: Yale-Brown Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği.

Tablo S2. NLRP3 kompleks protein düzeylerinin OKB grubunda olası tahmin edici değişkenler olarak kullanıldığı lineer regresyon analizi

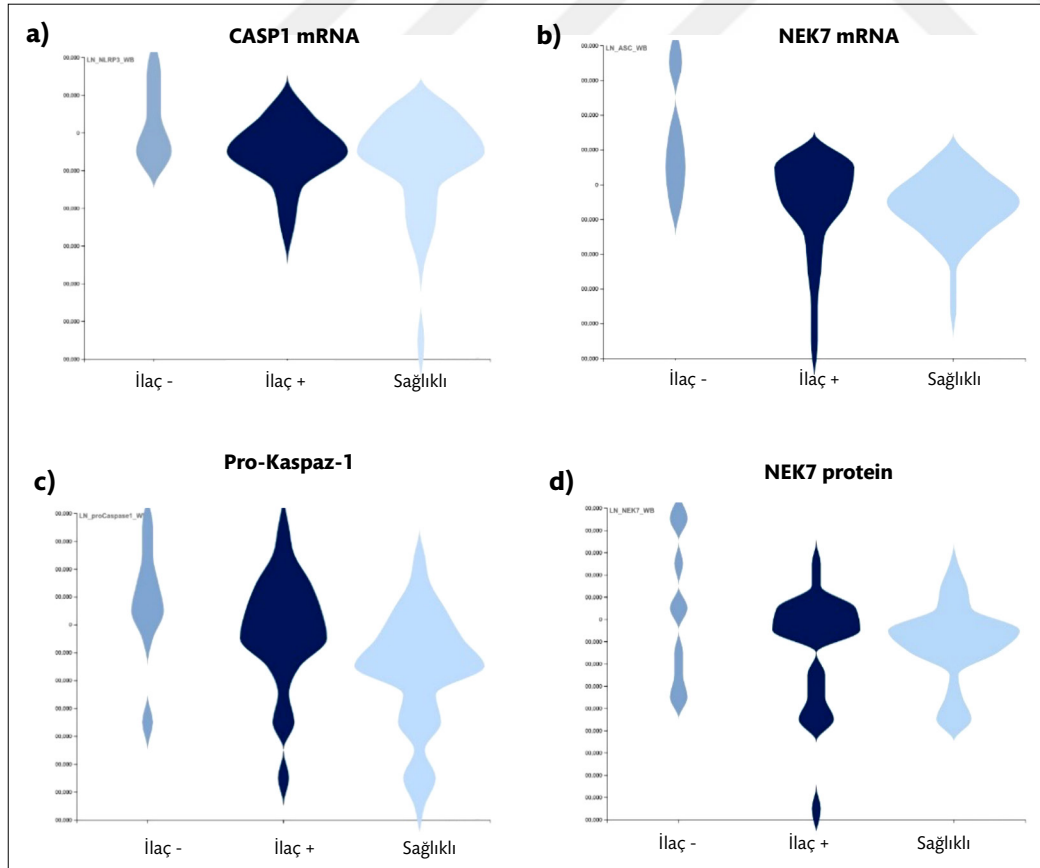
	NEK7 protein			Pro-Kaspaz-1 protein			ASC protein			NLRP3 protein		
	Beta	SH	p	Beta	SH	p	Beta	SH	p	Beta	SH	p
Yaş	-0,065	0,032	0,051	-0,025	0,027	0,361	-0,073	0,028	0,015	-0,001	0,026	0,982
Cinsiyet	0,046	0,473	0,924	0,302	0,400	0,456	-0,222	0,419	0,599	0,078	0,379	0,839
Eğitim durumu	-0,015	0,067	0,819	0,022	0,057	0,698	-0,013	0,059	0,829	-0,006	0,054	0,910
Y-BOCS puanı	-0,036	0,033	0,278	0,013	0,028	0,650	-0,082	0,029	0,008	0,025	0,026	0,340
Hastalık süresi	0,093	0,048	0,059	0,040	0,040	0,329	0,058	0,042	0,182	0,019	0,038	0,617
İlaç kullanımı	-0,859	0,474	0,080	-0,464	0,402	0,257	-1,731	0,420	0,000	-0,848	0,380	0,033
Hewitt's MPS puanı	0,006	0,005	0,227	-0,002	0,004	0,568	0,008	0,004	0,074	0,002	0,004	0,622
HAM-D puanı	-0,031	0,031	0,327	0,010	0,026	0,701	-0,004	0,027	0,884	-0,010	0,025	0,696

ASC: CARD içeren apoptoz ile ilişkili benek-benzeri protein; CASP1:caspase-1; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği; Hewitt's MPS: Hewitt's Çok Boyutlu Mükemmeliyetçilik Ölçeği; IL-1β: interlökin 1 beta; IL-18:interlökin 18; mRNA: Mesajcı RNA; NEK7: Nima ile ilgili Kinaz 7; NLRP3: Pirin alanı içeren NLR ailesi 3; OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk; SH: Standard hata; Y-BOCS: Yale-Brown Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği.

Tablo S3. HAM-D <18 ve HAM-D ≥18 olan OKB hastaları arasında moleküler belirteçlerin karşılaştırılması

Özellik	HAM-D <18 Ortalama (SS)	HAM-D ≥18 Ortalama (SS)	p
NEK7 mRNA	0,010 (0,015)	0,012 (0,021)	0,201
CASP1 mRNA	0,007 (0,005)	0,010 (0,006)	0,171
ASC mRNA	0,002 (0,002)	0,002 (0,002)	0,156
NLRP3 mRNA	0,004 (0,008)	0,004 (0,008)	0,803
NEK7 protein	6,16 (19,46)	0,73 (0,760)	0,034
Pro-Kaspaz-1 protein	3,13 (5,83)	1,39 (1,46)	0,422
ASC protein	6,78 (16,82)	0,99 (0,69)	0,483
NLRP3 protein	6,70 (15,71)	0,84 (0,52)	0,365
IL-1β	4,69 (2,40)	4,07 (1,69)	0,977
IL-18	39,98 (40,10)	38,96 (38,04)	0,650

ASC: CARD içeren apoptoz ile ilişkili benek-benzeri protein; CASP1: kaspaz-1; CASP1: caspase-1; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği; IL-1β: interlökin 1beta; IL-18: interlökin 18; mRNA: Mesajcı RNA; NEK7: Nima ile İlgili Kinaz 7; NLRP3: Pirin alanı içeren NLR ailesi 3; OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk; SS: Standard sapma



Ek Şekil 1. İlaç kullanmayan OKB hastalarında NEK7 ve Kaspaz-1, hem mRNA hem de protein olarak, daha yüksek düzeyde olma eğilimi göstermektedir.

Relation of ASC and IL-1beta with neurocognitive parameters in patients with Obsessive-Compulsive Disorder

Relation of ASC and IL-1beta with neurocognitive parameters in patients with Obsessive-Compulsive Disorder

Melike Tetik¹, Betül Önder Uzgan², Cansu Aykac¹, Burcu Ekinci³, Tutku Yaraş³, Aykut Kuruoğlu⁴, Özge Akgül⁵, Tunç Alkın⁶

¹PhD Student, Department of Neuroscience, Health Sciences Institute, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey <https://orcid.org/0000-0002-0367-3820>

<https://orcid.org/0000-0001-8702-5478>

²PhD Student, Department of Biology, Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Arts and Sciences, Çanakkale, Turkey

<https://orcid.org/0000-0002-6423-6704>

³PhD Student, Izmir International Biomedicine and Genome Institute, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey <https://orcid.org/0000-0001-5408-7584>

<https://orcid.org/0000-0003-3019-7900>

⁴PhD Student, Izmir Biomedicine and Genome Center, Izmir, Turkey <https://orcid.org/0000-0001-7509-9947>

⁵Assis. Prof. Department Of Psychology, Izmir Democracy University Faculty of Arts and Sciences, Izmir, Turkey <https://orcid.org/0000-0001-8321-5485>

⁶Prof., Department Of Psychiatry, Dokuz Eylül University Faculty Of Medicine, Izmir, Turkey <https://orcid.org/0000-0002-1472-7433>

SUMMARY

Objective: It is now well accepted that inflammatory processes play a role in the etiopathogenesis of psychiatric disorders. NLRP3 inflammasome, which is formed by the combination of NLRP3, ASC and Caspase-1 proteins, and its activator NEK7, takes part in these processes. In this study, we aimed to investigate the relationship between inflammatory markers (i.e. IL-1 β , IL-18, NLRP3 inflammasome protein levels) and cognitive functions in patients with obsessive compulsive disorder (OCD). **Method:** Forty-two patients between the ages of 18-45 who were diagnosed with OCD were included in the study. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), and Hamilton Depression Scale (HAMD) were used for clinical evaluations. In order to evaluate cognitive functions, Trail Making Test (TMT), Berg Card Sorting Test and Category Fluency Test were applied. IL-1 β and IL-18 cytokine levels were determined by the ELISA method; measurement of the protein amounts of NLRP3, Caspase-1, ASC and NEK7 were performed by Western blotting. **Results:** Serum IL-1beta was negatively correlated with TMT (B-A) ($r_s = -.36$, $p = 0.019$). Similarly, ASC was negatively correlated with TMT-B and TMT (B-A) ($r_s = -.38$, $p = 0.03$; $r_s = -.36$, $p = 0.04$, respectively). However, no statistically significant relationship was found between other inflammatory parameters (NLRP3, Caspase-1, and IL-18) and neurocognitive tests. **Discussion:** Our results indicate that some aspects of neurocognitive impairment in patients with OCD might be related to neuroinflammatory processes, with implications for our understanding of the pathogenesis of OCD.

Key Words: OCD, Neuroinflammation, NLRP3, IL-1 β , Neurocognition

ÖZET

Amaç: İnflamatuar süreçlerin psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezinde rol oynadığı yaygın kabul görmektedir. Bu süreçlerde NLRP3, ASC ve Caspase-1 proteinlerinin bir araya gelmesiyle ve NEK7'nin aktivasyonu ile oluşan NLRP3 inflammatuarı yer almaktadır. Bu çalışmada obsesif kompulsif bozukluk (OKB) hastalarında inflammatuar belirteçler (ör: IL-1 β , IL-18, NLRP3 inflammatuar protein düzeyleri) ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** OKB tanısı almış 18-45 yaş arası kırk-iki hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik değerlendirmeler için DSM-IV Eksen I. Bozuklukları için Yapılandırılmış Psikiyatrik Görüşme Formu (SCID-I), Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOCS) ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) kullanılmıştır. Bilişsel işlevleri değerlendirmek için İz Sürme Testi (TMT), Berg Kart Eşleme Testi ve Kategori Akıcılık Testi uygulanmıştır. IL-1 β ve IL-18 sitokin seviyeleri ELISA yöntemi ile belirlenirken NLRP3, Kaspaz-1, ASC ve NEK7'nin protein miktarlarının ölçümü Western blot yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. **Bulgular:** Serum IL-1beta seviyeleri, TMT (B-A) ile negatif korelasyon göstermiştir ($r_s = -.36$, $p = 0.019$). Benzer şekilde ASC, TMT-B ve TMT (B-A) ile negatif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $r_s = -.38$, $p = 0.03$; $r_s = -.36$, $p = 0.04$). Ancak diğer inflammatuar parametreler (NLRP3, Caspase-1 ve IL-18) ile nörobilişsel testler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. **Sonuç:** Elde ettiğimiz sonuçlar, OKB'li hastalarda nörobilişsel bozulmanın bazı yönlerinin nöroinflammatuar süreçlerle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir ve bu bulgu OKB patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: OKB, Nöroinflamasyon, NLRP3, IL-1 β , Nörobiliş

(Turkish J Clinical Psychiatry 2022;25:75-83)

DOI: 10.5505/kpd.2022.72687

The arrival date of article: 07.07.2021, Acceptance date publication: 27.09.2021

INTRODUCTION

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a common neuropsychiatric disorder with lifetime prevalence of approximately 2.3% (1). OCD is a heterogeneous disorder and its etiology is still not clear (2). Although neuroinflammatory processes are suggested to play a role in the etiopathogenesis of OCD, there is a lack of consensus mainly due to conflicting results obtained from studies where blood cytokine levels of patients with OCD were analyzed (3).

It is now well established that neuroinflammation is observed in some neuropsychiatric (i.e. major depressive disorder (MDD), bipolar disorder (BD), schizophrenia) and neurological (i.e. Parkinson's disease) disorders, indicating an altered activity of intracellular multi-protein complexes collectively named as 'inflammasomes' (4-9). The inflammasome components react to a variety of extracellular and intracellular stimuli by assembling the core inflammasome complex, which processes pro-IL-1 β and pro-IL-18, to their active forms IL-1 β and IL-18, respectively. This cascade eventually results in an inflammatory type of cell death, named 'pyroptosis'. It is thought that the delicate balance between activation and inhibition of inflammasomes can result in disease states.

Different types of inflammasomes share the common organizational structure: the upstream sensors, the adapters, and downstream effectors (10). One of the most well-known families of sensors is the 'nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat' (NLR) family. NLR family proteins are grouped based on the presence of effector domains at their N-terminal, namely NLRA (ATD domain), NLRB (BIR domain), NLRC (CARD domain), and NLRP (Pyrin domain). The largest subfamily of NLRs in humans is the NLRP family, with 14 members; two of the four most well-characterized types of inflammasomes belong to this subfamily and NLRP1, NLRP3, NLRC4, and AIM2 are named after their sensor proteins. NLRP3 is known to respond to a variety of stimuli, such as gram-positive and gram-negative bacteria, pore-forming toxins, several viral proteins, silica, aluminum, beta-glucan, ATP, K+

efflux, ROS, mitochondrial dysfunction, etc. (11). Owing to its involvement in an extended array of inflammatory responses, NLRP3 inflammasome has been studied broadly.

The other components of NLRP3 inflammasome are the adaptor protein ASC (Apoptosis associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain), Caspase-1 (cysteine- aspartic acid protease 1), and the more recently identified upstream activator kinase NEK7 (NIMA related kinase 7) (12).

Activation of the NLRP3 inflammasome is thought to occur in two phases: priming, when stimuli activate the NF- κ B pathways leading to expression of NLRP3 and pro IL-1 β (13). The second signal leads to activation of the NLRP3 and formation of the inflammasome complex. NEK7 plays a role in transmission of certain stimuli to NLRP3, thereby acting as an upstream regulator. Formation of the inflammasome complex leads to maturation of procaspase 1 into active caspase-1, which cleaves pro-IL-1 β and pro-IL-18 into their active forms.

On the other hand, it is also well known that neurocognitive deficits are one of the main symptoms in OCD, which leads to functional impairments, and are suggested to be associated with resistance to treatment (14-16). Particularly, defective cognition is proposed as one of the significant symptoms in neuropsychiatric disorders by the NIMH Research Criteria Project (17). OCD patients display a wide range of neurocognitive impairments: A meta-analysis of neurocognitive deficits in OCD reported that there are some impairments in inhibition, planning/problem solving, visual memory, set-shifting and reward-based decision making abilities (14). Another meta-analysis revealed that processing speed and verbal fluency are also impaired in patients with OCD (15). Changes in immune activation, as evaluated by neuroinflammatory markers, have been reported to be associated with reduced cognitive performance in patients with neurological and psychiatric disorders and healthy controls (18- 24). Therefore, it is important to investigate possible relationships between inflammasomes and neurocognitive deficits in OCD in order to better understand the pathogene-

sis of the cognitive impairment in OCD.

Our previous findings indicated that blood NLRP3 inflammasome levels are related with OCD (25). While there is plenty of evidence in the literature that indicates patients with OCD show significant neurocognitive deficits and have differences in the neuroinflammatory process, there is scarcity of studies that investigate the relationship between these two aspects (3, 14). To our knowledge, only one study examined such a relationship and found that neurocognitive abilities in patients with OCD were affected adversely by the neuroinflammation processes (26).

The aim of this study is to evaluate the possible association between NLRP3 inflammasome pathway and cognitive processes in OCD. Based on our previous observations of altered NLRP3 pathway in OCD patients and the known roles of the immune system in cognitive impairment, we hypothesized that altered NLRP3 inflammasome pathway in OCD could be associated with cognitive impairment. In this scope, we tested possible relationships between inflammatory parameters (IL-1beta and IL18 cytokine levels; NLRP3, ASC, Caspase1, and NEK7 protein levels) and neurocognitive test variables (BERG Card Sorting Test, Trail Making Test, Category Fluency Test) in OCD patients.

The findings of this study may contribute to the mechanistic understanding of inflammatory and cognitive processes in OCD and eventually it may lead to development of new treatment strategies directed to inflammatory mechanisms.

METHOD

Participants and Procedures

This cross-sectional study was carried out between February-November 2018 with 42 patients diagnosed with OCD at the psychiatry outpatient clinic of Dokuz Eylül University Hospital. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) was used for OCD diagnosis. Then, sociodemographic data was collected and the

patients were evaluated with the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) and the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). For molecular studies, fasting peripheral venous blood samples were collected between 9:00 and 11:00 a.m in the morning. Berg Card Sorting Test (BCST), Trail Making Test (TMT) A and B forms and Categorical Fluency Test were used for the neuropsychological evaluation.

Individuals who were between the ages of 18-45, literate, diagnosed with OCD were included in the study by applying a random sampling method. Being diagnosed with alcohol and substance abuse, schizophrenia, bipolar disorder, neurological disorders, clinical inflammatory or metabolic disease were exclusion factors from the study. Patients who received electroconvulsive therapy, corticosteroids, statins, antihypertensive or non-steroidal anti-inflammatory treatments in the last 6 months were excluded from the study. If a participant had used an anti-inflammatory drug in the past five days, blood draws and psychiatric evaluations were postponed to a later date. Additionally, people with any signs of infection in the week before blood draw were not included in the study. For the neuropsychological evaluation, individuals who had a mental retardation diagnosis or a visual impairment at a level that could prevent the application of neuropsychological tests, or who had a neurological disorder or who had participated in any of the neuropsychological tests in the last 6 months were excluded from this study. Patients with OCD who participated in the study were diagnosed in Dokuz Eylül University psychiatry clinics prior to the study. 9 patients were not using any psychiatric medication, 21 of them were taking antidepressants and 12 of them were using drug combinations (anxiolytic, antidepressant, antipsychotics). Two of the patients were excluded from the study because they had psychotic features.

All protocols and methods were approved by the Dokuz Eylül University Non-Interventional Research Ethics Committee (2021 / 05-06, Protocol no.2021/14-27). Verbal and written informed consents were obtained from all participants.

2.2.Clinical Assessment

Sociodemographic Form: This form, which was created by the authors based on the literature, was used to gather information about the sociodemographic characteristics of the participants.

The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I): It is a structured clinical interview form which was developed by First et al for DSM-IV Axis I disorders (27). It was developed to standardize SCID-I diagnostic evaluation by ensuring the application, investigating the symptoms and increasing its reliability and validity. The validity and reliability of it was conducted by Özkürkçügil et al (28).

Yale-Brown Obsession and Compulsion Scale (Y-BOCS): This scale measures the severity of obsessive and compulsive symptoms which was developed by Goodman et al. (29, 30). Turkish validity and reliability study was conducted by Karamustafahoğlu et al. (31).

Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D): Hamilton Depression Rating Scale is a 17 item test which measures the severity of depression and was developed by Max Hamilton (1960) (32) and structured by Williams in 1978 (33). The scale questions the symptoms of depression in the last week. Turkish validity and reliability studies of the scale were performed (34).

Neuropsychological Assessment

BERG Card Sorting Test: Berg Card Sorting Test (BCST) evaluates executive functions and cognitive flexibility by measuring perseverative responses, errors and completed categories (35). It was found appropriate to use BCST instead of Wisconsin Card Sorting Test (WCST) since it is equivalent to WCST and can be freely accessed on 'Psychology Experiment Building Language (PEBL)' (36).

Trail Making Test: The trail making test (TMT) consists of two parts that are A form and B form. While TMT-A is used for measuring psychomotor speed and focused attention; TMT-B form is used to mea-

sure executive functions, cognitive flexibility, and visual-spatial processing (37, 38). Turkish validity and reliability study was conducted by Türkeş et al. (39).

Categorical Fluency Test: Categorical fluency test was used in order to evaluate executive functions. The participant is asked to count as many animal names as they can within one minute. The total number, the cluster average, and the number of transitions between clusters are evaluated (36).

Determination of Biochemical Parameters

Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated from fresh venous blood samples and used later for protein extraction. Expression of the NLRP3 inflammatory components were analyzed by Western Blotting using PBMCs. Antibodies used for each protein were anti-Caspase-1 (Abcam Cat # ab1872), anti-ASC (AG, Cat # 25B-0006-C), anti-NEK7 (Abcam, Cat # ab13351), anti-NLRP3 (AG, Cat # 20B-0014-C), anti- β -actin (Abcam, Cat # ab6227). Membranes were incubated with Luminata Forte Western HRP Substrate (Luminata, WBLUF0500) and quantified using a chemiluminescence imaging system (Vilber Lourmat, ECX-F20L). Image analysis was performed using on-site software and protein levels were calculated with reference to β -actin.

Serum IL-1 β and IL-18 cytokine levels were measured by Enzyme Linked Immunosorbent Test (ELISA). ELISA analysis was performed on serum samples isolated from blood collected in yellow capped gel bottom tubes. ELISA was performed according to the manufacturer's instructions for IL-1 β (Thermo Scientific, Invitrogen, Cat # BMS224-2) and IL-18 (Thermo Scientific, Invitrogen, Cat # BMS267NST). Standard curves were used to determine the concentration of IL-1 and IL-18 in each sample.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with Statistical

Package for the Social Sciences (SPSS) v24 (IBM). Mean $\pm$ standard deviations were shown for all measured data while numerical data were indicated as percentages. Normal distribution was determined using the Kolmogorov-Smirnov test. For the non-normally distributed data, the Spearman Rank order test was used to evaluate relationships between neurocognitive and biological variables. P value <.05 was taken as statistically significant.

RESULTS

Forty-two OCD patients participated in this study. 40.5% of them were male. The mean age of the patients was 29.36, and the mean total year of education was 12.57. Participants' mean score of YBOCS was 25.33 $\pm$ 6.67; the mean score of Hamilton Depression Score was 14.17 $\pm$ 8.16. The mean duration of disease was 6.80 $\pm$ 5.93 years. Other demographic variables, psychiatric comor-

bidity, and type of psychiatric medication used are summarized in Table 1.

Spearman rank-order correlation test showed that there was a significant negative correlation between IL-1 β and TMT (B-A) ($r_s=-.36$, $p=0.019$). ASC protein level was negatively correlated with TMT-B and TMT (B-A) ($r_s=-.38$, $p=0.03$ and $r_s=-0.36$ $p=0.04$, respectively) (Table 2).

Regression analysis tests for determining whether sociodemographic variables such as gender, age, and IL-1 β and ASC levels predicts patients' TMT B-A, TMT-B scores yielded nonsignificant results.

DISCUSSION

In this study, we showed that TMT B-A is negatively correlated with serum IL-1 β , while TMT B and TMT B-A are negatively correlated with ASC levels in PBMCs. The interplay between the immune system and the central nervous system is well-known to play roles in the pathophysiology of several neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders, including OCD (40). However, it is not known whether cognitive functioning in OCD is affected by inflammation or not. Although cognitive impairments have been consistently reported in OCD including those related to mental flexibility, attention, memory, decision making, inhibition, verbal reasoning and planning (41), its neurobiological roots have not been elucidated. Cytokines affecting cognitive functions through modulating synaptic plasticity and neurogenesis can be one of the factors underlying cognitive impairments in OCD (42, 43). However, there is scarcity of studies that investigated a possible association between cognitive abilities and cytokine levels in OCD. IL-1 β , a member of the interleukin family, is one of the most studied cytokines in OCD (44) and also associated with cognition-related processes. For the first time Schneider et al. demonstrated increased expression of IL-1 β during long-term potentiation (LTP) which is a synaptic strengthening process central to learning and memory (45). To our knowledge, our study is the second in literature investigating the relationship between cytokine le-

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of participants

Variables	M $\pm$ SD	Min	Max
Age (year)	29.36 $\pm$ 8.67	19	45
Education (total year)	12.57 $\pm$ 3.53	5	18
Duration of disease (year)	6.80 $\pm$ 5.93	0.50	21.00
YBOCS	25.33 $\pm$ 6.67	9.00	37.00
HDRS	14.17 $\pm$ 8.16	0.00	31.00
Gender	n(%)		
Female	25 (59.5)		
Male	17 (40.5)		
Marital Status			
Married	15 (35.7)		
Single	27 (64.3)		
Job Status			
Working	13 (31)		
Not working	29 (69)		
Comorbidities	n(%)		
Major depressive disorder (recent)	8 (19)		
Major depressive disorder remission)	5 (11.9)		
Dysthymia	8 (19)		
Generalized anxiety disorder	7 (16.7)		
Panic disorder	3 (7.1)		
Agoraphobia	1 (2.4)		
Specific phobia	5 (11.9)		
Post-traumatic stress disorder (remission)	1 (2.4)		
Psychiatric Medication	n(%)		
No medication	9 (21.4)		
Antidepressants	21 (50)		
Drug combinations	12 (28.6)		

YBOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, HDRS: Hamilton Depression Rating Scale.

Table 2. Correlations between neuropsychological tests, and NLRP3 inflammasome and cytokine levels in patients with OCD.

Variables	TMT-A	TMT-B	TMT (B-A)	CF	BCST-NC	BCST-Correct %	BCST-PE%	BCST-CLR%
IL-1 β	r=0.017 p=0.913	r=-0.227 p=0.149	r=-0.362 p=0.019	r=-0.068 p=0.669	r=0.087 p=0.585	r=0.086 p=0.588	r=-0.219 p=0.164	r=0.111 p=0.490
IL-18	r=0.237 p=0.131	r=0.230 p=0.143	r=0.186 p=0.238	r=-0.246 p=0.116	r=0.042 p=0.789	r=-0.092 p=0.560	r=-0.196 p=0.214	r=-0.013 p=0.934
NEK7-western	r=-0.259 p=0.146	r=-0.373 p=0.033	r=-0.296 p=0.094	r=0.254 p=0.153	r=0.162 p=0.368	r=0.229 p=0.200	r=0.235 p=0.188	r=0.050 p=0.783
Caspase1-western	r=-0.021 p=0.909	r=-0.142 p=0.430	r=-0.166 p=0.355	r=-0.147 p=0.413	r=0.214 p=0.231	r=0.169 p=0.348	r=0.131 p=0.468	r=0.190 p=0.291
NLRP3-western	r=0.286 p=0.107	r=0.114 p=0.526	r=-0.045 p=0.802	r=-0.056 p=0.755	r=0.229 p=0.200	r=0.235 p=0.188	r=0.050 p=0.783	r=0.207 p=0.249
ASC-western	r=-0.185 p=0.310	r=-0.381 p=0.031	r=-0.364 p=0.041	r=-0.026 p=0.886	r=0.265 p=0.143	r=0.289 p=0.109	r=-0.209 p=0.250	r=0.258 p=0.155

NPT: Neuropsychological Test Performance, TMT: Trail Making Test, CF: Category Fluency, BCST: Berg Card Sorting Test, NC: Number of Categories Completed, CR: Correct Response, PE: Perseverative Error, CLR: Conceptual Level Responses

vels and neuropsychological parameters in OCD (26). Karagüzel et al. (26) showed that the TMT-A score was positively correlated with TNF- α , while IL-6 was positively associated with TMT-A and TMT-B and TNF- α and IL-6 were negatively correlated with Stroop interference effects. It may be concluded that these cytokines may have a counter effect on attention and cognitive inhibition in OCD patients (26). In our study TMT B-A was found to be negatively correlated with IL-1 β , which is thought to take part in synaptic pruning and causing impaired neuroplasticity and impaired cognition (46). TMT is one of the extensively used neuropsychological evaluation tests for investigating executive functioning, speed of cognitive processing and visuo-motor speed (47). TMT-B performance was found to be related with inhibition/interference control, working memory, set-shifting and cognitive flexibility while B-A is considered as an absolute index of executive control abilities like attention and set-shifting and cognitive flexibility by eliminating visuoperceptual and working memory demands (48). Considering neurocognitive deficits in OCD, one can speculate that alterations in cytokines may play a role.

It was also reported that cytokines act as neuro-modulators affecting memory and processing speed (43). A previous study showed that IL-1 β as being one of the cytokine levels which was positively cor-

related with a faster decline in executive functioning in older adults (49). IL-1 β is thought to regulate synaptic plasticity and influence hippocampal-dependent memory, also, it was suggested that an inverted U-shape pattern of IL-1 β activity meaning basal level of IL1 β was needed in order to maintain healthy memory functioning. Therefore, we can speculate that IL-1 β is required to be at a certain level to modulate cognitive function (43, 50). Another study indicated that modest increase in IL-1 β levels might lead to improvement in memory function, however, inhibition of IL-1 β signaling or excess levels of IL-1 β might cause memory dysfunction (51). IL-1 β might modulate normal brain functioning via suppressing glutamate transmission (52). The cascade of events in inflammatory processes may damage the hippocampus, leading to difficulties in memory and learning as it was reported in a study with OCD patients (53).

Furthermore, we found a negative relationship between ASC protein levels and TMT-B and TMT B-A. ASC has been found to be related to the spread of inflammation (54). Considering its modulatory effect on inflammatory processes, another study reported that the difference in ASC protein levels between the healthy controls and patients with Mild Cognitive Impairment was greater than the difference between the patients with Alzheimer's disease (AD) and healthy controls (55). Therefore, it may be thought that ASC might be playing a protective inflammatory role particularly at early stages in the development of AD. In line with this hypothesis, we found that ASC levels might also be affecting executive functioning in patients with OCD. Therefore, it is possible to conclude that our findings are in accordance with the findings reporting that increased inflammatory cytokines are inversely correlated with cognition (56).

One of the limitations of our study is that the healthy group was not included in the study. Therefore it is hard to evaluate these variables between OCD patients and healthy people. Another limitation is the relatively small number of patients included in the study. Also medication use of patients for their depression and OCD symptoms can be the most important confounding factor, considering the known effects of certain

antidepressants on NLRP3 levels.

Further studies are needed to compare proinflammatory cytokine levels and perform various neuropsychological assessments simultaneously in a larger number of OCD patients and healthy controls. In this study, most of the patients were taking medication. In order to avoid this major confounding factor, future studies should be performed in drug-naïve patients with OCD.

CONCLUSION

Considering the lack of studies searching for alterations in neuroinflammation and its association with the other neuropsychological dimensions particularly in OCD, our study is one of the pioneer studies in this field. Further research is needed in this promising area. Applying a more detailed neuropsychological battery, using pharmacological strategies that manipulates NLRP3 pathway and recruiting drug-naïve OCD patients without comorbid disorders or medical conditions will provide more specific findings.

Disclosure statement

The authors declare no conflicts of interest in this work.

Role of Funding Sources

This study was supported by the Turkish Scientific and Technological Research Council TUBITAK project 217S128 (TA). TUBITAK had no further role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Correspondence address: Melike Tetik, Dokuz Eylul University, Health Sciences Institute, Department of Neuroscience 35340 Balcova, Izmir, Turkey meliketetik2008@gmail.com

REFERENCES

1. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol. Psychiatry* 2010; 15:53-63. DOI: 10.1038/mp.2008.94
2. Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, Geller DA. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat. Rev. Neurosci* 2014; 15:410-424. DOI: 10.1038/nrn3746
3. Cosco TD, Pillinger T, Emam H, Solmi M, Budhdeo S, Prina AM, Maes M, Stein DJ, Stubbs B, Carvalho AF. Immune aberrations in obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Neurobiol* 2019; 56:4751-4759. DOI: 10.1007/s12035-018-1409-x
4. Kim HK, Andreazza AC, Elmi N, Chen W, Young LT. Nod-like receptor pyrin containing 3 (NLRP3) in the post-mortem frontal cortex from patients with bipolar disorder: a potential mediator between mitochondria and immune-activation. *J. Psychiatr. Res* 2016; 72:43-50. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.10.015
5. Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, Núñez-Vasco J, Sánchez-Alcazar JA, Fernández-Rodríguez A, Cordero MD. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun* 2014; 36:111-117. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.10.017
6. Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, Diaz AP, Rodrigues ALS, Peluffo H, Kaster MP. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings. *Brain Behav. Immun* 2017; 64:367-383. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.10.017
7. Mao Z, Liu C, Ji S, Yang Q, Ye H, Han H, Xue Z. The NLRP3 inflammasome is involved in the pathogenesis of Parkinson's disease in rats. *Neurochem. Res* 2017; 42:1104-1115. DOI: 10.1007/s11064-017-2185-0
8. Saresella M, Piancone F, Marventano I, Zoppis M, Hernis A, Zanette M, Trabattini D, Chiappedi M, Ghezzi A, Canevini MP, la Rosa F, Esposito S, Clerici M. Multiple inflammasome complexes are activated in autistic spectrum disorders. *Brain Behav. Immun* 2016; 57:125-133. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.03.009
9. Frank MG, Weber MD, Watkins LR, Maier SF. Stress-induced neuroinflammatory priming: a liability factor in the etiology of psychiatric disorders. *Neurobiol. Stress* 2016; 4:62-70. DOI: 10.1016/j.ynstr.2015.12.004
10. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discov* 2020; 6:1-22. DOI: 10.1038/s41421-020-0167-x
11. He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci* 2016; 41:1012-1021. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.09.002
12. Sun Z, Gong W, Zhang Y, Jia Z. Physiological and Pathological Roles of Mammalian NLRP3. *Front. Physiol* 2020; 11:1608. DOI: 10.3389/fphys.2020.606996

13. Chen X, Liu G, Yuan Y, Wu G, Wang S, Yuan L. NEK7 interacts with NLRP3 to modulate the pyroptosis in inflammatory bowel disease via NF- κ B signaling. *Cell Death Dis* 2019; 10:1-12. DOI: 10.1038/s41419-019-2157-1
14. Bora E. Meta-analysis of neurocognitive deficits in unaffected relatives of obsessive-compulsive disorder (OCD): comparison with healthy controls and patients with OCD. *Psychol. Med* 2020; 50:1257-1266. DOI: 10.1017/S0033291720001634.
15. Shin N, Lee T, Kim E, Kwon J. Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychol. Med* 2014; 44:1121. DOI: 10.1017/S0033291713001803
16. Roh KS, Shin MS, Kim MS, Ha TH, Shin YW, Lee KJ, Kwon JS. Persistent cognitive dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder: A naturalistic study. *Psychiatry Clin. Neurosci* 2005; 59:539-545. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2005.01411.x.
17. Morris SE, Cuthbert BN. Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin. Neurosci* 2012; 14:29. DOI:10.31887/DCNS.2012.14.1/smorris.
18. Cunningham C, Campion S, Lunnon K, Murray CL, Woods JF, Deacon RM, Rawlins JNP, Perry VH. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biol. Psychiatry* 2009; 65:304-312. DOI:10.1016/j.biopsych.2008.07.024.
19. Patanella AK, Zinno M, Quaranta D, Nociti V, Frisullo G, Gainotti G, Tonali PA, Batocchi AP, Marro C. Correlations between peripheral blood mononuclear cell production of BDNF, TNF- α , IL-6, IL-10 and cognitive performances in multiple sclerosis patients. *J. Neurosci. Res* 2010; 88:1106-1112. DOI: 10.1002/jnr.22276
20. Balldin VH, Hall JR, Barber RC, Hynan L, Diaz-Arrastia R, O'Bryant SE. The relation between inflammation and neuropsychological test performance. *J. Alzheimer's Dis* 2012;2012:703871. DOI: 10.1155/2012/703871
21. Bettcher BM, Kramer JH. Longitudinal inflammation, cognitive decline, and Alzheimer's disease: a mini-review. *Clin. Pharmacol. Ther* 2014; 96:464-469. DOI:10.1038/clpt.2014.147
22. Ribeiro-Santos R, Lucio Teixeira A, Vinicius Salgado J. Evidence for an immune role on cognition in schizophrenia: a systematic review. *Curr. Neuropharmacol* 2014; 12:273-280. DOI: 10.2174/1570159X1203140511160832
23. Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczynski F, Soares JC. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res* 2014; 56:18-27. DOI:10.1016/j.jpsychires.2014.04.017.
24. Rocha NP, Reis HJ, Berghe PV, Cirillo C. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease: a role for inflammation and immunomodulation? *Neuroimmunomodulation* 2014; 21:88-94. DOI: 10.1159/000356531.
25. Tetik M, Direk N, Onder B, Aykac C, Ekinci B, Yaras T, Kuruoğlu A, Ermis C, Alkin T, Oktay Y. Blood Levels of NLRP3 Inflammasome Components is Associated with Obsessive Compulsive Disorder. *medRxiv* 2020. DOI:https://doi.org/10.1101/2020.01.30.20019646.
26. Karagüzel EÖ, Arslan FC, Uysal EK, Demir S, Aykut DS, Tat M, Karahan SC. Blood levels of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α and cognitive functions in patients with obsessive compulsive disorder. *Compr. Psychiatry* 2019; 89:61-66. DOI: 10.1016/j.comppsy.2018.11.013
27. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. User's guide for the Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version. American Psychiatric Pub, 1997.
28. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Koroğlu IV E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç Tedavi Derg* 1999; 12:233-236.
29. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. The yale-brown obsessive compulsive scale: II. Validity. *Arch. Gen. Psychiatr* 1989; 46:1012-1016. DOI: 10.1001/archpsyc.1989.01810110054008
30. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989; 46:1006-1011. DOI: 10.1001/archpsyc.1989.01810110048007
31. Karamustafalıoğlu K, Üçışık A, Ulusoy M, Erkmen H. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği'nin Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi Program ve Bildiri Özetleri Kitabı 1993; 86.
32. Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1960; 23:56. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56
33. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988; 45:742-747. DOI: 10.1001/archpsyc.1988.01800320058007
34. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. 3P Dergisi 1996; 4:251-259.
35. Fox CJ, Mueller ST, Gray HM, Raber J, Piper BJ. Evaluation of a short-form of the Berg Card Sorting Test. *PloS one* 2013; 8:e63885. DOI: 10.1371/journal.pone.0063885.
36. Mueller ST, Piper BJ. The psychology experiment building language (PEBL) and PEBL test battery. *J. Neurosci. Methods* 2014; 222:250-259. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2013.10.024
37. Crowe SF. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *J. Clin. Psychol* 1998; 54:585-591. DOI: 10.1002/(sici)1097-4679(199808)54:5<585::aid-jclp4>3.0.co;2-k.
38. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept. Mot. Ski* 1958; 8:271-276. DOI: 10.2466/pms.1958.8.3.271.
39. Türkeş N, Can H, Kurt M, Dikeç BE. İz Sürme Testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 2015; 26: 189-196. DOI: 10.5080/u7739
40. Kerr D, Krishnan C, Pucak ML, Carmen J. The immune system and neuropsychiatric diseases. *Int. Rev. Psychiatry* 2005; 17:443-449. DOI: 10.1080/0264830500381435.
41. Benzina N, Mallet L, Burguière E, N'diaye K, Pelissolo A.

- Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Curr. Psychiatry Rep* 2016; 18:1-11. DOI: 10.1007/s11920-016-0720-3
42. Wilson CJ, Finch CE, Cohen HJ. Cytokines and cognition—the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J. Am. Geriatr. Soc* 2002; 50:2041-2056. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50619.x
43. McAfoose J, Baune B. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci.Biobehav. Rev* 2009; 33:355-366. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.005.
44. Marazziti D, Mucci F, Lombardi A, Falaschi V, Dell'Osso L. The cytokine profile of OCD: pathophysiological insights. *Int. J. Interfero Cytokine Mediator. Res* 2015; 7:35-42. DOI: 10.2147/IJICMR.S76710.
45. Schneider H, Pitossi F, Balschun D, Wagner A, Del Rey A, Besedovsky H. A neuromodulatory role of interleukin-1 β in the hippocampus. *PNAS* 1998; 95:7778-7783. DOI: 10.1073/pnas.95.13.7778
46. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog. Neuro-Psychoph.* 2014; 53:23-34. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.01.013.
47. Strauss E, Sherman E, Spreen OA compendium of neuropsychological tests. New York: Oxford University Press, 2006. DOI: 10.1080/09084280701280502.
48. Sánchez-Cubillo I, Periañez J, Adrover-Roig D, Rodríguez-Sánchez J, Rios-Lago M, Tirapu J, Barcelo F. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J. Int. Neuropsychol. Soc:JINS* 2009; 15:438. DOI: 10.1017/S1355617709090626.
49. Beydoun MA, Weiss J, Obhi HK, Beydoun HA, Dore GA, Liang H, Evans MK, Zonderman AB. Cytokines are associated with longitudinal changes in cognitive performance among urban adults. *Brain. Behav. Immun* 2019; 80:474-487. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.04.027.
50. Ross FM, Allan SM, Rothwell NJ, Verkhratsky A. A dual role for interleukin-1 in LTP in mouse hippocampal slices. *J. Neuroimmunol* 2003; 144:61-67. DOI:10.1016/j.jneuroim.2003.08.030.
51. Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, Renbaum P, Zalzstein Y, Ben-Hur T, LevyLahad E, Yirmiya R. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32:1106-1115. DOI:10.1016/j.psyneuen.2007.09.004.
52. Luk WP, Zhang Y, White TD, Lue FA, Wu C, Jiang C-G, Zhang L, Moldofsky H. Adenosine: a mediator of interleukin-1 β -induced hippocampal synaptic inhibition. *J. Neurosci* 1999; 19:4238-4244. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-11-04238.1999
53. Elderkin-Thompson V, Irwin MR, Hellemann G, Kumar A. Interleukin-6 and memory functions of encoding and recall in healthy and depressed elderly adults. *Am. J. Geriatr.Psychiatry* 2012; 20:753-63. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31825d08d6.
54. Franklin BS, Bossaller L, De Nardo D, Ratter JM, Stutz A, Engels G, Brenker C, Nordhoff M, Mirandola SR, Al-Amoudi A, Mangan MS, Zimmer S, Monks BG, Fricke M, Schmidt RE, Espevik T, Jones B, Jarnicki AG, Hansbro PM, Busto P, Rothstein AM, Hornemann S, Aguzzi A, Kastenmüller W, Latz E. The adaptor ASC has extracellular and prionoid activities that propagate inflammation. *Nat. Immunol* 2014; 15:727-737. DOI:10.1038/ni.2913.
55. Scott XO, Stephens ME, Desir MC, Dietrich WD, Keane RW, de Rivero Vaccari JP. The inflammasome adaptor protein ASC in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci* 2020; 21:4674. DOI: 10.3390/ijms21134674.
56. Hope S, Hoseth E, Dieset I, Mørch RH, Aas M, Aukrust P, Djurovic S, Melle I, Ueland T, Agartz I, Ueland T, Westlye LT, Andreassen OA. Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. *Schizophr. Res* 2015; 165:188-194. DOI: 10.1016/j.schres.2015.04.004

Neurocognitive flexibility, perfectionism, obsessive beliefs in patients with obsessive compulsive disorder

Obsesif kompulsif bozuklukta nörobilişsel esneklik, mükemmelliyeçilik ve obsesif inanışlar

Betül Önder Uzgan¹, Melike Tetik Oktay², Cansu Aykaç², Çağatay Ermiş³, Tunç Alkın⁴

¹Res. Assis., Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Arts And Science, Department of Biology, Çanakkale, Turkey
https://orcid.org/0000-0002-6423-6704

²Res. Assis., Dokuz Eylül University, Institute of Health And Science, Department of Neurosciences, İzmir, Turkey
https://orcid.org/0000-0002-0367-3820-https://orcid.org/0000-0001-8702-5478

³M.D., Dokuz Eylül University Faculty Of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry, İzmir, Turkey
https://orcid.org/0000-0002-8412-8049

⁴Prof., Dokuz Eylül University Faculty Of Medicine, Department of Psychiatry, İzmir, Turkey https://orcid.org/0000-0002-1472-7433

SUMMARY

Objective: Obsessive Compulsive Disorder (OCD) is a heterogeneous psychiatric disorder. In this study, three possible etiopathogenic factors, neurocognitive flexibility, perfectionism, and obsessive beliefs in patients with OCD, were evaluated and compared with healthy controls. The hypothesis is neurocognitive flexibility, obsessive beliefs, and perfectionism may have a role in the formation of OCD symptoms. Furthermore, as perfectionism and obsessive beliefs increase, neurocognitive flexibility may deteriorate further. **Method:** The study included 66 OCD patients and 75 healthy controls with no psychiatric history. Berg Card Sorting Test (BCST), Trail Making Test (TMT) and Category Fluency (CF) Test were used to assess neurocognitive flexibility; Hewitt Multidimensional Perfectionism Scale (HMPS) and Obsessional Beliefs Questionnaire-44 (OBQ-44) were administered to evaluate perfectionism and obsessive beliefs of participants. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) was administered to participants. Yale-Brown Obsession Compulsion Scale (Y-BOCS) was applied to evaluate severity of obsessions/compulsions, while Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) was used to evaluate the severity of depression of patients. **Results:** Patients had high level perfectionist personality traits, and their levels of obsessive beliefs were higher than the healthy group. Trail Making Test performance was poorer in patients with OCD. There was no significant relationship between obsessive beliefs, perfectionism and neurocognitive flexibility. However, these variables differed among OCD subtypes. **Discussion:** Further studies may investigate various OCD subtypes by diversifying cognitive flexibility measurement along with biological variables.

Key Words: Cognition, obsessive-compulsive disorder, perfectionism

(Turkish J Clinical Psychiatry 2021;24:439-449)

DOI: 10.5505/kpd.2021.90187

ÖZET

Amaç: Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) heterojen bir ruhsal bozukluktur. Bu çalışmada OKB oluşumundan sorumlu olabileceği düşünülen nörobilişsel esneklik, mükemmelliyeçilik ve obsesif inanışlar arasındaki ilişki sağlıklı kontroller ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Çalışma hipotezi nörobilişsel esneklik, mükemmelliyeçilik ve obsesif inançların OKB belirtilerinin oluşumunda rol oynayabileceği ve bu inançlar yoğunlaştıkça nörobilişsel esnekliğin daha çok bozulabileceğidir. **Yöntem:** 66 OKB tanılı ve hiçbir psikiyatrik öyküsü olmayan 75 sağlıklı birey çalışmaya katıldı. Katılımcıların, Berg Kart Eşleme Testi (BKET), İz Sürme Testi (İST) ve Kategori Akıcılık (KA) Testiyle nörobilişsel esneklik, Hewitt Çok Boyutlu Mükemmelliyeçilik Ölçeği (HÇBMÖ) ve Obsesif İnanışlar Ölçeği-44 (OİÖ-44) ile mükemmelliyeçilik ve obsesif inançlarının düzeyleri değerlendirildi. Katılımcılara DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) uygulandı. Hastaların, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeğiyle (Y-BOCS) obsesyonlar ve kompulsyonlar, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğiyle (HAM-D) depresyon şiddeti değerlendirildi. **Bulgular:** Hastaların, sağlıklı gruba göre mükemmelliyeçili özellikleri ve obsesif inanışları daha yüksekti. Hastaların İz Sürme Testi (İST) performansları kontrollere göre daha kötüydü. Mükemmelliyeçilik ve obsesif inanç düzeyleri ile nörobilişsel esneklik arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Fakat OKB alt-grupları arasında bu değişkenlerde farklılıklar vardı. **Sonuç:** İleride, biyolojik değişkenlerle birlikte bilişsel esneklik ölçüm araçları çeşitlendirilerek daha fazla OKB alt-grupları değerlendirilebilir.

Anahtar Sözcükler: Kognisyon, mükemmelliyeçilik, obsesif-kompulsif bozukluk

INTRODUCTION

Neurocognitive studies are promising in understanding the formation and clinical expression of the symptoms of OCD (Obsessive Compulsive Disorder). Executive functions refer to top-down mental processes that comprise concentration, attention, planning, formulating goals (1,2). Previous studies showed that patients with OCD suffered from executive dysfunctions (3-6). Cognitive flexibility is one of the possible executive functions that may be related to OCD. It is defined as an ability to react adaptively and reconstruct knowledge in the presence of changing situations (7,8). Researchers report that the performance of OCD patients in those neurocognitive tests that assess frontal lobe activity is poorer than healthy controls, which reflects cognitive flexibility disruptions in OCD (9,10). The disruption of flexibility could be related to the severity of clinical symptoms in OCD and the course of the disorder (11). Given that a high level of obsessive beliefs in OCD may result in decreased performance on Wisconsin Card Sorting Test (WCST), it could be concluded that strong obsessive beliefs may contribute to the problems of cognitive flexibility in patients with OCD. Also, the poorer performance of OCD patients in Trail Making Test (TMT) trials than healthy controls point out the inability to changing strategy and inhibition (9). Consequently, patients may have difficulty in shifting from obsessional thoughts (12). Recent evidence revealed that OCD patients aged between 7-17 showed not only cognitive inflexibility but also problems in other neurocognitive abilities such as planning and visual processing (13).

OCD patients may show different clinical features that constitute OCD subtypes. In general, these subtypes include symmetry/ordering, forbidden thoughts, contamination/cleaning, and hoarding obsessions/compulsions (14-16). Several attempts have been made to investigate differences in neuropsychological performance among subtypes of OCD. For example, symmetry/ordering subtype of OCD have more difficulty in attention, visuospatial ability, verbal working memory, and cognitive flexibility than obsession/control subtype of OCD, and the symptom severity may be related to decreased cognitive flexibility in symmetry/order-

ing subtype compared to obsession/control subtype (17).

Some of the brain regions show distinct activations based on OCD subtypes; for example, contamination subtypes are related to limbic regions' dysfunctions, whereas basal ganglion dysfunctions link to checking/control subtypes of OCD (18). Furthermore, activation of ventromedial prefrontal regions and caudate nucleus in contamination/washing subtype and activation of regions responsible for motor functions and attention (putamen, thalamus) in checking subtype were higher than healthy subjects. These findings indicate OCD is a heterogeneous disorder, and neurobiological factors for each OCD subtype may differ (19).

In the cognitive model of OCD, the dysfunctional beliefs (perfectionism, intolerance of uncertainty, inflated responsibility, overestimation of threat and overimportance of thoughts, and importance of controlling one's thoughts) are thought as possible reasons lie behind OCD (20).

Assuming that impairments in neurocognitive functions and dysfunctional obsessive beliefs lie beneath the symptoms seen in OCD, it may constitute a link between the clinical expression and neurobiological etiology of this disorder. Therefore, we aimed to evaluate the possible relationship among dysfunctional obsessive beliefs, perfectionism, and neurocognitive inflexibility to comprehend the association between clinical symptoms and the neurobiological etiology of OCD. We hypothesized that OCD patients with a high level of obsessive beliefs and perfectionism would also show greater neurocognitive inflexibility. The current research aimed to contribute to this growing area of research by exploring the neurocognitive etiology of OCD and its clinical signs.

METHODS

Participants

One hundred forty-one participants (66 OCD patients and 75 healthy controls (HC) matched for sex, age, and education level) were included in the

study. Patients were recruited from Ege University Faculty of Medicine Psychiatry clinics by applying a simple random sampling method. Inclusion criteria were as follows: i) aged between 18-60, ii) ability to provide informed consent, iii) at least having primary school degree, iv) diagnosed with OCD (patient group), v) having no psychiatric conditions based on Structural Clinical Interview for Axis I Disorders (SCID-I) (control group) (21). Exclusion criteria were as follows: Diagnosed with any psychiatric condition such as schizophrenia, bipolar disorder or psychotic disorders, presence of neurological disorders, recent alcohol and substance use disorders, and mental retardation based on interviews using SCID-1 and receiving electroconvulsive therapy. Participants who have any psychiatric conditions were excluded from the study. OCD patients who have comorbid psychiatric disorders mentioned above were excluded from the study. The study was approved by Ege University Ethics committee. All participants gave their informed consent before participation. Some of the patients were excluded due to having comorbid psychiatric disorders (schizophrenia and alcohol dependency, respectively), receiving electroconvulsive therapy, and having vision loss substantially.

Procedure

All participants were administered SCID-I (21), and patients with OCD had also administered Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) (22,23) and Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (24). Participants in the healthy control group were evaluated to ensure the absence of psychiatric diagnosis based on SCID-I. In order to assess neurocognitive flexibility, all participants were given Berg Card Sorting Test (BCST), Trail Making Test (TMT), and Category Fluency Test (CF) (25-27). Participants completed BCST via computer, whereas TMT and CF were performed by using paper and pencil. Hewitt Multidimensional Perfectionism Scale (HMPS) and Obsessive Beliefs Questionnaire-44 (OBQ-44) were also given to all participants. Three OCD subtypes were constituted as i) Contamination: related to hygiene obsessions/compulsions ii) Unacceptable Thoughts: related to religious, sexual, and aggression. For instance, fear of hurting someone or self, doing something to be ashamed

of, being sinful, intrusive sexual thoughts. iii) Checking/Symmetry/Ordering/Counting/Ritual symptoms: included symmetry of stuff, repetitive behaviors, counting and ordering goods, compulsive checking behavior. For example, patients who show contamination symptoms were coded as '1', and patients who do not show these symptoms were coded as '0'. Similarly, patients diagnosed with unacceptable thoughts were coded as '1', others who does not have these symptoms were '0'. Neurocognitive test performance, scores of clinical tests, and scales were evaluated between '1' and '0' for each OCD subtype. The procedure for each participant was approximately 75 minutes.

Measures

Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders: It is a structured clinical interview form developed for assessing DSM-IV Axis I disorders. SCID-I provides a standard and systematic procedure for diagnostic evaluation, and it increases the reliability and validity of the diagnosis. (21) Validity and reliability studies of SCID-I were carried out (Kappa coefficient as 0.86 and diagnostic agreement 98%) by Özkürkçügil et al. in 1999 (28).

Berg Card Sorting Test: BCST is a free version of the WCST in 'Psychology Experiment Building Language (PEBL) 2.0 software used to assess cognitive flexibility and executive functions (25). The test has 128 cards on the computer screen, and each card has a particular color (green, red, blue, and yellow), shape (triangles, circles, or crosses), and several figures (1, 2, 3, 4). Participants need to sort the deck of cards based on these rules. Participants do not know the principle of the rules. Therefore, they should figure out which sorting rule is applicable by depending on feedback (correct/incorrect) from the computer, and they should change the strategy when the rule changes. The rule changes without any warning and there are nine categories to complete. Each category has its own sorting rules. The outcome measures in this study are the number of categories completed (BCST-NC), correct response(%) (BCST-CR), perseverative error(%) (BCST-PE (%)), failure to maintain set (BCST-FMS), conceptual level responses% (BCST-CLR(%)) (29). The validity and reliability of the PEBL software tests were studied; the test-

retest correlations were reported as moderate ($\geq .30$) for the BCST (30).

Trail Making Test: TMT comprises A and B forms and measures attention, psychomotor speed, and cognitive flexibility. The A form mainly assesses the focused attention, whereas the B form evaluates executive functions and visual working memory. Outcome measures were time to complete A and B form and time difference between B and A (B-A) in our study (26). The test-retest reliability coefficient was reported between 0.71-0.87 (31).

Category Fluency: CF measures language ability and executive functions (27). Participants are asked to say animal names (dog, cat, cow, and so on) in one minute as much as they can. A total number of animal names and perseverations were recorded. In addition to this, switching between animal categories may represent frontal lobe activation. Thus, the category switching method was also assessed as an outcome measure demonstrated in Troyer et al.,1997 (32). For both letter and semantic fluency, test-retest correlations were reported as above 0.70 (26). The total number of animals (CF-NA), perseveration (CF-P), switching (CF-S) scores were evaluated.

Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: It assesses the severity and type of OCD symptoms (22,23). Turkish validity and reliability of YBOC-S were performed (33). Good interrater reliability, internal consistency, and convergent validity were estimated for Y-BOCS (34).

Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D is a 17-item test that assesses the severity of depression in the last one week (24). Test-retest reliability is 0.85, Cronbach's alpha reliability coefficient was reported 0.75, Turkish validity and reliability study were performed (35).

Obsessive Beliefs Questionnaire-44: OBQ-44 is a self-report instrument that evaluates obsessional beliefs. It includes three subscales; 1)Inflated Responsibility and Threat Overestimation; 2)Perfectionism and Intolerance of Uncertainty; 3) Over-importance and Over-control of Thoughts. Good internal consistency and convergent validity were indicated for OBQ-44 (20). It was adapted

into Turkish (36).

Hewitt Multidimensional Perfectionism Scale (HMPS): HMPS evaluates perfectionist personality traits in adults (37). Participants need to make 7-point ratings of these items. It was adapted into Turkish (38). It is a 45 items measure that consists of three subscales; (i) self-oriented, (ii) other-oriented, (iii) socially prescribed (39). The internal consistency coefficient for the total HMPS score was 0.91. Cronbach alpha values for subscales varied between 0.64 and 0.94 (40).

Statistical Analysis

In order to evaluate the differences between the two groups, the T-Test was used for the data showing the normal distribution, and the Mann-Whitney-U test was used for the data not showing normal distribution. Spearman rank-order correlation with Bonferroni correction tests was needed to evaluate the correlations between clinical and neurocognitive functions data. Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 package program was used for statistical analysis. P-value <0.05 was taken as statistically significant.

RESULTS

The socio-demographic characteristics of the two sample groups and comorbid psychiatric conditions of OCD patients were summarized in Table 1. Most of the patients were taking an antidepressant (%50) and combined medications (antidepressants, antipsychotics, and/or anxiolytics) (%35). There were only a few patients (15%) who were not taking medication. The mean YBOC-S, HAM-D, and HMPS scores were summarized in Table 2. Y-BOCS scores of patients were compared with neuropsychological outcomes. There was a significantly positive correlation between symptom severity and TMT-A completion time ($r= 0.305$, $p=0.013$). There was no statistically significant relationship between symptom severity and other NPT scores ($p > 0.05$). (see Table 3). Mann Whitney U test was applied to evaluate differences between NPT performance of OCD sample with depression and without depression. Results showed that there was not statistically significant differences between these two samples ($p > 0.05$).

Table 1. Demographic characteristics of participants and comorbid conditions of patients

	OCD		HC		<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>			
Age	30.89	10.83	32.32	10.50	139	-0.793	0.429
Education	13.03	3.41	13.71	4.11	139	-1.056	0.293
	OCD n (%)		HC n (%)		Group comparisons		
Gender					χ^2	<i>df</i>	<i>p</i>
Female	43 (65.15)		46 (61.33)		0.220	1	0.64
Male	23 (34.85)		29 (38.67)				
Marital Status					1.801	2	0.41
Married	24 (36.36)		35 (46.67)				
Single	40 (60.61)		37 (49.33)				
Divorced	2 (3.03)		3 (4.0)				
Job Status					13.797	1	0.00*
Working	19 (28.79)		45 (60)				
Not working	47 (71.21)		30 (40)				
Comorbidities	OCD n (%)						
MDD(recent)	18 (27.3)						
MDD(remission)	11 (16.7)						
Dysthymia	17 (25.8)						
GAD	16 (24.2)						
PD(recent)	3 (4.5)						
PD(remission)	2 (3)						
AG(recent)	1 (1.5)						
AG(remission)	3 (4.5)						
Specific phobia	18 (27.3)						
PTSD(recent)	1 (1.5)						
PTSD(remission)	2 (3)						

Note: MDD: Major Depressive Disorder, GAD: Generalized Anxiety Disorder, PD: Panic Disorder, AD: Agoraphobia

PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder, $p < 0.05$.

Mann-Whitney U test was conducted in order to assess neuropsychological test performance differences across groups, as shown in Table 2. Patients performed worse on TMT-A, TMT-B, and TMT(B-A) compared to HC. However, analyses indicated that there were no significant performance differences on CF-NA, CF-P, CF-S and BCST-NC,

BCST-PE (%), BCST-FMS, BCST-CLR (%) ($p > 0.05$), whereas BCST-CR (%) of OCD patients were significantly less than HC ($p = 0.048$) (see Table 2).

Spearman rank-order correlation with Bonferroni correction was conducted in order to assess the

Table 2. Comparisons of clinical tests/scales scores and NPT performance of participants

Measure	OCD		Control		<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>			
HAM-D	13.30	7.48	-	-	-	-	-
YBOC-S	24.67	6.87	-	-	-	-	-
HMPS	192.79	44.04	165.57	37.16	139	3.979	0.00*
OBQ-R	65.17	18.03	51.60	15.72	139	4.773	0.00*
OBQ-P	73.01	21.38	56.88	17.44	139	4.932	0.00*
OBQ-I	42.06	15.88	32.99	10.84	112.591	3.910	0.00*
OBQ-Total	180.24	48.32	141.47	39.11	139	5.262	0.00*
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Z</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
TMT-A	41.77	19.19	35.23	17.46	-2.470	1877.50	0.014*
TMT-B	100.02	49.02	80.03	48.73	-3.034	1711.50	0.002*
TMT (B-A)	58.23	38.59	44.80	40.52	-3.047	1708.50	0.002*
CF-NA	19.64	5.73	20.56	5.00	-0.749	2294.00	0.454
CF-P	0.28	0.52	0.36	0.63	-0.538	2373.50	0.591
CF-S	7.97	2.85	8.20	2.71	-0.343	2392.50	0.732
BCST-NC	4.66	2.95	5.46	2.99	-1.600	1971.50	0.110
BCST-CR %	61.07	17.83	66.98	15.46	-1.975	1882.00	0.048*
BCST-PE %	19.70	11.80	18.91	10.07	-0.436	2239.00	0.663
BCST-FMS	1.05	1.23	1.14	1.17	-0.724	2180.50	0.469
BCST-CLR (%)	48.30	23.52	55.53	21.68	-1.843	1912.50	0.065

Note: NPT: Neuropsychological test, HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale, YBOC-S: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; HMPS: Hewitt Multidimensional Perfectionism Scale, OBQ: Obsessive Belief Questionnaire, OBQ-R: Inflated Responsibility and Threat Overestimation, OBQ-P: Perfectionism and Intolerance of Uncertainty, OBQ-I: Over-importance and Over-control of Thoughts; TMT: Trail Making Test; CF: Category Fluency, NA: Number of Animals, P: Perseveration, S: Switch; BCST: Berg Card Sorting Test, NC: Number of Categories Completed, C R: Correct Response, PE: Perseverative Error, FMS: Failure to Maintain Set, CLR: Conceptual Level Responses, $*p < 0.05$.

Table 3. Spearman correlations of NPT scores with OBQ, HMPS, and clinical scales.

	OBQ-R	OBQ-P	OBQ-I	OBQ-Total	HMPS	HAM-D	Y-BOCS
TMT-A	$r=0.075$ $p=0.547$	$r=-0.058$ $p=0.646$	$r=0.033$ $p=0.791$	$r=0.013$ $p=0.918$	$r=-0.158$ $p=0.206$	$r=0.158$ $p=0.204$	$r=0.305$, $p=0.013$
TMT-B	$r=-0.062$ $p=0.625$	$r=-0.185$ $p=0.141$	$r=0.073$ $p=0.563$	$r=-0.062$ $p=0.626$	$r=-0.272$ $p=0.028$	$r=0.175$ $p=0.163$	$r=0.117$ $p=0.354$
TMT (B-A)	$r=-0.074$ $p=0.558$	$r=-0.217$ $p=0.083$	$r=0.104$ $p=0.411$	$r=-0.072$ $p=0.570$	$r=-0.246$ $p=0.048$	$r=0.146$ $p=0.247$	$r=-0.047$ $p=0.710$
CF-NA	$r=-0.010$ $p=0.935$	$r=0.099$ $p=0.428$	$r=-0.148$ $p=0.237$	$r=-0.013$ $p=0.916$	$r=0.150$ $p=0.231$	$r=-0.261$ $p=0.034$	$r=-0.093$ $p=0.459$
CF-P	$r=0.098$ $p=0.434$	$r=-0.054$ $p=0.669$	$r=0.016$ $p=0.896$	$r=0.011$ $p=0.930$	$r=0.223$ $p=0.072$	$r=-0.107$ $p=0.395$	$r=-0.124$ $p=0.321$
CF-S	$r=-0.083$ $p=0.508$	$r=-0.028$ $p=0.826$	$r=-0.205$ $p=0.098$	$r=-0.106$ $p=0.396$	$r=0.029$ $p=0.819$	$r=-0.120$ $p=0.336$	$r=-0.209$ $p=0.093$
BCST-NC	$r=-0.028$ $p=0.824$	$r=0.017$ $p=0.895$	$r=-0.025$ $p=0.841$	$r=0.008$ $p=0.948$	$r=0.116$ $p=0.356$	$r=-0.149$ $p=0.236$	$r=-0.166$ $p=0.186$
BCST-CR %	$r=-0.066$ $p=0.603$	$r=-0.027$ $p=0.831$	$r=-0.068$ $p=0.589$	$r=-0.045$ $p=0.723$	$r=0.083$ $p=0.513$	$r=-0.144$ $p=0.251$	$r=-0.182$ $p=0.146$
BCST-PE %	$r=0.056$ $p=0.659$	$r=-0.066$ $p=0.599$	$r=0.118$ $p=0.349$	$r=-0.002$ $p=0.989$	$r=-0.014$ $p=0.913$	$r=-0.105$ $p=0.403$	$r=-0.169$ $p=0.178$
BCST-FMS	$r=-0.04$ $p=0.66$	$r=-0.08$ $p=0.38$	$r=0.09$ $p=0.28$	$r=-0.02$ $p=0.86$	$r=-0.10$ $p=0.24$	$r=-0.22$ $p=0.08$	$r=-0.24$ $p=0.05$
BCST-CLR (%)	$r=-0.053$ $p=0.676$	$r=-0.014$ $p=0.910$	$r=-0.037$ $p=0.768$	$r=-0.025$ $p=0.842$	$r=0.089$ $p=0.481$	$r=-0.151$ $p=0.231$	$r=-0.205$ $p=0.102$

Note: NPT: Neuropsychological Test, HMPS: Hewitt Multidimensional Perfectionism Scale, OBQ: Obsessive Belief Questionnaire, OBQ-R: Inflated Responsibility and Threat Overestimation, OBQ-P: Perfectionism and Intolerance of Uncertainty, OBQ-I: Over-importance and Over-control of Thoughts; TMT: Trail Making Test; CF: Category Fluency, NA: Number of Animals, P: Perseveration, S: Switch; BCST: Berg Card Sorting Test, NC: Number of Categories Completed, CR: Correct Response, PE: Perseverative Error, FMS: Failure to Maintain Set, CLR: Conceptual Level Responses, * $p<0.007$.

relationship between neuropsychological test performance (NTP) and scales (HMPS and OBQ-44) as well as NTP and clinical assessments (HAM-D and Y-BOCS). The results indicated that there was no significant association between severity scales and NTP ($p > 0.007$). There were significant positive correlation between TMT-A and YBOC-S; negative correlation between CF-NA and HAM-D score of patients ($r = 0.305$, $p = 0.013$; $r = -0.261$, $p = 0.034$, respectively). Likewise, TMT B and TMT B-A performance and HMPS score were negatively correlated ($r=-0.272$, $p=0.028$; $r=-0.246$, $p = 0.048$, respectively). However, significance disappeared after the Bonferroni correction ($p < 0.007$). There was no significant correlation among other variables (See Table 3).

Independent samples t-test were conducted to compare the level of obsessive beliefs and subtypes of OCD. Results showed patients with contamination symptoms differed from those OCD patients without contamination symptoms in the 'Inflated Responsibility and Threat Overestimation subtest' ($p = 0.047$). Unacceptable thought subtype showed significantly higher scores in the 'Inflated Responsibility and Threat Overestimation subtest' than patients without these symptoms ($p=0.019$). A Mann-Whitney U test was conducted to compare performance on TMT, CF, BCST between OCD

subtypes. Results indicated contamination subtype of OCD significantly completed TMT-A in a longer period ($p = 0.003$). Also, this subtype significantly showed more failure to maintain set in BCST than OCD group with no contamination symptoms ($p = 0.016$) (see Table 4, 5 and 6).

DISCUSSION

The current study's main findings were patients had more perfectionist traits and higher-level obsessive beliefs than the healthy control group. OCD patients were slower on TMT and performed less correct responses on BCST compared to control subjects. Also, analyses of subtypes of OCD indicated that neuropsychological performance and categories of obsessive beliefs differed among subtypes. However, it seemed that cognitive inflexibility was not significantly correlated with high-level obsessive beliefs and perfectionism.

In this study, possible relationships among cognitive flexibility, perfectionism, and obsessive belief in OCD were investigated. Besides, these variables were also evaluated in three established OCD subtypes, namely, (i) Contamination, ii) Unacceptable Thoughts, iii) Checking/Symmetry/ Ordering/ Counting/Ritual Symptoms). One of the strengths

Table 4. Comparison of NPT, OBQ, HMPS scores between patients with contamination symptoms and patients with no contamination symptoms

Measure	S1		Other		Z	U	p
	M	SD	M	SD			
TMT A	44.92	20.00	28.92	6.10	-3.002	158.500	0.003*
TMT B	105.85	52.79	76.69	15.33	-1.673	236.000	0.094
TMT B-A	60.85	42.15	47.77	15.52	-0.492	308.000	0.623
CF-NA	19.49	6.12	20.23	3.94	-0.364	322.000	0.716
CF-P	0.28	0.50	0.31	0.63	-0.127	338.500	0.899
CF-S	7.75	3.00	8.85	1.99	-1.445	255.500	0.148
BCST-NC	4.67	2.94	4.62	3.12	-0.041	335.500	0.967
BCST-CR (%)	60.17	18.44	64.66	15.24	-0.623	300.000	0.533
BCST-PE (%)	19.96	12.64	18.67	7.81	-0.082	333.000	0.935
BCST-FMS	0.88	1.17	1.69	1.32	-2.415	199.000	0.016*
BCST-CLR (%)	47.35	23.94	52.09	22.22	-0.492	308.000	0.623
	M	SD	M	SD	t	df	p
OBQ-R	67.34	18.15	56.31	15.06	2.023	64	0.047*
OBQ-P	75.42	21.95	63.23	16.10	1.876	64	0.065
OBQ-I	43.13	15.40	37.69	17.66	1.109	64	0.272
OBQ-Total	185.89	48.80	157.23	40.11	1.958	64	0.055
HMPS	195.40	43.64	182.15	45.83	0.971	64	0.335

Note: NPT: Neuropsychological test, S1(Subtype 1): Contamination Subtype, Other: Patients with no contamination symptoms; TMT: Trail Making Test; CF: Category Fluency, NA: Number of Animals, P: Perseveration, S: Switch; BCST: Berg Card Sorting Test, NC: Number of Categories Completed, CR: Correct Response, PE: Perseverative Error, FMS: Failure to Maintain Set, CLR: Conceptual Level R esponses; OBQ: Obsessive Belief Questionnaire, OBQ-R: Inflated Responsibility and Threat Overestimation, OBQ-P: Perfectionism and Intolerance of Uncertainty, OBQ-I: Over-importance and Over-control of Thoughts; HMPS: Hewitt Multidimensional Perfectionism Scale, * $p < 0.05$.

of our study is that it focuses on the relationship between neurocognitive assessments and a range of psychological factors in the patient group, together with healthy controls. Another strength and distinction of our study is that the comparisons of each three dimensions of OBQ-44 with neuropsychological variables were performed, three different cognitive flexibility measurements were applied and included psychiatrically healthy control group unlike other studies beliefs (12, 41)

Evidence indicated that patients with OCD compared to healthy subjects had low scores on WCST (10). However, in our study, patients with OCD had low scores only on BCST-CR than controls. Likewise, a study revealed that the performance of patients and healthy people on WCST was not significantly different (42). Previous research also showed that unmedicated OCD patients had reduced performance on WCST than OCD patients treated with medication. Given that medication may provide improvements in cognitive flexibility and sustained attention (43), it could be concluded that our results might be affected by medication and therapy.

Previous studies have demonstrated that OCD patients with predominant contamination fears showed poorer WCST-correct response perfor-

mance (44). We found impairments in contamination OCD subtype's performance at BCST-FMS. This inconsistency among studies could be related to using different versions of the same neuropsychological assessment tool. Even though BCST and WCST are quite similar, there could be some differences in performance results. The direct comparison between WCST and BCST is needed to be further addressed (45). In the current study, the performance of TMT-A was significantly poor in the contamination subtype of OCD, and there was a trend toward impaired TMT-B. Similarly, the contamination subtype had more errors and poor performance on TMT-B (46). As seen in our results, impairment in TMT-A performance was associated with OCD symptom severity. Part A of TMT specifically measures attention; therefore, slowness on TMT-A, our OCD sample may have a deterioration in attentional focus to stimulus, due to their severe symptoms of contamination as a threatening factor for them. (47).

Another study reported that there was deterioration in TMT performance in aggression and symmetry-ordering subtypes (48). In our sample, unacceptable thoughts (including religious, sexual, and aggression) subtype showed only a trend toward poorer TMT performance. These results indicate there may be cognitive inflexibility in contamina-

Table 5. Comparison of NPT, OBQ, HMPS scores between patients with unacceptable thoughts symptoms and patients with no unacceptable symptoms

	S2		Other		Z	U	p
	M	SD	M	SD			
TMT A	43.30	19.70	32.11	12.32	-1.842	158.000	0.065
TMT B	103.31	50.71	79.56	31.67	-1.216	188.000	0.224
TMT B-A	59.97	39.98	47.44	27.76	-0.836	208.000	0.403
CF-NA	19.56	5.88	20.11	4.96	-0.169	247.500	0.866
CF-P	0.28	0.53	0.33	0.50	-0.479	237.000	0.632
CF-S	7.86	2.93	8.67	2.30	-0.771	215.500	0.440
BCST-NC	4.70	3.02	4.44	2.65	-0.220	240.500	0.826
BCST-CR (%)	60.86	18.43	62.33	14.32	0.000	252.000	1.000
BCST-PE (%)	30.37	12.21	15.54	8.06	-1.027	198.000	0.305
BCST-FMS	0.96	1.21	1.56	1.33	-1.479	178.500	0.139
BCST-CLR (%)	48.22	24.00	48.78	21.52	-0.009	251.500	0.992
	M	SD	M	SD	t	df	p
OBQ-R	67.21	17.67	52.22	15.44	2.401	64	0.019*
OBQ-P	74.51	21.19	63.56	21.31	1.440	64	0.155
OBQ-I	43.05	16.08	35.78	13.65	1.284	64	0.204
OBQ-Total	184.77	47.53	151.56	45.60	1.958	64	0.055
HMPS	195.42	44.87	176.11	36.15	1.227	64	0.224

Note: NPT: Neuropsychological Test, S2 (Subtype 2): Unacceptable Thoughts, Other: Patients with no unacceptable thoughts symptoms; TMT: Trail Making Test; CF: Category Fluency, NA: Number of Animals, P: Perseveration, S: Switch; BCST: Berg Card Sorting Test, NC: Number of Categories Completed, CR: Correct Response, PE: Perseverative Error, FMS: Failure to Maintain Set, CLR: Conceptual Level Responses; OBQ: Obsessive Belief Questionnaire, OBQ -R: Inflated Responsibility and Threat Overestimation, OBQ-P: Perfectionism and Intolerance of Uncertainty, OBQ-I: Over-importance and Over-control of Thoughts; HMPS: Hewitt Multidimensional Perfectionism Scale, * $p < 0.05$

tion and unacceptable thought subtypes. Also, the present study showed symmetry subtype was related to poor Category Fluency-Switch performance. Some studies suggested that switching between categories may reflect neurocognitive flexibility (32). Thus, we can speculate that patients with symmetry obsessions may have impaired cognitive flexibility.

Our TMT results were consistent with previous research. Patients were slower than healthy comparisons (48). This slower performance could be explained by psychomotor slowness because most OCD patients in our study suffered from depressive comorbidity (49). However, another research showed OCD patients without medication, and comorbid psychiatric disorders had poorer performance in TMT-A, TMT-B, and TMT(B-A) than healthy comparisons. Moreover, having poor ability on TMT(B-A) suggests cognitive flexibility is poor rather than psychomotor speed (50). Rather than psychomotor speed, TMT also assesses executive functions and attention, therefore, executive dysfunctions and impairment on attention may lead to poor performance on TMT (48).

Inconsistent with our results, some researchers have demonstrated that OCD patients with a high level of obsessive beliefs did more perseverative

errors, total errors, and trials to complete the first category rather than low-level beliefs. These findings argue that a high level of obsessive beliefs may have a negative impact on cognitive flexibility (12,41). This discrepancy could be attributed to differences between the mean total OBQ of our OCD sample ($M=180.24$) and other studies' sample, Mhigh-level belief =206.10, Mlow-level belief=127.91 (12); Mhigh belief=206.17, Mlow-level belief =105.80 (41). We can assume, our OCD sample may not have enough high-level obsessive beliefs to affect cognitive flexibility. Contrary to our expectation, neuropsychological tests and HMPS were not correlated, and we could not find that it disrupts cognitive flexibility. A possible explanation may be that the Perfectionism trait is specific to obsessive compulsive personality disorder rather than obsessive compulsive disorder (37). However, we can not rule out the thorough influences of psychotropic medications on these measures. Thus, we should not ignore the possibility that perfectionism may still disrupt cognitive flexibility because people with perfectionist tendencies may not have effective coping strategies or may have difficulties in shifting among different ideas (51).

In this study, the contamination subtype showed a higher level of 'Inflated Responsibility and Threat

Table 6. Comparison of NPT, OBQ, HMPS scores between patients with Checking/Symmetry/Ordering symptoms and patients with none of these symptoms

	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Z</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
TMT A	40.87	18.30	45.46	22.93	-0.476	315.000	0.634
TMT B	96.54	46.95	113.92	56.47	-0.853	286.000	0.394
TMT B-A	56.68	38.02	68.46	40.66	-1.001	277.000	0.317
CF-NA	20.26	5.56	17.08	5.95	-1.309	263.500	0.191
CF-P	8.34	2.66	6.46	3.20	-2.013	220.500	0.044*
CF-S	0.34	0.55	0.08	0.28	-1.663	266.000	0.096
BCST-NC	4.68	3.07	4.58	2.50	-0.085	313.500	0.932
BCST-CR (%)	61.05	18.21	61.13	16.77	-0.194	306.500	0.846
BCST-PE(%)	18.48	10.54	25.10	15.65	-1.362	237.500	0.173
BCST-FMS	1.00	1.26	1.25	1.14	-0.940	265.500	0.347
BCST-CLR(%)	48.13	24.37	49.03	20.22	-0.135	310.000	0.892
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
OBQ-R	66.89	18.17	58.15	16.27	1.583	64	0.118
OBQ-P	75.25	21.55	63.92	18.78	1.737	64	0.087
OBQ-I	42.98	15.79	38.31	16.30	0.950	64	0.346
OBQ-Total	185.11	48.16	160.38	45.40	1.677	64	0.099
HMPS	194.47	44.38	185.92	43.68	0.624	64	0.535

Note: NPT: Neuropsychological Test, S3 (Subtype 3): Checking/Symmetry/Ordering/Counting/Ritual symptoms, Other: Patients with none of these symptoms; TMT: Trail Making Test; CF: Category Fluency, NA: Number of Animals, P: Perseveration, S: Switch; BCST: Berg Card Sorting Test, NC: Number of Categories Completed, CR: Correct Response, PE: Perseverative Error, FMS: Failure to Maintain Set, CLR: Conceptual Level Responses; OBQ: Obsessive Belief Questionnaire, OBQ -R: Inflated Responsibility and Threat Overestimation, OBQ -P: Perfectionism and Intolerance of Uncertainty, OBQ -I: Over-importance and Over-control of Thoughts, HMPS: Hewitt Multidimensional Perfectionism Scale, * $p < 0.05$.

Overestimation subtest' and a trend toward perfectionism. Similarly, research showed that the 'Inflated Responsibility and Threat Overestimation' subtest scores predicted contamination symptoms and unacceptable thoughts were related to threat estimation and importance/control of thoughts in patients with OCD (44). However, our results partially support previous findings because 'unacceptable thought subtype' had a higher score only in the 'Inflated Responsibility and Threat Overestimation' subtest but not in the 'Over-importance and Over-control of Thoughts' subtest. Apart from these, research further demonstrated that OCD patients with symmetry obsessions were perfectionists, and these patients engaged in 'something is incomplete' thoughts (44). In our sample, the symmetry subtype showed only a trend in the perfectionism construct. It seems that with larger sample size, we might observe a significant relation.

The first limitation of this study is that the patient group was not a homogeneous sample of OCD in terms of current comorbid psychiatric disorders and psychotropic medications. Second, the number of neuropsychological tests applied for assessing cognitive flexibility may be insufficient to reveal a relationship between cognitive flexibility and perfectionism and obsessive beliefs.

CONCLUSION

We recommend further research to address neurocognitive etiology and clinical symptoms of OCD by diversifying cognitive flexibility measurements and using other relevant biological variables. For example, neuroimmunological mechanisms behind neurocognitive functions and obsessive beliefs in different OCD subtypes need to be examined in future studies (52). Last, various more subtypes of OCD may emerge by increasing the sample size. It is noteworthy to constitute symptom subtypes in OCD studies because every subtype has its unique symptoms. Each of them may show differences in neuropsychological functions and obsessive beliefs. Also, in terms of individualization of the treatment, research about OCD subtypes may provide benefits. In short, future research should focus effect of neurobiological factors on cognitive flexibility and clinical outcomes of different OCD subtypes.

*This study was presented as Poster Proceeding at 55. National Congress of Psychiatry

Correspondence address: Res. Assis. Betül Onder Uzgan, Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Arts And Science, Department of Biology, Çanakkale, Turkey
betulonder.uzgan@comu.edu.tr

REFERENCES

1. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* 2013; 64: 135-168. [10.1146/annurev-psych-113011-143750](https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750)
2. Lezak MD. The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol* 1982; 17: 281-297. <https://doi.org/10.1080/00207598208247445>
3. Remijnse PL, Nielen MM, van Balkom AJ, Cath DC, van Oppen P, Uylings HB, Veltman DJ. Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1225-1236. doi:10.1001/archpsyc.63.11.1225
4. Van Den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, Van Balkom AJ, Van Hartskamp J, Barkhof F, Van Dyck R. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 301-309. doi:10.1001/archpsyc.62.3.301.
5. Ditttrich WH, Johansen T. Cognitive deficits of executive functions and decision-making in obsessive-compulsive disorder. *Scand J Psychol* 2013; 54: 393-400. <https://doi.org/10.1111/sjop.12066>
6. Döndü A, Memiş ÇÖ, Sevinçok L. Evaluation of neurocognitive deficits in obsessive compulsive disorder with Adas-cog: A comparative study with the healthy control group. *Klin Psikiyat Derg* 2016; 19: 156-166.
7. Logue SF, Gould TJ. The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition. *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 123: 45-54. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.08.007>
8. Spiro RJ, Collins BP, Thota JJ, Feltovich PJ. Cognitive flexibility theory: Hypermedia for complex learning, adaptive knowledge application, and experience acceleration. *Educ Technol* 2003; 43: 5-10. Retrieved from www.jstor.org/stable/44429454.
9. Penadés R, Catalán R, Andrés S, Salamero M, Gastó C. Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2005; 133: 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.09.005>
10. Okasha A, Rafaat M, Mahallawy N, Nahas GE, Dawla ASE, Sayed M, Kholi SE. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 281-285. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.101004281.x>
11. Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 399-419. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.11.006>
12. Bradbury C, Cassin SE, Rector NA. Obsessive beliefs and neurocognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2011; 18: 160-165. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.11.008>
13. Kim KL, Christensen RE, Ruggieri A, Schettini E, Freeman JB, Garcia AM, Dickstein DP. Cognitive performance of youth with primary generalized anxiety disorder versus primary obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2019; 36: 130-140. <https://doi.org/10.1002/da.22848>
14. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Metaanalysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1532-1542. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020320>
15. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Goodman W. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 911-917.
16. Mataix-Cols D, Marks IM, Greist JH, Kobak KA, Baer L. Obsessive-compulsive symptom dimensions as predictors of compliance with and response to behaviour therapy: results from a controlled trial. *Psychother Psychosom* 2002; 71: 255-262.
17. Bragdon LB, Gibb BE, Coles ME. Does neuropsychological performance in OCD relate to different symptoms? A meta-analysis comparing the symmetry and obsessing dimensions. *Depress Anxiety* 2018; 35: 761-774. <https://doi.org/10.1002/da.22785>
18. Nakao T, Okada K, Kanba S. Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68: 587-605.
19. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 564-576.
20. Obsessive Compulsive Cognitions Working Group. Psychometric validation of the Obsessive Belief Questionnaire and interpretation of intrusions inventory—Part 2: Factor analyses and testing of a brief version. *Behav Res Ther* 2005; 43: 1527-1542. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.07.010> (Dergi isminden sonraki virgöl silindi)
21. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. User's guide for the Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version: American Psychiatric Pub, 1997. (Dergi isminden sonraki nokta silinip virgöl yapıldı)
22. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989a; 46: 1006-1011. doi:10.1001/archpsyc.1989.01810110048007
23. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989b; 46: 1012-1016. doi:10.1001/archpsyc.1989.01810110054008
24. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
25. Mueller ST, Piper BJ. The psychology experiment building language (PEBL) and PEBL test battery. *J Neurosci Methods* 2014; 222: 250-259. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.10.024>
26. Spreen O, Strauss EA. Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. New York, NY: Oxford University Press, 1998.
27. Tumaç A. Normal Deneklerde, Frontal Hasarlara Duyarlı Bazı Testlerde Performansa Yaş ve Eğitimin Etkisi. İstanbul

- Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. 1997.
28. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen-Danacı A, Köroğlu E. Adaptation into Turkish and reliability of structured clinical interview for DSM-IV (SCID). *İlaç Tedavi Derg* 1999; 12: 233-236.
29. Fox CJ, Mueller ST, Gray HM, Raber J, Piper BJ. Evaluation of a short-form of the Berg Card Sorting Test. *PloS ONE* 2013;8:e63885. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063885>.
30. Piper BJ, Mueller ST, Geerken AR, Dixon KL, Krolczak G, Olsen RH, Miller JK. Reliability and validity of neurobehavioral function on the psychology experimental building language test battery in young adults. *Peer J* 2015; 3: e1460. <https://doi.org/10.7717/peerj.1460>
31. Türkeş N, Can H, Kurt M, Dikeç BE. İz Sürme Testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 2015; 26: 189-196. Retrieved from <https://www.proquest.com/scholarly-journals/study-determine-norms-trail-making-test-age-range/docview/1739159696/se-2?accountid=15572>.
32. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G. Clustering and switching as two components of verbal fluency: Evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology* 1997; 11: 138-146 <https://doi.org/10.1037/0894-4105.11.1.138>
33. Karamustafaloğlu O, Üçışık A, Ulusoy M, Erkmén H. Yale-Brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeğinin geçerlik ve güvenilirlik çalışması (Validity and reliability study of yale-Brown obsession compulsion rating scale: In Turkish population. 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi 1993.
34. Taylor S. Assessment of obsessions and compulsions: Reliability, validity, and sensitivity to treatment effects. *Clin Psychol Rev* 1995; 15: 261-296.
35. Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD, Demirergi N, Dağ I, Özbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 161-165. <https://doi.org/10.1053/comp.2001.19756>
36. Boysan M, Beşiroğlu L, Çetinkaya N, Atlı A, Aydın A. The validity and reliability of the Turkish version of the obsessive beliefs questionnaire-44 (OBQ-44)/Obsesif inanışlar ölçeği-44'un (OIO-44) Türkçe formunun Geçerlik ve Güvenirliliği. *Noro Psikiyatr Ars* 2010; 47: 216-222.
37. Hewitt PL, Flett GL. Perfectionism in the self and social contexts: conceptualization, assessment, and association with psychopathology. *J Pers Soc Psychol* 1991; 60: 456-473 <https://doi.org/10.1037/0022-3514.60.3.456>
38. Oral M. Üniversite Öğrencilerinde Mükemmeliyetçi Kişilik Özelliği ve Yaşam Olaylarının Depresyon Belirtileriyle İlişkisi 'Depresyona Yatkınlık-Stress Modelinin İncelenmesi. Orta Doğu Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi. 1999
39. Kırıl E. The Relationship between Locus of Control and Perfectionism Perception of the Primary School Administrators. *Procedia Soc Behav Sci* 2015; 174: 3893-3902. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2015.01.1130>.
40. Kagan M. Frost Çok Boyutlu Mükemmeliyetçilik Ölçeğinin Türkçe formunun psikometrik özellikleri/Psychometric properties of the Turkish version of the Frost Multidimensional Perfectionism Scale. *Anadolu Psikiyatr Derg* 2011; 12: 192-197.
41. Şahin H, Köşger F, Eşsizoglu A, Aksaray G. The Relationship Between Obsessive Belief Level and Cognitive Flexibility in Patients with Obsessive Compulsive Disorder. *Noro Psikiyatr Ars* 2018; 55: 376-379.
42. Gross-Isseroff R, Sasson Y, Voet H, Hendler T, Luca-Haimovici K, Kandel-Sussman H, Zohar J. Alternation learning in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 733-738. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00179-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00179-4)
43. Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S. Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Res* 1995; 58: 37-43. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(95\)02670-R](https://doi.org/10.1016/0165-1781(95)02670-R)
44. Pedron AC, Ferrão YA, Gurgel LG, Reppold CT. Relations between executive functions and different symptomatic dimensions in obsessive compulsive disorder. *Paidéia* 2015; 25: 229-239. <https://dx.doi.org/10.1590/1982-43272561201511>
45. Piper BJ, Li V, Eiwaz MA, Kobel YV, Benice TS, Chu AM, Mueller ST. Executive function on the psychology experiment building language tests. *Behav Res Methods* 2012; 44: 110-123. <https://doi.org/10.3758/s13428-011-0096-6>
46. Durán ET, Garcell JR, Zamorano ER, Mendoza CL. Neuropsychological characterization in clinical subtypes of an obsessive-compulsive disorder (OCD) sample of patients. *Salud Mental* 2007; 30: 1-8.
47. Oosterman JM, Vogels RL, van Harten B, Gouw AA, Poggesi A, Scheltens P, Kessels RPC, Scherder EJ. Assessing mental flexibility: neuroanatomical and neuropsychological correlates of the Trail Making Test in elderly people. *Clin Neuropsychol* 2010; 24:203-219.
48. Hashimoto N, Nakaaki S, Omori IM, Fujioi J, Noguchi Y, Murata Y, Furukawa TA. Distinct neuropsychological profiles of three major symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2011; 187: 166-173. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.08.001>
49. Sobin C, Sackeim HA. Psychomotor symptoms of depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 4-17. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.1.4>
50. Tükel R, Gürvit H, Aslantaş Ertekin A, Oflaz S, Ertekin E, Baran B, Akça Kalem Ş, Kandemir PE, Alyanak Özdemiroğlu F, Atalay F. Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2012; 53: 167-175. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2011.03.007>
51. Dunkley DM, Blankstein KR. Self-critical perfectionism, coping, hassles, and current distress: A structural equation modeling approach. *Cogn Ther Res* 2000; 24: 713-730. <https://doi.org/10.1023/A:1005543529245>
52. Karagüzel EO, Arslan FC, Uysal EK, Demir S, Aykut DS, Tat M, Karahan SC. Blood levels of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha and cognitive functions in patients with obsessive compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2019;89: 61-66.

Fear, Perceived Threat, and Anxiety During COVID-19 Pandemic: The Mediating Role of Cognitive Control/Flexibility and Intolerance of Uncertainty



Özge Akgül¹, Betül Önder Uzgan², Melike Tetik³, Cansu Aykaç⁴

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to evaluate the relationship between fear of COVID-19, perceived threat of COVID-19, anxiety, cognitive control/flexibility, and intolerance to uncertainty. In addition, the mediating role of cognitive control/flexibility and intolerance to uncertainty were investigated.

Method: 224 volunteers aged between 18-55 years were included in the study. Cognitive Control and Flexibility Scale, Intolerance of Uncertainty Scale, Fear of COVID-19 Scale, Perceived COVID-19 Threat Form and Beck Anxiety Scales were administered to all participants via an online environment. In this context, Pearson correlation, linear regression, and mediation analyzes were performed.

Results: There were significant relationships among Cognitive Control and Flexibility, Intolerance of Uncertainty, Beck Anxiety, fear of COVID-19, perceived COVID-19 threat ($p<0,01$). Linear regression analysis showed that the Beck Anxiety Scale, Intolerance of Uncertainty and Cognitive Control/ Flexibility Scale scores significantly predicted fear of COVID-19 and the perceived threat of COVID-19 ($p<0,001$). In addition, mediation analysis revealed that intolerance to uncertainty and cognitive control/flexibility are mediating factors between anxiety and the perceived threat of COVID-19 ($p<0,01$).

Conclusion: There is a relationship between fear of COVID-19 and perception of threat, anxiety, intolerance of uncertainty, and cognitive control mechanisms. In accordance with these findings, psychosocial support and therapy programs can be created based on cognitive control/flexibility and intolerance of uncertainty in order to increase the mental health well-being of individuals.

Keywords: Cognitive Control, Flexibility, Intolerance To Uncertainty, Anxiety, Perceived Threat, COVID-19

INTRODUCTION

The COVID-19, which was caused by the SARS-CoV-2 virus and first appeared in Wuhan, China, in December 2019, quickly spread to the rest of the world, resulting in a significant public health concern. COVID-19 has caused 258,830,438 confirmed cases and 5,174,646 deaths as of November 25, 2021 (WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, November 25, 2021). As a result of the unpredictability of the outbreak and the course of the disease, COVID-19 causes alarm in numerous regions. Fear of becoming infected, transmitting the virus to others, losing loved ones, losing

employment, not receiving sufficient medical care, isolation due to quarantine, and fear of dying from the virus are examples of these anxieties (Deniz 2021, Montemurro 2020, Satici et al. 2020a). Fear, as a fundamental emotion, can be viewed as an adaptive reaction to the threat posed by traumatic stimuli (Gratz et al. 2015), and it encourages people to take preventive and protective actions to avoid unpleasant events. Fear caused by the outbreak may heighten an individual's perception of risk and correspondingly alter their behavior. Fear of contracting a disease or infecting loved ones is a frequent response that can lead to anxiety-related

Received: 16.11.2021, **Accepted:** 15.11.2022, **Available Online Date:** 12.10.2023

¹Assis. Prof., İzmir Democracy University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Psychology, İzmir; ²Psychologist, Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Science, Department of Biology, Çanakkale; ^{3,4}Psychologist, Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Department of Neurosciences, İzmir; ⁴Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Department of Neurosciences, İzmir, Turkey

e-posta: ozge.akgul@idu.edu.tr

psychological issues (Kubb and Foran 2020). Dealing with an unidentified virus can induce considerable anxiety, which can lead to functional difficulties.

Due to its considerable association with anxiety and mental problems associated with the feeling of danger and worry, the significance of intolerance of uncertainty has been highlighted. (Birrell et al. 2011). Intolerance of uncertainty can be defined as the tendency of an individual to perceive ambiguous situations and events as threatening in emotional, behavioral, and cognitive aspects (Heimberg et al. 2004). Given the prevalence of unforeseen circumstances in life, intolerance of uncertainty will likely be inevitable and difficult for many individuals. According to Buhr and Dugas (2002), intolerance of uncertainty has four dimensions: uncertainty is stressful and disturbing, uncertainty impedes action, uncertain circumstances are undesirable and should be avoided, and uncertainty is unfair. (Buhr and Dugas 2002). COVID-19 has had harmful effects on both physical and emotional health (Wang et al. 2020). The findings of studies indicate that COVID-19 can cause a variety of neuropsychiatric illnesses, including depression, anxiety, and panic disorders (Qiu et al. 2020). Prior to the pandemic, the global prevalence of anxiety disorders was estimated to be 7.3% (Stein et al. 2017), however, a recent meta-analysis of 43 important research conducted during the COVID-19 outbreak indicates that this incidence is 25% (Santa Barbara et al. 2021). Anxiety is a future-focused response to big life events, and symptoms include a rapid heartbeat, perspiration, and apprehension that something negative may occur. Given that COVID-19 is known to have a severe course, particularly in those over 60 years old and those with concomitant chronic disorders, it is reasonable to assume that those who live with someone over 60 will suffer higher levels of anxiety as a result. (Zhou et al. 2020). Additionally, research indicates that those with high anxiety levels are more prone to seek psychiatric assistance in this regard. (Russell et al. 2022). According to Morris et al. (2016), intolerance of uncertainty is one of the fundamental components of anxiety disorders, and it has been suggested that intolerance of uncertainty promotes anxiety (Rettie and Daniels 2020). In a study conducted by Satici et al., intolerance of uncertainty was found to be a significant component of COVID-19 fear (Satici et al. 2020b). According to another study, fear of COVID-19 is associated with intolerance of uncertainty, stress, despair, and anxiety (Bakioglu et al. 2020). Additionally, psychological flexibility and intolerance of uncertainty have been shown to predict state anxiety levels (Mallett et al. 2021).

Cognitive control is another concept that connects with intolerance of uncertainty. Numerous studies have demonstrated that cognitive control processes are at the core of uncertainty (Mushtaq et al. 2011). As cognitive control is the ability to focus on relevant information toward a specific

goal while suppressing irrelevant information (Morton et al. 2011); cognitive flexibility emphasizes the significance of being able to adapt one's reactions to a constantly changing environment (Moore and Malinowski 2009, Stemme et al. 2007). Cognitive control is one of the primary components that enable humans to adapt to difficult circumstances. For instance, research indicates that cognitive processes might be related to the working environment (Bosma et al. 2003, Potter et al. 2008), and today's dynamic working contexts make cognitive flexibility increasingly vital (Cascio 2003). As an executive function, cognitive control/flexibility is crucial for coping with the unpleasant features of the epidemic. Cognitive control and cognitive flexibility are widely used interchangeably in the literature since they overlap criteria and are evaluated using similar tasks (Daz-Blancat et al. 2018, Glascher et al. 2012). Cognitive flexibility has been identified as a component of cognitive control processes from a cognitive neuroscience perspective (Dajani and Uddin, 2015; Marko and Riečanský, 2018). Cognitive control is reported to be associated with goal-directed behaviors such as problem-solving and decision-making, as well as various executive functions such as working memory and inhibition (Deniz 2021, Gläscher et al. 2012, Mackie et al. 2013). In addition to executive functions, cognitive control is also associated with emotional control and emotional regulation (Gotlib and Joormann 2010, Hofmann et al. 2012).

Based on studies and evidence now available, it is possible to conclude that the psychological effects of COVID-19 are unavoidable. According to Smith et al., adaptability can play an essential role in minimizing the pandemic's detrimental health effects (Smith et al. 2020). In this context, identifying the risk factors as well as how individuals are affected by the pandemic process has become a key concern. The purpose of this study was to assess the association between fear and threat perception with psychological and cognitive factors that came with the COVID-19 pandemic process. The hypotheses of the study are as follows: 1) There is a positive relationship between COVID-19 fear and threat perception and intolerance of uncertainty; 2) There is a negative relationship between COVID-19 fear and threat perception and cognitive control and flexibility; and 3) Cognitive control/flexibility and intolerance of uncertainty mediate the relationship between COVID-19 fear and threat perception and anxiety. In addition, sociodemographic information will be evaluated based on cognitive control/flexibility and Beck anxiety levels.

METHOD

Sample

The study was granted permission by the Ethics Committee of Izmir Democracy University on April 7, 2021, with the decision number 2021/07-04, and the rules of the Helsinki

Declaration have been followed during the data collection process. The study was concluded between April and September 2021, and data was collected between July 8 and August 14, 2021. Due to the possible dangers of face-to-face interviews during the COVID-19 epidemic, the data was collected via an online survey. All subjects provided informed consent prior to the commencement of the study. Inclusion criteria included having at least a primary school education and being between the ages of 18 and 55. Exclusion criteria included having a medical condition that affects cognitive functions, being outside the specified age range, being unable to use a computer effectively, and refusing to participate in the study.

Out of 224 individuals in total, 134 (59.8%) of the participants were female, 85 (37.9%) were male, and 5 (2.2%) were queer. The participants had a mean age of 37.07 (SD=11.8) years. There were 4 (1.8%) elementary school graduates, 16 (7%) high school grads, 127 (56.7%) undergraduates, 55 (24.6%) graduates, and 22 (9.8%) PhD graduates among the participants.

Data Collection Instruments

The Socio-Demographic Form

This form was created by the researchers to collect information about the socio-demographic characteristics of the participants, such as age, gender, marital status, and education level, as well as their health status during the pandemic, the precautions they took, and their views on vaccination.

The Cognitive Control and Flexibility Questionnaire (CCFQ)

The scale, which was established by Gabrys et al. in 2018, evaluates the ability to manage undesirable thoughts and emotions, as well as the coping skills acquired in stressful situations. Demirtaş conducted the Turkish validity and reliability assessment of the scale in 2019, and the Cronbach alpha values were between 0.85 and 0.91. The CCFQ is composed of two factors, titled "Cognitive Control over Emotions" and "Appraisal and Coping Flexibility." The 18-item CCFQ is a self-report scale with a 7-point Likert scale, and participants are asked to rate between 1: I Do not agree at all and 7: I fully agree (Demirtaş, 2019).

Intolerance of Uncertainty Scale

This scale was initially developed in French and then translated into English and Turkish by Sarı and Dağ in 2009. It has a four-factor structure and comprises of a total of 26 items. These factors are: 1) uncertainty is stressful and upsetting, 2) negative self-assessment about uncertainty 3) disturbing thoughts about the uncertainty of the future; and 4) uncertainty keeps someone from acting. The internal

consistency coefficient for the IUS was found to be 0.93, and it is noted that the scale is a viable and reliable instrument for assessing the level of uncertainty tolerance in individuals (Sarı and Dağ, 2009).

The Fear of COVID-19 Scale

This scale was created by Ahorsu et al. in 2020 to measure individuals' fear of COVID-19 and has been modified for usage in the Turkish context. It is a seven-item, one-dimensional self-report questionnaire with a 5-point Likert scale (1: Definitely disagree and 5: Definitely agree). The lowest possible score on the scale is 7, and the maximum possible score is 35, with higher numbers indicating a greater level of fear towards COVID-19. The internal consistency and test-retest reliability of the scale are 0.82 and 0.72, respectively. Ladikli et al. conducted the Turkish validity and reliability research and reported a Cronbach's alpha coefficient of 0.86. (Ladikli et al. 2020).

Perceived COVID-19 Threat Form

This seven-item self-report scale was developed by Kavaklı et al. in 2020. It employs a 5-point Likert scale (1: Definitely disagree and 5: Definitely agree) to assess respondents' perceptions of the COVID-19 threat. The scale consists of a single element, with higher values indicating a greater perception of threat. The Cronbach's alpha coefficient for the scale is 0.75 (Kavaklı et al. 2020).

The Beck Anxiety Scale

It is a self-report scale consisting of 21 items. It was developed by Beck et al. and the Turkish validity and reliability study was conducted by Ulusoy et al. in 1998. It is a 4-point Likert scale that measures the anxiety symptoms experienced by individuals in the preceding week, ranging from 0 (not at all) to 3 (very severely). The range of possible scale scores is between 0 and 63.

Statistical Analyses

For statistical analysis of the data, SPSS 24.0 version was utilized. For all measurable data, the mean and standard deviation were provided, while percentages were provided for categorical data. A t-test was used to investigate the comparison of groups based on socio-demographic information, cognitive control/flexibility, and Beck anxiety levels. Using variance analysis, the mean COVID-19 fear scale scores of more than two groups were compared. COVID-19 fear, and perceived COVID-19 threat were evaluated using linear regression and Pearson correlation, respectively, to determine the association between variables. Then, SPSS was used to conduct mediation analyses with the bootstrap option of 1,000 resampling, as suggested by Preacher and Hayes (2004). If the 95% confidence intervals do not overlap zero, the indirect effects are considered substantial (Preacher and Hayes, 2004).

RESULTS

The average age of the participants was ($\bar{x}$ =37.1, SD =11.8) and the average number of years of education was ($\bar{x}$ =16.6, SD =4.3). Mean scores were as follows: fear of COVID-19 ($\bar{x}$ =15.3, SD =6.1), cognitive control and flexibility ($\bar{x}$ =86.5, SD =17.9), perceived threat of COVID-19 ($\bar{x}$ =16.46, SD =5.7), intolerance of uncertainty ($\bar{x}$ =72.9, SD =23.7), and Beck anxiety ($\bar{x}$ =8.7, SD =9.5). Additional socio-demographic factors are shown in Table 1. There was a statistically significant trend based on independent samples t-test results, $t(90.314)=-1.94$, $p=0.056$, indicating that people living with someone with a chronic illness or over 65 years old had higher anxiety levels than those who did not live with someone with a chronic illness during the COVID-19 pandemic. Moreover, during the pandemic, working individuals exhibited significantly greater cognitive control and flexibility ($\bar{x}$ =80.3, SD =18.2) than non-working individuals ($\bar{x}$ =89.4, SD =17.0), $t(222)=-3.61$, $p<0.01$. Those who received psychological help during the COVID-19 pandemic also had greater Beck anxiety levels ($\bar{x}$ =16.2, DS =9.8) than those who did not ($\bar{x}$ =8.2, SD =9.3), $t(222)=-3.21$, $p<0.01$. (Supplement 1).

The findings of the variance analysis revealed a statistically significant correlation between COVID-19 fear scores and the frequency of interaction with non-family members during the pandemic (none, once a week, once a month, every day), $F(3.220)=2.62$, $p=0.05$. Multiple comparisons revealed that, according to the results of the Tukey HSD test, the average scores of participants who did not speak to anyone during the pandemic and those who spoke to people outside their family every day were substantially different ($p=0.03$, 95% $CI=[0.31, 7.95]$). In addition, the variance analysis revealed a statistically significant difference in COVID-19 fear between subjects who had or will get the COVID-19 vaccine, $F(2.221)=6.45$, $p<0.01$. According to the results of the Tukey HSD test, the averages of individuals who have or will get the COVID-19 vaccine differed ($p=0.009$, 95% $CI=[-7.99, -0.94]$). Other socio-demographic variables associated with COVID-19 did not demonstrate statistically significant differences ($p>0.05$).

The findings of the correlation study revealed that COVID-19 fear was adversely associated with the total score of the cognitive control and flexibility scale ($r=-0.220$, $p<0.01$). In addition, there was a positive correlation between COVID-19 fear ratings and Beck anxiety scores ($r=0.42$, $p<0.01$) (Table 2). The perceived threat scores of COVID-19 were found to have a positive correlation with Beck Anxiety scores ($r=0.43$, $p<0.01$) and a negative correlation with cognitive control and flexibility ($r=-0.35$, $p<0.01$) (Table 2). Participants' fear of COVID-19 and their perceived threat scores were positively associated with the intolerance of uncertainty scale (respectively $r=0.34$, $p<0.01$; $r=0.45$, $p<0.01$) (Table 2). All Pearson correlation results are presented in Table 2.

Table 1. Sociodemographic Data

Variables	Frequency (%)
Sex	
Male	85 (37.9)
Female	134 (59.8)
Queer	5 (2.3)
Marital Status	
Single	105 (46.9)
Married	119 (53.1)
Did you receive psychological support during the Covid-19 pandemic?	
Yes	15 (6.7)
No	209 (93.3)
Who do you live with during the Covid-19 pandemic?	
Alone	28 (12.5)
Roommate	12 (5.4)
Family	184 (82.1)
Do you have any kids?	
Yes	97 (43.3)
No	127 (56.7)
Do you work?	
Yes	153 (68.3)
No	71 (31.7)
What is your mode of work during the Covid-19 pandemic?	
I don't work	67 (29.9)
From home	67 (29.9)
From office	90 (40.2)
Have you been diagnosed with Covid-19?	
Yes	21 (9.4)
No	203 (90.6)
Have you had a Covid-19 test?	
Yes	108 (48.2)
No	116 (51.8)
Have you been in quarantine during the Covid-19 pandemic?	
Yes	61 (27.2)
No	163 (72.8)
Has a relative of yours been diagnosed with coronavirus?	
No	74 (33)
Yes, but we don't live together	127 (56.7)
Yes, we live together	23 (10.3)
Is there anyone working in the Covid 19 clinic among the people you live with?	
Yes	21 (9.4)
No	203 (90.6)
Have you had the COVID-19 vaccine when it was your turn?	
Yes	188 (83.9)
I will make an appointment	17 (7.6)
I don't want to get vaccinated	19 (8.5)
How often do you meet with people outside the family?	
Everyday	35 (15.6)
Once a month	67 (29.9)
Several times a week	91 (40.6)
I don't see anyone outside the family	31 (13.8)
Have you lost a loved one due to coronavirus?	
Yes	38 (17)
No	186 (83)
Is there anyone over the age of 65 or with a chronic illness who lives with you?	
Yes	61 (27.2)
No	163 (72.8)

Supplement 1. Independent Samples T-test Results

Independent Variable	Dependent Variable	Yes	No	t	df	p
		Mean.±SD	Mean.±SD			
Living with a chronically ill person	Anxiety	10.93±11.0	7.90±8.8	-1.936	90.314	0.056
Working status	Cognitive Control/Flexibility	89.35±16.9	80.34±18.2	-3.612	222	0.000
Getting psychological support	Anxiety	16.20±9.8	8.19±9.3	-3.210	222	0.002
p<0.05 SD: Standard deviation						

Table 2. Pearson Correlation Analyses Results

Variables	Fear of COVID-19	Perceived COVID-19 Threat	Intolerance of Uncertainty	Beck Anxiety
Cognitive Control and Flexibility Subtype 1	$r=-0.30$ $p=0.00$	$r=-0.40$ $p=0.00$	$r=-0.57$ $p=0.00$	$r=-0.45$ $p=0.00$
Cognitive Control and Flexibility Subtype 2	$r=-0.05$ $p=0.43$	$r=-0.18$ $p=0.01$	$r=-0.24$ $p=0.00$	$r=-0.26$ $p=0.00$
Cognitive Control and Flexibility Total	$r=-0.22$ $p=0.00$	$r=-0.35$ $p=0.000$	$r=-0.50$ $p=0.00$	$r=-0.43$ $p=0.00$
Beck Anxiety	$r=0.42$ $p=0.00$	$r=0.43$ $p=0.00$	$r=0.35$ $p=0.00$	-----
Intolerance of Uncertainty	$r=0.34$ $p=0.00$	$r=0.45$ $p=0.00$	-----	$r=-0.35$ $p=0.00$
Fear of COVID-19	-----	$r=0.72$ $p=0.00$	$r=0.34$ $p=0.00$	$r=0.42$ $p=0.00$

Note. Subtype 1: Cognitive Control Over Emotions; Subtype 2: Appraisal and Coping Flexibility
p<0.01

Table 3. Regression Analysis Results in Predicting Fear of COVID-19

Variables	B	t	P	95 % CI	R ²
Beck Anxiety	0.25	5.812	0.000	[0.17, 0.34]	0.16
Cognitive Control/Flexibility	-0.02	-0.761	0.448	[-0.06, 0.03]	
Age	0.01	0.150	0.881	[-0.06, 0.07]	

p<0.001, CI = Confidence Interval

As shown in Tables 3 and 4, the regression model constructed using the total Beck anxiety and cognitive control and flexibility scale scores is significant in predicting COVID-19 fear and perceived threat scores ($R^2=0.18$, $F(2,221)=23.45$, $p<0.001$; $R^2=0.22$, $F(2,221)=31.48$, $p<0.001$). The regression model created for fear of COVID-19 and perceived threat of COVID-19 with Beck anxiety and intolerance of uncertainty was found to be statistically significant (respectively, $R^2=0.22$, $F(2,221)=30.61$, $p<0.001$; $R^2=0.29$, $F(2,221)=44.86$, $p<0.001$). Beck anxiety and intolerance of uncertainty significantly predicted fear of COVID-19 (respectively;

$\beta:0.21$ $t(221)=5.30$ $p<0.001$; $\beta:0.06$ $t(221)=3.52$ $p<0.001$). Beck anxiety and intolerance of uncertainty also significantly predicted perceived threat of COVID-19 (respectively; $\beta:0.19$ $t(221)=5.08$ $p<0.001$; $\beta:0.08$ $t(221)=5.54$ $p<0.001$) (Table 5 and Table 6). A mediation analysis was conducted utilizing SPSS version 24 and the bootstrap technique described by Preacher and Hayes (2004). The bootstrap approach is applicable even when sample sizes are moderate or small and is supported by comparable methodologist guidelines (Koopman et al. 2015, Preacher and Hayes, 2004).

Table 4. Regression Analysis Results in Predicting Perceived COVID-19 Threat

Variables	B	t	P	95% CI	R ²
Beck Anxiety	0.21	5.20	0.00	[0.13, 0.28]	0.22
Cognitive Control/Flexibility	-0.07	-3.01	0.00	[-0.11, -0.22]	
Age	-0.01	-0.21	0.83	[-0.07, 0.05]	

p<0.001, CI = Confidence Interval

Table 5. Beck Anxiety, Intolerance of Uncertainty, and Age as Predictors of COVID-19 Fear

Variables	B	t	P	95% CI	R ²
Beck Anxiety	0.21	5.30	0.00	[0.13, 0.29]	0.22
Intolerance of Uncertainty	0.06	3.52	0.00	[0.03, 0.09]	
Age	0.01	0.37	0.71	[-0.05, 0.07]	

p<0.001, CI = Confidence Interval

Table 6. Beck Anxiety, Intolerance of Uncertainty and Age as Predictors of Perceived COVID-19 Threat

Variables	B	t	P	95% CI	R ²
Beck Anxiety	0.19	5.08	0.00	[0.12, 0.26]	0.29
Intolerance of Uncertainty	0.08	5.54	0.00	[0.05, -0.11]	
Age	-0.01	-0.33	0.74	[-0.06, 0.05]	

p<0.001, CI: Confidence Interval

Table 7. Path Coefficients and Indirect Effects in Mediation Analysis

IV ₁	MV	DV ₂	Path a			Path b			Indirect Effect		
			Coefficient	SE	p	Coefficient	SE	p	Coefficient	SE	95% CI
Anxiety	MV 1	Perceived threat	0.88	0.16	0.00	0.08	0.01	0.00	0.07	0.02	[0.04, 0.11]
Anxiety	MV 1	Fear	0.88	0.16	0.00	0.06	0.02	0.00	0.05	0.02	[0.02, 0.08]
Anxiety	MV 2	Perceived threat	-0.81	0.11	0.00	-0.07	0.02	0.00	0.05	0.02	[0.02, 0.10]

Not. IV₁: Independent Variable, DV₂: Dependent Variable, MV1: Mediating Variable 1, Intolerance of Uncertainty, MV 2: Mediating Variable 2, Cognitive Control/Flexibility, SE: Standard Error, p<0.01

Beck anxiety was found to have an indirect effect on COVID-19 fear via intolerance of uncertainty, $b=0.05$, 95% BCa CI [0.02, 0.08]. The direct effect of Beck anxiety on perceived threat of COVID-19 was found to be significant, and the role of intolerance of uncertainty in this relationship was also determined, $b=0.07$ 95% BCa CI [0.04, 0.11]. Additionally, Beck anxiety had a significant indirect effect on perceived threat of COVID-19 through the mediating role of cognitive control and flexibility, $b=0.05$, 95% BCa CI [0.02, 0.10]. The confidence intervals in the table do not intersect with zero, therefore, the indirect effects are reported as statistically significant. (Table 7 and Figure 1).

DISCUSSION

Since its onset, the physiological and psychological impacts of COVID-19 have been examined, and the negative effects have been elucidated in several studies. In order to shed light on the psychological component of COVID-19, the effects of intolerance of uncertainty, cognitive control/flexibility, and anxiety on the fear and perception of threat of COVID-19 were explored in this study. The following are the study's findings: 1) Fear and threat perception of COVID-19 were found to have a positive association with intolerance of uncertainty and anxiety levels, but a negative relationship with

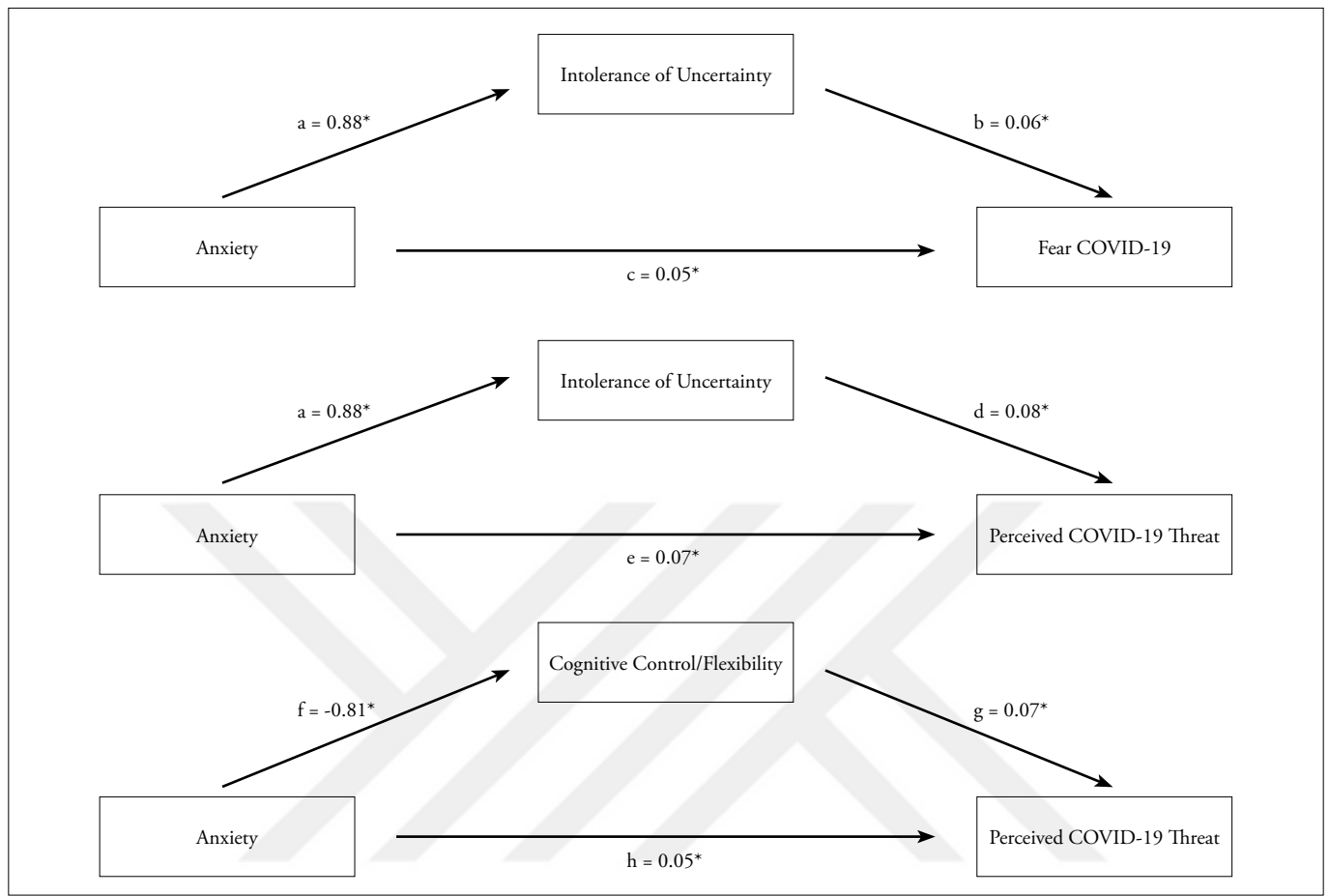


Figure 1. The Mediating Role of Fear, Perceived Threat, and Anxiety in Cognitive Control/Flexibility and Intolerance of Uncertainty during the COVID-19 Pandemic

a: the direct effects of anxiety (predictor variable) on intolerance of uncertainty (mediating variable); **b:** the direct effect of intolerance of uncertainty on fear of COVID-19 (outcome variable); **c:** the direct effect of anxiety on fear of COVID-19; **d:** the direct effect of intolerance of uncertainty on perceived threat of COVID-19 (outcome variable); **e:** the direct effect of anxiety on perceived threat of COVID-19; **f:** the direct effect of anxiety (predictor variable) on cognitive control and flexibility (mediating variable); **g:** the direct effect of cognitive control and flexibility on perceived threat of COVID-19 (outcome variable); **h:** the direct effect of anxiety on perceived threat of COVID-19

Note 1. The text notes that the reported beta coefficients are not standardized.

Note 2. * $p < 0.001$

total cognitive control and flexibility scores. 2) intolerance of uncertainty, Beck anxiety, and cognitive control/flexibility were found to be significant predictors of COVID-19 fear and threat perception. 3) Intolerance of uncertainty and cognitive control/flexibility were identified as mediators between anxiety and the perception of COVID-19 threat.

During the pandemic, an increase in an individual's level of fear is likely to be noted, and individuals will be compelled to respond accordingly. Anxiety is often coupled with the fear of losing loved ones or one's own life. (Kubb and Foran, 2020) Similarly, the threat perception and fear of COVID-19 showed a positive correlation with Beck anxiety levels in our study. A meta-analysis of 17 studies completed in 2020 revealed a prevalence of 31.9% for anxiety during the pandemic (Salari et al. 2020). Likewise, a second Lancet study published in 2021 found that the incidence of anxiety disorders increased

during the COVID-19 pandemic (Santomauro et al. 2021). In accordance with these research, the anxiety levels of the participants in our study during the pandemic were consistent with the expectations. This can be accepted as evidence that COVID-19 has a very harmful effect on the psychological state of humans. In this study, it was also noted that those with a chronic condition had higher anxiety levels, and those who were vaccinated scored higher on the COVID-19 fear scale than those who were considering vaccination.

According to a recent study (Knipe et al. 2020), individuals at risk for COVID-19 will likely take more preventative measures as their fear of the disease increases (Knipe et al. 2020), as predicted by Rogers' protection motivation theory (Rogers 1975). Similarly, Head et al. have shown a positive association between fear of COVID-19 and vaccination intent (Head et al. 2020).

Intolerance of uncertainty is the perception that uncertain situations are frightening and unacceptable (Carleton et al. 2007). Individuals with a high intolerance for uncertainty may feel anxiety symptoms due to their fear of unknown events (Greco and Roger, 2003; Swee et al. 2019) and may regard such situations as more threatening. During the H1N1 pandemic in 2009, a study found that people with high levels of intolerance of uncertainty had higher anxiety levels (Taha et al. 2014). Uncertainty regarding the duration of this process might cause psychological distress in individuals. It has been reported that intolerance of uncertainty is also associated with threat evaluation related to anxiety (Bredemeier and Berenbaum 2008, Dugas et al. 2005, Chen and Hong 2010). Due to the fact that everyone is at risk of losing themselves and/or their loved ones to the COVID-19 outbreak, feeling threatened is inevitable. Previous research has also demonstrated a positive relationship between COVID-19 fear and intolerance of uncertainty (Satıcı et al. 2020b). Additionally, some researchers suggest that people who are more prone to intolerance of uncertainty would perceive circumstances as more threatening and unpleasant (Freeston et al. 2020). The association between intolerance of uncertainty and emotional reactions has been proven to be consistent (Mertens et al. 2020, Rettie and Daniels 2020, Taha et al. 2014). Therefore, it is crucial to examine intolerance of uncertainty and fear of COVID-19 as connected ideas. In our study, like in other research (Bakioglu et al. 2020, Satıcı et al. 2020b, Gica et al. 2020, Bavolar et al. 2021, Akbari et al. 2021, Zhao et al. 2021), fear and perceived threat of COVID-19 were strongly associated with intolerance of uncertainty and anxiety levels.

Another key finding is that cognitive control/flexibility is negatively associated with both fear of COVID-19 and perception of threat. It is known that cognitive control and flexibility can be exposed through intensive focus, evaluations/re-evaluations, and persuasive coping techniques. Cognitive control involves avoiding extraneous information and concentrating on relevant stimuli. Therefore, people in a tense situation will focus on information linked to the threat. Additionally, when possibly confronted with a stressful situation, stimuli are evaluated for their possible hazard (Halk 2013). Cognitive control is believed to play a role in re-evaluation by altering the cognitive sets in which cognitive flexibility occurs (Ochsner et al. 2012, Zaehring et al. 2018). Given the negative emotional responses that develop in response to stressful events, cognitive control and flexibility are linked to the regulation of emotions. In a crisis situation like as the COVID-19 pandemic, cognitive control and emotional regulation are crucial for effective coping responses (Feder et al. 2019). Several research have examined the association between cognitive control and mental health during the

pandemic thus far. The data indicate that cognitive control deficiencies are predictive of elevated anxiety levels during the COVID-19 process (Brehl et al. 2021, Panayiotou et al. 2021, Weissman et al. 2021). According to a study, psychological flexibility mitigated the effects of COVID-19 (Pakenham et al. 2020). Similarly, our results have shown that as anxiety increases, cognitive control and flexibility decrease, or vice versa. Additionally, a moderate association was found between cognitive control and intolerance of uncertainty. Consequently, cognitive control becomes increasingly crucial in the pandemic's second-level danger context of rising uncertainty (Monninger et al. 2021). In addition, considering cognitive control and flexibility, which assess the ability to cope with difficult situations by controlling unwanted thoughts and feelings, our study reveals that working individuals during the pandemic have significantly greater cognitive control and flexibility than non-working individuals. Given that the majority of people were required to work throughout the pandemic and that they needed to maintain a psychologically stable life in order to overcome the stress they encountered during that time, it can be concluded that our findings are compatible with these notions. Additionally, regression analysis reveals that intolerance of uncertainty, cognitive control/flexibility, and anxiety levels can predict COVID-19 fear and virus threat. The results of a mediation analysis indicate that intolerance of uncertainty and cognitive control/flexibility serve as mediators between anxiety and the perception of COVID-19 threat. The investigation of these cognitive elements that influence people's mental health may have a protective effect on the regulation of present anxiety. Therefore, it may be advantageous to design cognitive-based interventions based on these variables in order to assist people with severe pandemic anxiety. It is crucial to provide individuals with effective cognitive control and flexibility tools and support procedures for managing intolerance of uncertainty in order to combat pandemic threat and anxiety.

Some limitations must be taken into account when evaluating the outcomes of this study. It's conceivable that not all populations were included in the study because it was conducted online to lessen the risk of infection during the COVID-19 pandemic. For instance, those without internet access or with limited internet connection may not have been able to participate in the study, which may have impacted the generalizability of the findings. Self-report measures may have also contributed to response bias. Additionally, the sample size may potentially be a limitation of the study; thus, sample size can be expanded in future studies to analyze these associations, additional variables can be included, and neuropsychological and neuroimaging approaches may also be effective. A detailed neuropsychological assessment of the role of cognitive processes in the pandemic by experts

will contribute to the field. Despite its limitations, this study has offered information on the association between cognitive variables and fear of COVID-19. It is anticipated that people will feel anxious about COVID-19 due to the fact that the pandemic has altered life standards across the globe, requiring people to adapt to a new order involving the use of masks and other restrictions; consequently, it is likely that people will be concerned about the virus. The aforementioned changes may have prompted the urge for individuals to exert control over the course of events. Cognitive flexibility may be viewed as a significant aspect in anxiety management and control. Increasing cognitive flexibility may assist individuals in regulating their beliefs of control, and research in this area may have a beneficial effect on fear and anxiety. Existing improvement initiatives may benefit from interventions concentrating on cognitive control/flexibility and intolerance of uncertainty in this regard. Individuals may benefit from psychological support in terms of reducing fear of COVID-19 and perceived threat of COVID-19 and enhancing mental health.

REFERENCES

- Ahorsu DK, Lin CY, Imani V et al. (2020) The fear of COVID-19 scale: development and initial validation. *Int J Ment Health Addiction* 27:1-9.
- Akbari M, Spada MM, Nikčević AV et al. (2021) The relationship between fear of COVID-19 and health anxiety among families with COVID-19 infected: The mediating role of metacognitions, intolerance of uncertainty, and emotion regulation. *Clin Psychol Psychother* 1-13.
- Arpaci I, Karataş K, Baloglu M (2020) The development and initial tests for the psychometric properties of the COVID-19 Phobia Scale (C19P-S). *Pers Individ Dif* 164:110108.
- Bakioğlu F, Korkmaz O, Ercan H (2020) Fear of COVID-19 and positivity: mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress. *Int J Ment Health Addict* 28:1-14
- Bavolar J, Kacmar P, Hricova M et al. (2021) Intolerance of uncertainty and reactions to the COVID-19 pandemic. *J Gen Psychol* 18: 1-28.
- Beck AT, Epstein N, Brown G et al. (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 56:893-7.
- Birrell J, Meares K, Wilkinson A et al. (2011) Toward a definition of intolerance of uncertainty: A review of factor analytical studies of the Intolerance of Uncertainty Scale. *Clin Psychol Rev* 31:1198-208.
- Bosma H, van Boxtel MP, Ponds RW et al. (2003) Mental work demands protect against cognitive impairment: MAAS prospective cohort study. *Exp Aging Res* 29:33-45.
- Buhr K, Dugas MJ (2002) The intolerance of uncertainty scale: Psychometric properties of the English version. *Behav Res Ther* 40: 931-45.
- Bredemeier K, Berenbaum H (2008) Intolerance of uncertainty and perceived threat. *Behav Res Ther* 46: 28-38.
- Brehl AK, Schene A, Kohn N et al. (2021) Maladaptive emotion regulation strategies in a vulnerable population predict increased anxiety during the COVID-19 pandemic: A pseudo-prospective study. *J Affect Disord* 4: 100113.
- Carleton RN, Sharpe D, Asmundson GJ (2007) Anxiety sensitivity and intolerance of uncertainty: Requisites of the fundamental fears? *Behav Res Ther* 45: 2307-16.
- Cascio W (2003) Changes in workers, work, and organizations. In *Handbook of Psychology: Industrial and Organizational Psychology*, Edited by: Borman C, Ilgen DR and Klimoski RJ 12: 401–22. Hoboken, NJ: Wiley.
- Chen CY, Hong RY (2010) Intolerance of uncertainty moderates the relation between negative life events and anxiety. *Pers Individ Dif* 49: 49-53.
- Dajani DR, Uddin LQ (2015) Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends Neurosci* 38: 571-8.
- Demirtaş AS (2019) Cognitive control and cognitive flexibility in the context of stress: a scale adaptation. *Studies in Psychology* 39: 345-68.
- Deniz ME (2021) Self-compassion, intolerance of uncertainty, fear of COVID-19, and well-being: A serial mediation investigation. *Pers Individ Dif* 177:110824.
- Díaz-Blancat G, García-Prieto J, Maestú F et al. (2018) Fast neural dynamics of proactive cognitive control in a task-switching analogue of the Wisconsin card sorting test. *Brain Topogr* 31: 407-18.
- Dugas MJ, Hedayat M, Karavidas A et al. (2005) Intolerance of uncertainty and information processing: Evidence of biased recall and interpretations. *Cognit Ther Res* 29: 57-70.
- Feder A, Fred-Torres S, Southwick SM et al. (2019) The biology of human resilience: opportunities for enhancing resilience across the life span. *Biol Psychiatry* 86: 443-53.
- Feng LS, Dong ZJ, Yan RY et al. (2020) Psychological distress in the shadow of the COVID-19 pandemic: Preliminary development of an assessment scale. *Psychiatry Res* 291: 113202.
- Folkman S (2013) Stress: appraisal and coping. *Encyclopedia of behavioral medicine*.
- Freeston M, Tiplady A, Mawn L et al. (2020) Towards a model of uncertainty distress in the context of Coronavirus (COVID-19). *Cogn Behav Ther* 13: e31
- Gabrys RL, Tabri N, Anisman H et al. (2018) Cognitive control and flexibility in the context of stress and depressive symptoms: The cognitive control and flexibility questionnaire. *Front Psychol* 9:2219.
- Gica S, Kavakli M, Durduran Y et al. (2020) The effect of COVID-19 pandemic on psychosomatic complaints and investigation of the mediating role of intolerance of uncertainty, biological rhythm changes and perceived COVID-19 threat in this relationship: A web-based community survey. *Psychiatr. Clin* 30: 89-96.
- Gläscher J, Adolphs R, Damasio H et al. (2012) Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci* 109: 14681-6.
- Gotlib IH, Joormann J (2010) Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol* 6: 285-312.
- Gratz KL, Weiss NH, Tull MT (2015) Examining emotion regulation as an outcome, mechanism, or target of psychological treatments. *Curr Opin Psychol* 3:85-90.
- Greco V, Roger D (2003) Uncertainty, stress, and health. *Pers Individ Dif* 34:1057-68.
- Head KJ, Kasting ML, Sturm LA et al. (2020) A national survey assessing SARS-CoV-2 vaccination intentions: Implications for future public health communication efforts. *Sci Commun* 42:698–723.
- Heimberg RG, Turk CL, Mennin DS. (Eds.). (2004) Generalized anxiety disorder: Advances in research and practice. Guilford Press.
- Hofmann W, Schmeichel BJ, Baddeley AD (2012) Executive functions and self-regulation. *Trends Cogn Sci* 16: 174-80.
- Kavaklı M, Ak M, Uğuz F et al. (2020) The mediating role of self-compassion in the relationship between perceived COVID-19 threat and death anxiety. *Klin Psikiyatr Derg* 23: 15-23.
- Knipe D, Evans H, Marchant A et al. (2020) Mapping population mental health concerns related to COVID-19 and the consequences of physical distancing: A Google trends analysis. *Wellcome Open Res* 5:82
- Koopman J, Howe M, Hollenbeck JR et al. (2015) Small sample mediation testing: misplaced confidence in bootstrapped confidence intervals. *J Appl Psychol* 100:194.
- Kubb C, Foran HM. (2020) Measuring COVID-19 related anxiety in parents: Psychometric comparison of four different inventories. *JMIR Ment Health* 7: e24507.

- Ladikli N, Bahadır E, Yumuşak F et al. (2020) Kovid-19 Korkusu Ölçeği'nin Türkçe Güvenirlilik ve Geçerlilik Çalışması. *Int J Soc Sci Res* 3:71-80.
- Mackie MA, Van Dam NT, Fan J (2013) Cognitive control and attentional functions. *BBrain Cogn* 82:301-12.
- Mallett R, Coyle C, Kuang Y et al. (2021) Behind the Masks: A Cross-sectional Study on Intolerance of Uncertainty, Perceived Vulnerability to Disease and Psychological Flexibility in Relation to Anxiety and Wellbeing During the COVID-19 Pandemic. *J Contextual Behav Sci* 22:52-62
- Marko M, Riečaný I (2018) Sympathetic arousal, but not disturbed executive functioning, mediates the impairment of cognitive flexibility under stress. *Cognition* 174: 94-102.
- Mertens G, Gerritsen L, Duijndam S et al. (2020) Fear of the coronavirus (COVID-19): Predictors in an online study conducted in March 2020. *J Anxiety Disord* 74: 102258.
- Montemurro N (2020) The emotional impact of COVID-19: From medical staff to common people. *Brain Behav Immun* 87:23-4
- Monninger M, Pollok TM, Aggensteiner PM et al. (2021) Coping under stress: Prefrontal control predicts stress burden during the COVID-19 crisis. *medRxiv*.
- Moore A, Malinowski P (2009) Meditation, mindfulness and cognitive flexibility. *Conscious Cogn* 18: 176-86.
- Morriss J, Christakou A, Van Reekum CM (2016) Nothing is safe: Intolerance of uncertainty is associated with compromised fear extinction learning. *Biol Psychol* 121:187-93.
- Morton JB, Ezekiel F, Wilk HA (2011) Cognitive control: Easy to identify but hard to define. *Top Cogn Sci* 3: 212-6.
- Mushtaq F, Bland AR, Schaefer A (2011) Uncertainty and cognitive control. *Front Psychol*. 2: 249.
- Ochsner KN, Silvers JA, Buhle JT (2012) Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1251, E1.
- Pakenham KI, Landi G, Boccolini G et al. (2020) The moderating roles of psychological flexibility and inflexibility on the mental health impacts of COVID-19 pandemic and lockdown in Italy. *J Contextual Behav Sci* 17:109-18.
- Panayiotou G, Panteli M, Leonidou C (2021) Coping with the invisible enemy: The role of emotion regulation and awareness in quality of life during the COVID-19 pandemic. *J Contextual Behav Sci* 19:17-27.
- Potter GG, Helms MJ, Plassman BL (2008) Associations of job demands and intelligence with cognitive performance among men in late life. *Neurology* 70 (19 Pt 2):1803-8.
- Preacher KJ, Hayes AF (2004) SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models. *Behav Res. Meth Instrum Comput* 36: 717-31.
- Qiu J, Shen B, Zhao M et al. (2020) A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatry* 33:e100213
- Rettie H, Daniels J (2021) Coping and tolerance of uncertainty: Predictors and mediators of mental health during the COVID-19 pandemic. *Am Psychol* 76: 427.
- Rogers RW (1975) A protection motivation theory of fear appeals and attitude change. *J Psychol* 91:93-114.
- Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R et al. (2020) Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health* 6:16:57.
- Santabárbara J, Lasheras I, Lipnicki DM et al. (2021) Prevalence of anxiety in the COVID-19 pandemic: An updated meta-analysis of community-based studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 109: 110207.
- Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J et al. (2021) Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398:1700-12.
- Sarı S, Dag I (2009) Belirsizliğe Tahammülsüzlük Ölçeği, Endişe ile İlgili Olumlu İnançlar Ölçeği ve Endişenin Sonuçları Ölçeğinin Türkçeye uyarlanması, geçerliliği ve güvenilirliği/Problem Solving Style, Hopelessness, Helplessness and Hopelessness as the predictors of Psychopathology assessed by MMPI-2. *Anadolu Psikiyatri Derg* 10: 261.
- Satici SA, Kayis AR, Satici B et al. (2020) Resilience, hope, and subjective happiness among the Turkish population: Fear of COVID-19 as a mediator. *Int J Ment Health Addict* 3:1-16.
- Satici B, Saricali M, Satici SA, Griffiths MD (2020) Intolerance of uncertainty and mental wellbeing: serial mediation by rumination and fear of COVID-19. *Int J Ment Health Addict* 15: 1-12.
- Satici B, Gocet-Tekin E, Deniz ME et al. (2020) Adaptation of the Fear of COVID-19 Scale: Its association with psychological distress and life satisfaction in Turkey. *Int J Ment Health Addict* 8:1-9.
- Smith BM, Twohy AJ, Smith GS (2020) Psychological inflexibility and intolerance of uncertainty moderate the relationship between social isolation and mental health outcomes during COVID-19. *J Contextual Behav Sci* 18: 162-74.
- Stein DJ, Scott KM, de Jonge P et al. (2017) Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues Clin Neurosci* 19:127-36.
- Stemme A, Deco G, Busch A (2007) The neuronal dynamics underlying cognitive flexibility in set shifting tasks. *J Comput Neurosci* 23: 313.
- Swee MB, Olino TM, Heimberg RG (2019) Worry and anxiety account for unique variance in the relationship between intolerance of uncertainty and depression. *Cogn Behav Ther* 48: 253-64.
- Taha S, Matheson K, Cronin T et al. (2014) Intolerance of uncertainty, appraisals, coping, and anxiety: The case of the 2009 H1N1 pandemic. *Br J Health Psychol* 19:592-605.
- Tambling RR, Russell BS, Fendrich M et al. (2022) Predictors of Mental Health Help-Seeking During COVID-19: Social Support, Emotion Regulation, and Mental Health Symptoms. *J Behav Health Serv Res* 14: 1-12.
- Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H (1998) Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother* 12: 163.
- Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y et al. (2020) Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ* 17: 1729.
- World Health Organization. (2021) Coronavirus disease (COVID-19) situation dashboard. Retrieved from <https://covid19.who.int>
- Weissman DG, Rodman AM, Rosen ML et al. (2021) Contributions of emotion regulation and brain structure and function to adolescent internalizing problems and stress vulnerability during the COVID-19 pandemic: A longitudinal study. *Biological Psychiatry Global Open Science*.
- Zaehring J, Falquez R, Schubert AL et al. (2018) Neural correlates of reappraisal considering working memory capacity and cognitive flexibility. *Brain Imaging Behav* 12: 1529-43.
- Zhao J, Ye B, Ma T (2021) Positive Information of COVID-19 and Anxiety: A Moderated Mediation Model of Risk Perception and Intolerance of Uncertainty. *Front Psychiatry* 12:1281
- Zhou F, Yu T, Du R et al. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395: 1054-62.

COVID-19 Tehdit Algısı Ölçeğinin Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması

Turkish Validity and Reliability Study of Questionnaire on Perception of Threat from COVID-19

Özge AKGÜL¹, Melike TETİK², Cansu AYKAÇ²

¹İzmir Demokrasi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Deneysel Psikoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atıf: Akgül Ö, Tetik M, Aykaç C. Turkish Validity and Reliability Study of Questionnaire on Perception of Threat from COVID-19. Forbes J Med 2022;3(2):181-188

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tehdit algısını belirlemek için geliştirilen COVID-19 tehdit algısı ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

Yöntem: Bu çalışma 224 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Verilerin toplanmasında sosyodemografik form, COVID-19 tehdit algısı ölçeği, algılanan COVID tehdidi formu, COVID-19 korkusu ölçeği, Beck anksiyete ölçekleri kullanılmıştır. Güvenirlik analizi için Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı, madde-toplam puan korelasyon katsayıları ve test tekrar test için Pearson korelasyon değeri hesaplanırken, ölçeğin yapı geçerliliğini tahmin etmek için açımlayıcı faktör analizi yapılmıştır.

Bulgular: Ölçeğin iç tutarlılık güvenirliliği dikkate alındığında, Cronbach alfa güvenirlilik katsayısı $\alpha=0,775$ olarak bulunmuştur. Ölçek maddelerinin madde ve toplam puan korelasyon katsayıları 0,53 ile 0,86 arasında bulunmuştur. Açımlayıcı faktör analizi toplam varyansın %69,6'sını açıklamış ve ölçeğin tek faktörlü yapısını desteklemiştir. COVID-19 tehdit algısı ölçeğinin algılanan COVID tehdidi formu ve COVID-19 korkusu ölçeği ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: CTAÖ-TR ölçeği Türkçe dilinde COVID-19 tehdit algısını değerlendirmek adına geçerli ve güvenilirlerdir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, tehdit algısı, ölçek uyarlama, geçerlik, güvenirlilik

Geliş/Received: 08.04.2022

Kabul/Accepted: 09.05.2022

Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:

Dr. Özge AKGÜL,

İzmir Demokrasi Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi, Psikoloji
Bölümü, Deneysel Psikoloji
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 554 391 82 11

✉ ozge.akgul@idu.edu.tr

ORCID: 0000-0001-8321-5485

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the Turkish validity and reliability of the questionnaire on perception of threat from Coronavirus disease-2019 (COVID-19) which was developed to determine the COVID-19 threat perception.

Methods: This study was carried out with 224 participants. Socio-demographic form, questionnaire on perception of threat from COVID-19, perceived COVID-19 threat form, fear of COVID-19 scale, and Beck anxiety scales were used to collect data. For the reliability analysis, Cronbach alpha internal consistency coefficient, item-total score correlation coefficients, and Pearson correlation test were calculated, whereas explanatory factor analysis was performed to estimate the construct validity of the scale.

Results: Considering the internal consistency reliability of the scale, Cronbach's alpha reliability coefficient was found to be $\alpha=0.775$. The item and total score correlation coefficients of the scale items were found between 0.53 and 0.86. Exploratory factor analysis explained 69.6% of the total variance and supported the uni-factor structure of the scale. Factor loadings of these factors were estimated between 0.55-0.85. The correlations of questionnaire on perception of threat from COVID-19 with perceived COVID-19 threat form, fear of COVID-19 scale, and Beck anxiety scales were statistically significant.

Conclusion: The questionnaire on perception of threat from COVID-19 is valid and reliable in Turkish for assessing the threat perception of COVID-19.

Keywords: COVID-19, threat perception, scale adaptation, validity, reliability



GİRİŞ

Mevcut Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgını, şiddetli akut solunum yolu sendromu olarak bilinen koronavirüs 2 yeni bir koronavirüs olarak ilk kez Çin'in Wuhan kentinde 2019 Aralık ayında görülmüştür ve Dünya Sağlık Örgütü salgını, küresel bir sağlık sorunu olarak ilan etmiştir.^{1,2} Bu konuda birçok klinik çalışma yapılmakla birlikte, salgının psikolojik etkilerine dair yapılan çalışmalar zamanla artmaktadır. COVID-19 salgını ile ilgili yakın zamanda yapılan çalışmalar ve daha önceki salgın dönemlerinde yapılan çalışmalar, büyük çaplı salgınların geniş bir psikososyal etki yelpazesine sahip olduğunu vurgulamaktadır.³ COVID-19 salgını ortaya çıktıktan sonra bireylerin ve yakınlarının sağlığı tehdit altında kalmıştır. Önceki pandemilerde yapılan araştırmalarda özellikle sağlık çalışanlarının hasta olma, hastalığı yakınlarına taşıma korkusu ile birlikte ağır iş yükü ile karşı karşıya kaldıkları bildirilmiştir.^{4,5} Ek olarak, bu salgın hem küresel hem de bireysel anlamda ciddi ekonomik belirsizlikler de yaratmıştır. Ayrıca sürecin daha ne kadar süreceğine dair belirsizliklerin artması ve yeni mutasyonlar ile karşı karşıya kalma durumlarının ortaya çıkmasıyla birlikte bireylerde bazı psikolojik sıkıntılar yaşanabilmektedir.

Hastalığa dair anlayış hem daha önce yaşanan deneyimlerle hem de sosyal ve kültürel bağlam yoluyla kişinin hastalık belirtilerini yorumlama şeklini etkilemektedir.⁶⁻⁸ Hatta yapılan bir araştırmada gösterilmiştir ki bir hastalığın temsili, tanının konulması ile birlikte önleme davranışını, belirtilere karşı verilen tepkileri, tedaviye uyumu ve gelecekteki sağlık beklentilerini etkilemektedir.⁹ Bu sebeple de bir kişinin hastalık algısı; yaşadığı deneyimin yorumlamasına, bu yorumu aktif davranışa dönüştürmesine, sosyal tepkilere yanıt vermesine ve bu deneyime kişisel anlam atfetmesine dayanmaktadır. Toplumların küresel bir salgın ile karşı karşıya kalmasıyla birlikte, insanların hastalık algılarının çalışılması büyük önem kazanmıştır.

Yine bazı araştırmacılar algılanan hastalık tehdidinin kişideki stres düzeyinin artırarak depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi ciddi psikolojik bozukluklara neden olabileceğini bildirmişlerdir.^{1,3,10} COVID-19, bireyler arasında korkuyu tetiklediğinden bu global sağlık krizinin insanlar üzerindeki psikolojik etkisinin incelenmesi çok önemli bir hal almıştır.¹¹ Dahası, kişinin kendisinin enfekte olmasa dahi COVID-19 ile enfekte olmuş kişilerle temastan korktuğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur.¹² Yüksek COVID-19 korkusuna sahip olma, gerçekçi olmayan ve belirsiz düşüncelere neden olabilir.¹³ Satıcı ve ark.¹⁴ 2020 yılında yaptıkları araştırmalarında COVID-19 kaynaklı korkunun Türk halkında psikolojik distres ve yaşam memnuniyetiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bakioğlu ve ark.¹⁵ ise

COVID-19 korkusunun depresyon, anksiyete ve stresle bağlantılı olduğunu bulmuşlardır.

Tüm bunlar göz önüne alındığında COVID-19 koronavirüsünün neden olduğu psikolojik durumların incelenmesi ve hastalığın algılanmasının ya da temsil edilme şeklinin önemi sebebiyle Pérez-Fuentes ve ark.¹⁶ tarafından 2020 yılında COVID-19 tehdit algısı ölçeği (CTAÖ-TR) geliştirilmiştir. Bilinmektedir ki hastalık algılama modeli, kişinin hastalığa dair sahip olduğu deneyime, yapılar ve temsillere, hastalığın tedavisine, süresine ve nedenlerine odaklanmaktadır.^{17,18} Tüm dünyanın karşı karşıya kaldığı bu salgının etkisinin sağlığa dair hastalık algısının araştırılması ve karşı karşıya kalınan tehdit algısı ile baş etmede psikolojik müdahalelerin geliştirilebilmesi için bu konu gittikçe önem kazanmıştır. Bu çalışmada COVID-19 kaynaklı, algılanan tehdide dair geliştirilen CTAÖ-TR'nin (Cuestionario de Percepción de Amenaza de la COVID-19) Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasının yapıp Türk popülasyonunda iç tutarlılığının ve test-tekrar test güvenilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Örneklem

İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırma ve Yayın Etik Kurulu, 02.07.2021 tarih ve 2021/07-03 sayılı kararı ile araştırma öncesinde çalışmanın izni alınmış ve veri toplama sürecinde Helsinki Deklarasyonu kurallarına uyulmuştur. Veriler, Temmuz 2021-Kasım 2021 tarihleri arasında COVID-19 salgını sırasında yüz yüze görüşmelerin olası tehlikeleri nedeniyle Google Forms çevrimiçi anket platformu aracılığıyla toplanmıştır. Tüm katılımcılar, çalışmanın başlamasından önce bilgilendirilmiş onam vermişlerdir. Araştırmaya dahil edilme kriterleri arasında 18-55 yaşları arasında olmak, en az ilkökul mezunu olmak ve araştırma talimatlarını yerine getirebilecek olmak yer alırken katılımcının bilişsel kapasitesini etkileyebilecek herhangi bir psikiyatrik veya nörolojik bozukluğuna sahip olduğunu belirtmesi çalışmadan dışlama kriteri olarak belirlenmiştir.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Bilgi Formu

Bu form katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim ve çalışma gibi sosyodemografik özelliklerinin yanı sıra COVID-19 sürecindeki yaşam tarzlarına ilişkin verilerin toplanması amacıyla araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur.

COVID-19 Tehdit Algısı Ölçeği (CTAÖ-TR)

Pérez-Fuentes ve ark.¹⁶ tarafından 2020 yılında geliştirilen ölçek (Cuestionario de Percepción de Amenaza de la

COVID-19), COVID-19 tehdit algısını değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Özbildirim ölçeği olup 5 maddeden oluşmaktadır. Katılımcıların COVID-19 tehdit algılarını 10'lu Likert ölçeğinde değerlendirmeleri beklenmektedir. Ölçekten alınan yüksek puan, hastalıktan yüksek derece tehdit algılandığına işaret etmektedir. Böylece ölçek, hastalığın temsili üzerine genel bir puan sağlamaktadır. Tek faktörden oluşan ölçeğin Cronbach's alfa iç tutarlılık katsayısı 0,66 olarak bildirilmiş ve varyansın %43,7'sini açıkladığı bulunmuştur.

COVID-19 Korkusu Ölçeği

Bireylerin COVID-19 korkusunu değerlendiren ölçek (CKÖ) Ahorsu ve ark.¹³ tarafından 2020 yılında geliştirilmiştir ve Bakioğlu ve ark.¹⁵ tarafından Türkiye bağlamına uyarlanmıştır. Tek faktörlü bir özbildirim ölçeği olup yedi madde içermektedir ve beşli Likert tipi derecelendirme sistemine sahiptir (1: Kesinlikle katılmıyorum ve 5: Kesinlikle katılıyorum arasında değişmektedir). Ölçekte katılımcının aldığı puanın artması kişinin COVID-19 kaynaklı korku düzeyinin de arttığını göstermektedir. Orijinal ölçeğin Cronbach's alfa iç tutarlılık katsayısı 0,82 olarak bulunurken test tekrar test güvenirliği 0,72 olarak bildirilmiştir.¹³ Türkçe versiyonunda ise Cronbach's alfa iç tutarlılık katsayısı 0,88 olarak bulunurken tek faktörlü bu ölçeğin, toplam varyansın %58,86'sını açıkladığı rapor edilmiştir.¹⁵

Algılanan COVID Tehdidi Formu

Bireylerdeki COVID-19'a karşı algılanan tehdidi (ACTF) değerlendiren yedi maddeden oluşan bu ölçek Kavaklı ve ark.¹⁹ tarafından 2020 yılında geliştirilmiştir. Tek faktörlü olan bu ölçek beşli Likert tipi derecelendirme sisteminden oluşmaktadır (1: Kesinlikle katılmıyorum ve 5: Kesinlikle katılıyorum). Alınan yüksek skorlar, kişinin COVID-19'a karşı algıladığı tehdidin yüksek olduğunu göstermektedir. Formun tek faktörlü yapısının total varyansın %43,57'sini açıkladığı ve faktör yüklerinin 0,34 ile 0,80 arasında değişim gösterdiği bildirilmiştir.

Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck ve ark.²⁰ tarafından 1988'de geliştirilmiştir. Ölçek, bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin ne kadar sıklıkla ve hangi şiddette deneyimlendiğini belirlemeyi amaçlamaktadır. Yirmi bir maddeden oluşan bir ölçek olup Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması 1998 yılında Ulusoy ve ark.²¹ tarafından yapılmıştır. Dörtlü Likert ölçeği olup 0 (hiç) - 3 (ciddi düzeyde) aralığında derecelendirilmek üzere bireylerdeki anksiyete belirtilerini taramaktadır. Ölçekten alınan yüksek puanlar kişinin anksiyete düzeylerinin yüksek olduğuna işaret etmektedir. Ölçeğin Cronbach alfa iç tutarlılık puanı ise 0,93 olarak bildirilmiştir.

Çeviri İşlemi

Çalışmaya başlamadan önce ölçek geliştiricisi ile ekip tarafından e-posta yoluyla iletişime geçilmiş ve çeviri için izin alınmıştır. Tercüme süreci, İspanyolcada ileri derece iyi olan iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak gerçekleştirilmiştir. Bu prosedürden sonra, araştırmacılar her bir maddeyi en iyi temsil ettiği düşünülen ifadeler üzerinde anlaşılmıştır. Her madde aynı ekip tarafından orijinal formu ile karşılaştırılmıştır. Geri çeviri, İspanyolcası ileri düzeyde olan üçüncü bir araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Geri çevrilmiş ölçek maddeleri, ölçeğin geliştiricisine gönderilmiş ve çevirinin doğruluğu ve anlaşılabilirliği için geri bildirim alınmıştır. Ölçeğin geliştiricisinden alınan onaydan ve tüm bu aşamalardan sonra beş maddelik Türkçe form elde edilmiştir. Tüm katılımcılara, Sosyodemografik form, CTAÖ-TR, CKÖ, ACTF ve BAÖ uygulanmıştır. Açıklayıcı faktör analizinde madde başına en az 5-10 katılımcı gerektiği bilindiğinden çalışmaya toplam 224 katılımcı dahil edilmiştir.²² Ölçek, test tekrar test değerlendirmesi için 32 kişide iki hafta sonra tekrar uygulanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences Statistics 20.0 ile yapılmıştır. Güvenirlik analizi için Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı, madde-toplam puan korelasyon katsayıları hesaplanmış ve katılımcılara iki hafta arayla test tekrar test yapılmıştır. Ölçeğin yapı geçerliliği test etmek için açıklayıcı faktör analizi uygulanmıştır. Faktör yükü 0,4'ün üzerinde olan maddeler istatistiksel açıdan değerlendirmeye alınmıştır. CTAÖ-TR'nin yakınsak geçerliliği Pearson korelasyonu yapılarak değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Sosyodemografik Analiz

Katılımcıların 85'i (%37,9) erkek, 134'ü (%59,8) kadın iken 5 kişi de (%2,2) cinsiyetini belirtmemiş olup toplam 224 kişidir. Yaş ortalaması $37,07 \pm 11,81$ yıl iken toplam eğitim yılları $16,63 \pm 4,33$ yıl olarak saptanmıştır. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Güvenirlik Analizi

Ölçeğin iç tutarlılık katsayısını hesaplamak için Cronbach alfa kullanılmış ve 0,77 olarak bulunmuştur. Literatür, Cronbach alfa düzeylerini şu şekilde göstermektedir; mükemmel (0,93-0,94), güçlü (0,91-0,93), güvenilir (0,84-0,90), sağlam (0,81), oldukça yüksek (0,76-0,95), yüksek (0,73-0,95), iyi (0,71-0,91), nispeten yüksek (0,70-0,77). Elde ettiğimiz sonuç, Cronbach alfa 0,77'nin ölçeğin yüksek güvenirliğini yansıttığını göstermiştir.²³ Düzeltilmiş madde-toplam

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri		
Değişkenler		Ortalama±SS
Yaş		37,07±11,81
Toplam eğitim yılı		16,63±4,33
Cinsiyet		N (%)
Kadın		134 (%59,8)
Erkek		85 (%37,9)
Belirtmek istemiyor		5 (%2,3)
Medeni durum		
Evli		119 (%53,1)
Bekar		105 (%46,9)
Eğitim durumu		
Doktora		22 (%9,8)
Yüksek lisans		55 (%24,6)
Üniversite		127 (%56,7)
Lise		16 (%7,1)
İlköğretim		4 (%1,8)
	Evet N (%)	Hayır N (%)
Sigara kullanımı	76 (%33,9)	148 (%66,1)
Alkol kullanımı	131 (%58,5)	93 (%41,5)
Çalışma durumu	153 (%68,3)	71 (%31,7)
Evinde 65 yaş üstü veya kronik hastalığı olan birisiyle yaşama	61 (%27,2)	163 (%72,8)
Koronavirüs tanısı alma	61 (%9,4)	163 (%90,6)
Koronavirüs tanısı nedeniyle bir yakınına kaybetme	38 (%16,96)	186 (%83,04)
Düzenli tedavi almayı gerektirecek kronik tıbbi bir rahatsızlık durumu	34 (%15,2)	190 (%84,8)
SS: Standart sapma		

puan korelasyonları ve madde silindiğinde Cronbach alfa değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Bu çalışmada Cronbach alfa değeri artmadığı için orijinal ölçekteki hiçbir madde silinmemiştir. Ölçekte yer alan tüm itemlerin madde toplam korelasyonu 0,30’dan büyük bulunmuştur. Daha sonra test-tekrar test yöntemi uygulanmıştır. Pearson korelasyon katsayısı 0,696 olarak bulunmuştur ($p<0,001$), bu da ölçeğin güvenilirliğinin iyi düzeyde olduğu anlamına gelmektedir.²²

Geçerlilik Analizi

Ölçeğin faktör analizi için uygunluğunu değerlendirilmesi adına verilere öncelikle Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) ve Bartlett küresellik testi uygulanmıştır. Büyüktürk’ün²⁴ bildirdiği üzere, verilerin faktör analizine uygunluğunun kararı için KMO değerinin 0,60’tan yüksek olması ve Bartlett testinin ki-kare değerinin istatistiksel olarak anlamlı çıkması gerekmektedir. KMO katsayısı hesaplanmış ve örneklemin faktör analizine uygun olduğu görülmüştür. KMO örneklem uyum katsayısı iyi bir aralık olarak kabul edilen 0,784 olarak hesaplanmıştır. Bartlett küresellik testine göre değişkenler arasındaki korelasyon yeterli bulunmuştur ($\chi^2=323,770$, $df=10$, $p<0,001$). Elde edilen

bulgular doğrultusunda verilerin faktör analizi için uygun olduğu görülmüştür. Verilere herhangi bir döndürme işleminin uygulanması gereksizdir yapılan analiz sonucuna göre, ölçeğin toplam varyansın %53,13’ünü açıklayan tek faktörlü bir yapıda olduğu saptanmıştır. Literatürde 200 katılımcı için faktör yüklerinin 0,364’ten büyük olması önerilmektedir.²⁵ Bu sonuçlar doğrultusunda ölçek maddelerinin hiçbirisi dışarda bırakılmamıştır. Tek faktörlü olan orijinal ölçek de toplam varyansın %68,92’sini açıklamıştır. Ölçek maddelerine ilişkin faktör yükleri ise 0,53 ile 0,86 arasında saptanmıştır. İlgili faktör yükleri Tablo 2’de açıklanmıştır.

Yamaç grafiği, faktör sayısını belirlemede kullanılan bir diğer güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Birinci faktörde bükülme noktasının (eğimin yassılaştığı) meydana gelmesinden dolayı tek faktör elde edilmiştir (Şekil 1).²⁵ Faktör analizinin detayları Tablo 3’te gösterilmiştir.

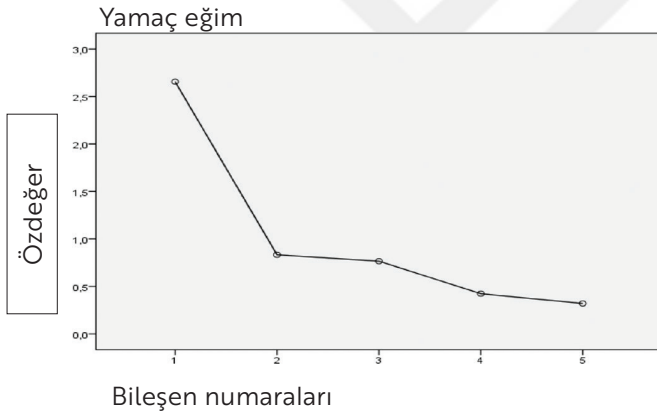
Ayrıca CTAÖ-TR’nin yakınsak geçerliliği, CTAÖ-TR’nin ilgili ölçekler olan CKÖ ve ACTF ile ne kadar benzer olduğunu değerlendirmek için yapılmıştır. Bu ölçekler, COVID-19 kaynaklı korku düzeylerini ve kişinin ne kadar tehdit altında hissettiğini değerlendiren ölçekler olduğundan dolayı yakınsak geçerliliği belirlemek için kullanılmıştır. CTAÖ-TR;

CKÖ ve ACTF ile orta derecede korelasyon göstermiştir; sırasıyla ($r=0,632$, $p<0,01$; $r=0,663$, $p<0,01$). BAÖ ile de arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,416$, $p<0,01$) (Tablo 4).

Tablo 2. CTAÖ-TR madde toplam korelasyonları ve Cronbach alfa katsayıları

Maddeler	Düzeltilmiş madde-toplam korelasyonu	Madde silindiğinde Cronbach- α değeri
Madde 1	0,600	0,716
Madde 2	0,400	0,777
Madde 3	0,362	0,790
Madde 4	0,722	0,668
Madde 5	0,671	0,687

CTAÖ-TR: Algılanan COVID-19 tehdidi formu, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019



Şekil 1. Yamaç grafiği

TARTIŞMA

Bu çalışma, COVID-19'un psikolojik etkilerinin araştırıldığı bir ölçeğin Türkçeye kazandırılması amacıyla Pérez-Fuentes ve ark.¹⁶ tarafından geliştirilen CTAÖ-TR'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirliğini ve faktör yapısını belirlemek üzere gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucu elde edilen bulgular, bu ölçeğin, kişilerin COVID-19 tehdit algısını değerlendirmede Türkçe geçerlik ve güvenilirliğe sahip olduğunu göstermiştir.

İlk aşamada çalışmada, CTAÖ'nün Türkçeye çevirisi yapılmış ve sonrasında ölçeğin psikometrik özellikleri; açımlayıcı faktör analizi, iç tutarlılık katsayısının hesaplanması, iki hafta arayla test-tekrar test ve ölçüt bağıntılı geçerlik yöntemleriyle incelenmiştir. Örneklem büyüklüğü seçilirken ölçek geçerlik ve güvenilirlik çalışmalarına dair literatür, madde sayısının en az beş katı kadar katılımcının çalışmaya alınması gerektiğini raporlamaktadır ki mevcut çalışmada da 5 maddelik ölçek için toplam 224 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.²⁶

Tablo 3. Açımlayıcı faktör analizi sonuçları

Ölçek maddeleri	F1
Koronavirüs enfeksiyonu hayatınızı ne kadar etkiliyor?	0,781
Koronavirüs enfeksiyonunun ne kadar süreceğini düşünüyorsunuz?	0,575
Koronavirüs enfeksiyonuna bağlı semptomları (hastalık belirtilerini) ne ölçüde hissediyorsunuz?	0,529
Koronavirüs enfeksiyonu ile ilgili olarak ne kadar endişelisiniz?	0,862
Koronavirüs enfeksiyonu sizi duygusal olarak ne kadar etkiliyor? (örneğin; öfkelenmiş, korkmuş, sinirlenmiş ya da depresif hissettiriyor mu?)	0,833
Açıklanan varyans (%)	53,128
Özdeğer	2,66

Tablo 4. CTAÖ-TR ile CKÖ, ACTF ve BAÖ arasındaki korelasyon

Ölçekler	CTAÖ-TR
CKÖ	$r=0,632^*$
ACTF	$r=0,663^*$
BAÖ	$r=0,416^*$

ACTF: Algılanan COVID-19 tehdidi formu, BAÖ: Beck anksiyete ölçeği; CKÖ: COVID-19 korkusu ölçeği, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, *Tüm korelasyonlar $p<0,01$ düzeyinde anlamlıdır

CTAÖ'nün faktör yapısını belirleyebilmek amacıyla verilere açımlayıcı faktör analizi uygulanmıştır. Açımlayıcı faktör analizine göre, ölçeğin toplam varyansın %53,13'ünü açıklayan tek faktörlü bir yapıda olduğu bulunmuştur ki ölçek maddelerinin yüklendiği tek faktörün açıkladığı bu varyans oranının istatistiksel açıdan uygun ve kabul edilebilir bir düzeyde olduğu daha önceki çalışmalar tarafından bildirilmiştir.²⁷ Elde edilen bulgular, ölçeğin tek faktörlü yapısının Türk popülasyonundan oluşan araştırma örnekleminde de sağlandığını göstermiştir. Ölçeğin güvenilirliği ise, iç tutarlılık katsayısının hesaplanması yoluyla araştırılmıştır. Ölçek güvenilirliğini anlayabilmek için hesaplanan Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı $0,00 \leq \alpha \leq 0,40$ aralığında ise ölçeğin güvenilir olmadığını, $0,40 \leq \alpha \leq 0,60$ arasında ise ölçeğin düşük güvenilirlikte olduğunu, $0,60 \leq \alpha \leq 0,80$ arasında olduğunda ise ölçeğin oldukça güvenilir olduğunu, $0,80 \leq \alpha \leq 1,00$ ise ölçeğin yüksek güvenilirlikte olduğunu belirtmektedir. Çalışmamızda, güvenilirlik analizlerinin sonuçları, ölçeğin 0,77'lik bir Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısına sahip olduğunu ve ölçekteki tüm maddelerin birbirleri ile korelasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymuştur. Ölçek içerisinde yer alan maddelerin testle tutarlı olup olmadığını incelemek adına madde analizi de uygulanmış

olup her bir maddenin korelasyon değerinin en az 0,20 olduğu görülmüştür.²⁸

Buna ek olarak, ölçeğin güvenilirliğini test etmek adına katılımcılara iki hafta arayla uygulanan test-tekrar test güvenilirliğine dair hesaplamalardan elde edilen güvenilirlik katsayı değerlerinin de oldukça yüksek olduğu bulunmuştur. Ölçeğin aradan belli bir zaman geçtikten sonra da aynı kişilerde yine benzer sonuçlar göstermesi ölçeğin güvenilir olduğunu göstermektedir.²⁹ Ölçek, test tekrar test değerlendirmesi için 32 kişide iki hafta sonra tekrar uygulanmıştır ve korelasyon değeri 0,696 olarak saptanmıştır.

Geçerlik değerlendirmesi ise bir ölçeğin ölçmeyi hedeflediği şeyi ne kadar ölçtüğünü ifade etmektedir.³⁰ Bu sebeple de daha önce geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmış benzer bir başka ölçüm aracı ile mevcut ölçeğin karşılaştırması yapılmaktadır.³¹ Çalışmamızda, CTAÖ-TR'nin yakınsak geçerliliği, CTAÖ-TR ile ilgili ölçekler olan CKÖ ve ACTF ile ne kadar benzer olduğunu belirlemek için yapılmıştır. Bu ölçekler, COVID-19 kaynaklı korku düzeylerini ve kişinin ne kadar tehdit altında hissettiğini değerlendirmektedir. CTAÖ-TR; CKÖ, ACTF ve BAÖ ile anlamlı olarak pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon göstermiştir. Mevcut ölçeğin, benzer ölçeklerden biri olan ACTF total varyans değerinden yüksek değere sahip olması ve faktör yüklerinin de daha yüksek olması nedeniyle araştırmacılar tarafından tercih edileceği düşünülmektedir.

Geçerlik ve güvenilirlik analizi sonuçları, CTAÖ-TR Türkçe formunun geçerli ve güvenilir olup tek faktörden oluşan bir ölçme aracı olarak alanda kullanılabileceğini göstermiştir. Ölçeğin Türkçe formu Ek 1'de yer almaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın aynı zamanda bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Öncelikle, verilerin yalnızca sağlıklı bir popülasyonda toplanmış olması, bulguların klinik popülasyona genellenmesini engelleyebilir. Ayrıca, öz bildirim ölçeği olması bakımından bazı yanıt yanlılıkları oluşmuş olabilir. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen, COVID-19'un bireyler üzerindeki psikolojik etkilerinin değerlendirilmesi bakımından önemli olduğu düşünülen bir ölçek Türkçeye kazandırılmıştır.

SONUÇ

Günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelen COVID-19 pandemisi, şüphesiz ki bireylerin hem fizyolojik hem de psikolojik sağlığını derinden etkilemektedir. Bu sebeple de CTAÖ-TR'nin Türkçeye kazandırılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir. CTAÖ'nün Türkçe formunun COVID-19 kaynaklı tehdit algısını değerlendirmede geçerli ve güvenilir

bir ölçek olduğu söylenebilir. Ölçeğin uygulanmasının fazla zaman gerektirmemesi, pratik ve kolay olması bakımından ölçeğin kullanımı araştırmacılar tarafından avantajlı olabilir. Alanda çalışan sağlık çalışanları COVID-19 tehdit algısı ile bazı psikolojik bozukluklar arasındaki ilişkileri de araştırmaya gerek duymaktadırlar. Bu ölçeğin kullanımı ile birlikte kaygı düzeyi açısından risk altında olan bireyler belirlenebilir ve salgının olası psikolojik etkilerini daha iyi anlayabilme, psikolojik müdahaleler ya da önleme programları geliştirmede fayda sağlayabilir.

Teşekkür

Yazarlar, verilerin analiz edilmesindeki katkılarından dolayı Arş. Gör. Betül Önder Uzman'a teşekkür etmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: İzmir Demokrasi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 02.07.2021 tarih ve 2021/07-03 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Hasta Onayı: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.A., Dizayn: M.T., Veri Toplama veya İşleme: Ö.A., M.T., C.A., Analiz veya Yorumlama: Ö.A., Literatür Arama: Ö.A., M.T., Yazan: Ö.A., M.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open. 2020;3:e203976.
2. Wang FS, Zhang C. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? Lancet. 2020;395:391-3.
3. Ho CS, Chee CY, Ho RC. Mental Health Strategies to Combat the Psychological Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Beyond Paranoia and Panic. Ann Acad Med Singap. 2020;49:155-60.
4. Hernández BC, Rugarcía YT. Attitudes toward the risk prevention in health professionals in cases of epidemiological alert. Med Segur Trab. 2015;61:254-72.
5. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020;55:105924.
6. Lloyd KR, Jacob KS, Patel V, St Louis L, Bhugra D, Mann AH. The development of the Short Explanatory Model Interview (SEMI) and its use among primary-care attenders with common mental disorders. Psychol Med. 1998;28:1231-7.

7. Rüdell K, Bhui K, Priebe S. Concept, development and application of a new mixed method assessment of cultural variations in illness perceptions: Barts Explanatory Model Inventory. *J Health Psychol.* 2009;14:336-47.
8. Taylor S. *Psicología de la Salud*; 2007; 6th ed. McGraw-Hill: New York, NY, USA: 2007.
9. Quiceno JM, Vinaccia S. Percepción de enfermedad: Una aproximación a partir del Illness Perception Questionnaire Illness perception: an approximation from the Illness Perception Questionnaire. *Psicología desde el Caribe.* 2010;25:56-83.
10. Broadbent E, Wilkes C, Koschwanez H, Weinman J, Norton S, Petrie KJ. A systematic review and meta-analysis of the Brief Illness Perception Questionnaire. *Psychol Health.* 2015;30:1361-85.
11. Xiang YT, Yang Y, Li W, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry.* 2020;7:228-9.
12. Lin CY. Social reaction toward the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Social Health Behavior.* 2020;3:1-2.
13. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The Fear of COVID-19 Scale: Development and Initial Validation. *Int J Ment Health Addict.* 2022;20:1537-45.
14. Satıcı B, Saricali M, Satıcı SA, Griffiths MD. Intolerance of Uncertainty and Mental Wellbeing: Serial Mediation by Rumination and Fear of COVID-19. *Int J Ment Health Addict.* 2020;1-12.
15. Bakioğlu F, Korkmaz O, Ercan H. Fear of COVID-19 and Positivity: Mediating Role of Intolerance of Uncertainty, Depression, Anxiety, and Stress. *Int J Ment Health Addict.* 2021;19:2369-82.
16. Pérez-Fuentes MDC, Molero Jurado MDM, Oropesa Ruiz NF, et al. Questionnaire on Perception of Threat from COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9:1196.
17. Beléndez M, Bermejo Alegría RM, García Ayala MD. Factor structure of the Spanish version of the Revised Illness Perception Questionnaire in a sample of subjects with hypertension. *Psicothema.* 2005;17:318-24.
18. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie K, Horne R, Cameron L, Buick D. The Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R). *Psychology & Health.* 2002;17:1-16.
19. Kavaklı M, Ak M, Uğuz F, Türkmen OO. The mediating role of self-compassion in the relationship between perceived COVID-19 threat and death anxiety. *Turkish J Clinical Psychiatry.* 2020;23:15-23.
20. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56:893-7.
21. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother.* 1998;12:163-72.
22. Şencan H. Sosyal ve davranışsal ölçümlerde güvenilirlik ve geçerlilik. Ankara: Seçkin Matbaası; 2005.
23. Taber KS. The use of Cronbach's alpha when developing and reporting research instruments in science education. *Res Sci Educ.* 2018;48:1273-96.
24. Büyüköztürk Ş. Sosyal Bilimler için Veri Analizi El Kitabı. Ankara: Pegem Yayıncılık. İlköğretim Online. 2007;7:6-8.
25. Field AP. *Discovering Statistics Using SPSS And Sex and Drugs and Rock "n" Roll*; 3rd ed. London: Sage. 2009.
26. Csikszentmihalyi M, Larson R. Validity and reliability of the experience-sampling method. In: *Flow and The Foundations of Positive Psychology.* Netherlands, Springer; 2014. p. 35-54.
27. Büyüköztürk Ş, Çakmak EK, Akgün ÖE, Karadeniz Ş, Demirel F. *Bilimsel Araştırma Yöntemleri.* Ankara. Pegem Akademi Yayıncılık. 2008.
28. Ebrinç S. Psychiatric rating scales and their use in clinical studies. *Bull Clin Psychopharmacol.* 2000;10:109-16.
29. Köroğlu E. *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler.* 4. Baskı. Ankara. HYB Yayınları. 2009. p. 21-33.
30. O'Leary-Kelly SW, Vokurka RJ. The empirical assessment of construct validity. *J Oper Manag.* 1998;16:387-405.
31. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. *Health measurement scales: a practical guide to their development and use.* Oxford University Press, USA. 2014.

Ek 1. COVID-19 Tehdit Algısı Ölçeği

COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili olarak lütfen aşağıdaki sorularda fikrinizi en iyi yansıtan sayıyı daire içine alınız.

1. Koronavirüs enfeksiyonu hayatınızı ne kadar etkiliyor?

Hayatımı kesinlikle hiç etkilemiyor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Hayatımı ciddi şekilde etkiliyor
-------------------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------------------------------

2. Koronavirüs enfeksiyonunun ne kadar süreceğini düşünüyorsunuz?

Kısa bir süre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sonsuza dek
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------

3. Koronavirüs enfeksiyonuna bağlı semptomları (hastalık belirtilerini) ne ölçüde hissediyorsunuz?

Kesinlikle hiç semptom yok.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ciddi birçok semptom
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------------------

4. Koronavirüs enfeksiyonu ile ilgili olarak ne kadar endişelisiniz?

Kesinlikle hiç endişeli değilim.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Son derece endişeliyim.
----------------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------

5. Koronavirüs enfeksiyonu sizi duygusal olarak ne kadar etkiliyor? (örneğin; öfkelenmiş, korkmuş, sinirlenmiş ya da depresif hissettiriyor mu?)

Duygusal olarak kesinlikle hiç etkilenmiyorum.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Duygusal olarak son derece etkileniyorum.
--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---