

Şizofreni ve Obsesif-Kompulsif Bozuklukta Nörobilişsel Performans ve Periferik mikroRNA Ekspresyonu: Karşılaştırmalı Bir Çalışma

Neurocognitive Performance and Peripheral microRNA Expression in Schizophrenia and Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparative Study

Emel UYSAL¹, Demet SAĞLAM AYKUT¹, Evrim ÖZKORUMAK KARAGÜZEL¹, Alper Han ÇEBİ², Mücahit GÖKTAŞ³

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

³Özel Muayenehane, Kocaeli, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Şizofreni ve obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), kısmen örtüşen bilişsel bozulmalar ve nörobiyolojik süreçlerle ilişkili iki kronik psikiyatrik bozukluktur. Bu çalışmanın amacı, şizofreni ve OKB'de nörobilişsel performans ile seçilmiş periferik mikroRNA'ların (miRNA; miR-134, miR-137, miR-150, miR-502, miR-1306) ekspresyon düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak incelemek ve OKB'nin otojen ve reaktif alt tiplerinde olası heterojenliği keşifsel düzeyde değerlendirmektir.

Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya 20 şizofreni hastası, 20 OKB hastası ve yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Tüm katılımcılar yürütücü işlevler, dikkat, işleme hızı ve sözel bellek alanlarını kapsayan standart bir nörobilişsel test bataryası ile değerlendirilmiştir. Periferik kandan elde edilen plazma örneklerinde miRNA düzeyleri qRT-PCR yöntemiyle ölçülmüştür. Obsesif-kompulsif bozukluk grubunda otojen ve reaktif obsesyon alt tipleri ayrıca analiz edilmiştir.

Bulgular: Şizofreni ve OKB grupları dikkat, işleme hızı ve yürütücü işlev ölçütlerinde sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük performans göstermiştir. Sözel

bellek etkileneşmesi şizofreni grubunda daha yaygın iken, OKB grubunda daha sınırlı bulunmuştur. Depresyon ve anksiyete düzeyleri kovaryans olarak kontrol edildiğinde birçok nörobilişsel farklılığın sürdüğü gözlenmiştir. miR-134 düzeyleri OKB grubunda, miR-502 düzeyleri ise hem OKB hem şizofreni grubunda kontrollere kıyasla daha düşük bulunmuştur. Keşifsel analizlerde miR-502'nin yürütücü işlev ölçütleriyle ilişkili olabileceğine işaret eden sınırlı bulgular elde edilmiştir.

Sonuç: Bulgular, şizofrenide daha yaygın bir nörobilişsel etkileneşme örüntüsüne; OKB'de ise yürütücü işlevlerin ön planda olduğu, sözel bellek güçlüklerinin daha çok yürütücü süreçlerle ilişkili olabileceği daha seçici bir bilişsel etkileneşmeye işaret etmektedir. Seçilmiş miRNA düzeylerindeki değişiklikler ortak ve ayrıran periferik moleküler süreçlere ilişkin keşifsel ipuçları sunmakta; özellikle miR-502'nin yürütücü işlevlerle ilişkisi daha büyük örneklemle ve uzunlamasına çalışmalarla doğrulanmayı gerektirmektedir.

Anahtar Sözcükler: mikroRNA'lar, nöropsikolojik test, obsesif-kompulsif bozukluk, şizofreni

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia and obsessive-compulsive disorder (OCD) are two chronic psychiatric disorders associated with partially overlapping cognitive impairments and neurobiological processes. The aim of this study was to comparatively examine neurocognitive performance and the expression levels of selected peripheral microRNAs (miR-134, miR-137, miR-150, miR-502, and miR-1306) in patients with schizophrenia and OCD relative to healthy controls, and to exploratorily assess potential heterogeneity within OCD by considering autogenous and reactive subtypes.

Methods: This cross-sectional study included 20 patients with schizophrenia, 20 patients with OCD, and 20 healthy controls matched for age, sex, and years of education. All participants underwent a standardized neurocognitive test battery assessing executive functions, attention, processing speed, and verbal memory. Plasma miRNA levels were measured from peripheral blood samples using quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). Within the OCD group, autogenous and reactive obsession subtypes were additionally analyzed.

Results: Both schizophrenia and OCD groups showed poorer performance than healthy controls in measures of attention, processing speed, and executive

functioning. Verbal memory impairment was more widespread in the schizophrenia group, whereas it was more limited in the OCD group. After controlling for depression and anxiety levels as covariates, many neurocognitive differences remained significant. miR-134 levels were lower in the OCD group, while miR-502 levels were lower in both the OCD and schizophrenia groups compared with healthy controls. Exploratory analyses yielded limited findings suggesting a possible association between miR-502 and executive function measures.

Conclusion: The findings suggest a more widespread pattern of neurocognitive impairment in schizophrenia, whereas OCD appears to involve a more selective cognitive impairment characterized predominantly by executive dysfunction, with verbal memory difficulties potentially related to executive processes. Alterations in selected miRNA levels may provide exploratory clues regarding shared and distinct peripheral molecular processes, while the potential relationship between miR-502 and executive functioning warrants confirmation in larger and longitudinal studies.

Keywords: microRNAs, neuropsychological tests, obsessive-compulsive disorder, schizophrenia

Cite this article as: Uysal E, Sağlam Aykut D, Özkorumak Karagüzel E, Çebi AH, Göktas M. Neurocognitive Performance and Peripheral microRNA Expression in Schizophrenia and Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparative Study. Arch Neuropsychiatry 2026;63:555-566. doi: 10.29399/npa.29364

GİRİŞ

Şizofreni ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB), kronik seyirli ve belirgin işlev kaybı ile ilişkili iki önemli nöropsikiyatrik bozukluktur. Klinik gözlemler

ve epidemiyolojik bulgular, bu iki bozukluk arasında yalnızca komorbidite düzeyinde değil, aynı zamanda altta yatan nörobiyolojik süreçler açısından

Öne Çıkan Noktalar

- Şizofrenide nörobilişsel bozulma OKB'ye göre daha yaygındı.
- OKB bilişsel performans açısından ara bir profil gösterdi.
- miR-134 ve miR-502 düzeyleri gruplar arasında farklı bulundu.
- miR-502 düzeylerinin yürütücü işlev ölçütleriyle ilişkili olabileceği gözlemlenmiştir.

da kısmi bir örtüşme olabileceğini düşündürmektedir (1). Şizofreni hastalarında obsesif-kompulsif belirtilerin, OKB hastalarında ise psikotik özelliklerin gözlenebilmesi ve bildirilen komorbidite oranlarının beklenen yaşam boyu prevalansın üzerinde olması bu görüşü desteklemektedir (1).

Şizofrenide dikkat, çalışma belleği, yürütücü işlevler ve bilgi işleme hızı alanlarında yaygın ve kalıcı bilişsel bozulmalar hastalığın çekirdek özellikleri arasında kabul edilmektedir (2). OKB'de ise bilişsel etkilenme genellikle daha hafif düzeyde olmakla birlikte, özellikle yürütücü işlevler alanında seçici güçlükler bildirilmiştir. Bilişsel esneklik, yanıt inhibisyonu, set değiştirme ve hata izleme süreçlerindeki bozulmaların fronto-striatal devre işlev bozukluklarıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (3). Ayrıca sözel bellek, görsel-uzamsal bellek ve akıl yürütme alanlarında daha sınırlı ancak tutarlı yetersizlikler rapor edilmiştir (3). Bu bulgular, şizofreni ve OKB'de gözlenen bilişsel etkilenme örüntülerinin kısmen örtüşen frontal ve kortiko-striatal ağ disfonksiyonlarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (4). Bu nedenle, şizofreni ve OKB hastalarının nörobilişsel performanslarının karşılaştırmalı olarak incelenmesi, hem paylaşılan bilişsel mekanizmaların hem de OKB'ye özgü olası seçici bilişsel zayıflıkların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Obsesif-kompulsif bozukluğun heterojen klinik yapısı, bilişsel ve biyolojik süreçlerin tüm hastalarda tek tip bir örüntü göstermediğini düşündürmektedir. Lee ve Kwon tarafından önerilen modelde obsesyonlar otojen ve reaktif olmak üzere iki alt tipe ayrılmaktadır (5). Otojen obsesyonlar dışsal bir tetikleyici olmaksızın ortaya çıkan, yoğun benlik uyumsuzluğu içeren düşüncelerle; reaktif obsesyonlar ise dışsal uyaranlarla tetiklenen ve gerçekçi tehdit algısı içeren düşüncelerle karakterizedir (5). Önceki çalışmalar bu alt tiplerin klinik ve bilişsel özellikler açısından kısmen ayrışabildiğini göstermiştir (6,7). Ancak bu ayrımın biyolojik düzeydeki karşılıkları henüz yeterince aydınlatılamamıştır.

Son yıllarda moleküler düzeyde yapılan çalışmalar, şizofreni ve OKB gibi kompleks nöropsikiyatrik bozuklukların gen düzenleyici süreçlerdeki farklılıklarla da ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda mikroRNA'lar (miRNA), nöronal gelişim, sinaptik plastisite ve nöroenflamatuvar süreçlerdeki düzenleyici rolleri nedeniyle ilgi odağı haline gelmiştir (8). Şizofrenide miRNA araştırmaları özellikle miR-137 gibi moleküllerin hastalık için genetik riskle ilişkili olabileceğini göstermiştir (9). Buna karşın OKB'de miRNA profiline ilişkin veriler görece sınırlıdır ve çoğunlukla küçük örneklerle yürütülmüş keşifsel çalışmalara dayanmaktadır.

Mevcut çalışmada, sinaptik plastisite, nörogelişim ve nöroenflamasyonla ilişkili olduğu daha önce bildirilen beş miRNA keşifsel bir yaklaşımla incelenmiştir. miR-134 sinaptik gelişim ve plastisite ile ilişkilidir (10); miR-137 nöronal olgunlaşma süreçleriyle bağlantılı olup şizofreni için genetik risk lokusu olarak tanımlanmıştır (9); miR-150 immün yanıt ve nöroenflamatuvar süreçlerle ilişkilendirilmiştir (11); miR-502, şizofreni hastalarının plazmasında artmış bulunan aday miRNA'lardan biri olarak tanımlanmış (12) ve inhibitör nörotransmisyon üzerinde etkili olabilecek GABRA1 genini hedefleyebileceği gösterilmiştir (13); miR-1306 ise nöroprotektif ve nöroplastik süreçlerle ilişkilendirilmiştir (14).

Bu çalışmanın amacı, şizofreni ve OKB hastalarında seçili miRNA düzeyleri ile nörobilişsel performansı sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Ayrıca OKB grubunda otojen ve reaktif obsesyon alt tipleri arasında bu biyolojik ve bilişsel ölçütler bakımından fark olup olmadığı keşifsel olarak incelenecektir. Bu yaklaşımla, miRNA profilleri ve nörobilişsel işlevlerin birlikte ele alınmasının, şizofreni ve OKB arasındaki ortak ve ayrılan örüntülere ilişkin ön bulgular sunması hedeflenmektedir.

YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nde yürütülen kesitsel ve gözlemsel bir araştırmadır. Katılımcılar Ocak 2017 - Aralık 2018 tarihleri arasında polikliniğimizce takip edilen hastalar arasından ardışık örnekleme yöntemiyle seçilmiştir. Tüm katılımcılar, DSM-5 tanı ölçütlerine göre yapılandırılmış klinik görüşme olan SCID-5-CV ile değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 20 şizofreni hastası, 20 OKB hastası ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından benzer 20 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Sağlıklı kontroller üniversite personeli ve yakın çevresinden gönüllüler arasından seçilmiş ve SCID-5-CV ile herhangi bir psikiyatrik bozukluklarının olmadığı doğrulanmıştır.

Bu çalışmaya, 18-65 yaş aralığında olan, yazılı bilgilendirilmiş onam veren ve şizofreni veya OKB tanısı SCID-5-CV ile doğrulanmış bireyler dâhil edilmiştir. Şizofreni veya OKB dışında ek bir psikiyatrik tanısı olanlar, OKB grubunda otojen ve reaktif obsesyon tiplerini birlikte taşıyanlar, demans, santral sinir sistemi hastalığı ya da bilinç kaybı ile seyreden kafa travması öyküsü bulunanlar, klinik değerlendirme ve gelişim öyküsüne göre entelektüel yetersizliği olanlar ile yaşam boyu alkol veya madde kullanım bozukluğu öyküsü olan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hasta grupları, değerlendirme öncesinde en az 8 haftadır aynı ilaç rejimi altında, klinik olarak stabil durumda idi. Klinik stabilite; şizofreni hastalarında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, OKB hastalarında ise Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Y-BOKÖ) izlem değerlendirmelerinde belirgin bir semptom artışı saptanmaması olarak tanımlandı. Kontrol grubunda psikotrop ilaç kullanımı ve psikotik bozukluk veya OKB öyküsü bulunan birinci derece akraba varlığı dışlama kriteri olarak kabul edildi.

Klinik Değerlendirme Araçları

Depresyon ve anksiyete düzeyleri sırasıyla Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) (15,16) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) (17,18) ile değerlendirildi.

Obsesif-kompulsif bozukluk belirtilerinin türü ve şiddeti Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Y-BOKÖ) kullanılarak değerlendirildi (19,20).

Obsesif-kompulsif bozukluk hastalarında otojen ve reaktif obsesyon alt tipleri, Lee ve Kwon'un modeli temel alınarak sınıflandırıldı (5). Y-BOKÖ semptom kontrol listesine dayanarak saldırganlık, dinsel ve cinsel obsesyonlar otojen; kontaminasyon, kuşku, simetri, somatik ve biriktirme obsesyonları reaktif alt tipe dâhil edildi. Bu sınıflamaya göre dokuz hasta otojen, 11 hasta reaktif OKB grubunda yer aldı.

Nörobilişsel Değerlendirme

Tüm nörobilişsel testler aynı araştırmacı tarafından, sessiz bir ortamda ve standart test sırası kullanılarak uygulandı.

Yürütücü işlevler ve kavramsal esneklik Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ile değerlendirildi (21,22).

Seçici dikkat ve yanıt inhibisyonu Stroop Testi interferans koşulu (Stroop V) üzerinden değerlendirildi; analizlerde yalnızca doğru yanıtların reaksiyon süreleri dikkate alındı (23,24).

Dikkat, psikomotor hız ve bilişsel esneklik İz Sürme Testi (TMT-A ve TMT-B) ile ölçüldü (25,26).

Sözel öğrenme ve bellek süreçleri Rey İştisel Sözel Öğrenme Testi (İSÖT) kullanılarak değerlendirildi (27,28).

miRNA Ekspresyon Analizi

Periferik venöz kan örnekleri (3 mL) EDTA içeren tüplere alınmış ve aynı gün içerisinde işlenmiştir. Plazma örnekleri analiz edilinceye kadar -80°C'de saklanmıştır. Tüm örnekler aynı laboratuvar koşulları altında işlenmiş ve karşılaştırılabilir analiz oturumlarında değerlendirilmiştir. Toplam miRNA izolasyonu, üretici firmanın talimatları doğrultusunda Qiagen miRNeasy Serum/Plasma Kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

miRNA ekspresyon düzeyleri, Qiagen miScript Primer Assayleri ve miScript® SYBR® Green PCR Kit Master Mix kullanılarak, Rotor-Gene Q gerçek zamanlı PCR sistemi üzerinde kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) ile ölçülmüştür. RNA izolasyonu ve amplifikasyon verimliliğini kontrol etmek amacıyla, eksojen bir spike-in kontrol olarak sentetik Caenorhabditis elegans miRNA'sı (cel-miR-39) eklenmiş ve miRNA ekspresyon düzeylerinin normalizasyonunda kullanılmıştır.

Ham Ct değerleri Qiagen GeneGlobe Veri Analiz Merkezi portalı aracılığıyla elde edilmiştir. Göreceli miRNA ekspresyon düzeyleri, normalize edilmiş Ct değerleri temel alınarak hesaplanmış ve sonraki istatistiksel analizler için dışa aktarılmıştır. Normalize edilmiş miRNA ekspresyon değerleri, izleyen istatistiksel analizlerde kullanılmıştır.

Etik Onay

Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar No: 24237859/178). Tüm katılımcılara çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirme yapıldı ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yazılı onamları alındı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin dağılımı, çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) katsayıları kullanılarak değerlendirilmiş; $\pm 2,5$ aralığındaki değerler normal dağılım göstergesi olarak kabul edilmiştir. Beck Depresyon Ölçeği ve BAÖ puanlarındaki eksik veriler, Beklenti-Maksimizasyon (Expectation-Maximization, EM) algoritması kullanılarak ele alınmıştır.

Gruplar arası karşılaştırmalarda, normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Varyansların homojenliği varsayımının ihlal edildiği durumlarda Welch ANOVA kullanılmıştır. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda çoklu karşılaştırma düzeltmesi uygulanmıştır.

Varyans homojenliğinin sağlandığı parametrik analizlerde Duncan testi, homojenliğin sağlanmadığı durumlarda Tamhane's T2 testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenler Kruskal-Wallis H testi ile karşılaştırılmış; anlamlılık saptanan durumlarda Bonferroni düzeltmeli Dunn post-hoc analizleri uygulanmıştır. Depresyon ve anksiyete belirtilerinin olası karıştırıcı etkisini değerlendirmek amacıyla, BDÖ ve BAÖ puanları kovaryans olarak modele dâhil edilerek nörobilişsel test puanlarındaki grup farklılıkları, normal dağılım varsayımı sağlanmadığından parametrik olmayan kovaryans analizi yaklaşımı olan Quade's ANCOVA kullanılarak incelendi. İkili grup karşılaştırmalarında çoklu test etkisini kontrol etmek amacıyla Bonferroni düzeltmeli post-hoc analizler uygulandı.

Kategorik değişkenler, beklenen hücre frekanslarının düşük olması nedeniyle Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki bağımsız grup arasındaki ikili karşılaştırmalar, normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.

miRNA ekspresyon düzeyleri ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişkiler, dağılım özelliklerine bağlı olarak Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanılarak incelenmiştir. Anlamlı korelasyon saptanan değişkenler için, miRNA düzeylerinin bilişsel performans ölçütlerine katkısını değerlendirmek amacıyla keşifsel lineer regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu regresyon analizleri doğrulayıcı modelleme amacı taşımamakta olup, küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle hipotez üretici nitelikte değerlendirilmiştir.

Tüm istatistiksel testler iki yönlü olarak yürütülmüş ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 26 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Gruplar yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim süresi, eğitim düzeyi ve gelir durumu açısından anlamlı farklılık göstermemiştir (tüm $p > 0,05$) (Tablo 1). Klinik değişkenler incelendiğinde, OKB grubunda hastalık süresinin şizofreni grubuna kıyasla daha uzun olduğu ($p=0,006$), hastalık başlangıç yaşının ise daha düşük bulunduğu saptanmıştır ($p=0,001$) (Tablo 1). Beck Depresyon Ölçeği puanları OKB grubunda kontrol grubuna

Tablo 1. Çalışma gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Kontrol (n=20)	OKB (n=20)	SCH (n=20)	p	Etki büyüklüğü
Yaş	22 (18-41)	22 (18-40)	23,5 (19-42)	0,335 ^h	0,003 ^e
Cinsiyet					
Kadın	11 (55)	11 (55)	11 (55)	1,000 ^x	0,000 ^v
Erkek	9 (45)	9 (45)	9 (45)		
Medeni durum					
Bekar	16 (80)	18 (90)	18 (90)	0,713 ^x	0,139 ^v
Evli	4 (20)	2 (10)	2 (10)		
Eğitim yılı	12 (5-17)	12 (5-18)	12 (5-16)	0,999 ^h	0,000 ^e
Eğitim düzeyi					
İlköğretim	5 (25)	5 (25)	5 (25)	1,000 ^x	0,042 ^v
Lise	11 (55)	11 (55)	10 (50)		
Lisans	4 (20)	4 (20)	5 (25)		
Aylık gelir					
Asgari ücret altı	14 (70)	18 (90)	17 (85)	0,344 ^x	0,220 ^v
Asgari ücret üstü	6 (30)	2 (10)	3 (15)		
Hastalık süresi (yıl)	-	8,5 (2-27)	3 (1-20)	0,006^m	0,761^d
Hastalık başlangıç yaşı	-	15,25 $\pm$ 5,66	20,3 $\pm$ 2,68	0,001 ^t	1,140 ^d
BDÖ	5 (2-11,22) ^a	18 (2-30) ^b	10,61 (2-21) ^{ab}	0,002^h	
BAÖ	4,37 (2-9,13)	12 (0-36)	9 (1-22)	0,073 ^h	

h: Kruskal-Wallis H testi, x: Fisher'in kesin testi, t: Bağımsız örneklem t testi, m: Mann-Whitney U testi, e: eta-kare, d: Cohen'in d değeri, v: Cramer'in V katsayısı; veriler medyan (min-maks) veya ortalama $\pm$ SS olarak sunulmuştur; OKB: obsesif-kompulsif bozukluk; SCH: şizofreni; BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği.

kiyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,002$); ancak şizofreni grubunun puanları, OKB ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak farklılaşmamıştır. Beck Anksiyete Ölçeği puanları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,073$).

Nörobilişsel Test Sonuçları

TMT-A ve TMT-B süreleri, OKB ve şizofreni gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,015$) (Tablo 2). Stroop Testi Bölüm V süreleri açısından gruplar

arasında anlamlı fark saptanmış ($p=0,008$); en uzun süreler şizofreni grubunda, en kısa süreler kontrol grubunda gözlenmiştir.

İşitsel sözel öğrenme (A1-5), kısa süreli hatırlama (A6) ve gecikmeli hatırlama (A7) puanları şizofreni grubunda en düşük, kontrol grubunda en yüksek düzeyde bulunmuştur (tümü için $p < 0,05$) (Tablo 2).

Wisconsin Kart Eşleme Testi parametrelerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Toplam doğru yanıt sayısı kontrol grubunda

Tablo 2. Gruplar arasında miRNA düzeyleri ve nöropsikolojik test puanlarının karşılaştırılması

	Kontrol (n=20)	OKB (n=20)	SCH (n=20)	p	η^2
miR-134	30,71 (21,83-33,64) ^a	27,68 (17,25-32,21) ^b	27,44 (25,27-34,89) ^{ab}	0,004^a	0,163
miR-137	36,15 (20,09-38,93)	36,01 (23,34-39,89)	35,01 (27,7-39,75)	0,281 ^h	0,009
miR-150	32,19 (22,45-38,75)	27,53 (20,24-31,7)	27,97 (19,06-33,02)	0,073 ^h	0,057
miR-502	24,74±1,67 ^a	22,59±2,44 ^b	21,85±1,98 ^b	<0,001^f	0,273
miR-1306	28,14±0,88	28,04±2,08	29,18±1,85	0,083 ^w	0,090
TMT-A (sn)	20 (13-80) ^a	31 (14-71) ^b	41,5 (24-112) ^b	0,004^a	0,159
TMT-B (sn)	48 (30-150) ^a	74,5 (38-245) ^b	91,5 (56-205) ^b	0,015^a	0,112
TMT B-A (sn)	26 (16-70)	43 (18-174)	57 (24-105)	0,062 ^h	0,062
Stroop V (sn)	17 (11-33) ^a	23 (15-43) ^b	37 (19-67) ^c	0,008^a	0,136
İSÖT A1	10 (5-11)	8 (4-11)	5 (3-10)	0,067 ^h	0,060
İSÖT A1-5	64,5 (44-68) ^a	57,5 (39-69) ^b	31,5 (14-56) ^c	0,007^a	0,806
İSÖT B1	7 (4-13)	7 (3-13)	4 (2-5)	0,388 ^h	0,140
İSÖT A6	14 (8-15) ^a	12 (7-15) ^b	6 (2-11) ^c	0,026^a	0,093
İSÖT A7	14 (9-15) ^a	11 (8-14) ^b	5,5 (2-10) ^c	0,005^a	0,153
İSÖT tanıma listesi	15 (11-15)	14,5 (10-15)	11,5 (6-15)	0,087 ^h	0,051
WKET toplam doğru sayısı	54,25±2,15 ^a	47±5,27 ^b	43±5,52 ^c	<0,001^f	0,521
WKET toplam hata sayısı	9,75±2,15 ^a	17±5,27 ^b	21±5,52 ^c	<0,001^f	0,521
WKET perseveratif tepki sayısı	5 (3-9) ^a	8,5 (3-14) ^b	11 (3-18) ^c	0,005^a	0,150
WKET perseveratif hata sayısı	5,05±1,43 ^a	8,05±2,68 ^b	9,55±3,53 ^c	<0,001^w	0,338
WKET perseveratif olmayan hata sayısı	4,5 (3-9) ^a	9 (3-16) ^b	11,5 (4-22) ^c	0,001^a	0,231
WKET kavramsal düzey tepki sayısı	52,3±3,63 ^a	43,8±7,49 ^b	37,45±8,48 ^c	<0,001^w	0,453
WKET tamamlanan kategori sayısı	4 (2-5) ^a	3 (2-5) ^b	2 (0-3) ^c	0,018^a	0,105
WKET ilk kategoriye tamamlama deneme sayısı	11 (11-21) ^a	12,5 (11-32) ^b	25 (10-65) ^c	0,004^a	0,158
WKET kurulumu sürdürmede başarısızlık	0 (0-3)	0 (0-3)	1 (0-4)	0,095 ^h	0,047
WKET öğrenmeyi öğrenme puanı	0 (-4,37-3,32) ^a	-0,47 (-16,73-13,64) ^b	-6,19 (-24,64-3,18) ^c	0,006^a	0,147

f: Tek yönlü ANOVA; w: Welch ANOVA; h: Kruskal-Wallis H testi; η^2 : etki büyüklüğü; a-b: aynı harfi paylaşan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur; veriler medyan (min-maks) veya ortalama $\pm$ SS olarak sunulmuştur; miRNA: mikroRNA; TMT: İz Sürme Testi; İSÖT: İşitsel Sözel Öğrenme Testi; WKET, Wisconsin Kart Eşleme Testi.

Tablo 2.1. Beck depresyon ölçeği ve BAÖ puanları kovaryans olarak kontrol edilerek nöropsikolojik test puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Kontrol (n=20)	OKB (n=20)	SCH (n=20)	F	p	η^2
TMT-A (sn)	20 (13-80) ^a	31 (14-71) ^b	41,5 (24-112) ^b	20,134	<0,001	0,423
TMT-B (sn)	48 (30-150) ^a	74,5 (38-245) ^b	91,5 (56-205) ^b	19,247	<0,001	0,412
TMT B-A (sn)	26 (16-70) ^a	43 (18-174) ^b	57 (24-105) ^b	14,144	<0,001	0,340
Stroop V (sn)	17 (11-33) ^a	23 (15-43) ^b	37 (19-67) ^c	25,463	<0,001	0,481
İSÖT A1	10 (5-11) ^a	8 (4-11) ^a	5 (3-10) ^b	16,489	<0,001	0,375
İSÖT A1-5	64,5 (44-68) ^a	57,5 (39-69) ^b	31,5 (14-56) ^c	45,259	<0,001	0,622
İSÖT B1	7 (4-13) ^a	7 (3-13) ^a	4 (2-5) ^b	26,106	<0,001	0,514
İSÖT A6	14 (8-15) ^a	12 (7-15) ^b	6 (2-11) ^c	48,091	<0,001	0,636
İSÖT A7	14 (9-15) ^a	11 (8-14) ^b	5,5 (2-10) ^c	59,845	<0,001	0,685
İSÖT tanıma listesi	15 (11-15) ^a	14,5 (10-15) ^b	11,5 (6-15) ^c	20,750	<0,001	0,430
WKET toplam doğru sayısı	54,5 (50-58) ^a	47 (36-58) ^b	43,5 (28-53) ^b	32,443	<0,001	0,541
WKET toplam hata sayısı	9,5 (6-14) ^a	17 (6-28) ^b	20,5 (11-36) ^b	32,443	<0,001	0,541
WKET perseveratif tepki sayısı	5 (3-9) ^a	8,5 (3-14) ^{ab}	11 (3-18) ^b	9,470	<0,001	0,256
WKET perseveratif hata sayısı	5 (3-8) ^a	8,5 (3-12) ^{ab}	11 (3-14) ^b	12,437	<0,001	0,311
WKET perseveratif olmayan hata sayısı	4,5 (3-9) ^a	9 (3-16) ^b	11,5 (4-22) ^b	27,775	<0,001	0,502
WKET kavramsal düzey tepki sayısı	52,5 (44-58) ^a	44 (24-58) ^b	38 (16-53) ^b	28,726	<0,001	0,511
WKET tamamlanan kategori sayısı	4 (2-5) ^a	3 (2-5) ^b	2 (0-3) ^c	30,913	<0,001	0,529
WKET ilk kategoriye tamamlama deneme sayısı	11 (11-21) ^a	12,5 (11-32) ^b	25 (10-65) ^b	18,763	<0,001	0,406
WKET kurulumu sürdürmede başarısızlık	0 (0-3) ^a	0 (0-3) ^a	1 (0-4) ^b	7,190	0,002	0,207
WKET öğrenmeyi öğrenme puanı	0 (-4,37-3,32) ^a	-0,47 (-16,73-13,64) ^a	-6,19 (-24,64-3,18) ^b	13,591	<0,001	0,393

F: Kovaryans analizi (ANCOVA) test istatistiği; η^2 : Etki büyüklüğü; a-b: Aynı harfi paylaşan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur; veriler medyan (min-maks) veya ortalama $\pm$ SS olarak sunulmuştur; TMT: İz Sürme Testi; İSÖT: İşitsel Sözel Öğrenme Testi; WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi.

en yüksek, şizofreni grubunda en düşük; toplam hata sayısı ise kontrol grubunda en düşük, şizofreni grubunda en yüksek düzeydedir ($p < 0,001$). Perseveratif yanıtlar ve hata sayıları gruplar arasında artan bir örüntü göstermiştir (tümü için $p < 0,05$). Kavramsal düzey tepki sayısı ve tamamlanan kategori sayısı şizofreni grubunda en düşük, kontrol grubunda en yüksek bulunmuş; OKB grubu çoğu parametrede ara düzey performans sergilemiştir ($p < 0,05$). Öğrenmeyi öğrenme puanı şizofreni grubunda belirgin biçimde daha düşüktür ($p = 0,006$) (Tablo 2).

Depresyon ve anksiyete puanlarının olası karıştırıcı etkisini dışlamak amacıyla BDÖ ve BAÖ puanları kovaryans olarak kontrol edildiğinde, grupların nöropsikolojik test profillerinde değişimler izlenmiştir (Tablo 2.1).

Kovaryans analizi sonrasında, başlangıçta fark saptanmayan TMT B-A fark süresi ile İSÖT A1, B1 ve Tanıma puanlarında gruplar arası farklılıklar ortaya çıkmıştır. İz Sürme Testi B-Ada OKB ve şizofreni grupları kontrollerden daha düşük performans gösterirken, İSÖT A1, B1 ve Tanıma performanslarında özellikle şizofreni grubu daha olumsuz bir örüntü sergilemiştir (tümü için $p < 0,001$).

Wisconsin Kart Eşleme Testi parametrelerinde ise, başlangıçta her üç grubun birbirinden kademeli olarak farklılaştığı WKET Toplam Doğru,

Toplam Hata, Perseveratif Olmayan Hata ve Kavramsal Düzey Tepki Sayısı gibi birçok temel değişkende; depresyon ve anksiyete düzeltmesi yapıldıktan sonra OKB ve şizofreni grupları arasındaki performans farkı ortadan kalkmıştır (tümü için $p < 0,001$). Her iki klinik grup istatistiksel olarak birbirine benzer hale gelerek yalnızca sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde daha düşük bir performans sergilemiştir (Tablo 2.1).

miRNA Düzeyleri

miR-134 ve miR-502 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Tablo 2). Obsesif-kompulsif bozukluk grubunda miR-134 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur ($p = 0,004$). miR-502 düzeyleri ise kontrol grubunda, hem OKB hem de şizofreni gruplarına kıyasla daha yüksek düzeydedir ($p < 0,001$).

Buna karşılık miR-137, miR-150 ve miR-1306 düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (tümü için $p > 0,05$) (Tablo 2).

Keşifsel Korelasyon Analizleri

Obsesif-kompulsif bozukluk grubunda miR-502 düzeyleri Stroop Bölüm V süresi ile pozitif ($r = 0,490$, $p = 0,028$), WKET tamamlanan kategori sayısı ile negatif korelasyon göstermiştir ($r = -0,473$, $p = 0,035$). Ayrıca miR-1306 düzeyleri WKET kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı

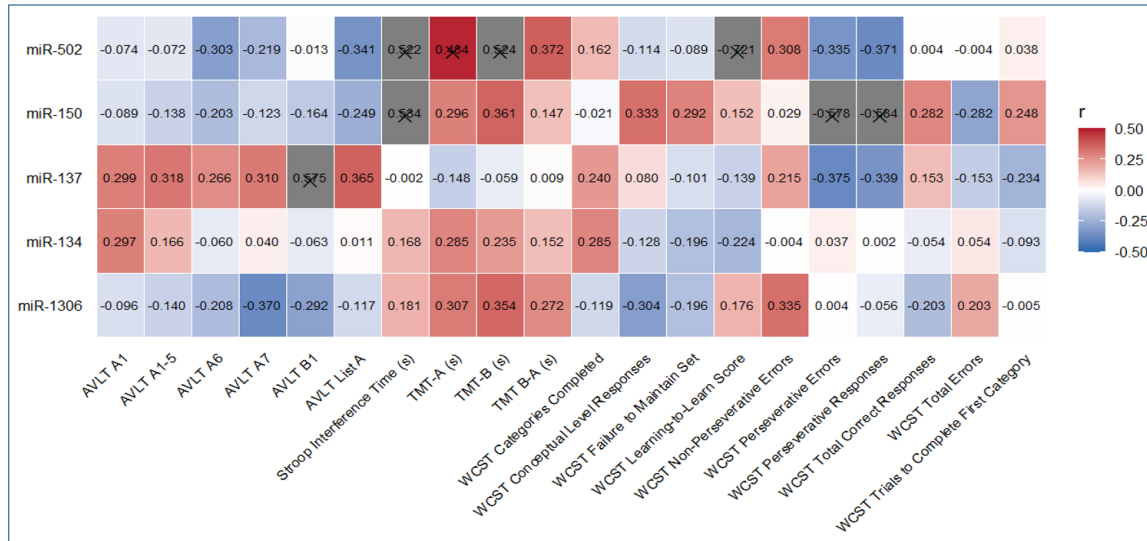
Tablo 3. Obsesif-kompulsif bozukluk hastalarında miRNA düzeyleri ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişkiler

		miR-134	miR-137	miR-150	miR-502	miR-1306
TMT-A (sn)	r	0,242	-0,150	0,255	0,311	0,230
	p	0,304	0,529	0,277	0,182	0,329
TMT-B (sn)	r	0,192	-0,090	0,068	0,139	-0,045
	p	0,417	0,707	0,777	0,558	0,850
TMT B-A (sn)	r	0,079	-0,052	0,025	0,046	-0,172
	p	0,740	0,828	0,917	0,848	0,469
Stroop V (sn)	r	-0,011	-0,208	-0,001	0,490	-0,029
	p	0,965	0,380	0,997	0,028	0,903
İSÖT A1	r	-0,435	-0,148	-0,212	-0,418	-0,273
	p	0,055	0,534	0,370	0,067	0,244
İSÖT A1-5	r	-0,252	-0,322	-0,065	-0,242	-0,217
	p	0,283	0,166	0,784	0,303	0,358
İSÖT B1	r	-0,315	-0,361	-0,420	-0,272	-0,335
	p	0,176	0,118	0,065	0,245	0,148
İSÖT A6	r	-0,282	-0,143	-0,033	-0,358	-0,130
	p	0,228	0,547	0,889	0,122	0,584
İSÖT A7	r	-0,159	-0,074	0,038	-0,297	-0,110
	p	0,502	0,756	0,873	0,203	0,646
İSÖT tanıma listesi	r	-0,170	0,002	0,022	0,066	-0,134
	p	0,473	0,992	0,927	0,781	0,574
WKET toplam doğru sayısı	r	-0,217	0,003	0,076	-0,281	0,149
	p	0,357	0,990	0,749	0,231	0,529
WKET toplam hata sayısı	r	0,217	-0,003	-0,076	0,281	-0,149
	p	0,357	0,990	0,749	0,231	0,529
WKET perseveratif tepki sayısı	r	0,426	-0,159	0,108	0,180	-0,009
	p	0,061	0,503	0,652	0,449	0,968
WKET perseveratif hata sayısı	r	0,393	-0,151	0,120	0,163	-0,007
	p	0,086	0,526	0,616	0,491	0,976
WKET perseveratif olmayan hata sayısı	r	0,057	-0,035	-0,149	0,418	-0,136
	p	0,812	0,884	0,530	0,067	0,567
WKET kavramsal düzey tepki sayısı	r	-0,144	0,017	-0,005	-0,305	0,159
	p	0,544	0,942	0,982	0,192	0,504
WKET tamamlanan kategori sayısı	r	-0,293	0,047	-0,248	-0,473	-0,019
	p	0,209	0,845	0,292	0,035	0,938
WKET ilk kategoriye tamamlama deneme sayısı	r	0,188	0,001	0,074	0,138	-0,080
	p	0,428	0,997	0,756	0,562	0,737
WKET kurulumu sürdürmede başarısızlık	r	0,345	0,009	0,073	0,333	0,491
	p	0,136	0,971	0,759	0,151	0,028
WKET öğrenmeyi öğrenme puanı	r	-0,006	-0,164	0,084	-0,270	-0,051
	p	0,981	0,515	0,741	0,279	0,842

r: Spearman'ın rho korelasyon katsayısı.

ile pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0,491$, $p=0,028$). Diğer miRNA'lar ile nörobilişsel testler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 3).

Bulguların görselleştirilmesi amacıyla korelasyon örüntüleri ısı haritası şeklinde sunulmuştur (Şekil 1).



Şekil 1. Obsesif-kompulsif bozukluk hastalarında miRNA düzeyleri ile TMT, Stroop, İSÖT ve WKET puanları arasındaki ilişkileri gösteren ısı haritası (r : Spearman sıra korelasyon katsayısı; x : $p < 0,05$).

Tablo 4. Şizofreni hastalarında miRNA düzeyleri ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişkiler

		miR-134	miR-137	miR-150	miR-502	miR-1306
TMT-A (sn)	r	0,285	-0,148	0,296	0,484	0,307
	p	0,224	0,533	0,205	0,031	0,188
TMT-B (sn)	r	0,235	-0,059	0,361	0,524	0,354
	p	0,319	0,806	0,118	0,018	0,126
TMT B-A (sn)	r	0,152	0,009	0,147	0,372	0,272
	p	0,523	0,970	0,535	0,106	0,247
Stroop V (sn)	r	0,168	-0,002	0,534	0,522	0,181
	p	0,479	0,992	0,015	0,018	0,446
İSÖT A1	r	0,297	0,299	-0,089	-0,074	-0,096
	p	0,204	0,200	0,708	0,755	0,688
İSÖT A1-5	r	0,166	0,318	-0,138	-0,072	-0,140
	p	0,483	0,171	0,562	0,764	0,556
İSÖT B1	r	-0,063	0,575	-0,164	-0,013	-0,292
	p	0,792	0,008	0,489	0,957	0,211
İSÖT A6	r	-0,060	0,266	-0,203	-0,303	-0,208
	p	0,802	0,257	0,391	0,193	0,378
İSÖT A7	r	0,040	0,310	-0,123	-0,219	-0,370
	p	0,866	0,183	0,605	0,352	0,108
İSÖT tanıma listesi	r	0,011	0,365	-0,249	-0,341	-0,117
	p	0,965	0,113	0,289	0,141	0,624
WKET toplam doğru sayısı	r	-0,054	0,153	0,282	0,004	-0,203
	p	0,820	0,519	0,229	0,986	0,391
WKET toplam hata sayısı	r	0,054	-0,153	-0,282	-0,004	0,203
	p	0,820	0,519	0,229	0,986	0,391
WKET perseveratif tepki sayısı	r	0,002	-0,339	-0,584	-0,371	-0,056
	p	0,992	0,143	0,007	0,107	0,815
WKET perseveratif hata sayısı	r	0,037	-0,375	-0,578	-0,335	0,004
	p	0,876	0,103	0,008	0,149	0,987
WKET perseveratif olmayan hata sayısı	r	-0,004	0,215	0,029	0,308	0,335
	p	0,987	0,362	0,904	0,187	0,149
WKET kavramsal düzey tepki sayısı	r	-0,128	0,080	0,333	-0,114	-0,304
	p	0,590	0,738	0,152	0,632	0,193
WKET tamamlanan kategori sayısı	r	0,285	0,240	-0,021	0,162	-0,119
	p	0,223	0,308	0,931	0,496	0,619
WKET ilk kategoriye tamamlama deneme sayısı	r	-0,093	-0,234	0,248	0,038	-0,005
	p	0,697	0,320	0,292	0,872	0,982
WKET kurulumu sürdürmede başarısızlık	r	-0,196	-0,101	0,292	-0,089	-0,196
	p	0,407	0,672	0,212	0,707	0,408
WKET öğrenmeyi öğrenme puanı	r	-0,224	-0,139	0,152	-0,721	0,176
	p	0,533	0,701	0,676	0,019	0,627

r: Spearman'ın rho korelasyon katsayısı.

Şizofreni grubunda miR-502 düzeyleri TMT-A ($r=0,484$, $p=0,031$), TMT-B ($r=0,524$, $p=0,018$) ve Stroop Bölüm V süresi ile pozitif; WKET öğrenmeyi öğrenme puanı ile negatif korelasyon göstermiştir ($r=-0,721$, $p=0,019$). miR-150 düzeyleri Stroop Bölüm V süresi ile pozitif, WKET perseveratif yanıt ve perseveratif hata sayıları ile negatif korelasyon göstermiştir. miR-137 düzeyleri İSÖT B1 puanı ile pozitif ilişkilidir. Diğer ilişkiler anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4). Bulgular Şekil 2'de sunulmuştur.

Keşifsel Lineer Regresyon Analizleri

Obsesif-kompulsif bozukluk grubunda korelasyon analizinde anlamlı ilişki saptanan Stroop Bölüm V süresi için kurulan yordayıcı regresyon modeli (Model 1) anlamlılık taşımazken ($p=0,112$); yalnızca miR-502'nin WKET tamamlanan kategori sayısını yordadığı model anlamlı bulunmuştur ($F(1,18)=5,547$, $p=0,030$; düzeltilmiş $R^2=0,193$) (Tablo 5).

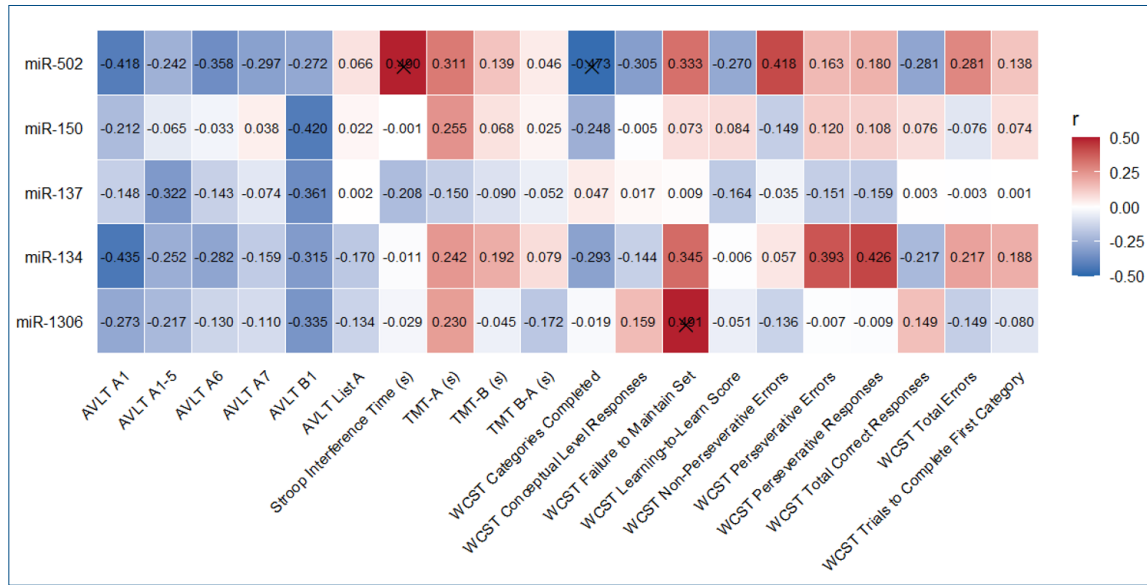
Şizofreni grubunda, korelasyon analizlerinde anlamlı ilişki gösteren miR-150 ve miR-502'nin birlikte yer aldığı keşifsel modelde Stroop Bölüm V süresi ile ilişkili anlamlı bir model elde edilmiştir ($F(2,17)=6,275$, $p=0,009$; düzeltilmiş $R^2=0,357$). Benzer şekilde, İSÖT B1 puanı için miR-137 içeren model ve WKET öğrenmeyi öğrenme puanı için miR-502 içeren model de keşifsel düzeyde anlamlı bulunmuştur (Tablo 6).

Keşifsel Alt Grup Analizleri

Otojen OKB, reaktif OKB, şizofreni ve kontrol grupları arasında sosyodemografik değişkenler açısından anlamlı fark saptanmamıştır (tümü için $p > 0,05$). Nörobilişsel testlerde, özellikle TMT ve Stroop Bölüm V süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklar bulunmuştur (tümü için $p < 0,001$); en belirgin yürütücü işlev bozulması şizofreni grubunda gözlenmiştir (Tablo 7).

Beck Depresyon Ölçeği ve BAÖ puanları kovaryans olarak kontrol edildiğinde, otojen OKB, reaktif OKB, şizofreni ve kontrol grupları arasında nörobilişsel test performanslarının büyük bölümünde anlamlı farklılıkların sürdüğü gözlenmiştir (tümü için $p \leq 0,001$) (Tablo 7.1). Otojen ve reaktif OKB grupları açısından ise, özellikle yürütücü işlev ve sözel bellek alanlarında gözlenen bilişsel ayrışmaların büyük ölçüde azaldığı; grupların birçok nöropsikolojik ölçütte benzer performans örüntüleri sergilediği saptanmıştır (Tablo 7.1).

miRNA düzeyleri açısından miR-134, miR-502 ve miR-1306 için gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Tablo 7). miR-134 düzeyleri kontrol grubunda otojen OKB grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. miR-502 düzeyleri kontrol grubunda en yüksek, reaktif OKB ve şizofreni gruplarında daha düşük olup kademeli bir azalma göstermektedir. miR-



Şekil 2. Şizofreni hastalarında miRNA düzeyleri ile TMT, Stroop, İSÖT ve WKET puanları arasındaki ilişkileri gösteren ısı haritası (r : Spearman sıra korelasyon katsayısı; x : $p < 0,05$).

Tablo 5. Obsesif-kompulsif bozuklukta miRNA düzeylerinin nöropsikolojik performans üzerindeki etkilerini inceleyen lineer regresyon analizleri

	β_0 (%95 CI)	SH	β_1	Test istatistiği	p	r_1	r_2	VIF
Model 1: Stroop V								
Sabit	-0,161 (-31,674-31,352)	14,999		-0,011	0,992			
miR-502	1,103 (-0,285-2,491)	0,660	0,366	1,670	0,112	0,366	0,366	1,000
Model 2: WKET tamamlanan kategori sayısı								
Sabit	7,551 (3,783-11,32)	1,794		4,210	0,001			
miR-502	-0,186 (-0,352--0,02)	0,079	-0,485	-2,355	0,030	-0,485	-0,485	1,000
Model 3: WKET kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı								
Sabit	-2,704 (-7,993-2,585)	2,517		-1,074	0,297			
miR-1306	0,116 (-0,072-0,304)	0,090	0,292	1,296	0,211	0,292	0,292	1,000

Model 1: $F=2,789$; $p=0,112$; düzeltilmiş $R^2=0,086$; DW=2,569

Model 2: $F=5,547$; $p=0,030$; düzeltilmiş $R^2=0,193$; DW=2,076

Model 3: $F=1,679$; $p=0,211$; düzeltilmiş $R^2=0,035$; DW=2,136

SH: standart hata; β_0 : standartlaştırılmamış katsayı; β_1 : standartlaştırılmış katsayı; r_1 : sıfır-düzyer (zero-order) korelasyon katsayısı; r_2 : kısmi korelasyon katsayısı; CI: güven aralığı; VIF: varyans şişme faktörü; DW: Durbin-Watson istatistiği.

Tablo 6. Şizofreni hastalarında miRNA düzeylerinin nöropsikolojik performans üzerindeki etkilerini inceleyen doğrusal regresyon analizleri

	β_0 (%95 CI)	SH	β_1	Test istatistiği	p	r_1	r_2	VIF
Model 1: TMT-A								
Sabit	-83,294 (-229,718-63,13)	69,695		-1,195	0,248			
miR-502	6,236 (-0,44-12,912)	3,178	0,420	1,962	0,065	0,420	0,420	1,000
Model 2: TMT-B								
Sabit	-90,537 (-301,025-119,951)	100,189		-0,904	0,378			
miR-502	9,232 (-0,366-18,829)	4,568	0,430	2,021	0,058	0,430	0,430	1,000
Model 3: Stroop V								
Sabit	-82,935 (-155,571--10,299)	34,428		-2,409	0,028			
miR-150	1,961 (0,146-3,777)	0,861	0,424	2,279	0,036	0,489	0,484	1,022
miR-502	3,041 (0,305-5,777)	1,297	0,436	2,345	0,031	0,499	0,494	1,022
Model 4: İSÖT B1								
Sabit	-2,305 (-7,125-2,515)	2,294		-1,005	0,328			
miR-137	0,177 (0,039-0,314)	0,066	0,536	2,692	0,015	0,536	0,536	1,000
Model 5: WKET perseveratif tepki sayısı								
Sabit	27,741 (8,543-46,94)	9,138		3,036	0,007			
miR-150	-0,621 (-1,304-0,063)	0,325	-0,410	-1,908	0,072	-0,410	-0,410	1,000
Model 6: WKET perseveratif hata sayısı								
Sabit	23,067 (8,028-38,105)	7,158		3,222	0,005			
miR-150	-0,484 (-1,019-0,052)	0,255	-0,408	-1,898	0,074	-0,408	-0,408	1,000
Model 7: WKET öğrenmeyi öğrenme puanı								
Sabit	36,296 (-4,621-77,213)	17,744		2,046	0,075			
miR-502	-2,053 (-3,905--0,2)	0,803	-0,670	-2,555	0,034	-0,670	-0,670	1,000

Model 1: F=3,851; p=0,072; Düzeltilmiş R²=0,065; DW=1,103Model 2: F=4,084; p=0,058; Düzeltilmiş R²=0,140; DW=1,221Model 3: F=6,275; p=0,009; Düzeltilmiş R²=0,357; DW=1,701Model 4: F=7,247; p=0,015; Düzeltilmiş R²=0,247; DW=2,385Model 5: F=3,640; p=0,072; Düzeltilmiş R²=0,122; DW=1,285Model 6: F=3,604; p=0,074; Düzeltilmiş R²=0,121; DW=1,242Model 7: F=6,528; p=0,034; Düzeltilmiş R²=0,380; DW=1,474SE: standart hata; β_0 : standartlaştırılmamış katsayı; β_1 : standartlaştırılmış katsayı; r_1 : sıfır-düzy (zero-order) korelasyon katsayısı; r_2 : kısmi korelasyon katsayısı; CI: güven aralığı; VIF: varyans şişme faktörü; DW: Durbin-Watson istatistiği.**Tablo 7.** Kontrol, otojen OKB, reaktif OKB ve şizofreni grupları arasında miRNA düzeyleri ve nöropsikolojik test puanlarının karşılaştırılması

	Kontrol (n=20)	Otojen OKB (n=9)	Reaktif OKB (n=11)	SCH (n=20)	p	η^2
miR-134	30,71 (21,83-33,64) ^a	28,01 (17,25-32,21) ^b	27,66 (23,49-32,12) ^{ab}	27,44 (25,27-34,89) ^{ab}	0,010^h	0,149
miR-137	36,15 (20,09-38,93)	37,01 (32,41-39,89)	35,47 (23,34-39,28)	35,01 (27,7-39,75)	0,178 ^h	0,034
miR-150	32,19 (22,45-38,75)	26,48 (20,24-31,7)	28,42 (26,07-31,28)	27,97 (19,06-33,02)	0,069 ^h	0,073
miR-502	24,74±1,67 ^a	23,05±2,69 ^b	22,21±2,27 ^c	21,85±1,98 ^c	<0,001^f	0,283
miR-1306	28,14±0,88 ^{ab}	29,08±2,01 ^{ab}	27,18±1,78 ^a	29,18±1,85 ^b	0,037^w	0,191
TMT-A (sn)	20 (13-80) ^a	32 (19-46) ^{ab}	30 (14-71) ^{ab}	41,5 (24-112) ^b	<0,001^h	0,394
TMT-B (sn)	48 (30-150) ^a	83 (44-149) ^{ab}	59 (38-245) ^{ab}	91,5 (56-205) ^b	<0,001^h	0,357
TMT B-A (sn)	26 (16-70) ^a	46 (25-103) ^{ab}	34 (18-174) ^{ab}	57 (24-105) ^b	<0,001^h	0,272
Stroop V (sn)	17 (11-33) ^a	24 (15-31) ^{ab}	22 (18-43) ^{ab}	37 (19-67) ^b	<0,001^h	0,443
İSÖT A1	10 (5-11) ^a	9 (5-10) ^{ab}	7 (4-11) ^{ab}	5 (3-10) ^b	<0,001^h	0,347
İSÖT A1-5	64,5 (44-68) ^a	56 (44-63) ^a	58 (39-69) ^a	31,5 (14-56) ^b	<0,001^h	0,608
İSÖT B1	7 (4-13) ^a	7 (4-9) ^a	7 (3-13) ^a	4 (2-5) ^b	<0,001^h	0,469
İSÖT A6	14 (8-15) ^a	12 (9-15) ^a	12 (7-15) ^a	6 (2-11) ^b	<0,001^h	0,619
İSÖT A7	14 (9-15) ^a	12 (8-14) ^a	11 (8-14) ^a	5,5 (2-10) ^b	<0,001^h	0,664
İSÖT tanıma listesi	15 (11-15) ^a	15 (11-15) ^a	14 (10-15) ^{ab}	11,5 (6-15) ^b	<0,001^h	0,394
WKET toplam doğru sayısı	54,25±2,15 ^a	48,11±5,3 ^b	46,09±5,32 ^c	43±5,52 ^c	<0,001^f	0,529
WKET toplam hata sayısı	9,75±2,15 ^a	15,89±5,3 ^b	17,91±5,32 ^{bc}	21±5,52 ^c	<0,001^f	0,529
WKET perseveratif tepki sayısı	5 (3-9) ^a	8 (3-13) ^b	9 (4-14) ^{ab}	11 (3-18) ^b	<0,001^h	0,237
WKET perseveratif hata sayısı	5,05±1,43 ^a	7,67±2,35 ^b	8,36±3,01 ^b	9,55±3,53 ^b	<0,001^w	0,341
WKET perseveratif olmayan hata sayısı	4,5 (3-9) ^a	7 (3-14) ^{ab}	9 (4-16) ^b	11,5 (4-22) ^b	<0,001^h	0,451
WKET kavramsal düzey tepki sayısı	52,3±3,63 ^a	45,11±6,09 ^b	42,73±8,62 ^{bc}	37,45±8,48 ^c	<0,001^f	0,458
WKET tamamlanan kategori sayısı	4 (2-5) ^a	3 (2-5) ^{ab}	4 (2-5) ^a	2 (0-3) ^b	<0,001^h	0,506
WKET ilk kategoriyi tamamlama deneme sayısı	11 (11-21) ^a	11 (11-19) ^a	15 (11-32) ^{ab}	25 (10-65) ^b	<0,001^h	0,343
WKET kurulumu sürdürmede başarısızlık	0 (0-3) ^a	1 (0-2) ^{ab}	0 (0-3) ^a	1 (0-4) ^b	0,002^h	0,170
WKET öğrenmeyi öğrenme puanı	0 (-4,37-3,32) ^{ab}	-3,79 (-16,73-4,04) ^{ac}	3,33 (-2,38-13,64) ^b	-6,19 (-24,64--3,18) ^c	<0,001^h	0,233

f: tek yönlü ANOVA; w: Welch ANOVA; h: Kruskal-Wallis H testi; η^2 : etki büyüklüğü; a-b-c: aynı harfi paylaşan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur; veriler medyan (min-maks) veya ortalama ± SS şeklinde sunulmuştur.

Tablo 7.1. Beck depresyon ölçeği ve BAÖ puanları kovaryans olarak kontrol edilerek nöropsikolojik test puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Kontrol (n=20)	Otojen OKB (n=9)	Reaktif OKB (n=11)	SCH (n=20)	F	p	η ²
TMT-A (sn)	20 (13-80) ^a	32 (19-46) ^b	30 (14-71) ^b	41,5 (24-112) ^b	13,291	<0,001	0,425
TMT-B (sn)	48 (30-150) ^a	83 (44-149) ^b	59 (38-245) ^b	91,5 (56-205) ^b	12,806	<0,001	0,416
TMT B-A (sn)	26 (16-70) ^a	46 (25-103) ^b	34 (18-174) ^{ab}	57 (24-105) ^b	9,840	<0,001	0,353
Stroop V (sn)	17 (11-33) ^a	24 (15-31) ^{ab}	22 (18-43) ^b	37 (19-67) ^b	16,676	<0,001	0,481
İSÖT A1	10 (5-11) ^a	9 (5-10) ^{ab}	7 (4-11) ^{ab}	5 (3-10) ^b	10,799	<0,001	0,375
İSÖT A1-5	64,5 (44-68) ^a	56 (44-63) ^b	58 (39-69) ^b	31,5 (14-56) ^c	29,865	<0,001	0,624
İSÖT B1	7 (4-13) ^a	7 (4-9) ^a	7 (3-13) ^a	4 (2-5) ^b	19,056	<0,001	0,514
İSÖT A6	14 (8-15) ^a	12 (9-15) ^a	12 (7-15) ^a	6 (2-11) ^b	31,512	<0,001	0,636
İSÖT A7	14 (9-15) ^a	12 (8-14) ^b	11 (8-14) ^b	5,5 (2-10) ^c	39,194	<0,001	0,685
İSÖT tanıma listesi	15 (11-15) ^a	15 (11-15) ^a	14 (10-15) ^a	11,5 (6-15) ^b	15,484	<0,001	0,446
WKET toplam doğru sayısı	54,5 (50-58) ^a	47 (41-58) ^b	46 (36-56) ^b	43,5 (28-53) ^b	22,075	<0,001	0,551
WKET toplam hata sayısı	9,5 (6-14) ^a	17 (6-23) ^b	18 (8-28) ^b	20,5 (11-36) ^b	22,075	<0,001	0,551
WKET perseveratif tepki sayısı	5 (3-9) ^a	8 (3-13) ^{ab}	9 (4-14) ^{ab}	11 (3-18) ^b	6,606	0,001	0,268
WKET perseveratif hata sayısı	5 (3-8) ^a	8 (3-10) ^{ab}	9 (4-12) ^{ab}	11 (3-14) ^b	9,024	<0,001	0,334
WKET perseveratif olmayan hata sayısı	4,5 (3-9) ^a	7 (3-14) ^b	9 (4-16) ^b	11,5 (4-22) ^b	18,224	<0,001	0,503
WKET kavramsal düzey tepki sayısı	52,5 (44-58) ^a	45 (38-58) ^b	43 (24-56) ^b	38 (16-53) ^b	19,012	<0,001	0,514
WKET tamamlanan kategori sayısı	4 (2-5) ^a	3 (2-5) ^a	4 (2-5) ^a	2 (0-3) ^b	20,516	<0,001	0,533
WKET ilk kategoriyi tamamlama deneme sayısı	11 (11-21) ^a	11 (11-19) ^{ab}	15 (11-32) ^{bc}	25 (10-65) ^c	13,757	<0,001	0,433
WKET kurulumu sürdürmede başarısızlık	0 (0-3) ^a	1 (0-2) ^{ab}	0 (0-3) ^a	1 (0-4) ^b	6,180	0,001	0,256
WKET öğrenmeyi öğrenme puanı	0 (-4,37-3,32) ^{ab}	-3,79 (-16,73-4,04) ^{ac}	3,33 (-2,38-13,64) ^b	-6,19 (-24,64--3,18) ^c	18,095	<0,001	0,570

F: kovaryans analizi (ANCOVA) test istatistiği; η²: etki büyüklüğü; a-b: aynı harfi paylaşan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur; veriler medyan (min-maks) veya ortalama ± SS olarak sunulmuştur; TMT, İz Sürme Testi; İSÖT, İşitsel Sözel Öğrenme Testi; WKET, Wisconsin Kart Eşleme Testi.

1306 düzeyleri şizofreni grubunda en yüksek bulunmuştur. miR-137 ve miR-150 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışma, OKB ve şizofrenide bilişsel performans ile seçilmiş mikroRNA'ların (miR-134, miR-137, miR-150, miR-502, miR-1306) ekspresyon düzeylerinin gruplar arasında nasıl farklılaştığını incelemeyi; ayrıca OKB'nin otojen ve reaktif alt tiplerinde bilişsel ve miRNA düzeyleri bakımından heterojenlik olup olmadığını keşifsel düzeyde değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Örneklemimizde OKB'de daha erken başlangıç yaşı ve daha uzun hastalık süresi saptanması, OKB'nin sıklıkla ergenlik-erken erişkinlikte başlayıp kronik seyretmesiyle; şizofreninin ise daha geç ergenlik/erken erişkinlikte başlayabilmesi ve zaman içinde görece bir plato eğilimi gösterebilmesiyle uyumludur (1).

Nöropsikolojik Test Performansları

Depresyon ve anksiyete belirtilerinin olası karıştırıcı etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan kovaryans analizi, şizofreni ve OKB'de gözlenen nörobilişsel farklılıkların yalnızca duyudurum belirtileriyle açıklanamayabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, OKB hastalarındaki yürütücü işlev ve bellek bozukluklarının eşlik eden depresif belirtilere ikincil olabileceği ve bu değişkenler kontrol edildiğinde bilişsel farklılıkların azalabileceği öne sürülmüştür (29,30). Ancak çalışmamızda BDÖ ve BAÖ puanları kovaryans olarak kontrol edildiğinde, bazı bilişsel alanlarda grup farklılıklarının devam ettiği, bazı alanlarda ise daha görünür hale geldiği gözlenmiştir. Özellikle başlangıç analizlerinde anlamlı fark göstermeyen TMT B-A fark süresi ile İSÖT anlık kayıt (A1, B1) ve tanıma performanslarında kovaryans analizi sonrasında anlamlı grup farklılıklarının ortaya çıkması dikkat çekicidir. Buna karşılık, bazı yürütücü işlev parametrelerinde OKB ve şizofreni grupları arasındaki ayrışmanın azalması, depresif ve anksiyöz belirtilerin belirli bilişsel alanlara boyutsal katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular birlikte

değerlendirildiğinde, gözlenen nörobilişsel örüntülerin yalnızca eşlik eden duyudurum belirtileriyle açıklanamayabileceği; ancak bu belirtilerden tamamen bağımsız süreçler olarak da yorumlanmaması gerektiği düşünülmektedir. Güncel yaklaşımlar da psikopatolojilerde gözlenen bilişsel bozulmaların, tanımlar arası ortaklık gösterebilen transdiagnostik bir boyut veya "C faktörü" (cognitive dysfunction) olarak ele alınabileceğini vurgulamaktadır (31).

Yürütücü işlevleri değerlendiren WKET bulgularındaki değişimler, şizofreni ve OKB arasında hem ortaklaşan hem de ayrışan bilişsel örüntüler bulunabileceğini düşündürmektedir. Depresyon ve anksiyete düzeltmesi sonrasında, başlangıç analizlerinde kontrol, OKB, şizofreni şeklinde kademeli bir örüntü gösteren WKET Toplam Doğru Sayısı, Toplam Hata Sayısı, Perseveratif Olmayan Hata Sayısı ve Kavramsal Düzey Tepki Sayısı gibi bazı temel parametrelerde, OKB ve şizofreni grupları arasındaki farklılık ortadan kalkmış; her iki klinik grup benzer düzeyde performans göstererek sağlıklı kontrollerden ayrılmıştır. Bu durum, özellikle kavram oluşturma, bilişsel esneklik ve yürütücü kontrol süreçlerinde iki klinik grup arasında beklenenden daha fazla ortaklık bulunabileceğini düşündürmektedir (32,33). Öte yandan, başlangıç analizlerinde anlamlı fark göstermeyen TMT B-A farkının kovaryans analizi sonrasında anlamlı hale gelmesi ve Stroop interferans süresindeki belirgin grup ayrışmasının sürmesi; dikkat kontrolü, inhibisyon ve bilişsel esneklik süreçlerindeki güçlüklerin depresif ve anksiyöz belirtiler kontrol edildiğinde de devam ettiğini düşündürmektedir (34,35).

Buna karşın, şizofreni grubunun WKET Öğrenmeyi Öğrenme ve Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık parametrelerinde diğer gruplardan daha olumsuz bir örüntü göstermesi dikkat çekicidir. Özellikle kovaryans analizi sonrasında başlangıçta anlamlı olmayan "Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık" parametresinin anlamlı hale gelmesi, şizofrenide geri bildirimleri kullanarak strateji geliştirme, dikkat sürdürme ve hatalardan öğrenme gibi daha karmaşık yürütücü süreçlerdeki bozulmanın daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Şizofrenide yürütücü işlevler, dikkat, işleme hızı ve bellek alanlarını kapsayan yaygın nörobilişsel etkilenme örüntüsü,

uzun yıllardır biriken meta-analitik ve gözlemsel literatür tarafından desteklenmektedir (36,37). Bu nedenle bulgularımız, şizofrenideki bilişsel etkilenenin yalnızca şiddet bakımından değil, kapsam ve karmaşıklık açısından da OKB'den ayrışabileceğini düşündürmektedir.

Sözel bellek (İSÖT) bulgularında ortaya çıkan örüntü de şizofreni ve OKB'nin bilişsel mimarileri arasındaki farklılaşmayı desteklemektedir. Kovaryans analizi sonrasında şizofreni grubunun anlık kayıt (A1, B1), öğrenme (A1-5), serbest hatırlama (A6, A7) ve tanıma süreçlerinde diğer gruplardan daha düşük performans göstermesi, şizofrenide kodlama, öğrenme ve geri çağırma süreçlerini kapsayan daha yaygın bir sözel bellek etkilenmesine işaret etmektedir (36,37). Buna karşılık, OKB grubunun A1, B1 ve Tanıma Listesi performanslarında şizofreniden ayrılarak sağlıklı kontrollere daha yakın bir profil sergilemesi dikkat çekicidir. Bu durum, OKB'de temel kayıt ve depolama süreçlerinin görece korunmuş olabileceğini düşündürmektedir (38). Buna rağmen OKB grubunda öğrenme (A1-5) ve serbest hatırlama (A6, A7) performansındaki görece düşüklük, primer bir bellek bozukluğundan ziyade; bilgiyi organize etme, stratejik kodlama ve geri çağırma sırasında devreye giren yürütücü işlev süreçlerindeki güçlüklerle ilişkili olabilir. Bu yorum, OKB'de yürütücü işlev bozukluklarının bellek performansını ikincil olarak etkileyebileceğini öne süren literatürle uyumludur (32,38).

Sonuç olarak bulgularımız, şizofrenide daha yaygın ve bütüncül bir nörobilişsel etkilene örüntüsünü; OKB'de ise görece korunmuş temel bellek süreçlerine rağmen yürütücü işlevlerle ilişkili daha seçici güçlükleri desteklemektedir. Ancak örneklem büyüklüğü nedeniyle, sonuçların daha büyük örneklerle doğrulanması gerekmektedir.

miRNA Analizleri

Obsesif-kompulsif bozukluk grubunda saptanan düşük plazma miR-134 düzeyleri, ilaçsız hastalarda yüksek düzeyler bildiren daha önceki çalışma bulgularıyla çelişse de (39); bu durum örneklem özellikleri ve özellikle farmakoterapi farklarıyla açıklanabilir. miR-134'ün sinaptik plastisiteyi sınırlayan rolü (10) teorik olarak OKB'deki bilişsel katılıkla ilişkilendirilebilse de, bu molekülün stres ve depresif süreçlerde azaldığını gösteren veriler (40), mevcut bulgunun yüksek depresif belirti şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak psikofarmakolojik ajanların miRNA ekspresyonunu düzenleyebildiğine dair kanıtlar (41), tedavi etkisinin bu düşüşte belirleyici bir faktör olabileceğine işaret etmektedir. Şizofreni grubunda miR-134 düzeylerinin değişmemesi ise, miR-134 dâhil olmak üzere çeşitli miRNA'larda azalma bildiren geniş örneklemli çalışmalarla (42) ayrılmaktadır. Bu durum, miRNA profillerinin klinik evre ve tedavi durumuna duyarlılığı (43) göz önüne alındığında, örneklem büyüklüğü ve antipsikotik kullanımının maskeleyici etkisiyle ilişkilendirilebilir.

Hem OKB hem de şizofreni grubunda plazma miR-502 düzeylerinin kontrollere kıyasla düşük saptanması, bu iki bozukluğun etiyolojisinde paylaşılan ortak bir periferik miRNA imzasına işaret edebilir. İki bozuklukta ortak risk genlerini ve serotonerjik/dopaminerjik/glutamaterjik yolların eş zamanlı etkilendiğini ortaya koyan güncel biyoinformatik analizler, bu moleküler örtüşmeyi destekleyen bir zemin sunmaktadır (44). Deneysel çalışmalar, miR-502'nin GABRA1 genini hedefleyerek GABAerjik iletimi negatif yönde düzenlediğini göstermiştir (13). Şizofrenide GAD67 ve GABRA1 ekspresyonundaki postmortem azalmalar (45) ile OKB'de saptanan GABAerjik değişimler (46), her iki hastalıkta ortak bir 'GABAerjik disfonksiyon' olduğunu düşündürmektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda gözlenen miR-502 azalması, mevcut GABAerjik eksikliği dengelemek amacıyla reseptör (GABRA1) ekspresyonunu artırmaya yönelik potansiyel bir telafi edici mekanizma olarak yorumlanabilir. Antipsikotik tedavilerin miRNA profillerini etkileyebileceği bilinmektedir (47). Her iki hastalık grubunda da miR-502'nin aynı yönde (azalma) değişim göstermesi ortak bir nörobiyolojik süreçte işaret edebileceği gibi; şizofreni ve OKB

hastalarında kullanılan farklı sınıflardaki farmakolojik ajanların aynı biyolojik yolları benzer şekilde etkilemesinin (down-regülasyon) bir sonucu da olabilir. Çalışmamızdaki farmakolojik heterojenite ve örneklem büyüklüğünün ilaç etkisini istatistiksel olarak kontrol etmeye elverişli olmaması nedeniyle, bu azalmanın hastalıklara özgü bir biyoloji mi yoksa paylaşılan bir ilaç etkisi mi olduğu kesin olarak ayırt edilememektedir. Bu durum, sonuçlarımızın yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken önemli bir sınırlılıktır.

Çalışmamızda miR-137 düzeylerinin hasta gruplarında kontrollerden anlamlı düzeyde farklılaşmaması, bu molekülün periferik ifadesine ilişkin literatürdeki karmaşık tabloyla değerlendirilmelidir. Şizofrenide miR-137 bulguları, örneklem materyali ve klinik evreye göre belirgin heterojenite göstermektedir. Plazma örnekleri ile yapılan bir çalışmada özellikle erken evre hastalarda miR-137 artışı bildirirken (48); tam kan kullanılan güncel bir çalışmada ise hastalarda belirgin bir azalma bildirilmiştir (49). Yazarlar bu tutarsızlığı örneklem türü farklarının yanı sıra, cinsiyet ve östrojen/prolaktin gibi hormonal etkileşimlerin maskeleyici rolüne bağlamaktadır (49). miR-137 düzensizliğinin miR-137 genindeki risk varyantları dikkate alınmadığında tutarlı biçimde gösterilemeyebileceği; bu molekülün etkisinin özellikle ergenlik/erken yetişkinlik dönemindeki nörogelişimsel süreçlere özgü olabileceğini de vurgulamıştır (50). Obsesif-kompulsif bozukluk grubunda da düzeylerin değişmemesi, OKB patofizyolojisinde kortiko-striato-talamo-kortikal devre bozuklukları ve glutamaterjik/dopaminerjik düzensizlikler (51) gibi güçlü kanıtlar bulunsu da, miR-137'nin bu santral patolojiyi yansıtmada duyarlılığının sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

Gruplar arasında miR-1306 ve miR-150 düzeylerinde fark saptanmaması, literatürdeki sınırlı ve heterojen verilerle örtüşmektedir (52). miR-1306, periferik biyobelirteç çalışmalarından ziyade, daha çok 22q11.2 delesyon sendromu ve nöronal modeller bağlamında tanımlanmıştır (53). miR-150 şizofrenide farklı doku ve yöntemlerde heterojen sonuçlar sergilerken (52); OKB için bilindiği kadarıyla henüz özgül bir veri bildirilmemiştir.

Keşifsel Korelasyon ve Regresyon Sonuçları

Keşifsel korelasyon ve regresyon analizleri, özellikle miR-502'nin her iki klinik grupta da yürütücü işlevlerle ilişkili olabileceğine işaret eden ön bulgular sunmaktadır.

Obsesif-kompulsif bozukluk grubunda miR-502 düzeylerinin korelasyon düzeyinde Stroop interferans süresi ile, regresyon analizinde ise doğrudan WKET performansı ile ilişkili bulunması; şizofreni grubunda ise TMT, Stroop interferans ve WKET öğrenmeyi öğrenme puanları ile ilişkili bulunması, bu molekülün bilişsel kontrol ve esneklik süreçlerine eşlik edebileceğini düşündürmektedir. Yürütücü işlev bozulmalarının şizofreni ve OKB'de fronto-striatal devre disfonksiyonlarıyla ilişkili olduğu göz önüne alındığında (32), bu bulgular kavramsal olarak anlamlıdır. Deneysel çalışmaların miR-502'nin GABAerjik iletimi düzenleyen GABRA1 genini hedefleyebileceğini göstermesi (13) ve her iki bozuklukta bildirilen GABAerjik değişiklikler (45,46), gözlenen ilişkiler için olası bir biyolojik zemin sunmaktadır. Bununla birlikte, regresyon analizlerinde saptanan etkilerin sınırlı ve seçici olması, örneklem büyüklüğü ve çoklu karşılaştırmalar dikkate alındığında bulgularımız keşifsel nitelikte değerlendirilmeli; bu bulgular doğrulayıcı kanıtlar olarak değil, hipotez üretici ön bulgular olarak yorumlanmalıdır.

Keşifsel Alt Analiz Sonuçları

Obsesif-kompulsif bozukluğun klinik heterojenliği nedeniyle otojen ve reaktif alt tiplere ayrılarak keşifsel analizler yapılmıştır. Alt analizler, örneklem büyüklüğünün sınırlılığı nedeniyle tanımlayıcı/hipotez üretici olarak değerlendirilmelidir. Gruplar arasında sosyodemografik değişkenlerin benzer olması, yaş, cinsiyet ve eğitim gibi değişkenlerin karıştırıcılığının sınırlı olabileceğini düşündürse de nedensel çıkarım

sağlamaz. Literatürde otojen OKB'de daha erken başlangıç yaşı/erkek oranı bildiren çalışmalar olsa da (54), alt tipler arasında sosyodemografik fark bulmayan çalışmalar da mevcuttur (55).

Çalışmamızda nörobilişsel performans açısından her iki OKB alt tipinde de yürütücü işlevler, sözel bellek ve işleme hızı alanlarında etkilene gözlenmiş; otojen ve reaktif obsesyon alt tipleri arasında belirgin bir bilişsel ayrışma saptanmamıştır. Özellikle depresyon ve anksiyete düzeyleri kovaryans olarak kontrol edildiğinde, iki alt tip arasındaki bilişsel farklılıkların büyük ölçüde azaldığı ve TMT, İSÖT ve WKET performanslarında benzer örüntülerin ortaya çıktığı görülmüştür. Bu bulgu, OKB'de yürütücü işlev ve bellek etkileneşinin alt tiplerden bağımsız biçimde rapor edildiği genel nöropsikolojik literatürle uyumlu görünmektedir (32). Bununla birlikte, Stroop interferans performansı, TMT B-A farkı ve WKET öğrenmeyi öğrenme puanı gibi bazı ölçütlerde gözlenen sınırlı ayrışmalar, otojen ve reaktif obsesyon alt tipleri arasında ince düzeyde bilişsel farklılıkların bulunabileceğini ve bu örüntünün daha büyük örneklerle yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

miR-134 ve miR-502 düzeylerinde gözlenen sınırlı farklılıklar, otojen-reaktif ayrımının biyolojik süreçlerle tamamen ilişkisiz olmayabileceğine dair dolaylı ve keşifsel ipuçları sunmaktadır. Bununla birlikte, örneklem büyüklüğü, tedavi etkileri ve analizlerin keşifsel niteliği göz önüne alındığında, bu bulguların OKB alt tipleri için ayırt edici biyolojik göstergeler olarak yorumlanması yerine, boyutsal ve hipotez üretici bir çerçevede değerlendirilmesi daha uygun görünmektedir.

Örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, özellikle alt grup analizlerinin gücünü azaltmakta ve genellenebilirliği kısıtlamaktadır; otojen/reaktif bulgular bu nedenle keşifsel/hipotez üretici kabul edilmelidir. Psikotrop ilaç kullanımındaki heterojenite miRNA ekspresyonu üzerinde farmakoepigenetik etkiler yaratabileceğinden, moleküler örüntülerin bir bölümü tedavi etkisini yansıtabilir. Hastalık süresi, semptom şiddeti, klinik stabilite ve motivasyon gibi değişkenler de nöropsikolojik performansı etkileyebilir; bu nedenle yorumlarda temkinli olunmalıdır. Seçilmiş miRNA yaklaşımı ve sınırlı biyolojik parametre sayısı, küçük örneklerde istatistiksel hataya duyarlılığı artırabilir; bu nedenle bulguların daha büyük örneklerde, tercihen önceden tanımlanmış birincil hipotezlerle ve güçlendirilmiş kalite kontrol raporlamasıyla doğrulanması gereklidir. Gelecekte daha geniş/homojen örnekler, ilaç-naif gruplar, duygudurum göstergelerinin kovaryans kontrolü ve uzunlamasına tasarımlar; ayrıca çok düzeyli (genetik-nörogörüntüleme-nöropsikoloji) yaklaşımlar önerilmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma şizofreni ve obsesif-kompulsif bozuklukta nörobilişsel performans ile seçilmiş periferik miRNA düzeylerini aynı örneklem çerçevesinde karşılaştırmalı olarak değerlendirerek, iki bozukluğun bilişsel ve periferik biyolojik özellikler bakımından hem ortaklaşan hem de ayrışan örüntüler gösterebileceğine işaret etmektedir. Bulgular, şizofrenide dikkat, yürütücü işlevler ve sözel bellek alanlarını kapsayan daha yaygın ve bütüncül bir bilişsel etkileneşin örüntüsünü; OKB'de ise özellikle yürütücü işlevlerin ön planda olduğu ve sözel bellek performansındaki güçlüklerin daha çok yürütücü süreçlerle ilişkili olabileceği, görece daha seçici bir nörobilişsel etkileneşin düşündürmektedir. Seçilmiş miRNA düzeylerinde gözlenen farklılıklar, bilişsel örüntülerle birlikte değerlendirilmesi gereken periferik moleküler değişkenlere ilişkin keşifsel bulgular sunmaktadır. Keşifsel analizler, özellikle miR-502'nin yürütücü işlev göstergeleriyle ilişkili olabileceğine dair ön bulgular ortaya koymakla birlikte, bu ilişkilerin doğrulanması daha büyük, tercihen ilaç-naif ve uzunlamasına örneklerde gerçekleştirilecek çalışmaları gerektirmektedir. Genel olarak çalışmamız, bilişsel temel bir eksen olarak ele alan ve moleküler değişkenleri bu çerçevede konumlandıran çok boyutlu bir yaklaşımın, şizofreni ve

OKB'nin karşılaştırmalı nörobilişçisini anlamada yararlı bir kavramsal çerçeve sunabileceğini ve gelecekteki doğrulayıcı araştırmalar için öncül bir zemin oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Etik Komite Onayı: Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar No: 24237859/178). Tüm katılımcılara çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirme yapıldı ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yazılı onamları alındı.

Bilgilendirilmiş Onam: Bu çalışmaya, 18-65 yaş aralığında olan, yazılı bilgilendirilmiş onam veren ve şizofreni veya OKB tanısı SCID-5-CV ile doğrulanmış bireyler dâhil edilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- EU, DSA; Tasarım- EU, DSA; Denetleme- EU, DSA; Kaynaklar- EU, DSA, MG; Malzemeler- EU, DSA; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- EU, DSA, EÖK, AHÇ, MG; Analiz ve/veya Yorum- EU, DSA, EÖK; Literatür Taraması- EU, DSA, AHÇ; Yazıyı Yazan- EU, DSA; Eleştirel İnceleme- EÖK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 3579295). Destek sağlayan kurum; çalışma tasarımı, veri toplama, verilerin analizi ve yorumlanması, makalenin yazımı ya da yayına sunulmasına karar verilmesi süreçlerinde herhangi bir rol almamıştır.

Yapay Zekâ Kullanımı: Bu makalenin hazırlanması sürecinde yazarlar, dil düzenlemesi, metnin anlaşılabilirliğini ve okunabilirliğini artırılması ile metnin organizasyonuna destek amacıyla yapay zekâdan yararlanmıştır. Bu aracın kullanılmasının ardından yazarlar tüm içeriği dikkatle gözden geçirmiş, düzenlemiş ve gerekli uyarlamaları yapmış olup, yayımlanan çalışmanın doğruluğu, özgünlüğü ve bütünlüğüne ilişkin tüm sorumluluğu üstlenmektedir.

KAYNAKLAR

- Pardossi S, Cuomo A, Fagiolini A. Unraveling the boundaries, overlaps, and connections between schizophrenia and obsessive-compulsive disorder (OCD). *J Clin Med*. 2024;13:4739. [Crossref]
- McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol Psychiatry*. 2023;28:1902-1918. [Crossref]
- Jalal B, Chamberlain SR, Sahakian BJ. Obsessive-compulsive disorder: etiology, neuropathology, and cognitive dysfunction. *Brain Behav*. 2023;13:e3000. [Crossref]
- Venkatasubramanian G, Rao NP, Behere RV. Neuroanatomical, neurochemical, and neurodevelopmental basis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Indian J Psychol Med*. 2009;31:3-10. [Crossref]
- Lee HJ, Kwon SM. Two different types of obsession: autogenous obsessions and reactive obsessions. *Behav Res Ther*. 2003;41:11-29. [Crossref]
- Besiroglu L, Agargun MY, Ozbebit O, Aydin A. A discrimination based on autogenous versus reactive obsessions in obsessive-compulsive disorder and related clinical manifestations. *CNS Spectr*. 2006;11:179-186. [Crossref]
- Moulding R, Kyrios M, Doron G, Nedeljkovic M. Autogenous and reactive obsessions: further evidence for a two-factor model of obsessions. *J Anxiety Disord*. 2007;21:677-690. [Crossref]
- Hu Z, Li Z. miRNAs in synapse development and synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol*. 2017;45:24-31. [Crossref]
- Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, Levinson DF, Sklar P, Holmans PA, et al. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*. 2011;43:969-976. [Crossref]
- Schrott GM, Tuebing F, Nigh EA, Kane CG, Sabatini ME, Kiebler M, et al. A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. *Nature*. 2006;439:283-289. [Crossref]
- Hu YZ, Li Q, Wang PF, Li XP, Hu ZL. Multiple functions and regulatory network of miR-150 in B lymphocyte-related diseases. *Front Oncol*. 2023;13:1140813. [Crossref]
- Wei H, Yuan Y, Liu S, Wang C, Yang F, Lu Z, et al. Detection of circulating miRNA levels in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2015;172:1141-1147. [Crossref]
- Sharma B, Torres MM, Rodriguez S, Gangwani L, Kumar S. MicroRNA-502-3p regulates GABAergic synapse function in hippocampal neurons. *Neural Regen Res*. 2024;19:2698-2707. [Crossref]
- Meng S, Wang B, Li W. CircAXL knockdown alleviates Aβ1-42-induced neurotoxicity in Alzheimer's disease via repressing PDE4A by releasing miR-1306-5p. *Neurochem Res*. 2022;47:1707-1720. [Crossref]

15. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571. [\[Crossref\]](#)
16. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği ve güvenirliği. *Psikoloji Derg*. 1989;7:3-13.
17. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56:893-897. [\[Crossref\]](#)
18. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmén H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother*. 1998;12:163-172.
19. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1006-1011. [\[Crossref\]](#)
20. Tek C, Ulug B, Rezaki BG, Tanriverdi N, Mercan S, Demir B, et al. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale in Turkish: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand*. 1995;91:410-413. [\[Crossref\]](#)
21. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol*. 1948;39:15-22. [\[Crossref\]](#)
22. Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara: Dizayn Ofset; 2004.
23. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 1935;18:643-662. [\[Crossref\]](#)
24. Karakaş S, Erdoğan E, Soysal Ş, Ulusoy T, Ulusoy İY, Alkan S. Stroop Test TBAG Form: standardisation for Turkish culture, reliability and validity. *Turkish J Clin Psy*. 1999;2:75-88.
25. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271-276. [\[Crossref\]](#)
26. Türkeş N, Can H, Kurt M, Elmastaş-Dikeç B. İz Sürme Testinin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*. 2015;26:189-196. [\[Crossref\]](#)
27. Rey A. L'examen clinique en psychologie (The Clinical Psychological Examination). Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
28. Can H, Doğutepe E, Torun Yazıhan N, Korkman H, Erdoğan Bakar E. İştisel sözel öğrenme testi yapı geçerliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 2016;27:195-203.
29. Basso MR, Bornstein RA, Carona F, Morton R. Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001;14:241-245.
30. Moritz S, Birkner C, Kloss M, Jacobsen D, Fricke S, Böther A, et al. Impact of comorbid depressive symptoms on neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *J Abnorm Psychol*. 2001;110:653-657. [\[Crossref\]](#)
31. Abramovitch A, Short T, Schweiger A. The C factor: cognitive dysfunction as a transdiagnostic dimension in psychopathology. *Clin Psychol Rev*. 2021;86:102007. [\[Crossref\]](#)
32. Abramovitch A, Abramowitz JS, Mittelman A. The neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2013;33:1163-1171. [\[Crossref\]](#)
33. Aumer P, Brandt GA, Hirjak D, Bähner F. Impaired cognitive flexibility in schizophrenia: a systematic review of behavioral and neurobiological findings. *Biomark Neuropsychiatry*. 2024;11:100111. [\[Crossref\]](#)
34. Önder Uzgan B, Tetik Oktay M, Aykaç C, Ermiş Ç, Alkın T. Neurocognitive flexibility, perfectionism, obsessive beliefs in patients with obsessive compulsive disorder. *Turkish J Clin Psy*. 2021;24:439-449. [\[Crossref\]](#)
35. Westerhausen R, Kompus K, Hugdahl K. Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: a meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophr Res*. 2011;133:172-181. [\[Crossref\]](#)
36. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12:426-445. [\[Crossref\]](#)
37. Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res*. 2013;150:42-50. [\[Crossref\]](#)
38. Roth RM, Baribeau J, Milovan D, O'Connor K, Todorov C. Procedural and declarative memory in obsessive-compulsive disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10:647-654. [\[Crossref\]](#)
39. Yue J, Zhang B, Wang H, Hou X, Chen X, Cheng M, et al. Dysregulated plasma levels of miRNA-132 and miRNA-134 in patients with obsessive-compulsive disorder. *Ann Transl Med*. 2020;8:996. [\[Crossref\]](#)
40. Zhang HP, Liu XL, Chen JJ, Cheng K, Bai SJ, Zheng P, et al. Circulating microRNA-134 sheds light on the diagnosis of major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2020;10:95. [\[Crossref\]](#)
41. Funatsuki T, Ogata H, Tahara H, Shimamoto A, Takekita Y, Koshikawa Y, et al. Changes in multiple microRNA levels with antidepressant treatment are associated with remission and interact with key pathways: a comprehensive microRNA analysis. *Int J Mol Sci*. 2023;24:12199. [\[Crossref\]](#)
42. Yu HC, Wu J, Zhang HX, Zhang GL, Sui J, Tong WW, et al. Alterations of miR-132 are novel diagnostic biomarkers in peripheral blood of schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;63:23-29. [\[Crossref\]](#)
43. Lai CY, Yu SL, Hsieh MH, Chen CH, Chen HY, Wen CC, et al. MicroRNA expression aberration as potential peripheral blood biomarkers for schizophrenia. *PLoS One*. 2011;6:e21635. [\[Crossref\]](#)
44. Ghanbarzahi A, Sepehrinezhad A, Hashemi N, Karimi M, Shahbazi A. Disclosing common biological signatures and predicting new therapeutic targets in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder by integrated bioinformatics analysis. *BMC Psychiatry*. 2023;23:40. [\[Crossref\]](#)
45. Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA. Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2008;165:479-489. [\[Crossref\]](#)
46. Biriá M, Banca P, Heal MP, Keser E, Sawiak SJ, Rodgers CT, et al. Cortical glutamate and GABA are related to compulsive behaviour in individuals with obsessive-compulsive disorder and healthy controls. *Nat Commun*. 2023;14:3324. [\[Crossref\]](#)
47. Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs as potential biomarkers for diagnosis of schizophrenia and influence of antipsychotic treatment. *Neural Regen Res*. 2024;19:1523-1531. [\[Crossref\]](#)
48. Chen BY, Lin JJ, Lu MK, Tan HP, Jang FL, Lin SH, et al. Neurodevelopment regulators miR-137 and miR-34 family as biomarkers for early and adult onset schizophrenia. *NPJ Schizophr*. 2021;7:35. [\[Crossref\]](#)
49. Peng Q, Dai Z, Yin J, Lv D, Luo X, Xiong S, et al. Schizophrenia plausible protective effect of microRNA-137 is potentially related to estrogen and prolactin in female patients. *Front Psychiatry*. 2023;14:1187111. [\[Crossref\]](#)
50. Thomas KT, Zakharenko SS. MicroRNAs in the onset of schizophrenia. *Cells*. 2021;10:2679. [\[Crossref\]](#)
51. Gargano SP, Santos MG, Taylor SM, Pastis I. A closer look to neural pathways and psychopharmacology of obsessive compulsive disorder. *Front Behav Neurosci*. 2023;17:1282246. [\[Crossref\]](#)
52. Han S, Li Y, Gao J. Peripheral blood microRNAs as biomarkers of schizophrenia: expectations from a meta-analysis that combines deep learning methods. *World J Biol Psychiatry*. 2024;25:65-81. [\[Crossref\]](#)
53. Zhao D, Lin M, Chen J, Pedrosa E, Hrabovsky A, Fourcade HM, et al. MicroRNA profiling of neurons generated using induced pluripotent stem cells derived from patients with schizophrenia and schizoaffective disorder, and 22q11.2 deletion. *PLoS One*. 2015;10:e0132387. [\[Crossref\]](#)
54. Yucens B, Erdogan NO, Gündüz M, Tumkaya S. Comparison of autogenous and reactive type obsessive-compulsive disorders in terms of clinical characteristics: a meta-analysis study. *J Psychiatr Res*. 2024;176:338-347. [\[Crossref\]](#)
55. Besiroglu L, Sozen M, Ozbebit O, Avcu S, Selvi Y, Bora A, et al. The involvement of distinct neural systems in patients with obsessive-compulsive disorder with autogenous and reactive obsessions. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124:141-151. [\[Crossref\]](#)