

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

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE
ENFLAMATUAR YANITIN PSİKİYATRİK KOMORBİDİTE VE BİLİŞSEL
İŞLEVLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ALİ EMRE DURSUN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İSMET KIRPINAR

İSTANBUL
TEMMUZ 2016

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

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE
ENFLAMATUAR YANITIN PSİKİYATRİK KOMORBİDİTE VE BİLİŞSEL
İŞLEVLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ALİ EMRE DURSUN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İSMET KIRPINAR

İSTANBUL
TEMMUZ 2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR ve SEMBOLLER	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ülseratif Kolit Tanım ve Özellikleri	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.3.1. İmmunolojik Faktörler	4
2.1.3.2. Genetik Faktörler	5
2.1.3.3. Çevresel Faktörler	5
2.1.3.4. Psikolojik Faktörler.....	6
2.1.4. Tanısal, Klinik Özellikler ve Tedavi.....	7

2.2. Ülseratif Kolit ve Psikiyatrik Komorbidite.....	8
2.3. Oksidatif Metabolizma ve Enflamatuvar Yanıt	12
2.3.1. Ülseratif Kolitte Oksidatif Metabolizma	12
2.3.2. Ülseratif Kolitte Enflamatuvar Yanıt	13
2.3.3. Depresyon ve Anksiyetede Oksidatif Metabolizma	13
2.3.4. Depresyon ve Anksiyetede Enflamatuvar Yanıt	14
2.4. Bilişsel İşlevler ve Ülseratif Kolit.....	14
2.4.1. Dikkat.....	15
2.4.2. Bellek.....	15
2.4.3. İşlem Belleği (Working Memory).....	17
2.4.4. Yürütücü İşlevler	17
2.4.5. Depresyon ve Anksiyetede Bilişsel İşlevler	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1. Dahil Edilen Hasta ve Kontroller.....	20
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	20
3.3. Araştırmada Kullanılan Ölçekler ve Testler	21
3.3.1. Beck Depresyon Envanteri.....	21
3.3.2. Beck Anksiyete Envanteri	21
3.3.3. K-A-S Sözel Kısa Akıcılık Testi	22

3.3.4. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi	22
3.3.5. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi	23
3.3.6. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi	23
3.4. Biyokimyasal İnceleme.....	26
3.4.1. Serum TNF- α ve IL-6 Düzeyleri Ölçümü	26
3.4.2. Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidatif Stres Ölçümü	26
3.4.3. Oksidatif Stres İndeksi	27
3.5. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ.....	47
KAYNAKÇA	48

TEŞEKKÜR

Psikiyatri uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerinden yararlandığım, başta tez danışmanlığımı da üstlenerek bana her konuda yardımcı olan ve yol gösteren Prof. Dr. İsmet KIRPINAR olmak üzere birlikte çalışma imkânı bulduğum tüm hocalarım ve uzmanlarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan ve psikolog arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ekibine, yardımcı sağlık personellerine, kliniğimiz ve polikliniğimizin tıbbi sekreterlerine ve güvenlik görevlilerimize,

İstatistiksel analizlerde ve tez yazımı ile düzenlenmesindeki yardımları nedeniyle ablam Dr. Tuğba KARAHAN ve eniştem Dr. Ahmet KARAHAN'a,

Eğitime başladığım ilk günden itibaren desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, eşime ve kızıma,

Teşekkürlerimle...

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Normallik Testi.....	29
Tablo 2. Hasta Grubu için Tanımlayıcı İstatistik.....	30
Tablo 3. Kontrol Grubu için Tanımlayıcı İstatistik.....	30
Tablo 4. Bilişsel ve Psikiyatrik Testlerin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.....	32
Tablo 5. Enflamatuar Yanıt ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri	33
Tablo 6. Normal Dağılım Gösteren Değişkenler için Gruplar Arasındaki Farklılık.....	34
Tablo 7. Normal Dağılım Göstermeyen Değişkenler için Gruplar Arası Farklılık.....	35
Tablo 8. Enflamatuar Yanıt ve Oksidatif Stres Düzeyi Parametreleri ile Bilişsel ve Psikolojik Testlerin Gruplar Arası Farklılıklarının Özeti.....	36
Tablo 9. Enflamatuar Yanıt Parametrelerinin Normal Dağılan Bilişsel Test Sonuçları ile Korelasyonu	37
Tablo 10. Enflamatuar Yanıt Parametrelerinin Normal Dağılmayan Bilişsel Test Sonuçları ile Korelasyonu	37
Tablo 11. Enflamatuar Yanıt Parametrelerinin Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği Skorları ile Korelasyonu	38
Tablo 12. Oksidatif Stres Parametrelerinin Bilişsel Test Sonuçları ile Korelasyonu	39
Tablo 13. Oksidatif Stres Düzeyi Parametrelerinin Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği Skorları ile Korelasyonu	40
Tablo 14. Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği Skorlarının Bilişsel Test Sonuçları ile Korelasyonu	41

KISALTMALAR ve SEMBOLLER

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ASA	Amino Salisilik Asit
CRF	Kortikotropin Releasing Faktör
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
HLA	Human Lökosit Antijeni
HPA	Hipotalamopituiter Adrenal
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
Ig	İmmunglobulin
LT	Lökotrien
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
TAK	Total Antioksidan Kapasite
Th	T Helper
TGF	Transforming Growth Faktör
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TOS	Total Oksidatif Stres

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ülseratif kolit; kolonu tutan, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Araştırmanın amacı; ülseratif kolit hastalarında oksidatif stresi ve enflamatuvar yanıtı ölçmek, eşlik edebilecek olan depresyon ile anksiyeteyi ve bilişsel bozulmaları saptamak ve bu hastalıktaki oksidatif stres ve enflamatuvar yanıtın, psikiyatrik komorbidite ve bilişsel işlevler üzerindeki olası etkilerini anlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, ülseratif kolit tanılı; 18-65 yaş aralığında olan toplam 38 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise toplam 38 sağlıklı gönüllü bireyden oluşturulmuştur. Katılımcılara Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Envanteri ölçekleri ile nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Katılımcılardan biyokimya tüplerine kan örnekleri alınarak IL-6, TNF- α , Total Oksidatif Stres (TOS) ve Total Antioksidan Kapasite (TAK) değerleri ölçülmüştür.

Bulgular: Wisconsin Kart Eşleştirme Testi skorlarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık; IL-6, TNF- α , TAK ve TOS değerleri ile Wisconsin Kart Eşleştirme testi skorları arasında ve Beck Anksiyete Ölçeği skorları ile Wisconsin Kart Eşleştirme Testi skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Araştırmamızın bulguları; ülseratif kolit hastalarında bilişsel işlevlerin sağlıklı popülasyona göre anlamlı olarak bozulmuş olduğunu ve yürütücü işlevlerdeki bu bozulmaların, enflamatuvar yanıt ve oksidatif stres düzeyleri ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, ileri çalışmalarla tekrarlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, IL-6, TNF- α , TAK, TOS, OSİ, depresyon, anksiyete, bilişsel işlevler.

ABSTRACT

Introduction and Aim: Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease of the colon. In this study, we aim to investigate oxidative stress and inflammatory response in patients with ulcerative colitis; and to determine their effects on psychiatric comorbidity and cognitive functions.

Material and Method: 38 voluntary patients diagnosed with ulcerative colitis and 38 voluntary healthy subjects were included in the study. Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory and neuropsychological tests were administered to the subjects. Serum levels of IL-6, TNF- α , Total Oksidative Stress (TOS) and Total Antioxidant Capacity (TAC) were studied in the blood samples taken from the subjects.

Results: There were significant differences in Wisconsin Card Sorting Test scores between patients and controls. There was a significant correlation between IL-6, TNF- α , TAC, TOS levels and Wisconsin Card Sorting Test scores and between Beck Anxiety Inventory and Wisconsin Card Sorting Test scores.

Conclusion: Results of our study suggest that cognitive functions are significantly impaired in patients with ulcerative colitis and this impairment is correlated with oxidative stress and inflammatory response. These results need to be replicated in further studies.

Key Words: Ulcerative colitis, IL-6, TNF- α , TAC, TOS, OSI, depression, anxiety, cognitive functions.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif kolit; rektumdan başlayarak kolonu tutan, devamlı mukozal ülserasyonla karakterize, kronik enflamatuvar bir hastalıktır (1). Ülseratif kolitin prevalansı yaklaşık olarak 21-246/100000'dir (2, 3). Hastalığın etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; çevresel, genetik, mikrobiyal ve immunolojik birtakım faktörlerin rol oynadığı bilinmekte ve hastalığın seyri, alevlenme ve remisyonlarla olmaktadır (4).

Ülseratif kolit hastalığının etyopatogenezinde birtakım immunolojik faktörler ve oksidatif stresin rol oynadığı bilinmektedir. Ülseratif kolitte, immun sistem hücre popülasyonlarının ve salgıladıkları proenflamatuvar sitokinlerin arttığı gözlemlenmiştir (5). Serbest oksijen radikallerinin ve proenflamatuvar sitokinlerin ülseratif kolit etiyojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Reaktif oksijen radikalleri özellikle doku harabiyeti ve immunomodulasyonda etkin olarak saptanmış (6) ve oksidatif stresin patogeneizde rol oynayabileceği ifade edilmiştir (7-11).

Ülseratif koliti olan hastalarda beklenen yaşam süresinin normale yakın olmasına rağmen, psikososyal olarak hastalık olumsuz bir gidiş göstermektedir (12). Ülseratif kolit gibi kronik bir hastalıkla başa çıkmak, başlı başına major bir stresör olabilmektedir (13). Ülseratif kolit hastalarında depresyon oranlarının, hastalığın inaktif olduğu dönemlerde bile normal popülasyondan yüksek olduğu gösterilmiştir (14). Ülseratif kolit hastalarının, hastalıklarının kesin bir tedavisi olmadığının farkında oluşları, hastalığın belirsiz bir gidiş ve prognoz gösteriyor oluşu, cerrahi gereksinimi veya kanser gelişimine dair korkular gibi pek çok faktör; bu hastalarda anksiyete gelişimi için risk oluşturmaktadır (13, 15). Enflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların remisyon dönemlerinde, anksiyete ve/veya depresyon prevalansı %29-35 olarak bildirilmiş (16); relaps dönemlerinde ise anksiyete prevalansı %80 ve depresyon prevalansı %60 olarak kaydedilmiştir (17). Ayrıca; duygudurum bozukluklarının proenflamatuvar sitokin üretimini stimüle ettikleri bilinmekte ve böylece ülseratif kolitin gidişi üzerinde etki sahibi olabilecekleri düşünülmektedir (16, 18, 19).

Ülseratif koliti olan kişilerde, özellikle aktivite döneminde, hafif bilişsel sorunlar ortaya çıkabilmektedir (20). Çalışmalar; enflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde, sözel hafızada ve özellikle sözel işlevsellik alanlarında birtakım bilişsel bozulmalar olabileceğini göstermiştir (21, 22).

Ülseratif kolit hastalığında enflamatuvar yanıtın veya oksidatif stresin önemini araştıran, hastalığın psikiyatrik komorbiditesini veya hastalığı ilgilendiren psikolojik faktörleri ve enflamatuvar barsak hastalarında birtakım bilişsel işlevleri irdeleyen çalışmalar literatürde mevcuttur (5, 6, 20, 23, 24). Ancak bizim araştırmamız; bildiğimiz kadarıyla ülseratif kolit hastalığındaki enflamatuvar yanıt ve oksidatif stres parametrelerinin, psikiyatrik komorbidite ve bilişsel işlevler ile korelasyonunu birlikte inceleyen ilk araştırmadır.

Bu araştırmanın amacı; ülseratif kolit hastalarında oksidatif stresi ve enflamatuvar yanıtı ölçmek, eşlik edebilecek olan depresyon ile anksiyeteyi ve bilişsel bozulmaları saptamak ve bu değerlendirmeleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak, bu hastalıktaki oksidatif stres ve enflamatuvar yanıtın, psikiyatrik komorbidite ve bilişsel işlevler üzerindeki olası etkilerini anlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde; ülseratif kolit hastalığı, ülseratif kolit hastalığının psikiyatrik komorbiditesi, ülseratif kolit hastalığında oksidatif metabolizma ve enflamatuvar yanıt, depresyon ve anksiyetede oksidatif metabolizma ve enflamatuvar yanıt, bilişsel işlevler, ülseratif kolitte bilişsel işlevler ve depresyon ile anksiyetede bilişsel işlevler hakkında genel bilgiler verilmiştir.

2.1. Ülseratif Kolit Tanım ve Özellikleri

Bu bölümde; ülseratif kolit hastalığının tanımı, epidemiyolojisi, etiyoloji ve patogenezi, tanısı, klinik özellikleri ve tedavisi hakkında genel bilgiler verilmiştir.

2.1.1. Tanım

Ülseratif kolit; rektumu, kolonun daha proksimal segmentlerini ve tüm kolonu tutabilen, kesintisiz mukozal enflamasyonla giden, relaps ve remisyonlarla seyreden, kronik, enflamatuvar bir hastalıktır (24). Hastalığın etyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir (20, 24, 25). Genetik olarak yatkın kişilerde enfeksiyon, ilaçlar ve psikolojik stres gibi birtakım çevresel tetikleyicilere bir tepki olarak immun disfonksiyon ve barsak semptomlarının ortaya çıktığı düşünülmektedir (24).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ülseratif kolitin prevalansı yaklaşık olarak 21-246/100000'dir (2, 3). Konkordans oranları; tek yumurta ikizlerinde %14-19, çift yumurta ikizlerinde ise %0-7 olarak bildirilmiştir (26-29). Ülseratif kolit hastalarının birinci derece akrabalarında hastalık sıklığı %7-12 olarak bulunmuştur (30, 31). Hastalığın görülme sıklığı, hastaların yaşamakta olduğu ülkelerin ekonomik durumu ile ilişkili olup; yüksek insidans bölgeleri Britanya, Amerika Birleşik Devletleri, kuzey Avrupa ve Avustralya'dır. Düşük insidans bölgeleri Asya, Japonya ve Güney Amerika olup; bu bölgelerde hastalığın insidansı, yüksek insidans bölgelerine göre yaklaşık 100 kat daha azdır (25, 32). Hastalık; özellikle 20-40 yaş arası genç erişkinleri etkilemesine karşın

her yaşıta görülebilmektedir. Kadınlarda ülseratif kolit görülme sıklığı, erkeklere göre daha fazladır. Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde Yahudi olanlarda, olmayanlara göre bu hastalığa daha yüksek eğilim saptanmıştır (25).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Ülseratif kolit patogenezinde immunolojik, genetik, mikrobiyolojik ve çevresel faktörler suçlansa da; etiyolojik ajan kesin olarak belirlenememiştir (20, 24, 25). Genetik yatkınlık, bakteriyel ajanlar ve mukozal immün yanıt bozukluğu; barsak enflamasyonunun ana nedenleridir (33).

2.1.3.1. İmmunolojik Faktörler

Barsak içeriği ve mukozası arasında immunolojik bir denge mevcuttur. İmmünolojik mekanizmaların, ülseratif kolitin enflamasyon patogenezinde önemli olduğu açıktır ve hem hücresel, hem de humoral mekanizmalar rol oynamaktadır (25). Barsak lümeninde, fizyolojik bir enflamasyon mevcuttur; bunun nedeni ise, barsak duvarındaki bağışıklık sisteminin devamlı uyarılmasına neden olan ve mikrobiyal ve diyetetik yönden büyük bir antijenik yük varlığıdır. Oluşan enflamasyon, kontrolü sağlayıcı mekanizmalar tarafından baskılanmakta ve böylece barsaklar zarar görmemektedir. Ülseratif koliti olan kişilerde, fizyolojik sınırlar içinde kalması gereken bu enflamatuvar yanıt abartılıdır. Genetik ve çevresel birtakım faktörlerle yatkın hâle gelmiş olan kişilerde; diyet antijenleri, intestinal epitel hücreleri ve lümenal bakterilerden kaynaklanan otoimmünite ile enflamasyonun tetiklendiği düşünülmektedir. Lenfoid foliküllerde bulunan T lenfositlerine, tetikleyici ajan sunulmaktadır. Makrofaj ve T yardımcı hücrelerin uyarılmasıyla birçok sitokin salınımı olur. Ülseratif kolit hastalarında IL-6 gibi Th-2 tipi sitokinler daha fazla salgılanmaktadır. Bu sitokinler, B lenfositleri uyararak IgG salınımına neden olur. Normalde IgA salınımı olup kompleman uyarılmazken, ülseratif kolitte IgG3 salınımı sonucu kompleman ve fagositler aktive olarak enflamasyon daha da alevlenir. IL-8 ile aktive olan nötrofillerden açığa çıkan enflamatuvar sitokinler, zararlı lökotrienler (LTB₄) ve reaktif oksijen metabolitleri; barsak epitel hücrelerini hasara uğratar. Enflamatuvar

kaskattaki sitokinler, proteazlar ve araşidonik asit metabolitleri gibi bazı mediatörlerin üretimi, aktive makrofajlar tarafından salgılanan IL-1 ve TNF- α ile stimüle edilir. Bunlar aynı zamanda T lenfosit aktivasyonunda da rol oynarlar (34, 35). Makrofaj ve T lenfositlerin aktivasyonu ile sitokinlerin miktarı artar. Beraberinde diğer enflamatuar hücreleri de olaya katılır ve enflamasyon büyür. Hücreler aktive oldukça doku hasarını meydana getiren çözünebilir ürünleri sekrete ederler. Aktive T lenfositler, kript hiperplazisi ve villöz atrofinin önemli bir mediatörü olarak gözükmektedir (36).

2.1.3.2. Genetik Faktörler

Ülseratif kolitte kronik intestinal enflamasyonun gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığı kesin olarak ortaya konmuş olmakla birlikte; genetik faktörlerin rolleri karmaşık olup, tek bir gen modeli ile açıklanamamakta ve heterojen poligenik bir genetik bozukluktan söz edilmektedir. Bu genetik geçiş, çevresel faktörlerden de etkilenmektedir (34). Pozitif aile öyküsü olması, önemli bir risk faktörüdür. Konkordans oranları; tek yumurta ikizlerinde %14-19, çift yumurta ikizlerinde ise %0-7 olarak bildirilmiştir (26-29). Ülseratif kolit hastalarının birinci derece akrabalarında hastalık sıklığı %7-12 olarak bulunmuştur (30, 31).

HLA-B27, HLA-B5, HLA-B52, HLA-B35, HLA-DR2 ve bazı çalışmalarda HLA-DR1 alelleri, ülseratif kolit sıklığında artışla ilgili bulunmuştur (37, 38). DNA analiziyle yapılan kromozomal tetkiklerde 1, 3, 6, 7, 14, 16 ve 19. kromozomlarda hastalıkla ilgili genler tespit edilmiştir. Tespit edilen en belirgin bağlantı 16. kromozomun perisentromerik bölgesindeki nucleotid-binding oligomerization domain 2 (NOD 2) geni ve proteini (34, 37-39).

2.1.3.3. Çevresel Faktörler

Ülseratif kolit hastalığının etyopatogenezinde etkili olabilecek çeşitli çevresel faktörler ele alınmıştır. Yapılan çalışmalarda, sigara içmeyenlerin, sigara içenlere göre ülseratif kolite yakalanma açısından 2-6 kat rölatif riske sahip olduğu saptanmıştır (40). Sigaranın koruyuculuk mekanizması olduğu ileri sürülse de net değildir (41). Diğer çevresel faktörlerden buğday, rafine şeker, meyve, sebze, alkol, anne sütüyle beslenme,

diş firçalama, gıdalara eklenen silikon dioksit gibi maddeler araştırılmış olsa da; hiçbirinin ülseratif kolit ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir (42). Bazı çalışmalar, appendektominin koruyucu etkisi olduğunu göstermekte, ancak mekanizması bilinmemektedir (43, 44).

2.1.3.4. Psikolojik Faktörler

Stresin hayvan modellerinde kolitte proenflamatuar etki mekanizmasını açıklamaya yardımcı olmaya çalışan deneysel çalışmalar mevcuttur (45). Sıçanlarda kolonik enflamasyon strese maruz kaldıklarında artmaktadır. Ülseratif kolit hastalarında relaps riskinin psikolojik stresle arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (46, 47). HPA aksı, otonom sinir sistemi ve enterik sinir sisteminin immun sistemle doğrudan etkileşim içinde olabileceği, son zamanlarda kabul görmüştür (24). Sitokinlerin ülseratif kolit patogeneğinde önemli rol sahibi olduğu bilinmektedir (48, 49). Kronik veya akut stresin, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin veya kortizol gibi hormonların profillerinde değişikliklere yol açtığı ve böylece ülseratif kolit patogeneğinde rol sahibi olabileceği düşünülmektedir (50-53). Gastrointestinal trakttaki mast hücrelerinin, stres sonucunda; eikosanoidler, serotonin ve IL-6 gibi mediatörler aracılığıyla artmış olan aktiviteleri de ülseratif kolit patogeneğinde katkıda bulunabilir (54).

Ayrıca sıçanlarda stres, kolonik permeabilityyi de doğrudan arttırmaktadır (45). Psikolojik stres, muhtemelen kolinerjik sinir sisteminde ve mukozal mast hücre işlevlerindeki değişikliklerin bir sonucu olarak intestinal geçirgenliği artırıyor olabilir (55).

Ülseratif kolit hastalarında psikolojik stresin muhtemel etki mekanizmaları arasında nonspesifik birtakım faktörler de bulunmaktadır. Hastaların yaşadığı pek çok semptom, gastrointestinal işlevlerde strese indüklenen değişikliklere bağlı olabilir. Enterik sinir sistemi ve bu sistemin merkezi sinir sistemine olan spinal ve otonom bağlantıları arasında; beyin gut eksenini olarak bilinen, çok zengin innervasyona sahip bir sinir pleksusu vardır. Gastrointestinal motor, duyu ve salgı fonksiyonları ile ağrı algılama eşiği (45), psikolojik ve emosyonel stres ile doğrudan veya dolaylı olarak bu

eksen aracılığıyla etkilenebilir. Bu etkiler substans P, vazoaaktif intestinal peptid (56), çeşitli nöropeptidler, nörotransmitterler ve hormonlar ile düzenlenmektedir (57, 58). Stres, merkezi sinir sisteminin merkezi veya periferik kısımlarından (sırasıyla hipotalamus ve adrenal korteks gibi) CRF salınımını uyarır. Santral CRF, ACTH-kortizol sistemini düzenlerken; periferik CRF doğrudan gastrointestinal motiliteyi etkilemektedir. Endojen CRF, üst gastrointestinal trakt motilitesinin stresle inhibisyonunu ve kolonik motilitenin uyarılmasını kontrol eder (51, 57).

Stresin, ülseratif kolit üzerinde, ilaç uyumunun azalması gibi relapsı arttıracı olan davranışlara eğilimi arttırması aracılığıyla, dolaylı etkileri de söz konusu olabilir (47, 59).

2.1.4. Tanısal, Klinik Özellikler ve Tedavi

Ülseratif kolit hastalığının temel belirtileri kanlı diyare, acil dışkılama ihtiyacı ve tenezdirdir. Hastalık relapslar ve remisyonlarla seyreder. Bazı hastalarda tutulum, yıllar içerisinde proksimale doğru uzanabilir. Hastalığın tutulum bölgesi arttıkça belirtileri de sıklıkla artmaktadır (60). İntestinal semptomların yanı sıra oküler, oral, eklem ve deriyle ilgili semptomlar gibi ekstraintestinal semptomlar da görülebilir (61).

Ülseratif kolit hastalığında anamnez ve fizik muayeneden sonra dışkı incelemesi, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi ve histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmaktadır. Ülseratif kolit tanısı için en değerli araçlar kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesidir.

Hastalığın distalden proksimale atlamadan ve halkasal tarzda tutulum göstermesi, endoskopik incelemede tipik vasküler görünümün kaybolması, frajilite, granülarite ve ülserasyonların izlenmesi karakteristik bulgulardır. Ayrıca psödopolipler görülebilir. Endoskopik bulgular arasında en önemlilerden biri de hastalığın tutulumun gösterdiği dağılımdır. Enflamasyon rektumda başlar, proksimalde belirli bir uzaklığa kadar yayılır. Bu noktanın proksimalindeki bütün mukoza normaldir (62). Ayırıcı tanısında ilk olarak enfeksiyöz kolitler akla getirilmelidir. Protozoal hastalıklar,

hemoroid, anal fissürler, kollajenöz kolit, iskemik kolit, çekal divertikülit, akut apandisit, tubo-ovaryen hastalıklar, pelvik enflamatuvar hastalık, ektopik gebelik ve sistemik vaskülitler gibi hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (63, 64).

Ülseratif kolit hastalığının en ağır komplikasyonu toksik megakolondur. Genellikle pankolitli hastalarda ve hastalık başlangıç dönemlerindeki akut alevlenmelerde daha sık görülür. Antispazmotikler, antikolinerjikler, narkotik analjezikler ve antidiyareik ilaçlar toksik megakolonun başlamasına ya da artmasına yol açabilir. Tedavisi hızlı bir şekilde yapılarak kolonun perforasyon riski en aza indirilmelidir. Ayrıca ülseratif kolitli hastalarda kolon kanseri gelişme riski, normal popülasyona oranla daha yüksektir (65).

Ülseratif kolitte tedavinin amacı semptomatik iyileşmenin sağlanması, enflamasyonun azaltılması, hastanın beslenmesinin düzeltilmesi ile remisyonun ve devamlılığın sağlanmasıdır. Tedavi seçimi, hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre yapılır. Aktif ülseratif proktitli ve sol kolon tutulumlu hastalarda tedavi, gece uygulanan 5-aminosalisilik asit (5-ASA) lavman veya fitillerinin verilmesidir. Tedavide bir diğer yaklaşım da lavmanla beraber oral 5-ASA preparatlarının kullanılmasıdır. Hafif veya orta şiddette yaygın kolitli hastalarda tedaviye oral 5-ASA preparatlar veya sülfasalazin ile başlanabilir. Bu tedaviye yanıt alınmadığı zaman, oral kortikosteroid başlanmalıdır. Sürdürüm tedavisine 5-ASA ile devam edilmelidir. Eğer steroidlere yanıt alınmazsa veya steroidlerin kesilmesi sonrası hastalıkta tekrar alevlenme görülürse tedaviye bir immunomodülatör ajan (azotioprin veya 6-merkaptopürin) eklenmelidir. Tedaviye dirençli hastalıkta son yıllarda anti-TNF (infliksımab, adalimumab, sertolizumab pegol) tedavisiyle başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Tedaviye yanıtız hastalıkta kolektomi düşünülmelidir (66). Hastaların yaklaşık %25-32'sinde total kolektomi gerekebilmektedir (67).

2.2. Ülseratif Kolit ve Psikiyatrik Komorbidite

Enflamatuvar barsak hastalığı ile psikolojik stres arasında bir ilişki olduğuna dair ilk görüşler, 1930'lu yıllarda psikiyatrist ve gastroenterologlar tarafından öne

sürülmüştür. O yıllarda temel olarak psikosomatik bir hastalık olduğuna inanılan bu hastalık, daha sonraki dönemlerde ise sadece organik bir hastalık olarak görülmeye başlanmıştır (24, 68).

Son yıllardaki çalışmalarda ise; enflamatuvar barsak hastalığının gidişi ve semptomları üzerinde stresin tetikleyici ve ağırlaştırıcı bir faktör olduğu vurgulanmıştır (45, 57, 69, 70). Hatta psikolojik stresin, enflamatuvar barsak hastalıklarında relapsların önemli belirleyicilerinden biri olduğu düşünülmektedir (47, 50, 57).

Psikolojik faktörlerin; ülseratif kolit patofizyolojisi, hastalık seyri ve hastaların hastalıkla başa çıkış stratejileri üzerinde etkili olduğu hakkında tutarlı kanıtlar vardır (71). Toplum temelli bir prospektif çalışmada (n=522), enflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda, hastalık alevlenmelerinin tetiklenmesinde stresli bir olayın varlığının ve stresin algılanış biçiminin önemi araştırılmıştır (53). Bu çalışmada katılımcılar; 1 yıl boyunca, her 3 ayda bir sağlık sorunlarıyla ilgili anketler doldurmuştur. Herhangi bir 3 aylık periyotta, deneklerin yaklaşık %50'si bir tür stres yaşamıştır ve deneklerin çok büyük kısmının yaşadığı stres, günlük yaşam stresleridir. Bunlar arasında en yaygın bildirilenler ailevi streslerdir ve bunu sırasıyla iş / okul ve maddiyatla ilgili stresler takip etmiştir. Denekler, zaman içinde görülen hastalık aktivitelerine göre gruplandırıldığında; hastalığın aktif olduğu gruptaki bireyler, inaktif olan gruba nazaran anlamlı olarak daha fazla stresli olay yaşamıştır. 3 aylık bir periyotta yaşanan değişkenlerle, bir sonraki 3 aylık periyottaki semptomatik alevlenme arasındaki ilişkiye bakılmış; önemli bir yaşam olayının meydana gelmesi, stresin yüksek algılanışı ve 3 aylık süreç boyunca devam eden negatif duygudurum gibi psikolojik faktörlerin, takip eden alevlenme ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Ülseratif kolit patogeneğinde psikolojik stresin muhtemel etki mekanizmalarından yukarıda bahsedilmiştir. Bu hastalıkta görülen semptomların bazılarının, gastrointestinal işlevsellikte stresin tetiklediği bazı değişikliklere bağlı olabileceği bilinmektedir. Beyin-barsak aksı olarak bilinen sistem aracılığıyla; gastrointestinal motor, duyu ve salgı fonksiyonları ile ağrı algısına dair eşikler, doğrudan veya dolaylı olarak psikolojik ve emosyonel stresten etkilenebilmektedir (45).

Stresin tetiklediği CRF salınımındaki değişiklikler, kolonik motilite üzerinde birtakım etkilere sahip olabilir (51). Böylece; hastaların zaman zaman aktif hastalık dönemi dışında yaşadığı abdominal ağrı ve barsak işlev değişikliği gibi şikayetler; psikolojik stresin bir sonucu olarak motor ve duyuşal işlevlerdeki birtakım değişikliklerle ilişkilendirilebilir (24). Yapılan bir çalışmada; fiziksel ve psikolojik stresin çeşitli türlerinin intestinal bariyer işlevi üzerinde etkileri olduğu; permeability ve iyon sekresyonunu arttırdığı ortaya konmuştur (72). Bunların bir sonucu olarak; psikolojik stresin mukozal bariyer işlevinin bozulmasına ve bakteri-konak ilişkilerinin değişmesine yol açtığı söylenebilir.

Bir yandan ülseratif kolite genetik olarak yatkın kişilerde, intestinal mukoza içindeki uygunsuz immun yanıtların enflamasyona yol açtığına ve intestinal immun sistemdeki bu işlev bozukluğunun, enflamatuvar yanıtın ortaya çıkışında temel sebep olduğuna inanılırken; diğer yandan hipotalamo-pituiter adrenal aks, otonom sinir sistemi ve barsak sinir sisteminin immun sistemle doğrudan etkileşim içerisinde olabileceği son zamanlarda kabul görmeye başlamıştır (73). Araştırmacılar; kronik veya akut stresin, IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-4 ve TNF- α gibi sitokinlerin ve kortizol gibi hormonların profillerinde değişikliklere yol açabileceğini ve bu durumun, ülseratif kolit patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir (24).

Ülseratif kolit tanısının konması ile birlikte başlayan tahmin edilemezlik, belirsizlik ve hastalığın kronik seyri; hastalar üzerinde çok geniş kapsamlı psikolojik ve kişiler arası sorunlara yol açabilmektedir (24). Barsaklar üzerindeki kontrolün kaybedilmesi, beden imajındaki bozulma, cinsel yetersizlik kaygısı, sosyal izolasyon ve kirlilik hissi, bu sorunlar arasında sayılabilir (45, 74). Fekal inkontinans gibi birtakım belirtiler, kişinin kendine verdiği değerin azalmasına ve stigmatizasyona yol açabilir (75, 76). Bu hastaların SCL-90-R (Symptom Checklist-90-Revised) ile değerlendirildiği iki çalışmada, psikolojik işlevsellikte bozulma ortaya çıktığı saptanmıştır (77, 78).

Bir insana ülseratif tanısı konulduğu zaman; psikolojik olarak karmaşık bir uyum süreci başlamaktadır. Hasta, hastalığının kendi hayatı üzerine olan etkilerini araştırıp huzursuzluk, keder ve bazen suçluluk gibi emosyonel tepkiler verebilir;

hastalığı belirli derecelere kadar inkar etme gibi davranışlar ortaya çıkarabilir. Bu uyum süreci; hastalığın ciddiyeti, başlangıç yaşı, hastanın hayatı ve gelecek planları üzerine etkisi, hastanın hastalık hakkındaki inanış ve düşünceleri, emosyonel durumu ve önceki deneyimlerine bağlı olarak değişiklikler gösterebilir. Psikolojik stres ile algılanan stres arasındaki ilişkinin, sosyal desteğin derecesine göre değişebildiği gösterilmiştir (77). Orta ile yüksek derecede stres algısı olan hastalarda, sosyal destek; psikolojik sıkıntıyı azaltmakta ve hastalığa olan uyumu arttırmaktadır. Bu da, sosyal desteğin, ülseratif kolitli hastalarda ruhsal durum ve hastalığa uyumun sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Ülseratif kolit hastalarının, hastalıklarının kesin bir tedavisi olmadığına farkında oluşları, hastalığın belirsiz bir gidiş ve prognoz gösteriyor oluşu, cerrahi gereksinimi veya kanser gelişimine dair korkular gibi pek çok faktör; bu hastalarda anksiyete gelişimi için risk oluşturmaktadır (13, 15). Ülseratif kolit tanısı konulan hastalar arasında, hastalıkla başa çıkma yeteneği düşük olan, sosyal desteği az olan veya kişisel yatkınlığı olanlarda, sosyal ortamlardan kaçınma davranışları gözlenebilir. Hastalığın tedavi edilemeyen ve tahmin edilemeyen gidişinin, kişinin kendi üzerindeki kontrolüne ve kendi kendine yeterli olma hissine olan inancını zayıflattığı ve böylece çaresizlik hissine yol açarak, hastaların depresyona yatkınlaşmasına yol açtığı düşünülmektedir (74, 75, 79, 80). Ülseratif kolit hastalarında depresyon oranlarının, hastalığın inaktif olduğu dönemlerde bile normal popülasyondan yüksek olduğu gösterilmiştir (14). Enflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların remisyon dönemlerinde, anksiyete ve/veya depresyon prevalansı %29-35 olarak (16); relaps dönemlerinde ise anksiyete prevalansı %80 iken, depresyon prevalansı %60 olarak saptanmıştır (17). Ülseratif kolitli hastalarda görülen anksiyete ve depresyonun, hastalığa öncülük eden bir durum mu yoksa hastalığın sonucunda ortaya çıkan bir durum mu oldukları tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar psikolojik bozuklukları, hastalık sonucunda ortaya çıkan bir durum olarak görmüşler (51, 68); bazı araştırmacılar ise hem depresyon hem de anksiyetenin, ülseratif kolite öncülük edebileceğini ortaya koymuşlardır (81). Anksiyete ve depresyon, enflamatuvar barsak hastalıklarının öncüsü olsun veya olmasın; duygudurum bozukluklarının proenflamatuvar sitokin üretimini stimüle ettikleri

bilinmekte ve böylece ülseratif kolitin gidişi üzerinde etki sahibi olabilecekleri düşünülmektedir (16, 18, 19).

2.3. Oksidatif Metabolizma ve Enflamatuvar Yanıt

2.3.1. Ülseratif Koltte Oksidatif Metabolizma

Oksidatif stres, serbest oksijen radikallerin üretimi ve radikallerin ortadan kaldırılması arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkar. Dengenin bozulmasından, fazla miktarda sentez edilen serbest oksijen radikalleri sorumludur. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları biyolojik, intraselüler veya toksik maddeler olabilir. Antineoplastik ajanlar, radyasyon, alışkanlık yapan maddeler, çevresel ajanlar ve stres, serbest oksijen radikallerinin biyolojik kaynakları içinde yer almaktadır (82, 83). Küçük moleküllerin otooksidasyonu, enzimler (ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz), proteinler (hemoglobin), mitokondriyal elektron transportu, endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri (sitokrom P-450, sitokrom b5 gibi), peroksizomlar (oksidazlar, flavoproteinler), plazma membranı (lipoksijenaz, prostaglandin sentetaz, lipid peroksidasyonu gibi) ve oksidatif stres yapıcı durumlar (iskemi, travma, entoksikasyon) serbest oksijen radikallerinin intraselüler kaynaklarını oluşturmaktadır (84). Bazı yabancı toksik maddeler de ya doğrudan serbest oksijen radikali üreterek ya da antioksidan aktiviteyi düşürerek hücrelerde serbest radikal üretimine kaynak oluşturmaktadırlar. Sitokrom oksidaz, ksantin oksidaz, sitokrom p-450 oksidaz, prostaglandin sentetaz ve fagositlerin membranında bulunan NADPH oksidaz kaynaklardan sadece bir bölümünü oluşturur. Oksijen radikalleri lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunu başlatma yeteneğine sahip olup daha fazla reaktif ara ürün oluşumuna yol açar. Bunlar hücre ve dokuda hasar yaratıp membran üyelerini, proteinleri ve nükleik asitleri etkiler. Serbest oksijen radikallerinin ve proenflamatuvar sitokinlerin ülseratif kolit etiyojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir ve reaktif oksijen radikalleri özellikle doku harabiyeti ve immunmodulasyonda etkin olarak saptanmıştır (6). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda oksidatif stresin ülseratif kolit patogenezinde rol oynayabileceği ifade edilmiştir (7-11).

2.3.2. Ülseratif Kolitte Enflamatuvar Yanıt

Çevreyle önemli bir etkileşim içinde bulunan barsaklar, yüksek derecede immun sistem gözetimi altındadır (23). Adaptif immun yanıtlarda rol oynayan dendritik hücreler ve makrofajlardan oluşan büyük bir sistemi içeren bu immun kontrolde, bozulmalar meydana gelerek immun sistem kaynaklı patolojiler ortaya çıkabilir (85). Ülseratif kolitte, bu immun sistem hücre popülasyonlarının ve salgıladıkları TNF- α , IL-6, IL-13, IL-17, IL-22 ve IL-23 gibi proenflamatuvar sitokinlerin arttığı gözlemlenmiştir (5). TNF- α , anti TNF- α antikorumun klinik öneminin anlaşılmasından sonra (86), ülseratif kolit tedavisinde önemli bir hedef hâline gelmiştir. İntestinal mukozada IL-6 miktarı yükselmiştir ve bu, ülseratif kolitte meydana gelen değişikliklere katkıda bulunur; çünkü proenflamatuvar etkilerin çoğu, artmış IL-6 sinyali aracılığıyla ortaya çıkmaktadır (87, 88). Aktif ülseratif koliti olan hastalarda IL-1 miktarı da yükselmiştir; TNF- α ve IL-6 gibi, IL-1 de ülseratif kolitle ilişkili barsak patolojilerinin ortaya çıkması ve şiddetlenmesinde rol oynamaktadır (89, 90). İmmun-enflamatuvar süreçlerde artışın yanı sıra TGF- β ve IL-10 gibi immunsupresif sitokinlerin aktiviteleri, ülseratif kolitte düşük saptanmaktadır (91, 92). Lokal immun yanıtı düzenleyen ve antiinflamatuvar etkileri olan bu sitokinlerin aktivitelerindeki azalma, kolit tablosunun ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (93-95).

2.3.3. Depresyon ve Anksiyetede Oksidatif Metabolizma

Depresyon hastalarında, özellikle yaşın ilerlemesiyle riski artan kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet ve kanser gibi sorunların riskinin yüksek olduğu ve genel olarak mortalite oranının normal popülasyona göre artmış olduğu bilinmektedir (96). Depresyonlu bireylerde fiziksel sağlığın daha kötü olmasının altında artmış metabolik stres ve hızlanmış hücresel yaşlanma olabileceği düşünülmüştür (97). Bu metabolik stresin özel bir komponenti olan oksidatif stresin depresyon patofizyolojisinde rolü olduğuna inanılmaktadır (98). Yaşlanma ve hastalıklarla ilişkisi bilinen oksidatif stresin, depresyonun da dahil olduğu bazı psikiyatrik bozukluklarda artmış olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (99). Yakın zamanda yapılan bir metaanaliz çalışmasında depresyonda oksidatif stresin yükseldiği ve antioksidan savunma

mekanizmalarının azaldığı gösterilmiştir (100). Anksiyete bozukluklarının patogenezinde de oksidatif stresin önemli olabileceği düşünülmektedir (101). Sosyal anksiyete bozukluğu ve panik bozukluğu gibi anksiyete bozukluklarında lipid peroksidasyonu özelinde oksidatif stresin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (102, 103).

2.3.4. Depresyon ve Anksiyetede Enflamatuvar Yanıt

Çok sayıda çalışmada, major depresyona immun disregülasyonun eşlik ettiği; özellikle IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α , çözünebilir IL-6 reseptörü ve IL-1 reseptör antagonisti gibi proenflamatuvar sitokinlerin üretiminde artışla kendini gösteren enflamatuvar yanıt aktivasyonu olduğu gösterilmiştir (104-113). Çeşitli sitokinlerle depresyon arasındaki ilişki, çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte; bu ilişki, her çalışmada veya her sitokin için anlamlı olmayabilmektedir (114-116). Bu sitokinlerden, özellikle TNF- α ve IL-6'nın yüksekliği, depresyon ile ilişki bakımından anlamlı bulunmuştur (117). Anksiyete bozukluklarının da artmış enflamatuvar yanıt ve artmış sitokin düzeyleriyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (118, 119).

2.4. Bilişsel İşlevler ve Ülseratif Kolit

Biliş (kognisyon) terimi "...ile bilmek, bilmiş olmak"tan köken alan ve "daha çok bilgilenmek, kavramsallaştırmak veya tanımak, anlamak" gibi anlamları ifade eden bir kavramdır. Elde edilen verilerin işlenmesi, bilginin uygulanması ve tercihlerin değiştirilmesini sağlayan mekele olarak tanımlanabilir (120). Duyum ve algılardan gelen veriler üzerinde plan ve stratejiler uygulanarak elde edilen; dil, problem çözme ve düşünme gibi oldukça karmaşık süreçlere verilen isimdir (121). Bilgi işleme; bilginin algılanması, seçilmesi, kodlanması, depolanması, geri çağırılması ve bunların sonucunda davranışın oluşturulması işlemlerini kapsamaktadır (122).

Ülseratif koliti olan kişilerde, özellikle aktivite döneminde, hafif bilişsel sorunlar ortaya çıkabilmektedir (20). Enflamatuvar barsak hastalığı olan adolesanlarda yapılan bir çalışma (21), sözel hafızada bazı sorunlar olabileceğini, özellikle

perseverasyonların daha yüksek olarak bulunduğu, ancak belirgin bir bilişsel defisit olmadığını göstermiştir. Sözel öğrenmeyi değerlendirmek için bu çalışmada kullanılmış olan California Sözel Öğrenme Testi'ndeki perseverasyonların, yorgunluğa bağlı anlık dikkat kaybına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada ise (22); özellikle sözel işlevsellik alanında birtakım bilişsel bozulmalar olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmalarda, hafif bilişsel bozulmalar dışında belirgin bir bilişsel işlev sorununa rastlanmamıştır.

2.4.1. Dikkat

Dikkat, bilincin tam olarak açık olması, yönelimin belli hedeflere yöneltilmesi, algılamının seçici olarak belli bir uyarana üzerine yoğunlaştırılabilmesi, tamamen uyanık olarak mental enerjinin bir uyarana yönlendirilmesidir. Dikkat, tüm bilişsel işlevlerin yerine getirilmesinde ve bilişsel süreçlerde çok önemli bir yere sahiptir (120, 123).

Bilgi işlem paradigması açısından dikkat, üçe ayrılarak incelenmektedir;

Seçici (selektif) dikkat: Dikkatin belirli bir noktada yoğunlaşması, kişinin belirli görevlere ilişkin uyaraları, ilişkin olmayan uyaralar arasından seçip bunlara tepki vermesi.

Bölünmüş (divided) dikkat: Eş zamanlı iki uyarana arasında dikkatin paylaştırılabilmesidir. Birden fazla uyarının her birine dikkat edebilme becerisiyle ilgilidir.

Sürdürülen (sustained) dikkat: Kişinin, belirli bir zaman içerisinde performansını sürdürebilme yeteneğidir. Kişinin genellikle uzun bir süre içerisinde gösterilen uyarılar arasından tanımlanan hedefi yakalaması ve buna tepki vermesi ile ölçülür (120).

2.4.2. Bellek

Bilgilerin, uyarıların beyine kaydedilmesi, saklanması ve yeri/zamanı geldiğinde geri çağrılabilmesi yetisidir. Bilgi işleme sürecinde ilk olarak bir uyarana ya

da bilgi, duyu organları aracılığıyla merkezî sinir sistemine ulaşır. Sonrasında bu bilgi tanımlanır ve kodlanır. Kodlanan bilgi, daha sonra gerektiğinde kullanılmak üzere depolanır.

Bellek, farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Zaman açısından değerlendirilecek olursa belleğin, temel olarak kısa süreli ve uzun süreli bellek olarak ikiye ayrılması mümkündür. Kısa süreli bellekte; sadece duyu organlarından gelen bilgiyle sınırlı olan çok kısa süreli (anlık) bellek ve 5 ila 9 öğrenin akılda tutulabilmesiyle sınırlı olan, saniyeler ile birkaç dakika arasında bir süresi olan, bilginin kısa süre depolanmasının yanında, bu depolanmış bilginin çalıştırılıp kullanılmasına izin veren ve bilginin bilinçli olarak işlenmesine yarayan işlem belleği (working memory) yer alır. Uzun süreli bellekte ise; bilgi, dakikalar ile yıllar boyunca saklanabilir. Kısa süreli bellek, duysal kodlama ve dikkate daha duyarlıdır; uzun süreli bellek ise semantik ve daha derin bir kodlamaya ihtiyaç duyar (120, 124).

Bilginin içeriği açısından değerlendirilecek olunursa; belleğin, açık (eksplicit, deklaratif) bellek ve örtük (implicit, nondeklaratif) bellek olarak ikiye ayrılması mümkündür. Açık bellek; olaylar hakkındaki gerçeklerin, bilgilerin, deneyimlerin hatırlandığı, bilinç düzeyine getirilebildiği bellek türüdür ve bilinçli bir hatırlama gerektirir. Örtük bellek ise bilinç düzeyine getirilemeyen, bilinçli bir süreçten uzak olan bellek türüdür ve depolama, dolaylı bir yolla, belli işlevler için daha hızlı ve daha iyi performans göstererek gerçekleşir. Açık bellek; epizodik bellek, otobiyografik bellek, görsel bellek ve semantik bellek gibi alt tipler içerir. Epizodik bellek, daha çok kişisel anılar için kullanılır. Belirli bir yer ve zamanla bağlantılı kişisel bilgiler, duyular ve emosyonlar bu kapsamdadır. Kişinin son akşam yemeğinde yediklerini ve o sırada hissettiklerini hatırlaması, epizodik belleğe örnek olarak verilebilir. Otobiyografik bellek, epizodik bellek ile eş anlamlı ya da onun bir parçası olarak kabul edilir. Kişinin hayatındaki belirli olaylarla ilgili bellek bölümüdür. Görsel bellek, görsel tecrübelerimize bağlı duyularımızın bazı özelliklerini içeren bellek tipidir. Bilgilerin mental imgeler şeklinde yer aldığı bölümdür. Semantik bellek ise; genel bilgi belleği, dünya olayları ile ilgili bellektir. Belirli bir zaman veya mekân ile ilişkili olmaksızın kişinin dünyayla ilgili genel ve somut bilgilerini içerir. Kişinin doğum tarihinin hangi

gün olduğunu bilmesi veya dünyanın en yüksek dağının Everest Dağı olduğunu bilmesi, semantik belleğe örnek olarak verilebilir. Açık bellek işlevlerinde yer alan başlıca beyin yapıları; özellikle hipokampusun da içinde bulunduğu limbik sistem yapılarıdır (124). Örtük bellekte; basit klasik koşullanma yoluyla kazanılan bilgiler, refleks yolakların aracılık ettiği nonasosiyatif öğrenme ile elde edilen bilgiler, bisiklet sürerken yapılması gereken bazı hareketler gibi motor beceriler ve alışkanlıklar bulunur. Örtük bellekte kişinin bilinçli çağrışımından çok kişinin performansıyla ortaya koyduğu diğer durumlar yer almaktadır. Kişi böyle bir bilgiye sahip olduğunun veya bu bilgiyi edinme sürecinin farkında değildir (120, 124, 125). Örtük bellek işlevlerinde yer alan beyin yapıları ise amigdala gibi limbik sistem yapıları ve özellikle temel duyu ve motor korteksleriyle bağlantılı korteksler görev alır (124).

2.4.3. İşlem Belleği (Working Memory)

Bilişsel görevler sırasında bilginin kısa süreli depolanması ve depolanan bu bilginin çalıştırılıp kullanılmasıyla ilgili bellek türüdür (120). Düşünce yetisi için oldukça önemli bir bellek alanıdır. İşlem belleği, bilinçli düşüncenin ve bilgi işleme sürecinin yürütüldüğü 20-30 saniyelik etkin bilişsel durumdur. Bu bilişsel durum; kısa süre için dıştan ya da içten gelen uyarılara aşırı duyarlı olup uçucudur, yerini hemen ardından gelen bilgi süreçlerine bırakır. Öğrenme, akıl yürütme, kavrama gibi karmaşık bilişsel işlemleri yürütebilmek için gerekli olan bilgiyi, geçici bir süre için zihinde tutma ve kullanabilme yetisidir. Belirli bir anda bir konuyu tartışırken, yazarken, düşünürken, öğrenirken; sözcükleri, anlatmak istediğimiz konunun değişik yönlerini, öğrendiğimiz bilgileri bilincimizde kısa süre tutar, ardından yeni düşüncelerin gelmesine, yeni şeylerin algılanmasına ve anımsanmasına olanak tanırız. Bu tür anlık öğrenmelerde, düşünme ve akıl yürütme sırasında işlem belleği aktiftir. Bu işlevin, beyinde dorsolateral prefrontal korteks aracılığıyla yürütüldüğü düşünülmektedir (126, 127).

2.4.4. Yürütücü İşlevler

Çeşitli bilişsel işlevleri içine alan genel bir terimdir (120). Bu işlevler; bilginin düzenlenmesi, öğrenilmiş bilginin kullanıma hazır hâle getirilmesi, aynı anda iki ya da

daha fazla zihinsel işlevin yürütülebilmesi, yürütülen işlevlerin amaca uygunluğunun kontrol edilmesi gibi birçok işlevi içerir. Çoğunlukla bu işlevlerin başarılı olarak yürütülmesi etkin işleme hızını, zamanda ve mekân boyutunda sıralamayı, planlamayı ve alternatif üretmeye yarayan bilişsel esnekliği de gerektirir (126). Yürütücü işlevler dendiğinde beyine değişik kaynaklardan giren uyaran girdilerini taramak, ayıklamak, seçmek, birleştirip değerlendirmek, yeni düşünce, duygu ve tasarımları oluşturmak, birbiriyle yarışan eğilimlerin bazılarını (perseverasyonu) önlemek, soyutlama, akıl yürütme, antisipasyon, emosyonel self regülasyon, inhibisyon, yaratıcılık, karar verme ve tepki ketlemesi (response inhibition) yapabilme gibi işlevler akla gelmektedir (120, 122, 126). Yürütücü işlevlerden temel olarak dorsolateral prefrontal korteksin sorumlu olduğu kabul edilmektedir (126, 128).

2.4.5. Depresyon ve Anksiyetede Bilişsel İşlevler

Major depresif bozuklukta çökkün duygudurum ve anhedoni gibi temel belirtilerin yanı sıra bilişsel fonksiyonlar da çoğu zaman bozulmaktadır. Hastaların bir kısmı, belirgin düşünce bozukluğu belirtileri gösterir. Ayrıca dikkat ve odaklanma güçlüğü de, depresyonda görüldüğü bilinen belirtilerdendir (121, 126). Depresyonu olan hastalar; özellikle dikkati toplama, öğrenme ve hatırlama güçlüklerinden bahseder. Depresyonlu kimselerde, motor yavaşlama ile birlikte bilişsel yavaşlama da görülmekte, bu da hastaların genel olarak bilgi işleme hızlarında bir yavaşlamaya neden olmaktadır (129).

Major depresif bozukluğu olan kişilerde yapılan çalışmalarda; dikkat, kısa ve uzun dönem bellek, işlem belleği, sözel akıcılık, psikomotor beceriler ve yürütücü işlevlerde bozulmalar olduğu saptanmıştır (130-138). Depresyonda özellikle açık bellekte genel bir bozukluk görüldüğü bildirilmişken, örtük bellekte belirgin bir sorun yaşanmadığı görülmektedir (139). Depresyonda yürütücü işlevleri değerlendiren bazı çalışmalarda; özellikle işlem belleği ve planlamada bozulmalar saptanmış, perseverasyonun daha sık olduğu gözlenmişken (140, 141), bazı çalışmalarda ise depresyon hastalarında yürütücü işlevlerin sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılıklar göstermediği saptanmıştır (142, 143). Bu çalışmalarda saptanan farklı bulgular; eşlik

edebilecek diğer bozukluklara, kullanılan ilaç tedavilerine ve hasta gruplarının homojen olmamasına bağlanabilir.

Yapılan çalışmalarda; anksiyete bozukluklarında, depresyondaki gibi açık bellek sorunlarının dışında, ayrıca örtük bellek sorunları yaşadığı da gösterilmiştir (139, 144). Anksiyete bozukluklarında, hastaların yaşadığı aşırı ve yorucu sıkıntı nedeniyle dikkatin çabuk dağılması ve geçici unutkanlıklar görülebildiği de bildirilmiştir (126). Anksiyetenin yürütücü işlevlerde bozulmayla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (145, 146).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma; Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje no: 3.2015/13) ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.03.2015 tarihinde 6/5 karar no ile onaylanmıştır.

3.1. Dahil Edilen Hasta ve Kontroller

Bu çalışmaya, 26.03.2015 ve 26.11.2015 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran; üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesinde vasküler yapıda azalma, mukozada eritem veya ülserasyonlar ile histopatolojik değerlendirme sonucu kript yapısında bozulma, kriptit, kript abseleri, lamina propria'da hemoraji veya enflamatuvar hücreler görülerek ülseratif kolit tanısı konmuş olup ayaktan tedavi görmekte olan; 18 yaşın üstünde ve 65 yaşın altında, en az 5 yıl eğitim düzeyi bulunan 19'u erkek, 19'u kadın olmak üzere toplam 38 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çalışmakta olan; 19'u erkek, 19'u kadın olmak üzere toplam 38 sağlıklı gönüllü bireyden oluşturulmuştur. Çalışmaya katılacak olan her bireyin sözlü ve yazılı onamı alınmış, hasta ve kontrol grupları sosyodemografik olarak eşleştirilmiştir.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 18 yaşın altında veya 65 yaşın üstünde olmak
- 5 yılın altında eğitim düzeyine sahip olmak
- Kadın denekler için gebelik ya da gebelik şüphesi
- Bilinen metabolik veya endokrin hastalık varlığı
- Mental retardasyon
- Madde kullanımı veya bağımlılığı
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapan nörolojik

hastalık varlığı
olarak belirlenmiştir.

3.3. Araştırmada Kullanılan Ölçekler ve Testler

Araştırmaya katılan herkese sosyodemografik veri formu verilmiş; Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Envanteri ölçekleri uygulanmış; bilişsel testler olarak KAS Sözel Kısa Akıcılık Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi ve Wisconsin Kart Eşleştirme Testleri yapılmıştır. Yapılan ölçekler ve testlerle ilgili ayrıntılı bilgi aşağıda verilmiştir.

3.3.1. Beck Depresyon Envanteri

Aaron Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiştir (147). Ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması, 1988 yılında Hisli tarafından yapılmıştır (148). Formunda depresyon ile ilgili 21 belirti kategorisinin her biri için dörder seçenek bulunan ve deneklerin kendilerinin uygulaması ile yapılan bir ölçektir. Uygulama günü de dahil olmak üzere, geçirilen son bir hafta içinde, kişinin kendini nasıl hissettiğini en iyi ifade eden cümleyi seçerek her madde için birer tane seçeneği işaretlemesi istenir. Her madde 0 ile 3 arasında puan alır. Bu puanların toplanmasıyla, toplam skor elde edilir. Puan aralığı 0-63 olup; toplam skorun yüksek oluşu, depresyon düzeyinin ya da şiddetinin yüksekliğini gösterir.

3.3.2. Beck Anksiyete Envanteri

Beck Anksiyete Envanteri, Aaron Beck tarafından 1988 yılında geliştirilmiş (149) ve Ulusoy tarafından 1993 yılında Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (150). Anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılan, deneklerin kendilerinin uygulamasıyla yapılan bir ölçektir. Her biri farklı bir anksiyete belirti kategorisiyle ilgili olan; "hiç" , "hafif derecede", "orta derecede", "ciddi derecede" seçeneklerini içeren 21 farklı maddeden oluşur. 0-3 arası puanlanan Likert tipi bir ölçektir. Deneklerden, envanterin uygulandığı gün de dahil olmak üzere son bir hafta içindeki durumlarına göre değerlendirme yapmaları ve her belirti için birer

seçenek işaretlemeleri istenir. Puan aralığı 0-63 olup, toplam puanın yüksekliği bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir.

3.3.3. K-A-S Sözel Kısa Akıcılık Testi

Newcombe tarafından 1969 yılında geliştirilmiştir (151). Deneklerden, Türkçe standardizasyon çalışmasında (152) kullanılmış olan K, A ve S harflerinin her biri ile başlayan, aklına geldiği kadar kelimeyi 1 dakikalık süre içerisinde söylenmesi istenir. Kelimeler arasında özel isimlerin ve/veya aynı kelimeye farklı ekler getirerek türetilmiş kelimelerin olmaması gerektiği, bunların dışında her tür kelimeyi söyleyebilecekleri vurgulanır. Toplam puanlar, her bir harf için söylenen ve istenen kriterlere uyan kelimelerin tamamı kadardır. Dikkati sürdürme yeteneğini, yürütücü işlevleri ve sözel akıcılığı değerlendirir.

3.3.4. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

Rey tarafından 1964 yılında geliştirilmiş olan bir kelime listesi öğrenme testidir (153). Standardizasyon çalışmasını Öktem, 1992 yılında gerçekleştirmiştir (154). Bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt edebilir. Bunlardan birincisi; kişinin anlık belleğidir, ikincisi; öğrenme ya da bilginin edinilmesi süreci, üçüncüsü; hatırdaki tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçleridir. Test, birbiri ile ilişkisiz on beş kelimedenden oluşur. On beş kelime birer saniye aralıklarla deneğe okunur ve daha sonra akılda kalanları söylemesi istenir. Bu süreçte, deneğin anlık belleği ve dikkati sürdürebilme becerisi hakkında bilgi toplanır. Deneğin doğru cevap sayısı Anlık Bellek Skoru olarak kaydedilir. İlk denemeden sonra aynı liste, denek bir seferde 15 kelimeyi hatırlayabilene kadar veya en fazla dokuz kere daha okunarak her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da deneğin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir. Tüm tekrarlar sonunda her bir tekrarda denek kaç kelimeyi hatırlayabilmişse, bu kelime sayılarının toplamı alınarak Öğrenme Puanı elde edilir. Bu puan hesaplanırken denek, 10 tekrarın tümüne gerek kalmadan 15 kelimeyi birden hatırlayarak testin ilk kısmını tamamlamışsa, geri kalan tekrarlarda da 15'er puan aldığı kabul edilir. Uygulama 10-15 dakika sürmektedir. Farklı testler ile geçirilecek en az 25 dakikalık bir süre sonunda uzun süreli bellekten hatırlama ve tanıma uygulaması yapılır. Bunun için

ilk önce denekten, liste tekrar edilmeden, bu 15 kelimeyi hatırlayarak tekrar sayması istenir. Daha sonra, içinde bu 15 kelimenin de yer aldığı bir kelime listesi içerisinde doğru kelimeleri tanıyarak işaretlemesi istenir. Kendiliğinden hatırladığı kelime sayısı ile liste içerisinde tanıyarak seçtiği kelime sayısının toplamı, Toplam Hatırlama Puanı'nı verir. Bu da, hatırd tutma ve geri çağırabilme becerisi hakkında fikir verir.

3.3.5. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi

Kısa süreli belleği, işlem belleğini (working memory) ve bölünmüş dikkati değerlendirmek amacıyla kullanılır (155, 156). Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması 2003 yılında Anıl ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (157). Bu testin ilk kısmında deneklere 3 sessiz harf okunur ve belli bir süre sonra masaya hafifçe elle vurulduğu anda denekten bu harfleri tekrarlaması istenir. Testin ikinci kısmında ise; deneğe 3 sessiz harf okunduktan sonra belirli bir sayı söylenir. Denekten, bu sayıdan başlayarak geriye doğru sayması ve belirli bir süre sonra masaya hafifçe elle vurulduğu anda saymayı bırakarak en başta söylenmiş olan 3 harfi tekrarlaması istenir. Her bir sorudan sonra ne kadar süre beklenmesi gerektiği testte belirlenmiştir. Değerlendirmede, harflerin hangi sırayla söylendiğine bakılmaksızın, hatırlanan toplam harf sayısı kaydedilir.

3.3.6. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi

Yürütücü işlevleri değerlendirme amacıyla kullanılan bir kart eşleştirme testidir (158-160). Soyutlama yeteneğini ve bu yeteneğin çeşitli yönlerini değerlendiren bu test, özellikle frontal lobtaki hasarlara duyarlıdır. Araştırmamızda Wisconsin Kart Eşleme Testi'nin bilgisayar versiyonu kullanılmıştır. Deneklerden, bilgisayar ekranında gördükleri kartları, birbiriyle eşleştirmeleri istenir. Bu testi uygulamadan önce, deneklere test yönergesi verilirken test hakkında çok ayrıntılı bilgi verilmez. Sadece ekranın orta kısmında görecekları bir kartı, ekranın alt kısmında görecekları 4 karttan biriyle eşleştirmeleri gerekeceği, bu eşleştirmeyi yaparken hangi kriterleri kullanmaları gerektiğine kendilerinin karar vermesi gerektiği, cevaplarını klavye üzerindeki 1, 2, 3 veya 4 no'lu tuşlardan birine basarak verecekları ve cevap verdikten sonra ekran

üzerinde vermiş oldukları cevabın yanlış mı yoksa doğru mu olduğunun belirtileceği anlatılır. Deneklerin verdiği yanıtlar, bilgisayar tarafından kaydedilmektedir. Gösterilen ve eşleştirilmesi gereken kartların üzerinde farklı sayılarda (1, 2, 3 veya 4) ve renklerde (mavi, sarı, yeşil, kırmızı) çeşitli şekiller (yuvarlak, üçgen, artı veya yıldız) bulunmaktadır. Denekler, art arda 10 doğru yanıt verdikleri zaman, eşleştirmede kullanılması gereken kriter, yani kategori değişmektedir. Deneklere, kartları eşleştirirken kullanmaları gereken kriterlerin ne olduğu ve bunların hangi sırada istendiği söylenmez. Denek her soruya cevap verdikten sonra ekranda farklı bir kart belirir ve denek 128 kartı eşleştirme işlemini tamamlayana kadar test devam eder. Deneklerden, cevaplarını verdikçe, “yanlış” yazısını gördüğünde mevcut kategoriye uygun cevabı bulması ve eşleştirme kuralını kategori değişene kadar sürdürebilmesi beklenir.

Wisconsin Kart Eşleştirme Testinin puanları bilgisayar programı tarafından otomatik olarak hesaplanmakta ve kaydedilmektedir. Test içerisinde hesaplanan puanlar şunlardır:

Toplam Doğru Sayısı: Deneğin 128 soru içerisinden toplamda kaç tanesine doğru yanıt verdiğini, yani istenen kategoriye göre eşleştirme yapabilme sayısını gösteren puandır.

Toplam Hata Sayısı: Deneğin 128 soru içerisinden toplamda kaç tanesine hatalı yanıt verdiğini, yani istenen kategoriye göre eşleştirme yapamama sayısını gösteren puandır.

Perseveratif Yanıt Sayısı: Eşleştirmede kullanılması gereken kriterin değiştirilmesine karşın, bir önceki kategori için doğru olan eşleştirme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan yanıtların toplamıdır. Hatalı veya doğru olmasına bakılmaksızın perseveratif olan toplam yanıt sayısıdır.

Perseveratif Olmayan Hata Sayısı: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısı çıkarılarak elde edilen puanı ifade etmektedir.

Perseveratif Hata Sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda hatalı olanları ifade eden puandır.

Tamamlanan Kategori Sayısı: Art arda 10 kez doğru yanıtların verilmiş olduğu kategorilerin toplamını ifade etmektedir.

İlk Kategoriyi Tamamlayana Kadar Olan Deneme Sayısı: İlk kategoriye ilişkin yanıtların toplamı, ilk kategoriyi tamamlayana kadar olan deneme sayısını oluşturmaktadır.

Kavramsal Düzey Yanıt Yüzdesi: Birbirini izleyen en az üç doğru yanıtın oluşan doğru tepkilerin toplamının, toplam yanıt sayısının yüzde kaçını oluşturduğunu ifade eder.

Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı: Deneğin art arda 5–9 doğru tepki verdiği, ancak ardışık 10 doğru tepki ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısından oluşmaktadır.

Öğrenmeyi Öğrenme Puanı: En az üç kategoriyi tamamlayan deneklerde hesaplanan bu puan için, her bir kategorideki hata sayısının, o kategorideki toplam yanıtların yüzde kaçını oluşturduğu hesaplanarak her kategorinin hata yüzdesi belirlenmiş olmaktadır. Daha sonra bir önceki kategorinin hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puanları hesaplanmakta; fark puanlarının ortalaması, öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır. Bu puanın hesaplanması için en az üç kategorinin tamamlanması gerektiğinden tüm denekler için bu puan hesaplanamamıştır.

Wisconsin Kart Eşleştirme Testi; soyut düşünme ve kategori ya da kurulumu değiştirme davranışını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Soyutlama ve kavramsallaştırma becerisini değerlendirdiği gibi, kişinin oluşturduğu kurulumu sürdürebilme, gerektiğinde bu kurulumu değiştirebilme gibi frontal karmaşık dikkat sisteminin değerlendirilmesinde de önemli bir testtir. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi; dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, işlem belleği, yürütücü işlevler,

kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi özelliklerle ilişkilendirilmektedir.

3.4. Biyokimyasal İnceleme

Çalışmaya katılan tüm bireylerden biyokimya tüplerine kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri hemen Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Örnekler 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumlarında çalışılacak parametrelerin ölçümünde kullanılmak üzere -80°C derin dondurucuda saklandı.

3.4.1. Serum TNF- α ve IL-6 Düzeyleri Ölçümü

Ayrılan serum örneklerinde IL-6 (Eastbiopharm, Ref. No: 20151124155) ve TNF- α (Eastbiopharm, Ref. No: 20151124160) ticari ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kiti kullanılarak ELISA mikropak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) okundu.

3.4.2. Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidatif Stres Ölçümü

Fizyolojik olarak organizma, oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile savaşan kompleks bir antioksidan sisteme sahiptir. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunur ve iş birliği hâlinde çalışırlar. Bu etkileşim nedeniyle, bileşenlerin tek başlarına yapacakları etkinin toplamından daha büyük bir etki meydana gelir. Antioksidanlar, ayrıca birbirlerini aktifleyebilmekte veya birisinin miktarı azaldığında diğerinin artışı ile kompensasyon sağlanabilmektedir. Bu nedenlerle kanın antioksidan durumunu saptamak için, tek tek antioksidanların ölçümü yerine Total Antioksidan Kapasite ölçümü daha değerli sonuçlar vermektedir (161, 162). Benzer şekilde; farklı oksidatif metabolitlerin etkileri de bir araya geldiklerinde toplam etkilerinden daha fazla olmaktadır. Ayrıca tek tek oksidatif moleküllerin miktarlarının ölçülmesi hem çok fazla zaman aldığı, hem çok komplike teknikler gerektirdiği ve de pahalı olduğu için pratik değildir. Bu nedenlerle kandaki oksidatif durumu saptamak için Total Oksidatif Stres ölçümü yapılmaktadır (163).

Toplanan serumlar ticari olarak temin edilen ELISA (Enzyme-Linked

Immunosorbent Assay) (Total Antioksidan Kapasite - Eastbiopharm, Ref. No: E20141108019, Total Oksidatif Stres - Eastbiopharm, Ref. No: E20141108089) kitleriyle çalışılıp ELISA mikropalak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) okundu.

Total antioksidan kapasite, Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur (161). Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'ta renksiz odianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluşturur. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde 240 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edilir (161).

Total Oksidan Kapasite ise, yine Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda ksilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Standart olarak H_2O_2 kullanılır. Sonuçlar $\mu\text{mol } H_2O_2$ equivalent/L olarak ifade edilir (163).

3.4.3. Oksidatif Stres İndeksi

Total Oksidatif Stres (TOS) / Total Anatioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres indeksi (OSİ) hesaplanmıştır (164).

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için

SPSS 22 programı kullanılmıştır. Elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediği “Kolmogorov-Smirnov” testi ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde; normal dağılım göstermeyen değişkenler için “Mann-Whitney U” testi, normal dağılım gösteren değişkenler için “Levene” testi ve “Bağımsız Örneklem Student’s T” testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki korelasyonların değerlendirilmesinde ise; normal dağılım gösteren değişkenler için “Pearson” korelasyon testi, normal dağılmayan iki değişken veya biri normal dağılım gösteren diğeri normal dağılmayan iki değişken içinse “Spearman” korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler % 5 anlamlılık seviyesine göre değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmada elde edilen veriler ve yapılan istatistiksel analizlerin sonuçları aşağıda tablolar hâlinde verilmiştir.

Tablo 1. Normallik Testi

Kolmogorov-Smirnov	Hasta			Kontrol		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Eğitim	,197	38	,001	,232	38	,000
Hastalık süresi	,188	38	,002	-	-	-
Yaş	,078	29	0,2	,198	34	,002
beck ank	,261	29	,000	,195	34	,002
beck dep	,173	29	,027	,150	34	,050
KAS K	,140	29	,156	,130	34	,153
KAS A	,129	29	0,2	,153	34	,044
KAS S	,095	29	0,2	,157	34	,033
işitsel üçlü	,142	29	,140	,130	34	,156
öktem anlık	,174	29	,025	,123	34	0,2
öktem öğrenme puanı	,149	29	,099	,188	34	,004
öktem hatırlama	,242	29	,000	,293	34	,000
wcs toplam doğru	,158	29	,062	,099	34	0,2
wcs toplam yanlış	,158	29	,062	,099	34	0,2
wcsperseveratif tepki	,106	29	0,2	,142	34	,078
wcs nonperseveratif hata	,187	29	,011	,099	34	0,2
wcsperseveratif hata	,095	29	0,2	,130	34	,154
wcs tamamlanan kategori	,264	29	,000	,209	34	,001
wcs ilk kategoriye tamamlama	,234	29	,000	,325	34	,000
wcs kavramsal düzey tepki yüzdesi	,154	29	,078	,106	34	0,2
wcs kurulumu sürdürmede başarısızlık	,195	29	,006	,270	34	,000
wcs öğrenmeyi öğrenme puanı	,161	29	,053	,174	34	,011
IL-6	,083	29	0,2	,060	34	0,2
TNF- α	,079	29	0,2	,131	34	,146
TAK	,234	29	,000	,235	34	,000
TOS	,226	29	,001	,203	34	,001
OSİ	,167	29	,037	,139	34	,095

Tablo 1’de araştırmada elde edilen verilerin normallik testi sonuçları görölmektedir. Kolmogorov-Smirnov testiyle yapılan değerlendirme sonucunda hem hasta hem kontrol grubu açısından $p>0,05$ olan değişkenlerin normal dağılım göstermekte olduğu saptanmıştır. Tabloda, normal dağılım gösteren değişkenler kalın karakterlerle ifade edilmiştir. Buna gore; KAS Sözel Akıcılık Testi’nin “K” alt skoru, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Testi, Wisconsin Kart Eşleştirme Testi’nin toplam doğru, toplam yanlış, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi alt skorlarıyla; IL-6 ve TNF- α sonuçları normal dağılım göstermektedir.

Tablo 2. Hasta Grubu için Tanımlayıcı İstatistik

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş	38	18	60	38,39	10,130
Cinsiyet	38	1	2	1,50	,507
Hastalık süresi	38	1	24	8,05	5,699
Eğitim	38	5	15	9,63	3,701
Valid N (listwise)	38				

Tablo 2’de hasta grubuna ilişkin tanımlayıcı istatistik sonuçları görölmektedir. Hasta grubuna ait yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve eğitim değişkenlerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tabloda göröldüğü gibidir.

Tablo 3. Kontrol Grubu için Tanımlayıcı İstatistik

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş	38	19	64	39,21	14,072
Cinsiyet	38	1	2	1,50	,507
Eğitim	38	5	15	10,82	3,812
Valid N (listwise)	38				

Tablo 3’te kontrol grubuna ilişkin tanımlayıcı istatistik sonuçları görölmektedir. Kontrol grubuna ait yaş, cinsiyet ve eğitim değişkenlerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tabloda göröldüğü gibidir. Her iki gruptaki kadın ve erkek sayıları birbirine eşittir. Yaş ve eğitim değişkenlerinin hasta ve

kontrol grupları bazında değişkenlik gösterip göstermediklerinin değerlendirilmesi için; bu değişkenler normal dağılım göstermediklerinden Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. Buna göre yaş ve eğitim değişkenlerinde hasta ve kontrol grupları bazında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bir diğer deyişle; her iki grup, yaş ve eğitim düzeyi açısından homojen olarak dağılmaktadır.



Tablo 4. Bilişsel ve Psikiyatrik Testlerin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
beck ank	Hasta	38	13,47	13,178	2,138
	Kontrol	38	11,58	11,868	1,925
beck dep	Hasta	38	12,76	11,110	1,802
	Kontrol	38	9,05	7,591	1,231
KAS K	Hasta	38	13,87	5,297	,859
	Kontrol	38	14,55	6,079	,986
KAS A	Hasta	38	9,68	3,750	,608
	Kontrol	38	10,66	5,226	,848
KAS S	Hasta	38	10,11	4,643	,753
	Kontrol	38	11,05	4,849	,787
işitsel üçlü	Hasta	38	44,84	8,503	1,379
	Kontrol	38	46,82	7,932	1,287
öktem anlık	Hasta	38	6,03	1,684	,273
	Kontrol	38	6,11	2,425	,393
öktem öğrenme puanı	Hasta	38	116,53	16,746	2,717
	Kontrol	38	119,47	20,817	3,377
öktem hatırlama	Hasta	38	26,71	3,471	,563
	Kontrol	38	26,39	4,104	,666
wcs toplam doğru	Hasta	38	76,37	19,665	3,190
	Kontrol	38	87,61	14,696	2,384
wcs toplam yanlış	Hasta	38	51,63	19,665	3,190
	Kontrol	38	40,39	14,696	2,384
wcs perseveratif tepki	Hasta	38	30,11	14,975	2,429
	Kontrol	38	24,95	12,728	2,065
wcs nonperseveratif hata	Hasta	38	25,00	10,853	1,761
	Kontrol	38	18,00	7,071	1,147
wcs perseveratif hata	Hasta	38	26,89	12,520	2,031
	Kontrol	38	22,39	10,497	1,703
wcs tamamlanan kategori	Hasta	38	3,92	2,764	,448
	Kontrol	38	5,26	2,274	,369
wcs ilk kategoriye tamamlama	Hasta	38	29,45	22,450	3,642
	Kontrol	38	22,87	23,706	3,846
wcs kavramsal düzey tepki yüzdesi	Hasta	38	47,7595	20,11405	3,26293
	Kontrol	38	59,6842	16,32081	2,64759
wcs kurulumu sürdürmede başarısızlık	Hasta	38	1,66	1,494	,242
	Kontrol	38	1,71	1,505	,244
wcs öğrenmeyi öğrenme puanı	Hasta	29	-3,7648	7,13526	1,32498
	Kontrol	34	-1,5771	6,08782	1,04405

Tablo 4'te araştırmaya katılan tüm katılımcılara yapılmış olan psikiyatrik ve bilişsel testlerin ortalama ve standart sapma değerleri grlmektedir.

Tablo 5. Enflamatuar Yanıt ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
IL-6	Hasta	38	267,2910	69,59619	11,28999
	Kontrol	38	81,1850	12,26012	1,98885
TNF- α	Hasta	38	527,7816	84,38412	13,68891
	Kontrol	38	225,2945	36,13106	5,86123
TAK	Hasta	38	1,1608	,11517	,01868
	Kontrol	38	1,4007	,10435	,01693
TOS	Hasta	38	14,3359	2,01785	,32734
	Kontrol	38	11,3379	,58884	,09552
OSİ	Hasta	38	12,5325	2,53915	,41190
	Kontrol	38	8,1410	,76359	,12387

Tablo 5'te araştırmaya katılan, hasta ve kontrol gruplarındaki tüm katılımcılarda ölçülmüş olan enflamatuar yanıt ve oksidatif stres parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri grlmektedir.

Tablo 6. Normal Dağılım Gösteren Değişkenler için Gruplar Arasındaki Farklılık

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means		
		F	Sig.	T	Sig. (2-tailed)	Mean Difference
KAS K	Equal variances	2,102	,151	-,523	,602	-,684
	Not Equal variances			-,523	,603	-,684
işitsel üçlü	Equal variances	,525	,471	-1,046	,299	-1,974
	Not Equal variances			-1,046	,299	-1,974
wcs toplam doğru	Equal variances	6,071	,016	-2,822	,006	-11,237
	Not Equal variances			-2,822	,006	-11,237
wcs toplam yanlış	Equal variances	6,071	,016	2,822	,006	11,237
	Not Equal variances			2,822	,006	11,237
wcs perseveratif tepki	Equal variances	1,254	,266	1,618	,110	5,158
	Not Equal variances			1,618	,110	5,158
wcs perseveratif hata	Equal variances	,980	,326	1,698	,094	4,500
	Not Equal variances			1,698	,094	4,500
wcs kavramsal düzey tepki yüzdesi	Equal variances	3,080	,083	-2,838	,006	-11,92474
	Not Equal variances			-2,838	,006	-11,92474
IL-6	Equal variances	46,790	,000	16,234	,000	186,10600
	Not Equal variances			16,234	,000	186,10600
TNF- α	Equal variances	20,940	,000	20,313	,000	302,48710
	Not Equal variances			20,313	,000	302,48710

Tablo 6’da normal dağılım gösteren değişkenlerin hasta ve kontrol grupları bazında anlamlı bir farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Öncelikle ilgili değişkenin hasta ve kontrol grupları bazındaki varyansını değerlendiren Levene testi sonuçlarına bakılmıştır. Gruplar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını değerlendirmek için; Levene testi sonucundaki p (Sig.) değeri >0,05 ise o değişken için hasta ve kontrol gruplarındaki varyansın eşit olduğu kabul edilerek, bağımsız örneklem Student’s T testindeki ilgili p (Sig. (2-tailed)) değeri baz alınmakta; Levene testi sonucundaki p (Sig.) değeri <0,05 ise o değişken için hasta ve kontrol grupları arasındaki varyansın eşit olmadığı kabul edilerek, bağımsız örneklem Student’s T testindeki ilgili p (Sig. (2-tailed)) değeri baz alınmaktadır. Baz alınan p değeri <0,05 ise o değişken için hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olduğu kabul

edilmektedir. Baz alınan p değerleri tablo üzerinde kalın karakterlerle ifade edilmiştir. Buna göre; KAS Sözel akıcılık testinin K alt skoru, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi skoru, Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin perseveratif tepki sayısı ve perseveratif hata sayısı alt skorları açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi alt skorları ile IL-6 ve TNF- α düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 7. Normal Dağılım Göstermeyen Değişkenler için Gruplar Arası Farklılık

Mann-Whitney U Testi	Sig.
beck ank	,346
beck dep	,214
KAS A	,602
KAS S	,356
öktm anlık	,92
öktm öğrenme puanı	,224
öktm hatırlama	,748
wcs nonperseveratif hata	,005
wcs tamamlanan kategori	,014
wcs ilk kategoriye tamamlama	,084
wcs kurulumu sürdürmede başarısızlık	,932
wcs öğrenmeyi öğrenme puanı	,212
TAK	,000
TOS	,000
OSİ	,000

Tablo 7'de normal dağılım göstermeyen değişkenlerin hasta ve kontrol grupları bazında anlamlı bir farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için gruplar arasındaki farklılığın değerlendirilebilmesi amacıyla Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tabloda gruplar arasında anlamlı fark olduğunu gösteren p değerleri, kalın karakterle ifade edilmiştir. Buna göre; Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin nonperseveratif hata sayısı ve tamamlanan kategori sayısı alt skorları ile TAK, TOS ve OSİ değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır.

Tablo 8. Enflamatuar Yanıt ve Oksidatif Stres Düzeyi Parametreleri ile Bilişsel ve Psikolojik Testlerin Gruplar Arası Farklılıklarının Özeti

Gruplar Arası Farklılık Özeti	Uygulanan Test	p
beck ank	Mann-Whitney U	,346
beck dep	Mann-Whitney U	,214
KAS K	Student's T	,602
KAS A	Mann-Whitney U	,602
KAS S	Mann-Whitney U	,356
işitsel üçlü	Student's T	,299
öktem anlık	Mann-Whitney U	,92
öktem öğrenme puanı	Mann-Whitney U	,224
öktem hatırlama	Mann-Whitney U	,748
wcs toplam doğru	Student's T	,006
wcs toplam yanlış	Student's T	,006
wcs perseveratif tepki	Student's T	,110
wcs nonperseveratif hata	Mann-Whitney U	,005
wcs perseveratif hata	Student's T	,094
wcs tamamlanan kategori	Mann-Whitney U	,014
wcs ilk kategoriye tamamlama	Mann-Whitney U	,084
wcs kavramsal düzey tepki yüzdesi	Student's T	,006
wcs kurulumu sürdürmede başarısızlık	Mann-Whitney U	,932
wcs öğrenmeyi öğrenme puanı	Mann-Whitney U	,212
IL-6	Student's T	0
TNF- α	Student's T	0
TAK	Mann-Whitney U	0
TOS	Mann-Whitney U	0
OSİ	Mann-Whitney U	0

Tablo 8’de araştırmada değerlendirilmiş olan enflamatuar yanıt ve oksidatif stres düzeyi göstergeleri ile bilişsel ve psikolojik testlerinin tamamının gruplar arasındaki farklılıklarının özeti verilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunduğunu gösteren p değerleri, kalın karakterlerle yazılmıştır. Buna göre; Wisconsin Kart Eşleştirme Testi’nin toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı, nonperseveratif hata sayısı, tamamlanan kategori sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi alt skorları ile enflamatuar yanıt ve oksidatif stres düzeyi göstergeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 9. Enflamatuar Yanıt Parametrelerinin Normal Dağılan Bilişsel Test Sonuçları ile Korelasyonu

		KAS K	işitsel üçlü	wcs toplam doğru	wcs toplam yanlış	wcs pers tepki	wcs pers hata	wcs kavramsal düzey tepki yüzdesi
IL-6	Pearson Corr	-,191	-,232	-,071	,071	,054	,057	-,076
	Sig. (2-tailed)	,252	,162	,673	,673	,747	,733	,652
	N	38	38	38	38	38	38	38
TNF- α	Pearson Corr	-,089	-,134	-,167	,167	,225	,203	-,148
	Sig. (2-tailed)	,596	,422	,316	,316	,174	,222	,376
	N	38	38	38	38	38	38	38

Tablo 9’da enflamatuar yanıt parametreleri ile normal dağılan bilişsel testlerin korelasyon analizi verilmiştir. Bu analiz için Pearson testi kullanılmıştır. Pearson korelasyonun anlamlılığının kontrolü için % 5 hata payı belirlenmiştir. Buna göre; enflamatuar yanıt parametreleri ile normal dağılan bilişsel test sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 10. Enflamatuar Yanıt Parametrelerinin Normal Dağılmayan Bilişsel Test Sonuçları ile Korelasyonu

Spearm an's rho		KAS A	KAS S	ökte m anlık	öktem öğrenm e puanı	öktem hatırla ma	wcs nonper severat if hata	wcs tamamlan an kategori	wcs ilk kategoriy i tamamlama	wcs kurulumu sürdürmed e başarısızlık	wcs öğrenme yi öğrenme puanı
IL-6	Corre . Coeff	-,009	-,035	,013	-,151	,067	,082	-,065	,133	,121	-,320
	Sig. (2-tailed)	,959	,835	,939	,365	,687	,626	,603	,426	,471	,091
	N	38	38	38	38	38	38	38	38	38	29
TNF- α	Corre . Coeff	-,156	-,054	-,295	-,167	,148	,151	-,118	,242	,225	-,013
	Sig. (2-tailed)	,349	,745	,072	,316	,374	,367	,480	,143	,174	,945
	N	38	38	38	38	38	38	38	38	38	29

Tablo 10’da enflamatuar yanıt parametreleri ile normal dağılmayan bilişsel testlerin korelasyon analizi verilmiştir. Bu analiz için Spearman testi kullanılmıştır. Spearman korelasyonun anlamlılığının kontrolü için % 5 hata payı belirlenmiştir. Buna göre; enflamatuar yanıt parametreleri ile normal dağılmayan bilişsel test sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 11. Enflamatuar Yanıt Parametrelerinin Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği Skorları ile Korelasyonu

Spearman's rho		beck ank	beck dep
IL-6	Correlation Coefficient	-,068	-,119
	Sig. (2-tailed)	,684	,475
	N	38	38
TNF- α	Correlation Coefficient	-,059	-,037
	Sig. (2-tailed)	,725	,825
	N	38	38

Tablo 11’de enflamatuar yanıt parametrelerinin Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği skorları ile korelasyonu incelenmiştir. Bu analizde, Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği skorları normal dağılım göstermediği için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Yapılan analizde enflamatuar yanıt parametreleri ile Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 12. Oksidatif Stres Parametrelerinin Bilişsel Test Sonuçları ile Korelasyonu

Spearman's rho	N	TAK		TOS		OSİ	
		Corre Coeff	Sig. (2-tailed)	Corre Coeff	Sig. (2-tailed)	Corre Coeff	Sig. (2-tailed)
KAS K	38	-,295	,072	,293	,074	,343	,035
KAS A	38	-,276	,094	,103	,538	,233	,160
KAS S	38	-,237	,152	,027	,870	,119	,478
işitsel üçlü	38	-,062	,710	,061	,715	,098	,560
öktem anlık	38	-,090	,591	-,259	,116	-,151	,366
öktem öğrenme puanı	38	-,066	,696	-,125	,455	-,058	,731
öktem hatırlama	38	-,177	,287	,068	,685	,141	,398
wcs toplam doğru	38	,081	,628	,043	,797	,030	,857
wcs toplam yanlış	38	-,081	,628	-,043	,797	-,030	,857
wcsperseveratif tepki	38	,023	,889	-,091	,586	-,095	,573
wcsnonperseveratif hata	38	-,123	,462	,011	,946	,025	,880
wcsperseveratif hata	38	,007	,966	-,118	,481	-,109	,516
wcs tamamlanan kategori	38	,099	,553	-,020	,906	-,032	,847
wcs ilk kategoriye tamamlama	38	,197	,236	-,272	,099	-,292	,076
wcs kav. düzey tepki yüzdesi	38	,114	,496	,002	,992	-,018	,916
wcs kurulumu sürd. başarısızlık	38	,034	,839	-,040	,814	-,009	,957
wcs öğrenmeyi öğrenme puanı	29	,056	,774	,153	,428	,047	,808

Tablo 12’de oksidatif stres düzeyi parametrelerinin bilişsel test sonuçları ile korelasyonu incelenmiştir. Oksidatif stres düzeyi parametreleri normal dağılım göstermediği için, bu analizde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Spearman korelasyonun anlamlılığının kontrolü için % 5 hata payı belirlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olan korelasyon değeri kalın karakterle yazılmıştır. Buna göre; TAK ve TOS değerleri ile herhangi bir bilişsel test skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. OSİ değeri ile KAS testinin K alt skoru arasında anlamlı ve pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır.

Tablo 13. Oksidatif Stres Düzeyi Parametrelerinin Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği Skorları ile Korelasyonu

Spearman's rho		beck ank	beck dep
TAK	Corre Coeff	,143	,177
	Sig. (2-tailed)	,392	,288
	N	38	38
TOS	Corre Coeff	-,091	,074
	Sig. (2-tailed)	,585	,657
	N	38	38
OSİ	Corre Coeff	-,135	-,035
	Sig. (2-tailed)	,418	,837
	N	38	38

Tablo 13'te oksidatif stres düzeyi parametrelerinin Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği skorları ile korelasyonu incelenmiştir. Bu analizde, oksidatif stres düzeyi parametreleri normal dağılım göstermediği için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, oksidatif stres düzeyi parametreleri ile Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 14. Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği Skorlarının Bilişsel Test Sonuçları ile Korelasyonu

Spearman's rho	beck ank			beck dep	
	N	Corre Coeff	Sig. (2-tailed)	Corre Coeff	Sig. (2-tailed)
KAS K	38	,047	,780	-,106	,528
KAS A	38	-,094	,573	-,297	,071
KAS S	38	-,083	,621	-,189	,256
işitsel üçlü	38	-,110	,510	-,133	,425
öktem anlık	38	,054	,749	,037	,827
öktem öğrenme puanı	38	,081	,630	,070	,677
öktem hatırlama	38	-,028	,868	,121	,470
wcs toplam doğru	38	-,370	,022	-,339	,037
wcs toplam yanlış	38	,370	,022	,339	,037
wcs perseveratif tepki	38	,257	,119	,239	,148
wcs nonperseveratif hata	38	,254	,124	,217	,190
wcs perseveratif hata	38	,291	,077	,273	,097
wcs tamamlanan kategori	38	-,212	,201	-,238	,150
wcs ilk kategoriye tamamlama	38	-,044	,794	-,029	,863
wcs kavramsal düzey tepki yüzdesi	38	-,350	,031	-,356	,028
wcs kurulumu sürdürmede başarısızlık	38	-,368	,023	-,233	,159
wcs öğrenmeyi öğrenme puanı	29	,278	,145	,161	,405

Tablo 14'te Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği skorlarının bilişsel test sonuçları ile korelasyonu incelenmiştir. Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği skorları normal dağılım göstermediği için, bu analizde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Spearman korelasyonun anlamlılığının kontrolü için % 5 hata payı belirlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olan korelasyon değerleri kalın karakterlerle yazılmıştır. Buna göre; Beck Anksiyete Ölçeği skorları ile Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam doğru sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi ve kurulumu sürdürmede başarısızlık alt skorları arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon; Beck Anksiyete Ölçeği skorları ile Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam yanlış sayısı alt skoru arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Beck Depresyon Ölçeği skorları ile Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam doğru sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi alt skorları arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon; Beck Depresyon Ölçeği skorları ile Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam yanlış sayısı alt skoru arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; ülseratif kolit hastalarındaki oksidatif stres ve enflamatuar yanıtın psikiyatrik komorbidite ve bilişsel işlevler ile ilişkisini araştırdık. Hasta ve kontrol gruplarında oksidatif stres düzeylerini değerlendirmek için kanlarındaki TAK, TOS ve OSİ değerlerine; enflamatuar yanıt düzeylerini değerlendirmek için de IL-6 ve TNF- α değerlerine baktık. Psikiyatrik komorbiditeyi değerlendirmek için Beck anksiyete envanteri ve Beck depresyon envanteri uyguladık. Bilişsel işlevleri değerlendirmek için de KAS Sözel Kısa Akıcılık Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi ve Wisconsin Kart Eşleştirme Testlerini uyguladık.

Toplanan verilerin istatistiksel analizleri sonucunda araştırmamızda elde ettiğimiz temel bulgular, özetle aşağıda sıralanmıştır:

Oksidatif stres ve enflamatuar yanıt parametreleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptandı.

Beck anksiyete envanteri ve Beck depresyon envanteri skorları açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla yapılmış olan KAS Sözel Kısa Akıcılık Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi alt skorları ve İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi skorları açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla yapılmış olan Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı, nonperseveratif hata sayısı, tamamlanan kategori sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi alt skorları açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı.

Enflamatuar yanıt parametrelerinden IL-6 ile bilişsel testlerden Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam doğru sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi, tamamlanan

kategori sayısı ve öğrenmeyi öğrenme puanı alt skorları arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon; IL-6 ile Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam yanlış sayısı ve nonperseveratif hata sayısı alt skorları arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı. TNF- α ile Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam doğru sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi ve tamamlanan kategori sayısı alt skorları arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon; TNF- α ile Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam yanlış sayısı ve nonperseveratif hata sayısı alt skorları arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı.

Enflamatuar yanıt parametreleri ile Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Oksidatif stres parametrelerinden TAK değeri ile bilişsel testlerden Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi alt skorları arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon; Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam yanlış sayısı ve nonperseveratif hata sayısı skorları arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon saptandı. TOS ve OSİ değerleri ile Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi alt skorları arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon; Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam yanlış sayısı ve nonperseveratif hata sayısı alt skorları arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı.

Oksidatif stres parametreleri ile Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Psikolojik komorbiditeyi incelemek için uygulanmış olan testlerden Beck Anksiyete Ölçeği skorları ile bilişsel testlerden Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam doğru sayısı skoru arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon; Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam yanlış sayısı skoru arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında oksidatif stres parametreleri açısından anlamlı fark saptanmış olması, literatürle uyumludur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda,

oksidatif stresin ülseratif kolit patogeneğinde rolü olduğu düşünölmektedir (6-11). Benzer şekilde, ülseratif kolit patogeneğinde enflamatuvar yanıt sisteminin önemli bir rol oynadığı ve bu hastalıkta enflamatuvar yanıt sisteminin aktivitesinde artış olduğu bilinmekte (5, 87-90, 93-95); araştırmamızın sonuçları literatürle örtüşmektedir.

Araştırmamızda hasta ve kontrol grupları arasında Beck depresyon envanteri skorları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamış olması; daha önce yapılmış olup, ülseratif kolit hastalığında depresyon sıklığının normal popölasyona göre artmış olabileceğini gösteren çalışmalarla (14, 16, 17) uyumlu değildir. Benzer şekilde; Beck anksiyete envanteri skorları bakımından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olması; bu hastalıkta anksiyete sıklığının yükselmiş olabileceğini belirten çalışmalarla uyumlu değildir (13, 15-17). Bu çalışmalarda; enflamatuvar barsak hastalığı olan kişilere hastane anksiyete ve depresyon ölçeği, Zung depresyon skalası ve durumluluk ve sürekli kaygı ölçeği gibi farklı ölçekler uygulanmış olması; hasta grupları olarak ülseratif kolit hastalarının yanı sıra Crohn hastalarının da alınmış olması, bizim çalışmamıza katılan hastaların remisyon dönemindeki hastalar olması gibi sebepler, sonuçlardaki farklılığa yol açmış olabilir.

Bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla yapılmış olan testlerden KAS Sözel Kısa Akıcılık Testi; dikkati sürdürme yeteneğini ve sözel akıcılığı değerlendirir (151). Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi; anlık bellek, dikkati sürdürebilme becerisi, öğrenme becerisi, hatırlama ve geri çağırabilme gibi işlevleri ölçmektedir (153). İşitsel üçlü sessiz harf sıralama testi ise kısa süreli belleği, işlem belleğini ve bölünmüş dikkati değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (155, 156). Araştırmamızda, bu üç testin skorları açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamış olması; enflamatuvar barsak hastalıklarında bilişsel işlevler açısından çok belirgin bir bozulma olmadığını belirten birtakım çalışmalarla uyumludur (21, 22).

Ancak; bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla yapılmış bir diğer test olan Wisconsin Kart Eşleştirme Testi; soyut düşünme, kavramsallaştırma becerisi, kişinin oluşturduğu kurulumu sürdürebilme, gerektiğinde bu kurulumu değiştirebilme becerisi, dikkat, perseverasyon, işlem belleği gibi özelliklerle, genel olarak da yürütücü işlevlerle

ve özellikle dorsolateral prefrontal korteks işlevleriyle ilişkilendirilmektedir (158-160). Araştırmamızda, bu teste ait toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı, nonperseveratif hata sayısı, tamamlanan kategori sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi alt skorları açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmış olması; ülseratif kolit hastalarında, birtakım yürütücü işlevlerin, sağlıklı popülasyona göre bozulmuş olabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Araştırmamız; bildiğimiz kadarıyla ülseratif kolit hastalığındaki enflamatuvar yanıt ve oksidatif stres parametrelerinin, psikiyatrik komorbidite ve bilişsel işlevler ile korelasyonunu inceleyen ilk araştırmadır.

Araştırma sonuçlarımıza göre; enflamatuvar yanıt parametreleri olan IL-6 ve TNF- α 'daki artış; Wisconsin Kart Eşleştirme Testindeki toplam yanlış sayısı ve nonperseveratif hata sayısındaki artışla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca her iki parametredeki artış; toplam doğru sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi ve tamamlanan kategori sayısı alt skorlarında azalma ile ilişkili bulunmuştur. IL-6'daki artışla, ek olarak; öğrenmeyi öğrenme puanı alt skorundaki azalış da ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar; enflamatuvar yanıtın yürütücü işlevlerdeki bozulmayla korelasyon gösterdiğini ifade etmektedir.

Oksidatif stres parametrelerinden TAK değerindeki artış; Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi alt skorlarındaki artışla; toplam yanlış sayısı ve nonperseveratif hata sayısı alt skorlarındaysa azalmayla ilişkili bulunmuştur. TOS ve OSİ değerlerinde ise beklendiği gibi, TAK'ın tersi sonuçlar saptanmıştır. Bu değerlerdeki artış; Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi alt skorlarındaki azalışla; toplam yanlış sayısı ve nonperseveratif hata sayısı alt skorlarındaysa artışla ilişkili saptanmıştır. Bu sonuçlar; enflamatuvar yanıt gibi oksidatif stresteeki artışın da, yürütücü işlevlerdeki bozulmayla korele olduğunu göstermektedir.

Enflamatuvar yanıtın ve oksidatif stresin; ülseratif kolitin yanı sıra depresyon ve anksiyetede de önem sahibi olabileceği son yıllarda belirtilmektedir (98-103). Ancak;

araştırmamızda, hasta ve kontrol grupları arasında, Beck depresyon envanteri ve Beck anksiyete envanteri sonuçları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamış olmasına ek olarak; enflamatuar yanıt ve oksidatif stres parametreleri ile, bu iki psikolojik test skorları arasında da herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Psikiyatrik komorbiditeyi inceleyen Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği skorları ile bilişsel testlerin sonuçları arasında bir korelasyon olup olmadığı incelendiğinde; sadece Beck Anksiyete Ölçeği skorlarındaki artışın, Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin toplam doğru sayısı alt skorundaki azalışla ve toplam yanlış sayısı alt skorundaki artışla korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuç; anksiyete düzeylerindeki artışın, yürütücü işlevlerdeki bozulmayla korelasyon gösterdiğini belirtmekte ve mevcut literatürle uyum göstermektedir (145, 146).

Araştırmamızda; ülseratif kolit hastalarında, sağlıklı popölasyona göre depresyon veya anksiyete sıklığında bir artış saptanmamış olmakla birlikte; bu hastalığın patogenezinde birtakım psikolojik faktörlerin rol oynadığı, özellikle hastalık gidiş ve aktivitesi üzerinde psikolojik stres gibi birtakım faktörlerin önemli olduğu, ülseratif kolit hastalığı ile anksiyete ve depresyonun patogeneplerinde enflamatuar yanıt ve oksidatif stres gibi birtakım ortak etkenlerin yer aldığı, anksiyete ile depresyonun proenflamatuar sitokin üretimini stimüle ederek ülseratif kolitin gidişi üzerinde etki sahibi olabileceği ve özellikle anksiyete düzeyinin birtakım bilişsel işlevlerdeki bozulmayla ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır (20, 23, 24).

Araştırmamızdaki örneklem büyüklüğünün görece az olması, hastaların kullanıyor oldukları ilaçların depresyon, anksiyete ve bilişsel işlevler üzerine etkilerinin net olarak değerlendirilememesi, kullanılan Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Envanteri ölçeklerinin kişilerin kendi bildirimlerine göre değerlendirilen testler olması, araştırmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ

Araştırmamız; ülseratif kolit hastalarında soyut düşünme, kavramsallaştırma becerisi, dikkat, perseverasyon, işlem belleği gibi bilişsel işlevlerin, özellikle genel anlamıyla yürütücü işlevlerin sağlıklı popülasyona göre anlamlı olarak bozulmuş olduğunu göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda, bu hastalıkta hafif bilişsel sorunlar dışında genel olarak bilişsel bozulma saptanmamışken (21, 22), araştırmamızın yürütücü işlevler açısından bulduğu bu sonuç önemlidir. Ayrıca, araştırmamızın bir başka önemli bulgusu ise; yürütücü işlevlerdeki bu bozulmaların, enflamatuvar yanıt ve oksidatif stres düzeyleri ile korelasyon gösteriyor olmasıdır. Bu bulgular, iyi yapılandırılmış ileri çalışmalarla tekrarlanmalı ve bu bulguların, ülseratif kolit hastalığının patogenezi, tedavisi ve hastalık gidişinde bir önemi olup olmadığı, önemi varsa ne derece önemli olduğu net olarak ortaya konmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Iskandar HN, Dhere T, Farraye FA. Ulcerative colitis: update on medical management. *Current gastroenterology reports*. 2015;17(11):1-11.
2. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, Ollendorf DA, Sandler RS, Galanko JA, et al. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1907-1913.
3. Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Feagan B, Panaccione R, et al. Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012;26(11):811-817.
4. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066-2078.
5. Sarra M, Pallone F, MacDonald TT, Monteleone G. IL-23/IL-17 axis in IBD. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(10):1808-1813.
6. Kruidenier La, Verspaget H. Oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease—radicals or ridiculous? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(12):1997-2015.
7. Baskol M, Baskol G, Koçer D, Ozbakir O, Yucesoy M. Advanced oxidation protein products: a novel marker of oxidative stress in ulcerative colitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(6):687-691.
8. Koutroubakis IE, Malliaraki N, Dimoulios PD, Karmiris K, Castanas E, Kouroumalis EA. Decreased total and corrected antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2004;49(9):1433-1437.
9. Damiani CR, Benetton CA, Stoffel C, Bardini KC, Cardoso VH, Di Giunta G, et al. Oxidative stress and metabolism in animal model of colitis induced by dextran sulfate sodium. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(11):1846-1851.
10. Seril DN, Liao J, Yang G-Y, Yang CS. Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models. *Carcinogenesis*. 2003;24(3):353-362.
11. Perner A, Rask-Madsen J. inflammatory bowel disorders. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1999;13:135-144.
12. Trindade IA, Ferreira C, Pinto-Gouveia J. Ulcerative Colitis Symptomatology and Depression: The Exacerbator Role of Maladaptive Psychological Processes. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(12):3756-3763.
13. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. It's not just about the gut: managing depression and anxiety in inflammatory bowel disease. *Practical Gastroenterology*. 2010;34(7):11-25.
14. Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B, Irvine EJ. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(1):38-46.
15. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(7):1105-1118.
16. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosomatic medicine*. 2004;66(1):79-84.

17. Addolorato G, Capristo E, Stefanini G, Gasbarrini G. Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32(10):1013-1021.
18. Taché Y, Bernstein CN. Evidence for the role of the brain-gut axis in inflammatory bowel disease: depression as cause and effect? *Gastroenterology*. 2009;136(7):2058.
19. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annual review of psychology*. 2002;53(1):83-107.
20. Filipovic BR, Filipovic BF. Psychiatric comorbidity in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(13):3552-3563.
21. Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Aronen ET, Marttunen M, Kolho K-L. Cognitive functioning and depressive symptoms in adolescents with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(10):1611-1617.
22. Attree EA, Dancey CP, Keeling D, Wilson C. Cognitive function in people with chronic illness: inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Applied neuropsychology*. 2003;10(2):96-104.
23. Martin-Subero M, Anderson G, Kanchanatawan B, Berk M, Maes M. Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune-inflammatory, oxidative, and nitrosative stress; tryptophan catabolite; and gut-brain pathways. *CNS spectrums*. 2016;21(2):184-198.
24. Sajadinejad M, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview. *Gastroenterology research and practice*. 2012;2012.
25. GÖRAL V, ÇELENK T, KAPLAN A, ŞİT D. Ülseratif kolitli hastalarda plazma sitokin düzeyleri Plasma cytokine levels in ulcerative colitis. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2006;5(1):16-19.
26. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1767-1773.
27. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(23):3668.
28. Orholm M, Binder V, Sørensen T, Rasmussen L, Kyvik K. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2000;35(10):1075-1081.
29. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *Bmj*. 1996;312(7023):95-96.
30. Halme L, Turunen U, Heliö T, Paavola P, Walle T, Miettinen A, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002;37(6):692-698.
31. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *New England journal of medicine*. 1991;324(2):84-88.
32. Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgraduate medical journal*. 2006;82(967):332-337.
33. Lukas M, Bortlik M, Maratka Z. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgraduate medical journal*. 2006;82(972):620-625.

34. Kılıç ZMY. İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Etyopatogenez. *Güncel Gastroenteroloji*. 2007;11:34-39.
35. Caradonna L, Amati L, Lella P, Jirillo E, Caccavo D. Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(6):1495-1502.
36. Kılıç ZM. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel diseases. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2004;15:238-242.
37. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1999;28(2):255-281.
38. Yang H, Rotter JI. The genetic background of inflammatory bowel disease. *Hepato-gastroenterology*. 1999;47(31):5-14.
39. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(5):S3-S9.
40. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Järnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut*. 1988;29(3):352-357.
41. Cope G, Heatley R, Kelleher J, Axon A. In vitro mucus glycoprotein production by colonic tissue from patients with ulcerative colitis. *Gut*. 1988;29(2):229-234.
42. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-1517.
43. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994;106(5):1251-1253.
44. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(11):808-814.
45. Drossman DA. Psychological factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Sartor RB, editor. *Kirshner's Inflammatory Bowel Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 340-356.
46. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(5):1213-1220.
47. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, de B Edwardes MD, Shah S, Ransil B, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(10):2203-2208.
48. Roda G, Marocchi M, Sartini A, Roda E. Cytokine networks in ulcerative colitis. *Ulcers*. 2011;2011.
49. Bamias G, Kaltsa G, Ladas SD. Cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Discov Med*. 2011;11(60):459-467.
50. Mawdsley J, Rampton D. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*. 2005;54(10):1481-1491.
51. Kiank C, Taché Y, Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors. *Brain, behavior, and immunity*. 2010;24(1):41-48.
52. Langhorst J, Cobelens PM, Kavelaars A, Heijnen CJ, Benson S, Rifaie N, et al. Stress-related peripheral neuroendocrine-immune interactions in women with ulcerative colitis. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(8):1086-1096.

53. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(9):1994-2002.
54. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *Journal of neuroimmunology*. 2004;146(1):1-12.
55. Hollander D. Inflammatory bowel diseases and brain-gut axis. *Journal of physiology and pharmacology*. 2004;55:183-190.
56. Maunder R. Mediators of stress effects in inflammatory bowel disease: not the usual suspects. *Journal of psychosomatic research*. 2000;48(6):569-577.
57. Hisamatsu T, Inoue N, Yajima T, Izumiya M, Ichikawa H, Hibi T. Psychological aspects of inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*. 2007;42(17):34-40.
58. Niess JH, Mönnikes H, Dignass AU, Klapp BF, Arck PC. Review on the influence of stress on immune mediators, neuropeptides and hormones with relevance for inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2002;65(3):131-140.
59. Nahon S, Lahmek P, Saas C, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, et al. Socioeconomic and psychological factors associated with nonadherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: results of the ISSEO survey. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(6):1270-1276.
60. Cima RR, Pemberton JH. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis. *Archives of surgery*. 2005;140(3):300-310.
61. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *British Medical Journal*. 2006;7563:340.
62. Shanahan F. Crohn's disease. *The Lancet*. 2002;359(9300):62-69.
63. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterology clinics of North America*. 2003;32(3):967-995.
64. AYDINTUĞ AO. Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikorlar (ANCA) Ve İlişkili Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 1992;12(3):222-230.
65. Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1991;100(5):1241-1248.
66. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Annals of internal medicine*. 1993;118(7):540-549.
67. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Lashner BA. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(12):2796-2807.
68. Keefer L, Keshavarzian A, Mutlu E. Reconsidering the methodology of "stress" research in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2008;2(3):193-201.
69. Cámara RJ, Ziegler R, Begré S, Schoepfer AM, Von Känel R. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease: quality assessment of methods of 18 prospective studies and suggestions for future research. *Digestion*. 2009;80(2):129-139.
70. Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Current molecular medicine*. 2008;8(4):247-252.
71. Vaughn C, Leff J, Sarner M. Relatives' expressed emotion and the course of inflammatory bowel disease. *Journal of psychosomatic research*. 1999;47(5):461-469.
72. Söderholm JD, Perdue MH. II. Stress and intestinal barrier function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2001;280(1):G7-G13.

73. Neuman MG. Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *Translational Research*. 2007;149(4):173-186.
74. Kiebles JL, Doerfler B, Keefer L. Preliminary evidence supporting a framework of psychological adjustment to inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(10):1685-1695.
75. Cooper JM, Collier J, James V, Hawkey CJ. Beliefs about personal control and self-management in 30–40 year olds living with inflammatory bowel disease: a qualitative study. *International journal of nursing studies*. 2010;47(12):1500-1509.
76. Casati J, Toner BB. Psychosocial aspects of inflammatory bowel disease. *Biomed Pharmacother*. 2000;54(7):388-393.
77. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Bitton A, Daly D, Wild GE, Cohen A, et al. Psychological distress, social support, and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(5):1470-1479.
78. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Andrews JM, Moulding NT, Wilson IG, Harley HA, et al. Psychological problems in gastroenterology outpatients: A South Australian experience. Psychological co-morbidity in IBD, IBS and hepatitis C. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2008;4(1):1.
79. Kuroki T, Ohta A, Aoki Y, Kawasaki S, Sugimoto N, Ootani H, et al. Stress maladjustment in the pathoetiology of ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology*. 2007;42(7):522-527.
80. Keefer L, Kiebles JL, Martinovich Z, Cohen E, Van Denburg A, Barrett TA. Behavioral interventions may prolong remission in patients with inflammatory bowel disease. *Behaviour research and therapy*. 2011;49(3):145-150.
81. Kurina L, Goldacre M, Yeates D, Gill L. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2001;55(10):716-720.
82. Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Doi S, Osaki T. Enhanced apoptosis of squamous cell carcinoma cells by interleukin-2-activated cytotoxic lymphocytes combined with radiation and anticancer drugs. *European Journal of Cancer*. 2000;36(15):2007-2017.
83. Zhang J, Liu Y, Shi J, Larson DF, Watson RR. Side-stream cigarette smoke induces dose-response in systemic inflammatory cytokine production and oxidative stress. *Experimental Biology and Medicine*. 2002;227(9):823-829.
84. Egashira T, Takayama F. [Free radicals and oxidative stress: targeted ESR measurement of free radicals]. *Nihon yakurigaku zasshi Folia pharmacologica Japonica*. 2002;120(4):229-236.
85. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):298-306.
86. Sekut L, Connolly K. AntiTNF- α agents in the treatment of inflammation. *Expert opinion on investigational drugs*. 1998;7(11):1825-1839.
87. Yan SL, Russell J, Granger DN. The platelet activation and platelet-leukocyte aggregation elicited in experimental colitis are mediated by interleukin-6. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(2):353.
88. Zhang S, Wang L, Ming L, Guo X, Wang H, Li X, et al. Blockade of IL-6 signal exacerbates acute inflammatory bowel disease via inhibiting IL-17 producing in activated CD4⁺ Th17 population. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(24):3291-3295.
89. KUBOYAMA S. Increased circulating levels of interleukin-1 receptor antagonist in patients with inflammatory bowel disease. *The Kurume medical journal*. 1998;45(1):33-37.
90. Cominelli F, Pizarro TT. Interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1996;10(Sup2):49-53.

91. Biancheri P, Giuffrida P, Docena GH, MacDonald TT, Corazza GR, Di Sabatino A. The role of transforming growth factor (TGF)- β in modulating the immune response and fibrogenesis in the gut. *Cytokine & growth factor reviews*. 2014;25(1):45-55.
92. Lv H, Jiang Y, Li J, Zhang M, Shang Z, Zheng J, et al. Association between polymorphisms in the promoter region of interleukin-10 and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Molecular biology reports*. 2014;41(3):1299-1310.
93. Li M, Wang B, Zhang M, Rantalainen M, Wang S, Zhou H, et al. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(6):2117-2122.
94. Izcue A, Coombes JL, Powrie F. Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation. *Annual review of immunology*. 2009;27:313-338.
95. Martin F-PJ, Rezzi S, Philippe D, Tornier L, Messlik A, Hölzlwimmer G, et al. Metabolic assessment of gradual development of moderate experimental colitis in IL-10 deficient mice. *Journal of proteome research*. 2009;8(5):2376-2387.
96. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:164-175.
97. Wolkowitz OM, Reus VI, Mellon SH. Of sound mind and body: depression, disease, and accelerated aging. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(1):25-39.
98. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(3):676-692.
99. Pandya CD, Howell KR, Pillai A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;46:214-223.
100. Palta P, Samuel LJ, Miller III ER, Szanton SL. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosomatic medicine*. 2014;76(1):12.
101. Smaga I, Niedzielska E, Gawlik M, Moniczewski A, Krzek J, Przegaliński E, et al. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. *Pharmacological Reports*. 2015;67(3):569-580.
102. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with social phobia. *Psychiatry research*. 2008;159(1):95-100.
103. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Ustundag B, Bulut S. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46(4):186-189.
104. Licinio J, Wong M. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Molecular psychiatry*. 1999;4(4):317-327.
105. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life sciences*. 1998;62(7):583-606.
106. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*. 1997;9(11):853-858.

107. Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. Cytokines, stress, and depression: Springer; 1999. p. 25-46.
108. Lutgendorf SK, Garand L, Buckwalter KC, Reimer TT, Hong S-Y, Lubaroff DM. Life stress, mood disturbance, and elevated interleukin-6 in healthy older women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological sciences and medical sciences*. 1999;54(9):M434-M439.
109. Dentino AN, Pieper CF, Rao KMK, Currie MS, Harris T, Blazer DG, et al. Association of Interleukin-6 and Other Biologic Variables with Depression in Older People Living in the Community. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999;47(1):6-11.
110. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain, behavior, and immunity*. 2001;15(3):199-226.
111. Penninx BW, Kritchovsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biological psychiatry*. 2003;54(5):566-572.
112. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 2002;90(12):1279-1283.
113. Tiemeier H, Hofman A, van Tuijl HR, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler MM. Inflammatory proteins and depression in the elderly. *Epidemiology*. 2003;14(1):103-107.
114. Berk M, Wade A, Kuschke R, O'Neill-Kerr A. Acute phase proteins in major depression. *Journal of psychosomatic research*. 1997;43(5):529-534.
115. Brambilla F, Maggioni M. Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1998;97(4):309-313.
116. Marques-Deak A, Neto FL, Dominguez W, Solis A, Kurcgant D, Sato F, et al. Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(1):152-159.
117. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*. 2010;67(5):446-457.
118. Oliveira Miranda D, Soares de Lima TA, Ribeiro Azevedo L, Feres O, Ribeiro da Rocha JJ, Pereira-da-Silva G. Proinflammatory cytokines correlate with depression and anxiety in colorectal cancer patients. *BioMed research international*. 2014;2014:739650.
119. Pallavi P, Sagar R, Mehta M, Sharma S, Subramaniam A, Shamshi F, et al. Serum cytokines and anxiety in adolescent depression patients: Gender effect. *Psychiatry Res*. 2015;229(1-2):374-380.
120. Kirpınar İ. Genç Psikiyatristin El Kitabı. İstanbul: TİMAŞ; 2012.
121. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 9th ed. 9 ed2009.
122. Karakaş S. Beyin ve Nöropsikoloji Temel ve Klinik Bilimler. Ankara: Çizgi; 2003.
123. Can H, Karakaş S. Bilişsel Süreçlerde Alzheimer Tipi Demansa Bağlı Değişiklikler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2005;8(1):37-47.
124. Mesulam MM. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, Second Edition: Oxford University Press; 2000.
125. Williams JMG. Cognitive Psychology and Emotional Disorders, Second Edition. Chichester: Wiley; 1997.
126. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13 ed2015.
127. Chen EY, Wilkins A, McKenna PJ. Semantic memory is both impaired and anomalous in schizophrenia. *Psychological Medicine*. 1994;24(01):193-202.

128. Goldberg E, Bilder Jr RM. The frontal lobes and hierarchical organization of cognitive control. 1987.
129. Stain DJ. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı 2007.
130. Fossati P, Amar G, Raoux N, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry research*. 1999;89(3):171-187.
131. Egeland J, Rund B, Sundet K, Landrø N, Asbjørnsen A, Lund A, et al. Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;108(4):276-284.
132. Hill SK, Keshavan MS, Thase ME, Sweeney JA. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(6):996-1003.
133. Mahurin RK, Velligan DI, Hazleton B, Mark Davis J, Eckert S, Miller AL. Trail making test errors and executive function in schizophrenia and depression. *The Clinical Neuropsychologist*. 2006;20(2):271-288.
134. Smith DJ, Muir WJ, Blackwood DH. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar disorders*. 2006;8(1):40-46.
135. Stordal KI, Lundervold AJ, Egeland J, Mykletun A, Asbjørnsen A, Landrø NI, et al. Impairment across executive functions in recurrent major depression. *Nordic journal of psychiatry*. 2004;58(1):41-47.
136. Basso MR, Bornstein RA. Relative memory deficits in recurrent versus first-episode major depression on a word-list learning task. *Neuropsychology*. 1999;13(4):557.
137. Austin M-P, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;178(3):200-206.
138. Zakzanis K, Leach L, Kaplan E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 1998;11(3):111-119.
139. Banos R, Medina P, Pascual J. Eksplisit and implisit memory biases in depression and panic disorder. *Behaviour research and therapy*. 2001;39(1):61-74.
140. Moritz S, Birkner C, Kloss M, Jahn H, Hand I, Haasen C, et al. Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2002;17(5):477-483.
141. Austin M-P, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, Hickie I, Brodaty H, et al. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychological medicine*. 1999;29(01):73-85.
142. Grant MM, Thase ME, Sweeney JA. Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biological psychiatry*. 2001;50(1):35-43.
143. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological psychiatry*. 2000;48(7):674-684.
144. Moon C-M, Yang J-C, Jeong G-W. Eksplisit verbal memory impairments associated with brain functional deficits and morphological alterations in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of affective disorders*. 2015;186:328-336.
145. Hollocks MJ, Jones CR, Pickles A, Baird G, Happé F, Charman T, et al. The association between social cognition and executive functioning and symptoms of anxiety and depression in adolescents with autism spectrum disorders. *Autism Research*. 2014;7(2):216-228.

146. Kraan CM, Hocking DR, Georgiou-Karistianis N, Metcalfe SA, Archibald AD, Fielding J, et al. Impaired response inhibition is associated with self-reported symptoms of depression, anxiety, and ADHD in female FMR1 premutation carriers. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2014;165(1):41-51.
147. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571.
148. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. *Psikoloji dergisi*. 1989;7(23):3-13.
149. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1988;56(6):893.
150. Ulusoy M. Beck Anksiyete Envanteri-geçerlik ve güvenirlik çalışması (Yayınlanmamış uzmanlık tezi). Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul. 1993.
151. Newcombe F. *Missile wounds of the brain: A study of psychological deficits*. 1969.
152. Umaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul. 1997.
153. Rey A. *L'examen clinique en psychologie [The clinical psychological examination]*. Paris: Presses Universitaires de France. 1964.
154. Oktem O. Sozel bellek surecleri testi (bir on calisma). *Noropsikiyatri arsivi*. 1992;29(4):196-206.
155. Brown J. Some tests of the decay theory of immediate memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 1958;10(1):12-21.
156. Peterson L, Peterson MJ. Short-term retention of individual verbal items. *Journal of experimental psychology*. 1959;58(3):193.
157. Anil AE, Kivircik BB, Batur S, Kabakçi E, Kitis A, Güven E, et al. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *The Clinical Neuropsychologist*. 2003;17(2):159-169.
158. Heaton RK. *A manual for the Wisconsin card sorting test: Western Psychological Services; 1981*.
159. Heaton RK. *Wisconsin card sorting test: computer version 2*. Odessa: Psychological Assessment Resources. 1993.
160. Heaton R, Chelune G, Talley JL, Kay G, Curtiss G. *Wisconsin card sorting test manual: revised and expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources. Inc; 1993.
161. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-119.
162. Romay C, Pascual C, Lissi E. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Brazilian journal of medical and biological research= Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas/Sociedade Brasileira de Biofisica[et al]*. 1996;29(2):175-183.
163. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-1111.
164. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2005;583(1):49-54.