

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

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUKTA BİLİŞSEL İŞLEVLER
VE OKSİDATİF METABOLİZMA İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Fatma TUYGAR OKUTUCU

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr. İsmet KIRPINAR**

Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2011

İÇİNDEKİLER

Onay	V
Teşekkür	VI
Özet	VII
Abstract	IX
Şekiller Dizini	XI
Tablolar Dizini	XII
1.Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1 Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)	3
2.1.1 OKB Tanımı	3
2.1.2 OKB Epidemiyolojisi	5
2.1.3 OKB Nöroanatomisi	6
2.1.4 OKB'nin Nöroanatomik Modeli	9
2.2 Kognitif İşlevler	12
2.2.1 Bellek	12
2.2.2 Yürütücü İşlevler	13
2.2.3 Görsel Uzamsal Süreçler	16
2.2.4 Dikkat	17
2.3 OKB'de Bilissel İşlevler	17
2.4 Oksidatif Metabolizma	18
2.4.1 İnsan Vücudunda Serbest Radikal Kaynakları	18
2.4.2 Antioksidan Enzimler	19
2.4.3 Beyin ve Oksidatif Metabolizma	20
2.4.4 Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Metabolizma	21
2.4.5 Homosistein	22
2.4.6 Nitrik Oksit	25
2.4.6.1 Nitrik Oksit, Serbest Radikaller ve Nörotoksisite	26
2.4.6.2 NO'in MSS'de Yerleşimi	27
2.4.6.3 Hipokampus, Uzun Dönem Potansiyalizasyon (Long Term Potentiation- LTP) Oluşumu, Öğrenme ve Bellek Üzerine NO'in Rolü	27

2.4.6.4 NO ve Stres	29
2.4.6.5 NO'in Anksiyetedeeki Rolü	29
2.4.7 Malondialdehid	30
2.4.8 Sialik Asit	31
2.4.9 Glutasyon Peroksidaz	33
2.4.9.1. Glutasyon Peroksidaz 1	33
2.4.9.2. Glutasyon Peroksidaz 2	33
2.4.9.3. Glutasyon Peroksidaz 3	34
2.4.9.4. Glutasyon Peroksidaz 4	34
3. Gereçler ve Yöntemler	35
3.1 SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM Disorders)	35
3.2 Yale –Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği	35
3.3 Beck Depresyon Envanteri	35
3.4. Nörokognitif Testler	36
3.4.1 Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test)	36
3.4.2 İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi (Auditory Consonant Trigram Testi)	37
3.4.3 Kontrollü Kelime Çağırışım Testi (Controlled Word Association Test)	38
3.4.4 İz Sürme Testi (Trail Making Test)	38
3.4.5 Stroop Renk Kelime Testi	38
3.4.6 Sayı Menzili Testi (Digit Span Test)	40
3.4.7 Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)	41
3.4.8 Sürekli Performans Testi (SPT)- T.O.V.A Test	46
3.5 Sosyodemografik Veri Formu	48
3.6 Test Uygulanan Ortam	48
3.7 Kan Alma İşlemi	48
3.8 Denekler	48
3.8.1 Olguların Çalışmaya Kabul Edilme Ölçütleri	48
3.8.2 Olguların Dışlama Ölçütleri	49

3.9 İstatiksel Analiz	49
3.10nKanda Nitrik Oksit, Glutatayon Peroksidaz, Sialik Asit, Malondialdehid, Homosistein Düzeylerinin Belirlenmesi	50
3.10.1 Serumda NO Düzeyinin Belirlenmesi	50
3.10.2 Serumda Glutatayon Peroksidaz Düzeyinin Belirlenmesi	51
3.10.3 Serumda Sialik Asit Düzeyinin Belirlenmesi	52
3.10.4 Serumda Malondialdehid Düzeyinin Belirlenmesi	52
3.10.5 Plazmada Homosistein Düzeyinin Belirlenmesi	52
4. Bulgular	53
4.1. Sosyodemografik Veriler	53
4.2. Klinik Özellikler	56
4.2.1 Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi Puanları	56
4.2.1.1 Kayıt Belleği Puanları (1–5 arası okumalar)	56
4.2.1.2 Erken ve Geç Hatırlama Puanları (6-7. okumalar)	57
4.2.1.3 Tanıma Alt Testi Puanları	59
4.2.2 İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puanları	60
4.2.3 Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanları	60
4.2.4 Sayı Menzili Testi (Digit Span Test) Puanları	61
4.2.5 İz SürmeTesti (Trail Making Test) Puanları	62
4.2.6 Stroop Renk Kelime Testi Puanları	62
4.2.7 Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları	63
4.2.8 Sürekli Performans Testi (TOVA Testi) Puanları	66
4.2.8.1 Atlama (Omission) Yüzdesi (TOVA 1) Puanları	66
4.2.8.2 Hatalı Basma (Comission) Yüzdesi (TOVA2) Puanları	67
4.2.8.3 Tepki Süresi Ortalaması (TOVA 3) Puanları	68
4.3 Biyokimyasal Parametreler	69
4.4 Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonu Olanlar	70
5. Tartışma	73
6. Sonuç ve Öneriler	86
Kaynaklar	88
Ekler	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 09.06.2010 tarih ve 173 sayılı kurul kararı ile kabul edilen “Obsesif Kompulsif Bozuklukta Bilişsel İşlevler ve Oksidatif Metabolizma İle İlişkisi” başlıklı tez çalışma başvurumuzun etik kurallara uygun olduğu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’nın 11.06.2010 tarih ve 3 sayılı yazısı ile onaylanmış ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı’nın 17.02.2010 tarih, 1 sayılı yazısı ve 3 No’lu Bölüm Kurul Kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Engin bilgileri ile bizlere rehberlik eden değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İsmet Kırpınar'a ve klinik deneyimlerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof .Dr. Nazan Aydın'a, Yrd. Doç .Dr. Erol Ozan'a, Yrd. Doç. Dr. Elif Oral'a ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa Güleç'e, tezimin biyokimyasal çalışma aşamasında desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet Kızıltunç ve Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Hamit Hakan Alp'e, tezimin istatistik değerlendirmelerinin yapılmasında destek olan arkadaşım Uzm .Dr. Erdem Deveci'ye ve tez çalışmama katılmayı kabul eden hastalara ve gönüllülere...

Yalnızca tezim sırasında değil her zaman sevgisi ve desteğini yanımda hissettiğim ve varlığından güç aldığım hayat arkadaşım sevgili eşim M.Akif'e, hayatımın anlamı biricik kızım Betül'üme, aileme ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline,

Çok teşekkürler...

ÖZET

Obsesif Kompulsif Bozuklukta (OKB) kognitif fonksiyonlar, emosyonel durum, yürütücü işlevler ve karar verme fonksiyonunda bozulmanın beyinde fronto-striato-pallido-talamik döngü içindeki defektler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çeşitli nörogörüntüleme çalışmalarının sonuçları bu durumla ilişkilidir. OKB hastalarında nöropsikolojik açıdan başlıca yürütücü işlevlerde olmak üzere dikkat, hafıza, görsel-mekânsal işlevlerde, set değiştirebilme yeteneğinde bozulmalar saptanmıştır. OKB'nin nöropsikolojik, beyin görüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalarından elde edilen veriler ve diğer frontal işlevleri etkileyen hastalıklarla yakın ilişkisi değerlendirildiğinde; hastalığın fizyopatolojisinde prefrontal-subkortikal devrelerdeki disfonksiyonun rol oynadığı anlaşılmaktadır.

Son dönemlerde OKB hastalarında beyin çeşitli bölgelerinde oksidatif stres ve serbest radikallerin yol açtığı hasarlar tespit edilmiştir. Oksidanlar beyin ilgili bölgelerinde hasar oluşturması yanı sıra hücre zarıyla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilmektedirler. Oksidanlar merkezi sinir sisteminde hücre zarı patolojileriyle de ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler. Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresle ilgili veriler giderek artarken OKB'ta oksidatif dengesizlikle ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Taradığımız kaynaklarda Obsesif Kompulsif Bozuklukta nörokognitif fonksiyonlar ile oksidatif stres ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; Obsesif Kompulsif Bozukluklu hastalarda nörokognitif fonksiyonları değerlendirmek ve oksidatif stres ile ilişkisini incelemektir. Bu amaçla polikliniğimize ayaktan başvuran ve DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre Obsesif Kompulsif Bozukluk tanısı konulan ve SCID-I taramasına göre herhangi bir ek psikiyatrik tanısı olmayan ve en az 1 aydır tedavi almıyor olan aynı zamanda herhangi bir fiziksel hastalığı ve psitrop dışı ilaç kullanımı da bulunmayan 50 OKB hastası ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 50 kontrol bireyinden oluşan gruplarda nörobilişsel fonksiyonları değerlendirmek üzere nörokognitif test bataryası uygulanmış ve oksidatif

VIII

metabolizma parametreleri olarak plazma homosistein ve serum malondialdehid, sialik asit, glutatyon peroksidaz, nitrik oksit parametrelerinin değerlendirilmesi amacıyla kan örnekleri alınarak biyokimyasal ölçümleri yapılmış ve OKB semptomları, bilişsel işlevler ve oksidatif metabolizma arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda; OKB hastalarında sözel dikkatte, dikkat hızında, seçici dikkatte, bölünmüş dikkatte, sürekli ve yoğunlaştırılmış dikkatte, anlık bellek, çalışma belleği, yakın bellek, öğrenme işlevlerinde, yürütücü işlevlerde ve sözel akıcılıkta kontrollere göre anlamlı düzeyde bozulma olduğu, YBOCS skorları ile ilişkisine bakıldığında dikkat ve yürütücü işlevlerin hastalık şiddeti ile bozulma gösterdiği ancak öğrenme, bellek ve sözel akıcılığın hastalık şiddeti ile etkilenmediği bulunmuştur.

Oksidatif parametrelere bakıldığında ise; glutatyon peroksidazın OKB hastalarında kontrollere göre düşük olduğu, malondialdehidin, homosisteinin, nitrik oksidin, sialik asidin OKB hastalarında kontrollere göre yüksek olduğu sonuçları elde edilmiştir.

Sonuç olarak; kognitif fonksiyonların OKB ile etkilendiği ve hastalık şiddeti ile de kognisyonun değiştirdiği sonucuna varılmıştır. OKB hastalarında oksidatif parametrelerin kontrollere göre anlamlı çıkması göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamız oksidatif metabolizmanın OKB için bir risk faktörü olabileceği konusunda fikir vermektedir. Ancak oksidatif metabolizmanın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Obsesif Kompulsif Bozukluk, nörobilişsel işlevler, oksidatif metabolizma

ABSTRACT

The impairment of cognitive functions, emotional status, executive functions and decision making functions in obsessive compulsive disorder (OCD) are thought to be associated with deficiency of fronto-striato-pallido-thalamic cycle in brain. The results of various neuroimaging studies are related with this association. The neuropsychological functions as attention, memory, visuospatial, set shifting and especially executive functions are found to be impaired in OCD patients. Data about neuropsychological, neuroimaging, electrophysiological studies in OCD, and evaluation of the association between OCD and the disorders affecting frontal functions show the role of prefrontal-subcortical cycle in the pathophysiology.

Recently, it is found that oxidative stress and free radicals cause disruptions in several regions of brain. The oxidants also react with proteins of cell membrane and cause vulnerability for diseases by inhibiting the reuptake of natural enzymes and neurotransmitters with disruption in associated brain regions. The oxidants are associated with cell membrane pathologies in central nervous system and may play an important role for neuropsychiatric disorders. There is a growing evidence about oxidative stress in psychiatric disorders but there is little data about oxidative imbalance in OCD. We have not seen any reference study about the neurocognitive functions in OCD and its association with oxidative stress.

The aim of this study is to evaluate the neurocognitive functions in OCD patients and its association with oxidative stress. For this reason, 2 groups including 50 outpatients applied our department with the diagnose of OCD according to DSM-IV criterias who have also no comorbid psychiatric disorder determined with SCID-I interview and have no psychotropic treatment at least for one month, having no physical illness and no other drug use and 50 healthy controls with same features were applicated neuropsychological test battery for evaluating the neurocognitive functions and bloodletted for measuring homocystein, malondialdehyde, sialic acid, glutathion peroxidase and nitric oxide levels as oxidative parameters biochemically and then, the

association between OCD symptoms, cognitive functions and oxidative metabolism is evaluated.

The findings of our study indicated that OCD patients showed poorer performance on the tasks about verbal attention, attention speed, divided attention, sustained and focused attention, working memory, short-time memory, learning, executive functions and verbal fluency compared with the healthy controls. Attention and executive functions are associated with YBOCS scores but memory, learning, and verbal fluency are not affected with YBOCS scores meaning severity of disorder. Results of oxidative parameters showed that glutathion peroxidase level was lower, malondialdehyd, homocystein, nitric oxide and sialic acid levels were higher in OCD patients than healthy controls.

As a result; cognitive functions are affected by OCD and the severity of disorder changes the cognition. As it is thought that oxidative parameter levels differ in OCD patient from healthy controls, our study gives an idea that oxidative metabolism is a risk factor for OCD. But more studies are needed to understand the effect of oxidative metabolism on cognitive functions.

Key words: Obsessive Compulsive Disorder, neurocognitive functions, oxidative metabolism

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Beynin Bazal Ganglionlar Seviyesinden Geçen Horizontal Kesiti	11
Şekil 2. Beynin Bazal Ganglionlar Seviyesinden Geçen Koronal Kesiti	12
Şekil 3. WCST-CV4 testi, ilk kartın verildiği ekran	42
Şekil 4. WCST-CV4 testi, ilk yanıtın değerlendirildiği ekran	43
Şekil 5. TOVA Testi, Ekranda Beliren Uyarılar	46
Şekil 6. Grupların Yaş ve Eğitim Durumu Yönünden Dağılım Grafiği	54
Şekil 7. Grupların Cinsiyet Yönünden Dağılım Grafiği	55
Şekil 8. Rey Testi Kayıt Belleği ve Öğrenme Puanları Grafiği	58
Şekil 9. Rey Testi Kayıt Belleği ve Öğrenme 1- 5. Okumalar Hatırlama Sayısı Toplamı Puan Grafiği	58
Şekil 10. Rey Testi Tanıma Alt Testi Puan Grafiği	59
Şekil 11. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puan Grafiği	60
Şekil 12. Kontrollü Kelime Çağırışım Testi Puan Grafiği	61
Şekil 13. Sayı Menzili Testi (Digit Span Test) Puan Grafiği	61
Şekil 14. İz Sürme Testi (Trail Making Test) Puan Grafiği	62
Şekil 15. Bölümlere (B) Göre Stroop Testi Puan Grafikleri	63
Şekil 16. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puan Grafiği-1	65
Şekil 17. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puan Grafiği-2	65
Şekil 18. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puan Grafiği-3	65
Şekil 19. Atlama (Omission) Yüzdesi (TOVA 1) Puan Grafiği	66
Şekil 20. Hatalı Basma (Comission) Yüzdesi (TOVA2) Puan Grafiği	67
Şekil 21. Tepki Süresi Ortalaması (TOVA 3) Puan Grafiği	68
Şekil 22. Biyokimyasal Parametrelerin Kan Düzeyleri Grafiği	69

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Stroop Testi TBAG Formunun İçeriği	40
Tablo 2. Grupların Sosyodemografik Özellikler Yönünden Dağılımı-1	54
Tablo 3. Grupların Sosyodemografik Özellikler Yönünden Dağılımı-2	55
Tablo 4. Hastaların Diğer Sosyodemografik Özellikler Yönünden Dağılımı	55
Tablo 5. Kontrollerin Diğer Sosyodemografik Özellikler Yönünden Dağılımı	56
Tablo 6. Rey Testi Kayıt Belleği ve Öğrenme Puanları	57
Tablo 7. Rey Testi Erken ve Geç Hatırlama Puanları	58
Tablo 8. Rey Testi Tanıma Alt Testi Puanları	59
Tablo 9. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puanları	60
Tablo 10. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanları	60
Tablo 11. Sayı Menzili Testi (Digit Span Test) Puanları	61
Tablo 12. İz Sürme Testi (Trail Making Test) Puanları	62
Tablo 13. Bölümlere Göre Stroop Testi Puanları	63
Tablo 14. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları	64
Tablo 15. TOVA Testi Atlama (Omission) yüzdesi (TOVA 1) Puanları	66
Tablo 16. TOVA Testi Hatalı Basma (Comission) Yüzdesi (TOVA2) Puanları	67
Tablo 17. Tepki Süresi Ortalaması (TOVA 3) Puanları	68
Tablo18. Biyokimyasal Parametrelerin Kan Düzeyleri	69
Tablo 19. Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonları Olanlar	71

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesyonlar, DSM-IV (Diagnostoc and Statistical Manual of Mental Disorders IV)'de belirgin kaygı (anksiyete) ve zorlanmaya neden olan tekrarlayıcı, sık olarak yaşanan ve zorla gelen düşünce, dürtü ya da imgeler olarak tariflenir. Kompulsiyonlar ise obsesyonlara yanıt olarak gelişen, anksiyeteyi azaltmayı veya önlemeyi amaçlayan, tekrarlanan ve kişinin kendini yapmaktan alıkoyamadığı davranışlar veya zihinsel süreçler olarak tariflenmektedir.⁽¹⁾ DSM-IV kriterine göre yıllık prevalansı % 0.6 olarak bildirilmiştir. Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)'ta kognitif fonksiyonlar, emosyonel durum, yürütücü işlevler ve karar verme fonksiyonunda bozulmanın beyinde fronto-striato-pallido-talamik döngü içindeki defektler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu alanlar davranışın kontrol kognisyonunu, karar verme, planlama komplekslerini anlamadaki temeli oluşturmaktadır. Çeşitli nörogörüntüleme çalışmalarının sonuçları bu durumla ilişkilidir.⁽²⁾ OKB hastalarında beynin yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları kaudat nükleus, orbitofrontal korteks ve talamusta değişken hacim azalması, artmış glukoz metabolizması ve değişken kan akımı olduğunu göstermiştir.^(2,3) Çalışmalar birlikte alındığında OKB hastalarında beynin bu alanlarında aktivite ve metabolizma değişkenlikleri olduğuna dair kanıtlar vardır.⁽²⁾ OKB hastalarında nöropsikolojik açıdan başlıca yürütücü işlevlerde olmak üzere dikkat, hafıza, görsel-mekânsal işlevlerde kusurlar saptanmıştır.⁽⁴⁾ Olaya bağımlı potansiyeller ile nöropsikolojik çalışmaların birlikte değerlendirildiği bir çalışmada ise OKB hastalarında dikkat, görsel-mekânsal işlevler, set değiştirebilme yeteneğinde bozulmalar saptanmıştır.⁽⁵⁾ OKB'nin nöropsikolojik, beyin görüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalarından elde edilen veriler ve diğer frontal işlevleri etkileyen hastalıklarla yakın ilişkisi değerlendirildiğinde; hastalığın fizyopatolojisinde prefrontal-subkortikal devrelerdeki disfonksiyonun rol oynadığı anlaşılmaktadır.⁽⁶⁾

Son dönemlerde OKB hastalarında beynin çeşitli bölgelerinde oksidatif stres ve serbest radikallerin yol açtığı hasarlar tespit edilmiştir.^(7,8) İnsan beyнинin total oksijen kapasitesinin %20'sini kullanması, beyin dokularının yüksek fosfolipid konsantrasyonlarının lipid peroksidasyonuna daha eğilimli hale getirmesi ve bazal ganglionların geniş katekolamin konsantrasyonları gibi nedenlerle beynin serbest

radikallerle hasar görmeye daha yatkın olduğu bildirilmiştir.⁽⁷⁾ Serbest radikaller dış yörüngesinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir ve bu nedenle oldukça yüksek reaktiviteye sahiptirler. Serbest radikaller normal hücre metabolizmasında ve fagositoz ile hücre içine alınan bakteri ve diğer canlı organizmanın yok edilmesinde oksijenin kullanıldığı biyokimyasal reaksiyonlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak yoğun radyasyon ve hava kirliliğine maruziyet, yoğun egzersiz ve iskemi ile de üretilebilir. Hücrede yoğun serbest radikal bulunması hasara ve ölüme yol açmaktadır. Ancak bu hasar antioksidan moleküllerin varlığı ile önlenmektedir.^(2,7,9) Oksidan (serbest radikal) ve antioksidan denge arasındaki oksidan madde lehindeki bozulma oksidatif stress olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı savunulmaktadır. Oksidanlar beynin ilgili bölgelerinde hasar oluşturması yanısıra hücre zarıyla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilmektedirler. Oksidanlar merkezi sinir sisteminde hücre zarı patolojileriyle de ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler.^(8,10,11)

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresle ilgili veriler giderek artarken OKB'ta oksidatif dengesizlikle ilgili çalışmalar kısıtlıdır.^(7,9,12) Taradığımız kaynaklarda Obsesif Kompulsif Bozuklukta nörokognitif fonksiyonlar ile oksidatif stres ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı Obsesif Kompulsif Bozukluklu hastalarda nörokognitif fonksiyonları değerlendirmek ve oksidatif stres ile ilişkisini incelemektir. Bu amaçla örneklem grubunda nörokognitif test bataryası uygulanması ve oksidatif metabolizma parametreleri olarak homosistein, malondialdehid, sialik asit, glutasyon peroksidaz, nitrik oksit parametrelerinin ölçülmesi yoluyla OKB semptomları, bilişsel işlevler ve oksidatif metabolizma arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.1.1 Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) Tanımı

Obsesif Kompulsif Bozukluk obsesyon ve kompulsiyonlarla kendini gösteren bir anksiyete bozukluğudur. Kimi zaman irade gücüne bağlı olmadan gelip, bastırılmayan bir iç sıkıntısına yol açan, zihni başka düşüncelere ya da eylemlere çevirerek giderilmek istenen, ısrarlayıcı bir biçimde, tekrar tekrar kendini gösteren düşünceler, dürtüler ve hayaller genel olarak “obsesyon” olarak tanımlanır. Kompulsiyonlar ise, kişinin obsesyona bir tepki olarak ya da katı kurallara uymaktan kendini alıkoyamadığı, tekrar tekrar görülen davranışları veya zihinsel işlemleridir.⁽¹⁾ Bulaşma korkusu, kendisine veya bir başkasına karşı saldırganca davranmasını içeren düşünceler, görüntüler veya geçmişte kimi eylemleri yapıp yapmadığı konusunda düşülen şüpheler en sık görülen obsesyonlardır. En sık görülen kompulsiyonlar ise kişinin bir faaliyeti uygun bir biçimde tamamlayıp tamamlamadığını görebilmek için tekrar tekrar ortaya çıkan kontrol kompulsiyonu ve yıkanma davranışdır.

Obsesyonlar hakkındaki dini görüş zamanla ruhsal hastalıkların tanımlanması ve tedavi yöntemlerinin denenmeye başlamasıyla birlikte yerini tıp alanına bırakmıştır. Obsesif ve kompulsif belirtiler, psikiyatri konulu yayınlarda ilk olarak 1838 yılında Esquirol tarafından “zeka düzeyi normal olan bir kimsenin iradesi dışında, bilincine çıkan ve emosyonel özellikte olmayan düşünceler” olarak tanımlanmıştır. O yıllarda bu bozukluk Fransızca kaynaklarda “şüphe hastalığı” diye anılıyordu. Obsesyon terimi ilk kez 1860’lı yıllarda Morel tarafından kullanılmış, daha sonra Carl Frederich Westphal de obsesyonun hastanın iradesi dışında ortaya çıkan düşünceler olduğunu söylemiştir. 1900’lü yılların başında Pierre Janet, obsesyonları “psikasteni” kavramı içinde değerlendirmiş, tekrar tekrar görülen hareketlerin davranışı normalleştirme teknikleriyle tedavi edildiğini bildirmiş, Freud ise hastalığın psikodinamik nedenleri üzerinde durmuştur. OKB, yapılandırılmış sınıflandırmalara 1980’de yayınlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-III) ile girmiştir. DSM-III-R’da

(1987) OKB günlük yaşamı kesintiye uğratan en az bir saat süren obsesyonlar ya da kompulsiyonlar ya da her ikisinin birlikte bulunması olarak tanımlanmıştır.

DSM-IV-TR'de (2000) OKB ölçütleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır

A. Obsesyonlar ya da kompulsiyonlar vardır.

Obsesyonlar aşağıdakilerden (1), (2), (3), (4) ile tanımlanır:

1. Bu bozukluk sırasında kimi zaman istenmeden gelen ve uygunsuz olarak yaşanan ve belirgin anksiyete ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, dürtüler ya da düşlemler.

2. Düşünceler, dürtüler ya da düşlemler sadece gerçek yaşam sorunları hakkında duyulan aşırı üzüntüler değildir.

3. Kişi, bu düşünceleri, dürtüleri ya da düşlemlerine önem vermemeye ya da bunları baskılamaya çalışır ya da başka bir düşünce ya da eylemle bunları etkisizleştirmeye çalışır.

4. Kişi, obsesyoneel düşüncelerini, dürtülerini ya da düşlemlerini kendi zihninin bir ürünü olarak görür (düşünce sokulmasında olduğu gibi değildir).

Kompulsiyonlar aşağıdakilerden (1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Kişinin, obsesyona bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulanması gereken kurallarına göre yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar (örneğin el yıkama, düzene koyma, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örneğin dua etme, sayı sayma, bir takım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma).

2. Davranışlar ya da zihinsel eylemler, sıkıntıdan kurtulmaya ya da var olan sıkıntıyı azaltmaya ya da korku yaratan olay ya da durumdan korunmaya yöneliktir; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler ya etkisizleştirilmesi ya da korunulması tasarlanan şeylerle gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça çok aşırı bir düzeydedir.

B. Bu bozukluğun gidişi sırasında bir zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul eder (Not: Bu çocuklar için geçerli değildir).

C. Obsesyon ya da kompulsyonlar belirgin bir sıkıntıya neden olur, zamanın boşa harcanmasına yol açar (günde bir saatten daha uzun zaman alırlar) ya da kişinin olağan günlük işlerini, mesleki (ya da eğitimle ilgili) işlevselliğini ya da olağan toplumsal etkinliklerini ya da ilişkilerini önemli ölçüde bozar.

D. Başka bir Eksen I bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örn. bir Yeme Bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; Trikotillomaninin olması durumunda saç çekme üzerinde durma; Vücut Dismorfik Bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir Madde Kullanım Bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerinde düşünüp durma; Hipokondriazisin olması durumunda ciddi bir hastalığı olduğu biçiminde düşünüp durma, bir Parafilinin olması durumunda cinsel dürtüler ya da fanteziler üzerinde düşünüp durma ya da Majör Depresif Bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine geviş getirircesine düşünme).

E. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç veya tedavi için kullanılabilen bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.1.2 OKB Epidemiyolojisi

OKB, uzun zamandır rastlanılan bir ruh hastalığı olarak bilinmekte olup, genel populasyonda prevalansı % 0,05 olarak bildirilmiştir.⁽¹³⁾ Bu oran hastaların çektiği sıkıntıya ve çevresindekilerin durumu bilmelerine rağmen hastaların ruh sağlığı merkezlerine az müracaat etmelerine bağlı olarak yaklaşık bir orandır. İlk çalışmalarda, yatırılarak tedavi edilen psikiyatrik hastalardaki OKB oranı % 0,5–4,0 olarak bulunmuştur.⁽¹⁴⁾ Yakın zamanda genel populasyonda beş epidemiyolojik havzanın değerlendirildiği bir çalışmada, OKB'nin yaşam boyu prevalansının daha fazla olduğu (% 1,9–3,3) bulunmuştur.⁽¹⁵⁾ Bu bilgiyle uyumlu olarak OKB, en sık rastlanılan dört psikiyatrik hastalıktan biridir (fobiler, madde kötüye kullanımı ve major depresyonu izleyerek). OKB diğer birkaç ruh hastalığıyla ilişkili olma eğilimindedir. Major depresyon OKB ile birlikte bulunma eğilimi en yüksek hastalıktır (% 67). Diğer psikiyatrik hastalıkların OKB ile birlikte bulunma oranları ise; basit fobi için % 22, sosyal fobi için % 18, yeme bozukluğu için % 17, alkol kötüye kullanımı veya

bağımlılığı için % 14, panik bozukluk için % 12 ve Tourette hastalığı için % 7 olarak bulunmuştur.⁽¹⁶⁾ OKB' nin tahmini başlangıç yaşı 19–20 yaşlarıdır. Kadın/Erkek oranı hemen hemen eşittir. OKB, kişinin kapasitesini, şiddetine bağlı olarak en çok azaltan psikiyatrik hastalıklardan biridir. Hastalığın belirtilerinin ve kişinin psikososyal işlevselliğindeki bozukluğun sürekli ve değişmez bir şekilde kötüleşme gösterdiği bir hastalıktır.^(17,18) Hastalığın erken yaşlarda başlaması, hastalık başlamadan önce kişinin düşük sosyal işlevselliğe sahip olması, hastalığın ilk iki yıllık gözlem süresince kronik gidiş göstermesi kötü prognoz belirteçleridir.⁽¹⁹⁾ Diğer kötü prognoz faktörleri ise erkek olmak, hastalık süresinin uzun olması, major depresyonun eşlik ediyor olması, komorbid psikiyatrik hastalık öyküsü olması ve hastalığın kronik seyirli olmasıdır.

2.1.3 OKB Nöroanatomisi

Doğum travması, kafa travması, epileptik bozukluk, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Sydenham koresi, progresif supranükleer felç, Gilles de la Tourette sendromu, frontal lob tümörleri, nöroakantozis, yenidoğan döneminde geçirilen hipoksi, iki taraflı kaudat enfarktlar, frontal lob tümörleri, karbonmonoksit ve mangenez zehirlenmesi obsesif kompulsif belirtilere yol açabilmektedir.^(20,21) Sözü edilen durumların hepsinde bazal ganglionların nukleus kaudatus, putamen ve globus pallidus gibi çeşitli bölümlerinde lezyonlar olması dikkat çekicidir ve hastalığın etiolojisinde bazal ganglionların öne çıkmasına neden olan çok önemli ipuçları sağlamıştır.⁽²²⁾ OKB hastalarının bir çoğunda "nörolojik silik belirtilerin" olması^(23,24,25) belirtilerin özellikle bazal ganglionları tutan nörolojik hastalıklarda da görülmesi gibi bulgular birlikte değerlendirildiğinde araştırmacılar OKB'un beyin işlevlerindeki değişiklikler ile ilgili bir nöropsikolojik bozukluk olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu bulgular nedeniyle araştırmacılar hastalığın nöroanatomisinde özellikle striatum ve orbitofrontal korteksin önemli rolü olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu bölgenin hem serotonerjik sistem açısından önemli olması hem de tedaviye dirençli olan OKB vakalarının tedavisinde uygulanabilen "stereotaksik lökotomi" ve "singulotomi" yöntemlerinde orbitofrontal korteks ile striatum ve talamus gibi subkortikal yapıları birleştiren yolların kesilmesi bu düşüncüyü desteklemektedir.^(26,27) Günümüzdeki yaklaşımlar nörobiyolojik mekanizmaların OKB'un etiolojisi ve gidişatında anahtar

rolü oynadığını ileri sürmektedir. Merkezi sinir sistemine yönelik görüntüleme çalışmalarından elde edilen sonuçlar OKB'un prefrontal bölge ve bazal ganglia arasında bağlantı sağlayan nöral döngülerin etkilendiği bir beyin hastalığı olduğu görüşünü desteklemektedir.⁽²⁸⁾ Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans Görüntülemenin (MRG) kullanıldığı beyin görüntüleme çalışmalarında OKB hastalarının frontal loblarında veya bazal ganglialarında morfolojik değişiklikler görülmüştür.^(29,30,31)

OKB hastalarında BT ile yapılan çalışmalarda ventrikül-beyin oranında artış, MRI ile yapılan çalışmalarda kaudat çekirdeğin hacminde değişiklikler ve asimetri kaybı gösterilmektedir. Beyin yapısının görüntüleme yöntemleriyle incelendiği çalışmalarda, OKB hastalarında, kontrollerle karşılaştırıldığında, kaudat çekirdeğin hacminde azalma⁽³²⁾ ya da sağ kaudat çekirdeğin hacminde artış⁽³³⁾ görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda ise sağ ve sol kaudat çekirdek hacmi arasında fark bulunmamıştır.^(34,35)

Ebert ve arkadaşlarının manyetik rezonans spektroskopi yöntemini kullandıkları çalışmada⁽³⁶⁾ OKB hastalarında nöron kaybı ya da hasarının bir göstergesi olan N-asetilaspartat seviyesinin, sağ striatumda azaldığı tespit edilmiştir. BT ve MRG çalışmalarından elde edilen bulgular, OKB hastalarında bazal gangliyonların anormal bir biçimde geliştiği görüşünü desteklemekle birlikte henüz tutarlı bulgular elde edilememiştir.

OKB hastalarında beyin yapısının görüntülendiği çalışmalara nispeten, fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında daha tutarlı sonuçlar elde edilmektedir. PET (positron emission tomography), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT, single photon emission computed tomography) çalışmalarına ek olarak^(37,38) fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarında da hem dinlenme durumunda^(39,40) hem semptom provokasyonunda^(41,42,43) hem de zihinsel faaliyet sırasında⁽⁴⁴⁾ striatum, orbitofrontal korteks, talamus, kaudat nükleus ve anterior singulat girusta anormal aktivasyon saptanmaktadır. PET çalışmalarında OKB'da orbitofrontal korteks, anterior singulat, kaudat çekirdek ve talamus metabolizmasında artış olduğu

görülmüş, tedavi sonucunda da özellikle sağ orbitofrontal korteksin ve sağ kaudat çekirdeğin metabolizmasında azalma olduğu saptanmıştır.^(41,45,46) OKB hastalarını normal kontrollerle karşılaştıran farklı SPECT çalışmalarında hastalarda bölgesel beyin kan akımının medial frontal kortekste arttığı⁽⁴⁷⁾ bilateral orbitofrontal kortekste, sol frontal kortekste, bilateral parietal kortekste arttığı ve bilateral kaudat çekirdekte azaldığı⁽⁴⁸⁾ bazal gangliyonlarda azaldığı^(49,50) bilateral superior frontal kortekste ve sağ kaudatta azaldığı⁽⁵¹⁾ sağ lateral orbitofrontal kortekste ve sol dorsal anterior singulat kortekste azaldığı⁽³⁸⁾ ve sağ talamusta, sol frontotemporal kortekste ve bilateral orbitofrontal kortekste arttığı gösterilmiştir.⁽⁵²⁾ SPECT çalışmaları, OKB' ta özellikle orbitofrontal korteks olmak üzere kortikal bölgelerin perfüzyonunda çoğunlukla artış, bazal gangliyonların perfüzyonunda ise sıklıkla azalma olmak üzere perfüzyon anormallikleri olduğu yolunda güçlü kanıtlar sunmaktadır.

OKB belirtilerinin şiddeti ile işlevsel görüntüleme bulguları arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda OKB şiddeti ile orbitofrontal korteksin bir bölümünü içine alan sağ inferior frontal bölgedeki bölgesel beyin kan akımı (bBKA) düşüklüğü ve sağ bazal gangliyon kan akımı ilişkili bulunmuştur.⁽⁵¹⁾ Busatto ve arkadaşlarının çalışmasında⁽³⁸⁾ OKB'nin şiddeti sağ ve sol orbitofrontal korteksin bBKA' ları ile pozitif, posterior singulat bölgenin bBKA' sı ile negatif ilişkili çıkmıştır. Bu çalışmalar dışında, SPECT çalışmalarının çoğunda, hastaların Y-BOCS puanları ile bBKA arasında ilişki bulunmadığı dikkat çekmektedir. Mc Guire ve arkadaşlarının⁽⁵³⁾ PET yöntemini kullanarak yürüttüğü çalışmada obsesif kompulsif belirtilerin şiddeti ile bazal gangliyonların bölgesel bBKA arasında anlamlı pozitif ilişki ortaya konmuştur. Yapılan görüntüleme çalışmalarında depresif duygudurumun, anterior singulat bölgeyi içine alan mediyal frontal korteks bBKA ile negatif ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.^(50,51)

Kaudat çekirdekteki değişiklikler obsesif kompulsif belirtiler; orbitofrontal ve anterior singulat bölgelerdeki değişiklikler ise OKB'daki duygudurum belirtileri ile ilgili olabilir. Temporal, parietal ve posterior singulat kortekste görülen değişiklikler ise daha çok anksiyete ile ilişkili görünmektedir.⁽⁵⁴⁾

2.1.4 OKB'nin Nöroanatomik Modeli

İşlevsel beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulguların tanımlanan nöroanatomik devrelerle uyumlu olduğu görülmektedir. Beyin görüntüleme çalışmaları OKB'ta orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, bazal gangliyon yapıları ve talamusun kan akımında ve metabolizmasında kontrollere göre değişiklikler olduğunu göstermektedir. Bu bölgeler, korteksin farklı bölgelerinin striatum ve talamusun farklı bölgeleri ile bağlantı kurmasını sağladığı varsayılan frontal-subkortikal devrelerin yapı taşlarını oluşturmaktadır. Frontal subkortikal devreler, frontal korteks ile subkortikal beyin bölgelerini anatomik ve işlevsel olarak birbirlerine bağladıkları düşünülen yapılardır. İlk olarak Alexander ve arkadaşları⁽⁵⁵⁾, prefrontal korteks, striatum (kaudat çekirdek, putamen, nukleus akumbens), globus pallidus ve talamusu birbirlerine bağlayan, birbirleri ile ilişkili ama aynı zamanda ayrı fonksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülen frontal subkortikal devrelerden bahsetmiştir. Beyinde birbirine yakın ve paralel yerleşimli ancak ayrı seyreden çok sayıda frontal subkortikal devre olduğu varsayılmaktadır. Kendi içlerinde kapalı yapılar oluşturan devreler aynı zamanda beynin farklı bölgelerinden girdiler alırlar. Her devre frontal korteksten başlar; oradan striatuma, daha sonra globus pallidusa-substansiya nigra korteksine, oradan talamusa gider; sonunda talamustan frontal kortekse dönerek devre kapanır. Korteks ve talamus karşılıklı olarak birbirini uyarırlar.⁽⁵⁶⁾ Frontal-subkortikal devreler motor, idrak ve bilişsel işlevleri yerine getirmeyi sağlarlar. Bu devreler aracılığı ile orbitofrontal korteksin (OFK) ventromedial kaudat çekirdek ile, dorsolateral prefrontal korteksin (DLFK) dorsolateral kaudat çekirdek ile, anterior ve posterior singulat girusların nukleus akumbens ile bağlantılı olduğu kabul edilir. Yürütücü işlevlerden sorumlu olan prefrontal korteksin bölgelerinden dorsolateral prefrontal korteks (DLFK) özellikle dikkat, planlama ve çalışan bellekle ilgilidir.^(57,58) OFK'in bilişsel becerilerde, emasyon ve davranışların regulasyonunda önemli işlevleri vardır. Bu işlevler arasında uyarının motivasyonel önemini değerlendirilmesi, ödül ve itici uyarana uygun cevabın öğrenilmesi, olası karlı durumda cevabın değiştirilmesi, emasyonel durumların kaydedilmesi ve düzenlenmesi sayılabilir.⁽⁵⁹⁾ OFK uyarının emasyonel önemini kaydeden kendi işleyen belleğine sahiptir.⁽⁶⁰⁾ OFK'in medial bölgesi özellikle ödül ve güdülenme motivasyonu olmak üzere motivasyonel değerlendirme, uyarana uygun

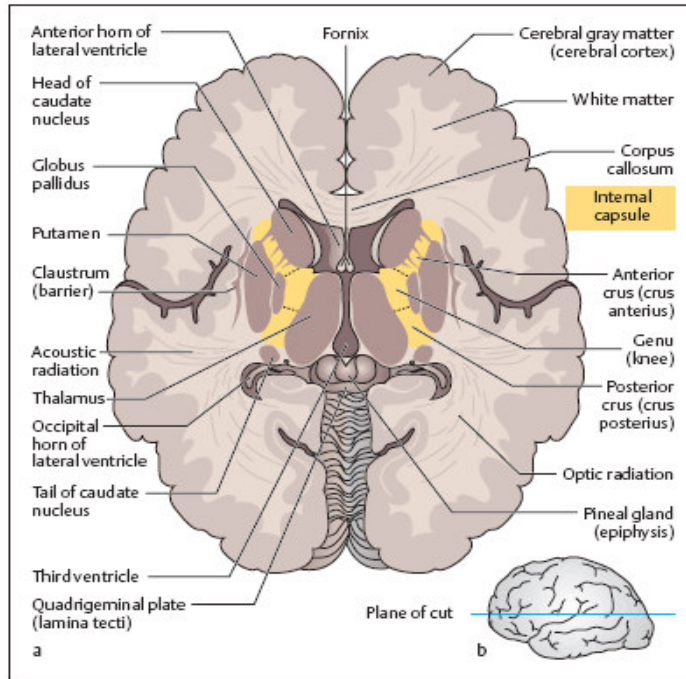
cevabın öğrenilmesinde önemlidir ve emosyonun düzenlenmesinden sorumlu paralimbik, limbik ve diensefalik yapılarla (insular korteks, amigdala ve hipotalamus) doğrudan bağlantılıdır. Lateral bölge ise davranış inhibisyonu, cevap önleme, cevaplardan birinin seçilmesiyle ilgilidir.⁽⁶¹⁾ Orbitofrontal sistemlerin ikisi de striatumu içeren bazal ganglia bölgesiyle bağlantılıdır. Medial OFK ventral tegmental alan ve nükleus akumbens ile bağlantılı döngü üzerinden güdülenme motivasyonunun kontrolünde rol oynar.⁽⁶²⁾ Lateral OFK motor aktivitenin düzenlenmesinde yer alan kaudat nükleusla bağlantılıdır. Talamusa uzanan her iki orbital-striatal uzantı, çıktıkları frontal ve motor kortikal sistemlerden geri dönerek motivasyonu ve hareketi ayarlayan geribildirim döngüleri oluşturur. OFK belirsiz şartlarda uygun davranış biçiminin belirlenmesi, güçlü cevap kalıplarının önceliğinin ortaya konması, kendi davranışını gözlemleme ve hata tespiti gibi işlevlerde önemli rol oynayan anterior singulat korteks ile bağlantılıdır.⁽⁶³⁾ Sonuç olarak her bir frontal-subkortikal devre biri doğrudan, diğeri dolaylı olarak adlandırılan iki yolaktan oluşmuştur. Uyarılar doğrudan yolakla iletildiğinde talamokortikal yapılar aktive olurken, dolaylı yolakla iletilen uyarılar bu yapıları inhibe ederler. Doğrudan yolak kalıplaşmış, sabit ve tekrarlayıcı davranışların ortaya konmasını sağlarken, dolaylı yolak başka bir davranışa geçilebilmesini sağlar. OKB hastalarında doğrudan yolak baskındır ve uygunsuz cevap olarak değerlendirilen kompulsif davranışlar tekrar tekrar yaşanır ve bu davranışların önlenmesi ya da değiştirilmesi çok zor olabilir. OKB'ta temel patolojilerden birinin hatta en önemlisinin orbitofrontal bölgenin işlev bozukluğu olduğu düşüncesi oldukça⁽⁶⁴⁾ kuvvetli görünmektedir.

Orbitofrontal korteks-bazal gangliyonlar-talamus döngüsü normalde önemsiz parazit uyarıları elemekle görevliyken bu döngüde sorun olduğunda bu uyarılar kortekse çok önemli uyarılar olarak iletilmekte ve tekrarlayan düşünce ve davranışlara neden olmaktadır.⁽⁶⁵⁾

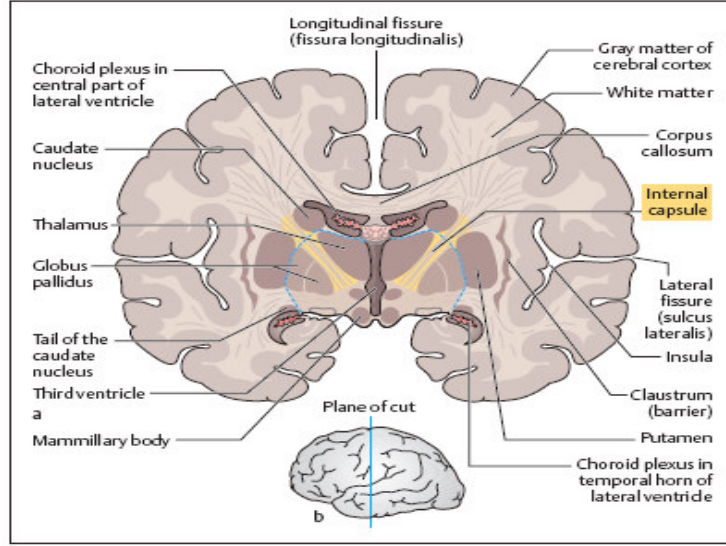
Orbitofrontal hasar davranış olarak inhibe etme gücü , dürtüsellik ve perseverasyon ile ilişkilidir.⁽⁶⁶⁾ Bu nedenle bazı yazarlar tarafından orbitofrontal hasar ile dürtü ve davranış düzenlemede kontrol zorluğu gibi OKB belirtileri arasında açık bir örtüşme olduğunu düşünmektedir.⁽⁶⁷⁾ Ama öte yandan orbitofrontal korteks

metabolizmasının, bu dürtü ve düşünceleri bastırabilmek amacıyla artmış olabileceğini de ileri sürenler vardır.⁽⁶⁸⁾

İşlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında gösterilen kan akımı değişikliklerinin doğrudan ve dolaylı devreler arasındaki bu etkinlik değişimini yansıttığı savunulmaktadır. OKB’de etkinliği gösterilen tedavilerin bazal gangliyonların kapı işlevini tekrar kurarak devrelerin uyarın karşısındaki patolojik etkinliğini düzelttiği öne sürülmektedir. Beyin görüntüleme araştırmalarından elde edilen bulgularla da desteklenen frontal subkortikal devre modeli, OKB’teki obsesyonları ve kompulsiyonları açıklarken, hastalardaki anksiyetenin nörobiyolojik temellerini açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle amigdalay merkez alan bir patofizyolojik model öne sürülmüştür.⁽⁵⁶⁾ Amigdala içsel ve dışsal uyarılara emosyonel yanıtı belirleyen beyin bölgesidir.⁽⁵⁶⁾ Amigdalanın uyarılmasının kortikostriatal sistem aracılığıyla tekrar tekrar ortaya çıkan davranışlara neden olduğunu, bu davranışların tekrar tekrar gerçekleşmesi ile birlikte amigdalanın baskılandığını ve anksiyetenin bu sayede azaldığını ileri sürmüşlerdir. Amigdalanın baskılanmasındaki yetersizlik, OKB’teki anksiyeteden sorumlu tutulmaktadır.



Şekil 1. Beynin Bazal Gangliyonlar Seviyesinden Geçen Horizontal Kesiti



Şekil 2. Beynin Bazal Ganglionlar Seviyesinden Geçen Koronal Kesiti

2.2 Kognitif İşlevler

2.2.1 Bellek

Bellek, bir uyarının algılanması ile onun yeniden anımsanması arasında gerçekleşen özgün fizyolojik ve psikolojik süreçlere dayanır. Algılama, dikkat, emosyonel durum, uyarının içeriği ve süreci gibi bazı faktörlere bağlıdır. Hatırlama ve tekrar ortaya çıkma, bilince çıkarma ve sözel olarak ifade etme yeteneğinin göstergesidir. Bellek, çeşitli yazarlar tarafından farklı özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Zamansal sınıflama, 19. yüzyıl sonlarında Hering, Ebbinghaus ve ardından Atkinson ve Shiffrin tarafından yapılmıştır.

Zamansal sınıflama:

1. Çok kısa süreli (anlık),
2. Kısa süreli (çalışma belleği) ,

3. Uzun süreli bellek olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Daha sonraki dönemlerde, duysal kanallardaki girdiye dayanan bilginin milisaniyeler içinde depolanması ile tanımlanan duysal bellek de sınıflamaya eklenmiştir.⁽⁷⁵⁾

Bellek içeriğe göre ikiye ayrılabilir:

1. Açık (explicit, ifade edilen, declarative) bellek
2. Örtük (implicit, ifade edilemeyen, non-declarative) bellek

Örtük bellek 'beceriler', açık bellek ise 'bilgi' ile ilintilidir. Açık bellek, bireyin bilgiyi edinme ve anımsama sürecinin farkında olduğunu belirten bir terimdir; mekanlar, şeyler, insanlarla ilgili gerçek bilgi ve bunların ne anlama geldiğini bilmeyi anlatır. Örtük bellek, bireyin bilgiyi edinme sürecinin ve bu bilginin kendisinde var olduğunun farkında olmadığını ifade etmektedir. Semantik (anlamsal) bellek genel ve sözel gerçeklerle ilgili bilgiler içerir ve bilgiye sahip olduğu bilinir. Epizodik (olaysal) bellek ise, kişisel bilgiler ve olaylara ait, sözel olmayan bilgileri kapsamaktadır ve aktif olarak anımsanır. Kısa süreli bellek yada çalışma belleği, parietal korteks ve PFK'in özellikle arka-yan bölümü (dorsolateral PFK) ile ilgili olup, bu alanlar bilgiyi güncel tutan yapılardır. Bilginin kodlanması ve pekiştirilmesi limbik sistemle, depolanması beyin korteksiyle, bilginin geri çağırılması ise prefrontotemporal ağ ile ilişkilidir.⁽⁶⁹⁾ Koşullama (conditioning), ister klasik (iki uyaran arasındaki ilişkinin öğrenilmesi) ve ister edimsel (davranış ile bu davranışın sonuçları arasındaki ilişkinin öğrenilmesi) olsun, duygusal ve kas-iskelet sistemi yanıtlarını içeren bileşenlerden oluşur. Beceriler ve alışkanlıklar (prosedural bellek, işlem belleği), motor becerilerin edinilmesi ile ilgilidir; örneğin, bir müzik aletini çalmak bununla ilgilidir. Hazırlama (priming), bilginin bilince yansımadan tanınması olarak tariflenmektedir. Eksik parçalardan resmin tümünü tahmin etme testleri gibi buna örnek verilebilir.⁽⁶⁹⁾

2.2.2 Yürütücü İşlevler

EF (Executive Function)'ın tanımlanmasıyla ilgili kesin bir uzlaşma yoktur. Ancak, EF ölçümleri sırasında problem çözme, planlama,⁽⁷⁰⁾ akıcılık, çalışma belleği, inhibisyon ve mental esneklik (set-shifting)⁽⁷¹⁾ gibi bileşenler çoğu çalışmada görülür.⁽⁷²⁾ EF, “Özel amaçları başarmak için birkaç alt sürecin koordinasyonunu gerektiren kompleks bilişsel ilerleme” olarak tanımlar. Bu görüşe göre; EF, kompleks hareketlerin sıralanması ya da strateji üretme, yeni bilgide davranışların modifikasyonu ve problem çözme içerir.

Yönetici işlevleri değerlendiren testlerin başında Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test:WCST) gelmektedir. WCST performansı, temelde

davranışın doğruluğu konusunda verilen geri bildirimden yararlanarak sınıflama ilkesini çıkarma, uyarıcının bir yönüne seçici olarak dikkat edebilme, geçerli olduğu sürece bu ilkeyi kullanma, yanlış davranışa yol açtığına ise ilkedeki vazgeçebilme yani davranış kurulumunu değiştirebilmeyi içerir. On üç puanın hesaplandığı WCST'de bozuk performans, davranım ilkesi değiştiği halde bireyin daha önceki ilkeler doğrultusundaki davranımında ısrar etmesi yani perseverasyon olarak tanımlanmaktadır.⁽⁷³⁾

Stroop Testi yönetici işlevleri değerlendirmekte kullanılan önemli bir nöropsikolojik testtir. Bu test algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir 'bozucu etki' altında değiştirebilme kolaylığını, alışılmış davranış örtüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabileme yeteneğini ortaya koyar.⁽⁷⁴⁾

Frontal bölgenin WCST ve Stroop testleriyle ilgili temel beyin bölgesi olduğu görüşü üzerinde birleşilmektedir. Nitekim prefrontal korteksin işlevleri arasında; planlama ve program yapabileme, bu plan ve programları işleme koyuncaya kadar canlı ve işler tutabilme ve ilişkisiz davranışları ketleyebilme bulunmaktadır. Prefrontal korteksin işlevleri yönetici işlevler ile benzerdir. Ancak, beynin bütünlük olarak çalıştığına ilişkin çağdaş görüş doğrultusunda, yönetici işlevlerin sadece frontal loblarla denetleniyor olması mümkün değildir.⁽⁷⁴⁾ Yapılan görüntüleme çalışmaları bu testlerin ortaya çıkardığı işlevler bütününde geniş bir sinir ağının (neural network) yer aldığını göstermiştir. Stroop ve WCST görevleri paralel olarak çalışan sinir ağ gruplarını etkilemekte, bu ağları oluşturan farklı bölgeler, testlerin kapsamındaki değişik işlevleri desteklemektedir.⁽⁷⁵⁾

WCST'nin yürütücü işlevler kapsamında yer alan genelleme, hipotez test etme, bunu koşullara uygun biçimde değiştirebilme ve karmaşık karar verme sürecini değerlendirdiği öne sürülmektedir.⁽⁷⁶⁾ WCST'nin ne ölçtüğüne ilişkin çok çeşitli çalışmalarda farklı görüşler olmakla beraber, araştırmacıların büyük kısmı perseverasyon üzerinde birleşmektedirler.⁽⁷⁷⁾ WCST önceleri bilişsel esneklik ile ilişkili yürütücü işlevleri ölçen bir değerlendirme aracı olarak kabul edilmiş,⁽⁷⁸⁾ daha sonraları frontal bölge işlevselliği ile olan ilişkisi ön plana geçmiştir.⁽⁷⁹⁾ Frontal bölgedeki işlev bozukluğunda, planlama ve yürütücü işlevlerde değişiklikler, perseveratif ve

esneklikten uzak, sabit davranışlar gözlenebilir.⁽⁸⁰⁾ Frontal bölge işlevlerine duyarlı (sensitive) bir test olan WCST'in özellikle DLPFK işlevselliği ile ilgili olduğu düşünülmektedir.⁽⁸¹⁾

Stroop Testi (ST) frontal bölge işlevlerini değerlendirmekte kullanılan bir testtir. ST, algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir “bozucu etki” altında değiştirebilme becerisini, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koymaktadır.⁽⁸²⁾ Test, literatürde dikkat ölçümlerinin “altın standardı” olarak kabul edilmektedir.⁽⁸³⁾ Renk isimlerini söylemenin bunları ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun zaman aldığını bulmuştur. 1935 yılında Stroop tarafından olayın bir “renk-kelime bozucu etki” (color-word interference effect) olduğu gösterilmiştir. Frontal bölge testi olarak ST motor yönetici dikkatin güvenilir bir ölçütü olarak görülmektedir.⁽⁸⁴⁾ ST seçici ve odaklanmış dikkatin yanı sıra, bireyin aktif bir biçimde gereksiz bilgiyi bastırabilmesini ve seçici olarak uygun bilgiye dikkat edebilmesini ölçmektedir.⁽⁸⁵⁾

ST asıl olarak frontal bölge ile ilişkili olsa da, nörogörüntüleme çalışmaları, ST sırasında sadece frontal bölgede değil, çeşitli kortikal bölgelerde de aktivasyon olduğunu göstermiştir.⁽⁷⁷⁾ WCST'deki perseveratif yanıtların da, frontal bölgedeki işlev bozukluğunu değerlendirdiğini fakat bunun patognomonik olmadığını belirten çalışmalar vardır.⁽⁸⁶⁾ Gösterilen bozukluğun, göreceli olarak frontal bölgeye özgü bir işlev bozukluğu olmasının yanında, yaygın bir performans bozukluğunu yansıtıyor olabileceğini belirten yazarlar vardır.⁽⁸⁵⁾

ST ve WCST'nin prefrontal bölgenin farklı kısımlarıyla ilgili olduğu belirtilmektedir. Literatürdeki genel görüş, ST performansının daha çok sol frontal bölgede yer alan paralel yerleşimli bir bilgi işleme modelini desteklediği yönündedir. ST 'in anterior singulat (AS) ve prefrontal bölgenin orbital kısımlarıyla ilişkili olduğu görüşü baskındır. fMRI çalışmaları WCST performansının sağ hemisfere lateralize olduğu ve DLPFK'i de içeren bir yayılımı olduğu kanaatinde birleşmişlerdir.^(75,77) Sözel akıcılık ve iz sürme B testi de yürütücü işlevleri değerlendirmek için kullanılmaktadır.

2.2.3 Görsel Uzamsal Süreçler

Görsel-uzamsal süreçler; görselleştirme, yönelim, görsel-uzamsal tarama, tepki hızı, aceleci tepkilerin ketlenmesi ve görsel uzamsal dikkati içermektedir. Sağ hemisferin özellikle sağ parietal lobun hasarı sonucunda görsel-uzamsal işlevlerde yetersizlikler oluşmaktadır. Primat örme sisteminde nesnel algılama ve görsel-uzamsal algılamaya eşlik eden iki işlevsel yol bulunmaktadır. Bunlar, her ikisi de primer görme korteksinden başlayan oksipitotemporal (ventral) yolak ve oksipitoparietal (dorsal) yolaktır. Dorsal yol nesnenin 'nerede' olduğuyla, ventral yol ise nesnenin 'ne' olduğuyla ilgilidir. 'Ne' ve 'nerede' bilgisi birlikte kullanılmaktadır ve bu birleştirici işlevi prefrontal korteks üstlenmiştir.⁽⁷⁴⁾

Görsel-Uzamsal Tarama: Görsel-uzamsal tarama, mekandaki görsel uyarıcının aranması, taranması ve bulunması davranışlarını içermektedir.⁽⁸⁷⁾ Görsel-uzamsal tarama, görsel uzamsal süreçlerin motor bileşenini vurgulamakta olup frontal göz alanlarının aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır.⁽⁷⁴⁾

Tepki Hızı: Uyarıcı maddeleri hızlı olarak algılama yeteneğini, tarama yeterliliğini ve hızlı tepkide bulunma yeteneğini ifade eder. Uyarıcı özelliklerinin benzediği koşullarda tarama süreci şaşırtıcı uyarıcının sayısının artmasına paralel olarak uzamaktadır.⁽⁷⁴⁾

Görsel-Uzamsal Dikkat: Görme sistemi, görme alanı içerisinde bulunan bir çok nesneyi algılamakla birlikte görme sisteminin bilgi algılama kapasitesi sınırlıdır. Görme sistemi, görme alanı içerisinde bulunan birden fazla nesneye ya da uyarıcıya dikkat etmek için rekabete girmektedir ve görsel seçici dikkat hangi nesneye dikkat edileceğini belirlemektedir. Görsel-uzamsal algılama görevlerinde başarılı bir performans sergileyebilmek için, hedef uyarıcının şaşırtıcı uyarıcılardan ayırt edilmesi yani dikkatin hedef uyarıcıya odaklanması (odaklanmış dikkat) ve bunun görev boyunca sürdürülmesi (sürdürülen dikkat) gerekmektedir.⁽⁷⁴⁾ Görsel-uzamsal dikkat beyindeki farklı alanların işbirliğiyle ortaya çıkmaktadır. Görsel-uzamsal dikkatin bilinen en yaygın patolojisi görsel-uzamsal ihmal sendromudur. Görsel-uzamsal ihmal, beyin hasarının karşıt yanı

alanında bulunan görsel uyarıcılara tepkide bulunmama ya da hatalı tepki verme eğilimini ifade etmektedir.⁽⁸⁸⁾

Ataklık: Görsel uzamsal algılama görevlerinde deneklerin hedef uyarıcıyı doğru olarak algılamadan benzer uyarıcılara tepkide bulunması, yani aceleci tepkilerin kenetlenmemesi bir kişilik özelliği olan ataklık olarak değerlendirilmektedir. Ataklığın görsel uzamsal süreçler üzerinde olumsuz etkisi bulunmaktadır.⁽⁸⁷⁾

2.2.4. Dikkat

Dikkat, bireyin duyu organları aracılığıyla ulaşabildiği ve bu yolla farkında olduğu fenomenal çevresinde meydana gelen uyarıcılara zihinsel alıcılarını yönlendirmesi durumu olarak tanımlanabilir.⁽⁸⁹⁾

Dikkat; odaklanma, sürdürme ve yönelim tepkisi olmak üzere üç temel bileşenden oluşur. Dikkat, odak ve bilgi işleme akışını kontrol eden bir süreçtir.

Seçici Dikkat; Dikkatin bir yönünün dışsal uyarın ya da içsel ruhsal temsiller üzerine odaklanmasıdır.

Sürdürülen Dikkat (sustained attention); Sürdürülen dikkat yeteneği vijilans olarak adlandırılır ve birkaç dakikalık bir peryottan 1 saate kadar uzanan uyanıklık ve konsantrasyon gerektiren görevler ile test edilebilir.⁽⁹⁰⁾

2.3 OKB’de Bilişsel İşlevler

Günümüzde daha fazla tartışmaya başlanılan görüşlerden biri frontal subkortikal işlev bozukluğunun sadece OKB’un semptomatik olarak açıklamasında değil aynı zamanda bilişsel kusurlarının açıklanmasında da önemli rol oynadığı yönündedir.⁽⁹¹⁾ OKB’un nörobiyolojik temelini prefrontal-striatal sistem olması nedeniyle dikkati kaydırma, uzamsal çalışan bellek, dikkati odaklama ve sözel akıcılıkla ilgili kusurlar beklenmektedir.⁽⁹²⁾ Ancak beyin görüntüleme çalışmalarından farklı olarak, nöropsikolojik işlevlerle ilgili çalışmalarda OKB hastalarında tutarlı sonuçlar elde edilememekte, farklı bilişsel alanlarda bozukluklar gösterilmektedir. Bazı çalışmalarda OKB hastalarında bilişsel özellikler açısından anlamlı farklar bulunmuşken⁽⁹³⁾

bazılarında fark bulunamamıştır.⁽⁹⁴⁾ Sadece yavaşlamış performans açısından fark bulunan çalışmalar da vardır.⁽⁹⁵⁾ Bu çelişkili sonuçlar kullanılan nöropsikolojik testlerin sonuçları karşılaştırmayı zorlaştıracak şekilde farklılıklar içermesi, bazı çalışmalarda komorbid hastalıkları olan OKB hastaları çalışmaya alınırken bazılarında komorbid hastalıkların bulunmasının dışlama kriteri olması, kontrol grubu olması veya olmaması gibi nedenlerle kısmen açıklanabilir. Ayrıca denek sayısının yetersiz olması, ilaç kullanımı da farklı sonuçlara neden olabilir. Araştırmalarda kullanılan istatistik modellerinin farklılık göstermesi de dikkate alınmalıdır.

2.4 Oksidatif Metabolizma

Bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron taşıyan molekül veya atomlara serbest radikaller denilmektedir.⁽⁹⁶⁾ Diğer maddelerden elektron almaya olan yatkınlıkları onları oldukça reaktif hale getirmektedir. İnsan vücudunda çok çeşitli tipte serbest radikaller vardır. Bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan giren ve en çok kullanılan molekül olma özelliğine sahip olan madde moleküler oksijendir (O_2). Sıkça kullanılan reaktif oksijen türleri (ROT)⁽⁹⁷⁾ terimi aynı zamanda moleküler oksijeni ifade etmektedir.⁽⁹⁸⁾ En yaygın ROT türleri, süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali (OH $^-$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2)'tir.

2.4.1 İnsan Vücudunda Serbest Radikal Kaynakları

Vücutta bir çok mekanizma ile bir çok yolda serbest radikaller oluşmaktadır. Hüresel ROT'un ana kaynakları şunlardır.⁽⁹⁹⁾ 1. Mitokondrial elektron transport zinciri: Mitokondride normalde elektron akışı esnasında son ürün olarak su oluşmaktadır. Ancak transport esnasında kaçan elektronların oksijen ile reaksiyona girerek oksijeni bir elektronla indirgemekte ve sonucunda süperoksit radikali oluşmaktadır.⁽¹⁰⁰⁾ 2. Mikrozomal elektron transport zinciri: Özellikle endoplazmik retikulumda bazı metabolizma faaliyetleri sırasında serbest radikal oluşmaktadır. 3. Prostaglandin sentezi: Araşidonik asitten prostaglandin sentezlenmesi aşamalarında gerek siklooksijenaz ve gerekse lipooksijenaz yollarında çeşitli kademelerde serbest radikaller üretilmektedir.⁽⁹⁹⁾ 4. Karışık fonksiyonlu oksidazlar: Ksantin oksidaz, amino asit

oksidaz, sitokrom oksidaz, monoamin oksidazlar bu grubun en önemli üyeleridir. Pürin katabolizmasında önemli roller üstlenen ksantin oksidaz bazı özel durumlarda fazla miktarda O₂ üretmektedir.⁽¹⁰¹⁾ 5. Solunum patlaması: Fagositozda, nötrofiller stoplazma ve membranında bulunan enzimleri ile hem serbest oksijen radikalleri hemde aşırı okside edici ajanları üreterek vücut savunmasında etkin rol almaktadır.

Bunlardan başka; kişinin aldığı ilaçlar, maruz kaldığı bazı ajanlar da ROS miktarını artırmaktadır. 6. Serbest radikalleri nötralize eden sistemler: Serbest radikaller vücutta bazı etkili enzim sistemleri ve bazı diğer antioksidan maddeler tarafından nötralize edilmektedir. Vücuttaki antioksidan enzimlere glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon redüktaz ve glutasyon s-transferaz örnek olarak verilebilirken dışarıdan alınan besin kaynaklı antioksidanlara vitamin E, vitamin C, karotenler, flavonoidler, ürik asit ve taurin örnek olarak verilebilmektedir.⁽¹⁰²⁾

2.4.2 Antioksidan Enzimler

Katalaz (CAT) (EC 1.11.1.6); karaciğer, böbrek ve eritrositte aktivitesinin çok yüksek, beyin, kalp, iskelet kası ve destek dokusunda ise daha düşük olduğu saptanan katalaz, dört adet alt üniteden oluşmuş glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Prostetik grup olarak her bir alt ünitenin aktif merkezinde hem grubuna bağlı bir Fe⁺³ atomu taşımaktadır. Özellikle peroksizomlarda ve mitokondride, daha az olarak da stoplazma ve endoplazmik retikulumda bulunmaktadır. Özellikle H₂O₂ miktarının aşırı arttığı durumlarda devreye girerek bu molekülü suya çevirmektedir.⁽⁹⁶⁾ Süperoksit dismutaz (SOD) (EC 1.15.1.1); süperoksit radikallerini direkt olarak hidrojen peroksite ve moleküler oksijene çevirmektedir.⁽⁹⁶⁾ Ökaryotlarda SOD enziminin adet izoenzimi bulunmaktadır ve bunlar taşıdıkları prostetik grup olan metallere ve lokalizasyonlarına göre; Cu, Zn-SOD, Mn-SOD ve ekstrasellüler SOD (EC-SOD) şeklinde sınıflara ayrılmaktadırlar.⁽¹⁰³⁾ Glutasyon redüktaz (EC 1.6.4.2); pentoz fosfat yolunda oluşan okside glutasyonu (GSSG) redükte glutatyona (GSH) dönüştürerek direkt değil de dolaylı olarak antioksidan etki gösteren bir enzimdir. Bu katalizi gerçekleştirirken koenzim olarak NADPH kullanmaktadır.⁽⁹⁶⁾ Glutasyon s- transferaz,⁽¹⁰⁴⁾ (EC 2.5.1.18); bir elektrofilik karbon, azot veya kükürt atomu içeren non-polar bileşiklerin

konjugasyonunu redükte glutatyona katalizlemekte⁽¹⁰⁵⁾ ve selenyumdan bağımsız işlev görmektedir.

2.4.3 Beyin ve Oksidatif Metabolizma

Beyin; oksijen tüketiminin fazla olması, kolaylıkla peroksitlenebilen fosfolipidlerin yüksek oranda bulunması ve nöronların yenilenememesi gibi sebeplerle serbest radikal hasarına özellikle duyarlıdır. Ayrıca beyinde çok miktarda demir bulunurken, antioksidanlar miktarca daha azdır. Beyinde en fazla bazal ganglionların serbest radikal hasarına maruz kaldığı bildirilmiştir. Çünkü bu bölgelerde katekolamin miktarı fazladır. Katekolamin metabolizması, vücutta serbest radikal üreten başlıca kaynaklardan biridir. Artmış katekolamin metabolizması ile birlikte olan durumlarda serbest radikal hasarının fazla olduğu belirtilmektedir.^(106,107)

1960'ların sonlarında hidrojen peroksidazın, katekolamin metabolizması ile ilişkili olan MAO'nun katalize ettiği tepkimelerde üretildiği gösterilmiştir. Bir dizi deneyde Cohen ve arkadaşları, serbest radikallerin 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ve 6-aminodopamin (6-ADA) toksisitesinde önemli bir faktör olduğunu göstermişlerdir. Bu bileşiklerin toksik etkilerinin serbest radikal temizleyicileri tarafından engellendiği bildirilmiştir. Bu bulgular, Graham ve arkadaşlarının, çeşitli katekolaminlerin sitotoksitelerinin kendi otooksidasyon oranları ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermeleriyle desteklenmiştir.⁽¹⁰⁷⁾ İlk çalışma verileri, serbest radikallerle nörolojik ve nöropsikiyatrik bozukluklar arasında ilişkiler ortaya koymasına rağmen, bozuklukların çeşidi ve boyutları halen açıklık kazanmamıştır. Çalışmalarda serbest radikallerin yaşlanma, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, epilepsi, şizofreni ve geç diskinezideki rolleri üzerinde durulmaktadır. Geç diskinezi de uzun süreli nöroleptik kullanımının dopamin döngüsünü ve salınımını artırdığı ve dopaminin katabolizmasının nörotoksik serbest radikal oluşumuna neden olduğu belirtilmektedir. Bu sebeple geç diskinezinin tedavisinde bir antioksidan olan E vitamininin etkinliğini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak çalışmalarda ortak bir sonuç elde edilememiştir.^(106,107) Serbest radikallerin şizofreni patofizyolojisinde de rolü olabileceği iddia edilmektedir. Bazı hastaların, hastalığın sonunda şizofrenik yıkım da denilen rezidüel döneme

girmesinin, dopamin metabolizması sonucu oluşan nörotoksik serbest radikallerin yol açtığı hasara bağlı olduğu savı ileri sürülmektedir.⁽¹⁰⁷⁾

Fosfolipidler; şizofrenide membran fosfolipidleri ile ilgili çalışmaların çoğu eritrosit, trombosit ve lenfosit gibi periferik hücrelerde yapılmıştır. Şizofrenide hem beyin hem de kanın şekilli elemanlarında fosfolipid metabolizmasının bozuk olduğuna dair veriler artmaktadır. Bu araştırmalarda bazı şizofren hastalarda fosfotidilkolin'in azalmış olduğu gösterilmiştir. Fosfotidilserin'de artış, fosfotidiletanolamin'de hafif bir düşüş olduğu da bildirilmiştir; ancak bu sonuçlar yinelenememiştir. Gattaz ve arkadaşları fosfolipid metabolizmasının anahtar enzimi olan fosfolipaz A2 (PLA2)'nin şizofrenlerde normal kontrollere göre artmış olduğunu ve nöroleptik tedavisi ile düşüş kaydettiğini saptamışlardır. Fakat bir yıl sonra yapılan tekrar çalışmasında şizofrenlerle normaller arasında PLA2 düzeyinde bir farklılık bulunamamıştır. Fosfor 31 manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi ile in vivo yapılan bir çalışmada, hiç tedavi görmemiş şizofrenlerde prefrontal bölgede, hücre membranı sentezi ve yıkımı ile sırasıyla ilgili olan fosfomonoesterlerde azalma, fosfodiesterlerde artma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu normal yaşlanma sürecinde gözlenen değişikliklerin aynıdır. Bu açıdan şizofreninin, muhtemelen sadece belli nöral sistemleri içeren, beyin erken yaşlanmasının bir türü olduğunun kabul edilebileceği belirtilmiştir.⁽¹⁰⁷⁾

2.4.4 Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Metabolizma

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin yeri ile ilgili içinde Türkiye'deki merkezlerin de bulunduğu pek çok yerde çalışmalar yapılmıştır ve halen yapılmaktadır. Bu araştırmalarda özgül oksidan ve antioksidan moleküllerin dışında ayrıca toplam oksidan ve antioksidan seviyeleri de değerlendirilmiştir. Bugüne kadar psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili araştırmalar, şizofreni, otistik bozukluk, iki uçlu bozukluk, depresyon, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda oksidatif dengenin bozulduğunu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında bile bu dengesizliğin sebat ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu, bazılarında ise tedavi ile düzeldiğine işaret etmektedir.⁽¹⁰⁸⁾ Ayrıca sigaranın da oksidatif denge üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir.⁽¹⁰⁹⁾ Buradaki

bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik varsayımlar bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler.⁽¹¹⁰⁾ Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin “istenmeyen” artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Örneğin, psikotik özelliklerden hezeyanı olan mani hastalarında artmış nitrik oksit düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilir.⁽¹⁰⁸⁾ Bunlara göre, sonuç olarak psikiyatrik bozukluklarda bozulmuş bir oksidatif denge söz konusudur. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik yanıtla birlikte bu dengesizlik düzelebilirken, orta veya ağır psikiyatrik bozukluklarda oksidatif dengesizlik sebat edebilmektedir. Oksidatif dengesizlikle ilgili veriler halen psikiyatrik tabloların tamamını açıklamaktan uzaktır; ancak alternatif tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının biyolojik işaretçilerle daha özgül olarak izlenmesi, özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutmaktadır. Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresle ilgili veriler giderek artarken OKB ile ilgili çok fazla çalışma yoktur.

2.4.5 Homosistein

Homosistein (2-amino-4-mercaptobutyric acid, Hcy) sülfür taşıyan, proteinlerin yapısına girmeyen bir amino asittir. İlk kez 1932 yılında DuVigneaud tarafından sentezlenmiştir.⁽¹¹¹⁾ Homosistein, kükürt içeren bir aminoasit olmakla birlikte, bütün proteinlerin yapısal bileşeni olarak görev yapan 20 aminoasit arasında yer almayan, diğer aminoasitlerin aksine diyetle birlikte alınan metiyoninin metabolizması ile oluşan metabolik bir ara üründür.⁽¹¹²⁾ Hem homosistein hem de metiyonin birbirlerinin öncü maddeleri olup birinin detoksifikasyonu diğerinin sentez aşamasını oluşturmaktadır.⁽¹¹³⁾ Folat ve vitamin B12, Hcy'in metionine dönüşümü için, vitamin B6 (piridoksin) Hcy'in sisteine dönüşümü için gereklidir. Folat ve vitamin B12 yetmezliği ve vitamin B6 yetmezliği Hcy seviyelerinin artmasına neden olur. Yani vitamin B12, folik asit ve B6, Hcy'in metabolik yollarında kofaktördürler. Bunlardaki eksiklikler sonucu Hcy seviyeleri artmaktadır.⁽¹¹⁴⁾ Normal bireylerde homosisteinin % 1-2'si serbest, % 20-30'u

diğer tiollerle (sistein veya redükte glutatyon) dimerler şeklinde ve % 70-80'i de proteinlere bağlı olarak bulunur. Sağlıklı kişilerde normal homosistein konsantrasyonu 5-15 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. 16-30 $\mu\text{mol/L}$ hafif, 31-100 $\mu\text{mol/L}$ orta ve 100 $\mu\text{mol/L}$ üzeri ağır hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir.^(111,115) Homosistein-metiyonin ilişkisindeki doğumsal bozukluklar klinik olarak hiperhomosisteinemiye neden olurken son zamanlarda genetik bozukluklar yanında edinsel patoloji, toksisite ve beslenme yetersizliğinden kaynaklanan hiperhomosisteinemi üzerinde durulmaktadır.⁽¹¹⁶⁾ Homosistein endojen bir bileşiktir ve fizyolojik düzeylerden daha yüksek serum düzeylerinde nörotoksiktir.⁽¹¹⁷⁾ Homosistein'in hasar oluşturma mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir.⁽¹¹⁸⁾ Oksidatif stres ve transmetilasyon reaksiyonlarının inhibisyonu olası nedenler olarak düşünülmektedir.^(118,119) Hücresel düzeydeki etkiler olarak endotel hasarı, nitrik oksit (NO) metabolizmasındaki değişiklikler, trombosit aktivasyonu ve düz kas proliferasyonu öne sürülmektedir. Hcy'in tiyolakton'a dönüşümü sonrası bu molekülün LDL'yi modifiye ederek makrofajlar tarafından fagositozunu artırmak suretiyle toksisite'ye yol açtığı düşünülmektedir.⁽¹¹⁹⁾ Hcy, kolesterol ile paralel olarak bir KKH risk parametresi olarak kabul edilmektedir. Doğuştan metabolizma bozukluğuna bağlı olarak Hcy düzeylerinin artmış olduğu bireylerde aterosklerozun gelişmesi, daha az Hcy yüksekliği olan kişilerde ileride KKH oluşma riskinin olabileceği düşünülmektedir.⁽¹²⁰⁾ Yüksek homosistein düzeylerinin tıkaçıcı damar hastalıkları için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.⁽⁹⁾

Homosistein oksidatif stres,⁽¹²¹⁾ DNA hasarı, apoptozisin uyarılması ve eksitotoksisite gibi nörodejenerasyonun bütün önemli mekanizmalarında işe karışır.⁽¹²²⁾ İnme hastaları ile yapılan bir çalışmada plazma homosistein düzeylerinde artışın, artmış oksidatif hasarın yansıması olabileceği öne sürülmüştür.⁽¹¹⁷⁾ Homosistein özgül membran taşıyıcıları aracılığıyla hızla nörona alınır ve hücre içi homosistein düzeyi artar. Beyinde betain remetilasyon ve transsülfürasyon reaksiyonları olmadığı için homosisteinin zararlı etkilerine özellikle duyarlıdır.⁽¹²²⁾

Kuramsal olarak homosistein ve okside formlarının yüksek beyin düzeyleri, nörotransmisyonu değiştirebilir ya da NMDA reseptör ekspresyonu ile eksitotoksisiteyi indükleyebilir. İkinci bir mekanizma olarak hiperhomosisteinemi homosistein ve tek

karbon metabolizmasındaki bir bozukluğa işaret eder ve homosistein artışı hücre içi S-adenosil homosistein konsantrasyonlarında artışa neden olur ki, bu bileşik biyojenik aminlerin O-metilasyonu, “myelin basic protein” metilasyonu ve fosfotidil kolin sentezini de içeren bir takım işlevler için hayati önemi olan birçok metilasyon reaksiyonunun potent inhibitörüdür.⁽¹²³⁾ Üçüncü olarak hiperhomosisteinemi ile tıkaçıcı damar hastalıkları⁽¹²⁴⁾ arasındaki ilişkiyi temel alır ki bu damar duvarındaki hasara ya da kanın pıhtılaşmasında yetersizliğe aracılık ediyor olabilir. Eğer beyinde bu oluşursa homosistein ile tetiklenen serebrovasküler hasar, ikincil olarak nöronal işlev bozukluğu ve dejenerasyon, beyaz madde hasarı ya da inmeye neden olabilir,⁽¹²³⁾ bu da total homosistein düzeylerinde artış serebral infarkt, beyaz madde hasarları ve serebral atrofi gibi yapısal beyin değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir.⁽¹²⁵⁾ Asidik homosistein türevlerinin metabotropik glutamat reseptörlerinin seçici agonisti olduğu gösterilmiştir, bu da hiperhomosisteinemiye bağlı hastalık patogenezinde katkıda bulunan risk faktörlerini etkileyebilir.⁽¹¹⁵⁾ NMDA reseptörleri nöronal hücre göçü, hücre - hücre birleşmesi, hücre içi Ca^{++} akışı ve programlanmış hücre ölümünde temel düzenleyicidir.⁽¹²⁶⁾ Nöronal gelişim sürecinde büyüme faktörü olarak da davranır. Homosistein yüksekliğinin erken gelişim sürecinde NMDA reseptör antagonisti gibi davranarak, nöral tüp defektlerine neden olduğu, hayvan deneylerinde spontan düşük ve fetal ölümlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁽¹²⁶⁾ Homosistein NMDA reseptörlerinin aracılık ettiği eksitotoksisite, nöronal DNA hasarı ve apoptozisin indüklenmesine katkıda bulunur.⁽¹²⁷⁾ Eksitotoksisite kuramına göre glutamat uyarıcı aminoasit reseptörlerinin aşırı etkinliğine ve nörona yoğun Ca^{++} akışına neden olur.⁽¹²⁸⁾ Homosistein NMDA glutamat reseptörlerinin glutamat bağlanma bölgelerine agonistik etki gösterdiği gibi glisin koagonist bölgelerine de kısmi antagonist olarak etkir ve fizyolojik glisin düzeylerinin varlığında homosisteinin milimolar konsantrasyonları nörotoksiktir.^(128,129) Sinir sistemi üzerine folik asitin etkileri bilinmektedir, özellikle nöral tüp defektleri ve folat eksikliği arasındaki ilişki net olarak ortaya koyulmuştur.⁽¹³⁰⁾ Bazı çalışmalarda nöropsikiyatrik hastalıklarda (inme, demans, depresyon, alkol bağımlılığı, epilepsi, parkinson hastalığı) folat, homosistein, vitamin B12 düzeyleri ve metilnetetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmi araştırılmıştır.⁽¹³¹⁾ Demans hastalarında yapılan çalışmalarda Alzheimer Hastalığında, vasküler demansta ve hafif bilişsel yetersizlikte homosisteinin önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.^(131,132)

Hiperhomosisteinemi çeşitli nörodejeneratif hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü gibi gözükmektedir. Artmış plazma homosisteini demans, Alzheimer hastalığı,⁽¹³³⁾ strok⁽¹³⁴⁾ ve vasküler demans⁽¹³⁵⁾ için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Homosisteinin kortikal, hipokampal ve dopaminerjik nöronları içine alan çeşitli nöral hücreler üzerine sitotoksik etkisi olduğu gösterilmiştir.⁽¹³⁶⁾ Homosisteinin hipertrofi, kan beyin bariyerinde hasar ve endotelial hasarı da içine alan vasküler disfonksiyona neden olduğu iyi bilinmektedir.⁽¹³⁶⁾ Dahası homosistein oksidatif stresi tetikleyerek çeşitli stokinlerin aktive olmasını sağlayan potent bir proinflamatuvar moleküldür.⁽¹³⁷⁾ Demanstaki kadar belirgin olmamakla birlikte depresyonda ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklarda da homosistein ve folik asitin rolü üzerinde durulmuştur.⁽¹³⁸⁾ Yüksek homosistein konsantrasyonu kognitif yeti yitimi için bir risk faktörü gibi gözükmektedir⁽¹³⁹⁾ ancak yapılan çalışmalar bunu tam olarak gösterememiştir.⁽¹⁴⁰⁾ Artmış homosistein düzeylerinin homosisteinilasyon ve oksidatif stresin yol açtığı protein harabiyeti ile AH gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁽¹⁴¹⁾ Son yıllarda çalışmalar hiperhomosisteineminin vasküler hastalıklar, beyin atrofisi, kognitif bozulma, Alzheimer hastalığı, depresyon ve birçok nöropsikiyatrik hastalık için bir risk faktörü olabileceği üzerinde durmaktadır.⁽¹⁴²⁾ OKB’de homosisteinin etkileri ile ilgili fazla çalışma olmamakla birlikte homosisteinin nöropsikiyatrik hastalıklar için risk faktörü olması göz önünde bulundurulduğunda OKB ile ilişkisinin değerlendirilmesi etioloji ve tedavi açısından anlamlı olabilir.

2.4.6 Nitrik Oksit

NO, L-arjinin’den nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin katalize ettiği bir tepkimeyle üretilir.⁽¹⁴³⁾ Memeli organizmasında NO, nöronlar, endotelial hücreler ve makrofajlar gibi farklı hücre tiplerinde üç farklı NOS aracılığı ile üretilir.⁽¹⁴⁴⁾ Endotelial NOS (eNOS), damar endotel hücrelerinde bulunur. eNOS, aktivitesi için kalsiyuma (Ca^{++}) ve hücre içerisinde kalsiyum bağlayıcı bir protein olan kalmoduline gereksinim duyar.⁽¹⁴³⁾ Nöronal NOS (nNOS) merkez ve periferik sinir sistemi hücrelerine özgüdür. eNOS gibi nNOS da etki gösterebilmesi için Ca^{++} /kalmodulin kompleksine gereksinim duyar.⁽¹⁴³⁾ eNOS ve nNOS enzimlerine, cNOS (konstitütif NOS) enzimleri de denir.

İndüklenebilir NOS (iNOS) ise makrofaj hücrelerinde bulunur. eNOS ve nNOS'tan farklı olarak iNOS aktivitesi için kalsiyuma gereksinim duymaz.⁽¹⁴³⁾

2.4.6.1 Nitrik Oksit, Serbest Radikaller ve Nörotoksisite

NO, bir serbest radikaldir. Bu nedenle birçok biyolojik sistemde, süperoksit gibi hücre içi içerikle reaktive olmasına bağlı olarak kısa yarılanma ömrüne sahiptir. NO ve süperoksit arasındaki reaksiyon, oldukça sitotoksik olan peroksinitrit anyon oluşumuna yol açar.⁽¹⁴⁵⁾ Peroksinitrit anyon oluşumu MSS'de nörotoksisitenin patofizyolojisinde önemlidir. Kortikal hücre kültürlerinde glutamat reseptörlerinden öncelikli olarak Nmetil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin 5 dakika kadar kısa bir süre uyarılması, 24 saat sonra hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu gecikmiş nörotoksisite Ca^{++} ve NO ile ilişkilidir. Kortikal hücre kültürlerine NOS enzim inhibitörlerinin eklenmesi ya da bu kültürlerden L-arjinin'in çekilmesi yolu ile gecikmiş nörotoksisite engellenebilir.⁽¹⁴⁵⁾

NO, MSS'de ilk olarak 1988 yılında Gartweith ve arkadaşları tarafından serebellar granüler hücrelerinde, bu hücrelerin glutamat agonistlerince uyarıldıklarında, NO salgılandığının gözlenmesi sonucu bulunmuştur.⁽¹⁴⁶⁾ NO, konvansiyonel nörotransmitterlerden farklı olarak bir amino asit, amin ya da peptid değildir, sinaptik veziküllerde depolanmaz ve egzozitoz yolu ile salgılanmaz.⁽¹⁴⁷⁾ NO, gaz yapısında bir bileşiktir ve üretilir üretilmez hücre membranından basit difüzyonla salınarak etkisini gösterir.⁽¹⁴⁸⁾ NO'yu konvansiyonel nörotransmitterlerden ayıran diğer bir özelliği de reseptörünün bulunmuyor olmasıdır. Bununla birlikte demirin ve olasılıkla diğer aktif metallerin NO reseptörü olabileceği ileri sürülmektedir.⁽¹⁴⁹⁾

Nöronlarda NO sentezi hücre içine Ca^{++} sızması ile aktive olur. Ca^{++} sızmasını sağlayan ise NMDA reseptörleridir.⁽¹⁵⁰⁾ Basit difüzyonla üretildiği hücreden salınan NO, hızlı bir şekilde hedef hücrelere sızar. Gaz yapısında bir bileşik olması nedeni ile uzaysal olarak 0,3-0,4 mm çapındaki geniş bir bölgeyi etkiler.⁽¹⁵¹⁾

Nöronlarda yüksek seviyelerde bulunmakta olan NO, ikincil mesajcı olarak nöronal işlevleri modüle eder.⁽¹⁵²⁾ NO'in birçok etkisi, öncelikli olarak cGMP aracılığı

ile olmaktadır. İkincil mesajcı olarak NO'nin temel sinyal iletim mekanizması döngüsel guanil siklazın (sGC) aktivasyonu, cGMP oluşumunda artış ve cGMP'ye bağlı protein kinazların harekete geçmesi şeklinde gerçekleşir.⁽¹⁵³⁾ NO, cGMP'ye bağlı mekanizmanın yanı sıra cGMP'den bağımsız yollarla da nöronal işlevleri modüle eder. Bu mekanizma nöronal reseptörlerin NO veya NO'nin toksik etkileriyle modülasyonudur. Örnek olarak; NO'nin süperoksitlerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrit, proteinlerin nitrasyonuna ve oksidasyonuna neden olarak reseptör konfigürasyonunu değiştirebilmektedir. NO, kortikal nöronlarda cGMP'den bağımsız olarak aminobütirik asit (GABA) reseptörleri aracılığı ile oluşan klor (Cl^-) akışını geçici olarak azaltmaktadır.⁽¹⁴⁴⁾ NO aynı zamanda cGMP'den bağımsız olarak sıçan beyinde -amino-3-hidroksi-5-metilsoksazol-4-propiyonik asit (AMPA) reseptörlerinin bağlama afinitesini arttırabilmektedir.⁽¹⁴⁴⁾

2.4.6.2 NO'nin MSS'de Yerleşimi

NO, gaz halinde olduğundan, sinir sistemindeki yerleşimi ve işlevinin açıklığa kavuşması, NOS enzim lokalizasyonunun saptanması yolu ile olmuştur.⁽¹⁴³⁾ Serebellumda glutaminerjik granül hücrelerinde ve GABA sepet hücrelerinde NOS saptanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda serebral kortekste NOS nöronları somatostatin, nöropeptit Y ve GABA içeren hücrelerle aynı bölgelere lokalize oldukları gösterilmiştir.⁽¹⁵⁴⁾ Benzer bir şekilde korpus striatumda NOS nöronları somatostatin ve nöropeptit Y ile aynı bölge içerisinde boyanırken, beyin sapının pedinkülopontin tegmental nükleusunda ise NOS nöronları kolin asetiltransferans ile aynı bölge içerisinde boyanır.⁽¹⁵⁴⁾ Sonuç olarak; nNOS enzimi serebellum ve serebral kortekste, beyinin anksiyete ve bellek ile ilişkili hipotalamus, hipokampus ve amigdala gibi bölgelerinde daha yoğun bulunmaktadır.⁽¹⁵⁵⁾

2.4.6.3 Hipokampus, Uzun Dönem Potansiyalizasyon (Long Term Potentiation- LTP) Oluşumu, Öğrenme ve Bellek üzerine NO'nin Rolü

LTP oluşumu ve sinaptik plastisite, hipokampusun bellek ile ilgili işlevlerinde temel rol oynamaktadır.⁽¹⁵⁶⁾ Hipokampusta sinaptik ileti eksitator bir nörotransmitter olan glutamat aracılığı ile meydana gelir.⁽¹⁵⁷⁾ Glutamat bu işlevini kendine özgü postsinaptik

reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir. Bu reseptörlerden iki tanesi LTP oluşumunda önemli roller oynayan NMDA ve AMPA reseptörleridir. Sodyum (Na^+) kanalı olan postsinaptik AMPA reseptörlerinin aktivasyonu hücre dışından hücre içine doğru Na^+ girişine neden olur. Hücre içinde artan Na^+ yoğunluğu sonucu oluşan eksite edici postsinaptik potansiyel (EPSP), aksiyon potansiyeli oluşumuna ve sinir iletilsinin sürmesine yol açar.⁽¹⁵⁸⁾ NMDA reseptörleri, magnezyum (Mg^{++}) iyonları tarafından voltaja bağlı olarak bloke edilirler. NMDA reseptörlerinin Mg^{++} blokajından kurtulup aktive olabilmeleri için postsinaptik membranın belirli bir seviyeye kadar depolarize olması gerekir. Bunu da sağlayan postsinaptik membranın tetanik uyarılması ve AMPA reseptörlerinin devamlı aktivasyonu sonucu oluşan EPSP birikimidir.⁽¹⁵⁹⁾ Aktive olan NMDA reseptörü aracılığı ile postsinaptik nöron içerisine Ca^{++} iyonu girer. Hücre içine giren Ca^{++} , Ca^{++} / inozitol-3-fosfat duyarlı hücre içi kalsiyum depolarlarının boşalmasını sağlar. Postsinaptik nöron içerisinde yükselen Ca^{++} yoğunluğu, LTP oluşumu ile yakından ilişkilidir. Postsinaptik nöron içerisinde Ca^{++} seviyesinin yükselmesi, protein kinaz C (PKC) ve Ca^{++} / kalmodulin bağımlı protein kinaz II enzimlerinin aktive olmasına neden olur.⁽¹⁵⁷⁾ Ca^{++} / kalmodulin bağımlı protein kinaz II, NOS enzimini aktive ederek NO oluşmasını sağlar.⁽¹⁵⁸⁾ NO, postsinaptik nörondan difüzyon yolu ile presinaptik nörona geçerek (retrograd mesajcı) daha fazla glutamatın sinaptik aralığa salınmasına neden olur.⁽¹⁵⁹⁾ Sonuç olarak postsinaptik bölgede gittikçe artan Ca^{++} yoğunluğu ile aktive olan PKC, protein fosforilasyonu ile yeni reseptörlerin yapımına yol açar. Ayrıca postsinaptik membranda artan reseptör sayısı membran yoğunluğunun artmasına ve kalıcı morfolojik değişikliklere yol açar. Bu morfolojik değişiklikler, LTP'nin başlıca özelliği olan sinaptik iletide kolaylaşmaya ve duyarlılık artışına neden olur. Farmakolojik olarak NOS inhibisyonu, glutamat aracılığı ile aktive olan NMDA reseptörlerinin uyarılmasını engelleyerek sıçan hipokampusundaki hücrelerde meydana gelen LTP oluşumunu baskılamaktadır.⁽¹⁶⁰⁾ NMDA reseptörlerinin glutamaterjik stimülasyonu ile aktive olan cGMP, NOS enziminin farmakolojik inhibisyonu ile bloke olurken, L-arjinin ile etkinliği artar.⁽¹⁶¹⁾ Ayrıca NOS aktivitesi ve bu aktivitenin sonucu olarak üretilen NO, LTP oluşumu için mutlaka gereklidir.⁽¹⁶²⁾ NO ile etkilenen öğrenme ve bellek formasyonu MSS'de asetilkolin aktivasyonu ile güçlenir.⁽¹⁶³⁾ NOS inhibitörlerinin sistemik ya da intrahipokampal verilmesi kemirgenlerin kullandığı farklı deney düzeneklerinde öğrenme yetisini bozduğu gösterilmiştir.⁽¹⁶⁴⁾ Paul ve

arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, NO donörleri ve NOS inhibitörleri kullanarak yaptıkları çalışmada sıçan beyinde NO seviyesinin yükseltilmesinin öğrenme ve belleği olumlu yönde etkilediğini, NOS inhibitörlerinin ise bellek işlevlerini olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir.⁽¹⁶⁵⁾

2.4.6.4 NO ve Stres

Tehlikeli uyarılara karşı verilen yanıtlarda davranışsal, hormonal ve otonomik işlev üstlenen medial amigdaloïd nükleus (MeA), dorsolateral periakvaduktal gri madde (DLPAG), hipotalamik paraventricüler nükleus (PVN), hipofiz ve hipokampus gibi anatomik bölgelerde nNOS enziminin varlığı gösterilmiştir.⁽¹⁶⁴⁾ İmmobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanların PVN ve adrenal kortekslerinde nNOS mRNA ekspresyonunu belirgin olarak arttığı da bildirilmiştir.⁽¹⁶⁵⁾ Echeverry ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 5 gün boyunca, günde iki saat boyunca kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanların hipokampuslarında nNOS ekspresyonunun arttığını ortaya koymuşlardır.⁽¹⁶⁶⁾ Stresle birlikte artmış nNOS ekspresyonu, çeşitli nörotransmitterlerin salınımını modüle etmektedir.⁽¹⁶⁵⁾

2.4.6.5 NO'in Anksiyetedeeki Rolü

Dunn ve arkadaşları, N-metil-D-aspartat'ın sıçanlara intraperitoneal (i.p.) olarak 15–30 mg/kg dozlarında uygulanmasının anksiyojenik etkiye neden olduğunu bildirmişlerdir.⁽¹⁶⁶⁾ Bilindiği gibi NMDA reseptörlerinin uyarılması, NO üretiminin artmasına neden olmaktadır. Yıldız ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; yükseltilmiş artı labirenti uygulamasından 30 dakika önce i.p. enjekte edilen ve seçici nNOS inhibitörü olan 7-NI'ün anksiyolitik etkiye neden olduğunu, ancak 7-NI uygulamasından 10 dakika önce NO prekürsörü olan L-arjinin'in i.p. verilmesi ile bu etkinin engellenebildiğini ortaya koymuşlardır.⁽¹⁵⁵⁾

Antikompulsif ajan olarak yaygın olarak kullanılan SSRI'ların nitrik oksit sentaz aktivitesini ve mikroglialarda interferon gammanın indüklediği nitrik oksit üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir.⁽¹⁶⁷⁾ İmmünotokimyasal çalışmalar dopaminerjik nöronların

ve nNOS'un aynı lokalizasyonda bulunduğu ve birbiri üzerine düzenleyici etkisi olduğunu ve eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın Ca^{+2} /kalmodulin kompleksi aracılığı ile nNOS'u aktive ettiğini göstermiştir ki bu NO'in OKB'deki rolünü ve OKB tedavisinde antidopaminerjiklerin ve NMDA reseptör antagonisti kullanımını desteklemektedir.⁽¹⁶⁸⁾ Haloperidol, olanzapine, klozapin, risperidon gibi antidopaminerjik ajanların, NMDA antagonisti memantin NO üretim ve salınımını önlediği bildirilmiştir.⁽¹⁶⁹⁾ OKB hastalarının yüksek nitrat düzeylerine sahip oldukları bulunmuştur.⁽¹⁷⁰⁾ Bu kanıtlar tedavide kullanılan ilaçların antikompulsif etkilerinde olduğu gibi obsesif kompulsif davranışta da NO'in rolüne değinmektedir.

2.4.7 Malondialdehid

Lipid peroksidasyonu, zar fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan ve böylece zar lipid yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan bir olaydır.⁽¹⁷¹⁾ Lipid peroksidasyonu kimyasal bir proses olup serbest radikallerin membrandaki doymamış yağ asitlerini etkilemesi ile başlar.⁽¹⁷²⁾ Lipid peroksidasyonu bir zincir tepkimesi şeklinde başlayıp, daha ileri peroksidasyonu başlatacak serbest radikaller için kesintisiz bir kaynak oluşturur. Kendi kendini devam ettiren bu zincir reaksiyonların hücre membranına hasarı geri dönüşümsüzdür.⁽¹⁷³⁾ Lipid peroksidasyonu tepkimeleri sonucunda başta aldehitler olmak üzere çok sayıda ürün oluşmaktadır. Oluşan bu aldehitler oksidatif hasarı artırmaktadırlar. Lipid peroksidasyonunun başlıca ürünü olan MDA uzun ömrü ve yüksek reaktivitesi ile hücre içi ve dışındaki protein, nükleik asit gibi birçok biyo-moleküle etki ederek geri dönüşümü mümkün olmayan hasarlara yol açmaktadır.⁽¹⁷⁴⁾ Bunun yanı sıra membran akıcılığının azalmasına, membran fonksiyonlarının yavaşlamasına, membran reseptör ve enzimlerinin inaktive olmasına ve Ca^{+2} iyonlarının membran geçişlerinin artmasına neden olmaktadır.⁽¹⁷¹⁾ Serbest radikal üretimi ile sonuçlanan lipid peroksidasyonu işlemi oksidatif stres ile hasarın en iyi bilinen tiplerindedir.⁽¹⁷⁵⁾ Malondialdehid lipid peroksidasyonunun en iyi çalışılmış ürünüdür. Bu aldehid DNA ve proteinlerle etkileşen oldukça toksik bir moleküldür ve mutajenik olarak bilinmektedir.⁽¹⁷⁶⁾ Malondialdehid çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna öncülük eden majör zincir reaksiyonlarının kırılım ürünüdür ve bundan dolayı oksidatif stresin güvenilir

belirteçidir.⁽¹⁷⁷⁾ ROT aşırı miktarlarda üretildiğinde veya enzimatik veya nonenzimatik antioksidan defans sistemi yetersiz kaldığında hücresel hasar hatta hücre ölümü ile sonuçlanabilecek hücresel aktivite olmaktadır.⁽¹⁷⁸⁾ ROT aynı zamanda membran ilişkili proteinlerle reaksiyona girerek enzim ve nörotransmitter reseptör fonksiyonunu değiştirebilmektedir.⁽¹⁷⁹⁾ Son dönemlerdeki çalışmalar oksidatif stresin çeşitli psikiyatrik bozuklukların patogeneğinde rol oynayabileceğini belirtmektedir. Ayrıca çalışma grupları çeşitli psikiyatrik hastalıklarda yüksek MDA aktivitesi bildirmişlerdir.⁽¹⁷¹⁾ Bu bulgular yüksek MDA'nın, zararlı bir ajan, psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rolü olabileceğini ileri sürmektedir. Serbest radikallerin OKB'deki rolü ile ilgili yapılmış çalışmalar da mevcuttur.^(7,8,9,12)

2.4.8 Sialik Asit

SA, nöraminik asitin N⁻ ve O⁻ açıl türevleri olup hem glikoproteinlerin hem gangliozidlerin yapı taşlarıdır. Nöraminik asit, mannozamin ve pirüvattan türeyen dokuz karbonlu bir şekerdir.⁽¹⁸⁰⁾ N-asetilnöraminik asit her biri değişik bölgelerinden asetillenmiş SA ailesinin bir üyesidir. Bu bileşikler genellikle glikoprotein, glikolipid veya daha nadiren glikozaminoglikanların oligosakkarid yan zincirlerinin terminal karbonhidrat kalıntıları olarak bulunurlar.⁽¹⁸¹⁾ İnsan dokularında bulunan başlıca SA N-asetilnöraminik asittir (NeuAc).⁽¹⁸⁰⁾ Sialik asitin hücre membranlarının ve glikoproteinlerinin yapılarının korunması, hücre-hücre etkileşimleri, membran transportu, membran reseptörlerinde bağlayıcı molekül görevi, kan glikoproteinlerinin görev ve yapılarına etkisi, glomerüllerin bazal membranlarında geçirgenliğin düzenlenmesi, konakçı patojen etkileşimlerinde tanınmayı belirleyici etkisi gibi görevleri vardır.⁽¹⁸²⁾ Molekülün fizyolojik pH'da negatif yük taşıması, hücrenin patojenler tarafından tanınmasında, hücreler arası etkileşimlerde, hormon reseptör ilişkilerinde ve membranın proteolizden korunmasında önemli rol oynamasını sağlar. SA bu nedenle hücre bütünlüğü, hayatiyeti ve fonksiyonları ile ilişkili bir membran komponentidir.⁽¹⁸³⁾ Bu sıradışı karbonhidrat sadece 3 dekad önce bulunmuş ve biyokimyacıların, hücre biyologlarının ve nörobiyologların ilgi odağı olmuştur.⁽¹⁸⁴⁾

Günümüzdeki en önemli nörolojik zorluklardan birisi kognitif fonksiyonların moleküler mekanizmasını anlamaktır. Modern teoriler öğrenme, bellek, algı ve bilinç gibi kognitif yetilerin devamlı indüklenen nöronal devreleri gerektirdiğini göstermektedir.^(185,186) Beyindeki bu hayat boyu kendi reorganizasyonunu sağlama işlemi tecrübeye bağlı nöronal bağlantının dinamik kararlılığını gerektirmektedir. Yeni bilgiler kazanılmasını sağlayan nöronal bağlantının uyumsal reorganizasyonu moleküler yeni sinapslar oluşumunu sağlamak ve daha önceden kurulmuş bağlantının destabilizasyonunu sağlamayı içermektedir.^(185,186)

Kognitif fonksiyonlarla ilişkili plastisite mekanizmaları gelişim sırasında nöral ağların morfogenezini sağlayan düzenleyici faktörleri içermektedir.⁽¹⁸⁷⁾ Farklı plastisite işlemlerinde rolü olduğu düşünülen çeşitli moleküller geçtiğimiz iki dekat boyunca araştırılmıştır.⁽¹⁸⁷⁾ Bunlar arasında, özellikle NCAM'ın bir izoformu olan SA ilgi çekmiştir. NCAM immünglobulin süperfamilyasının bir üyesi olup hücre yüzeyinde yer almaktadır ve Ca^{+2} bağımsız hücre bağlanmasını sağlamaktadır.⁽¹⁸⁸⁾ NCAM hücreyi çevreye bağlayan bir hücre-hücre etkileşim medyatörü gibi gözükmektedir. PSA zincirinin NCAM kor proteine bağlanması moleküle özel birtakım özellikler katmaktadır. SA çok hidrate bir volüme ve yüksek negatif yük yoğunluğuna sahip olduğundan adezyon gücünü zayıflatmak ve hücre yüzeyi etkileşimlerini negatif yönde etkileyecek şekilde yerleşmiştir.^(189,190) Polisialik asit (PSA) ardarda bağlanmış silaik asit ünitelerinden oluşan bir moleküldür. PSA'nın NCAM'a bağlanması gelişimsel olarak gerçekleşmektedir. PSA yoğunluğu fazla NCAM'ın hücre migrasyonu, sinaptogenez ve aksonal büyüme gibi gelişimsel süreçteki morfojenetik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Erişkin beyindeki az siyalize NCAM hücre-hücre etkileşimini daha artırmaktadır.^(189,190) PSA-NCAM'ın erişkin beyin yapılarında kalıntıları olmaktadır ve erişkin sinir sisteminde yapısal plastisitede önemli rol oynamakta ve plastisiteyi artıran bir molekül olarak gözükmektedir.⁽¹⁹¹⁾ Bu CAM ailesindeki PSA-NCAM 'ın özel fonksiyonu hipokampal uzun süreli potansiyalizasyon (LTP),⁽¹⁹²⁾ bellek oluşumu,⁽¹⁹³⁾ hipotalamustaki nöroglial plastisite,⁽¹⁹⁴⁾ lezyonla indüklenmiş nöral büyüme⁽¹⁹⁵⁾ ve fonksiyonel iyileşme⁽¹⁹⁶⁾ gibi adaptif işlemlerde rol oynamaktadır. PSA üretimi yaş, hücre tipi ve aktivitesine bağlı bir düzenleme ile olmakta ve erken gelişim döneminde en yüksek düzeyde ve erişkinlerde nöroplastisite

ile ilişkili beyin bölgelerinde bulunmaktadır. Büyüyen bir çoğunluktaki kanıtlar göstermektedir ki NCAM ve PSA'nın eksikliği şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete bozuklukları ve alzheimer hastalığı gibi nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür.⁽¹⁹⁷⁾

2.4.9 Glutasyon Peroksidaz

Glutasyon peroksidaz enzimi, dört protein alt ünitesinden oluşmaktadır. Bu tetramerik yapıların herbiri aktif bölgelerinde selenyum elementi taşımakta ve aktif katalizde bu element prostetik grup olarak önemli bir fonksiyon görmektedir. Vücudun bütün doku ve hücrelerinde bulunmakla birlikte organlara göre farklılıklar göstermektedir. Karaciğerde en yüksek aktivitede, akciğer, kalp ve beyinde daha az aktivitede, kasta ise en az aktivitede olduğu saptanmıştır. Hücre içinde stoplazmada ve mitokondride daha yoğun olarak bulunmaktadır. İlk kez memeli eritrositlerinde, daha sonra da hayvan dokularında varlığı gösterilmiştir. Vücutta hidrojen peroksitin (H_2O_2) detoksifikasyonunda ve ayrıca lipid hidroperoksitlerin detoksifikasyonunda görev almaktadır.⁽¹⁹⁸⁾ Koenzim olarak glutasyonu (GSH) kullanmaktadır,⁽¹⁹⁹⁾ ve 4 tipi bulunmaktadır.

2.4.9.1. Glutasyon peroksidaz 1 (Gpx1): Selenyum içeren Gpx1 herbiri birbirinin aynı olan 4 alt ünite içeren bir selenosistein rezidüsünden oluşmaktadır. Enzim vücutta her yerde üretilirken eritrosit, karaciğer ve böbrekte özellikle bol miktarda bulunmaktadır.⁽²⁰⁰⁾ Hüresel veya klasik glutasyon peroksidaz olarak bilinen Gpx1 aynı zamanda memelilerde keşfedilen ilk selenoproteindir.⁽²⁰¹⁾ Gpx1, her biri 23 kDa ağırlığında bir selenyum atomu içeren 88 kDa ağırlığında bir homotetramer yapıya sahiptir.⁽²⁰²⁾ Memelilerde ise, 47. pozisyonda bir selenosistein rezidüsü içeren ve 201 amino asitten oluşan bir enzimdir.⁽²⁰³⁾ Aktivitesinin çoğunu (yaklaşık %75) sitozolde gösterirken geri kalan aktivitesini ise mitokondride göstermektedir. Rodentlerle yapılan çalışmalarda hemen tüm dokularda aktivite gösterdiği saptanmasına rağmen en yüksek aktivitesini karaciğer ve böbreklerde gösterdiği saptanmıştır.⁽²⁰⁴⁾

2.4.9.2. Glutasyon peroksidaz 2 (Gpx2): Selenyum bağımlı sitozolik Gpx olarak bilinmekte ve primer olarak gastrointestinal dokularda eksprese edilmektedir.

Memelileri, oral olarak alınan lipid peroksitlere karşı korumada önemli bir rol oynamaktadır.⁽²⁰⁰⁾

2.4.9.3. Glutasyon peroksidaz 3 (Gpx3): Ekstraselüler Gpx olarak da adlandırılan Gpx3 başlıca plazmada bulunmaktadır. Fakat böbrek, akciğer, kalp ve plasentada da eksprese edilmektedir. Enzim Gpx4'ten daha az etkin olarak fosfatidilkolin gibi kompleks lipidlerin hidroperoksitlerini indirgemektedir.⁽²⁰⁰⁾

2.4.9.4. Glutasyon peroksidaz 4 (Gpx4): Fosfolipid hidroperoksit Gpx olarak isimlendirilmektedir. Çoğu dokuda bulunduğu ve hem sitosol hemde membranlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Diğer Gpx'ların aksine monomer halinde bulunmaktadır. Küçük boyutu ve hidrofobik yüzeyi nedeniyle membrandaki peroksidize olmuş fosfolipidleri ve kolesteroleri indirgemektedir.⁽²⁰⁰⁾ Etiyolojisinde serbest radikallerin suçlandığı nöropsikiyatrik hastalık ve süreçler proteinler, membran lipidleri ve nükleik asitler serbest radikallerin hedefleri konumundadır. Triptofan, tirozin ve fenilalanin gibi aromatik amino asitler,⁽²⁰⁵⁾ ve sülfür içeren sistin ve sistein gibi amino asitler, yapılarındaki doymamış bağ, sülfidril grupları ve disülfid bağları nedeniyle serbest radikallerin etkilerine açıktırlar. Membran kolesterol ve yağ asitleri doymamış bağ içermeleri nedeniyle serbest radikal saldırılarına hassas olup sonrasında kolayca peroksidasyona uğrayabilmektedirler.⁽²⁰⁶⁾ Oluşan her bir lipid peroksit aynı zamanda bir serbest radikal olma özelliği taşıdığından bu kaskat bir kez başlayınca her bir lipid peroksit komşu yağ asidine saldırarak ortama bir yeni serbest radikal daha kazandırmış olmaktadır.⁽²⁰⁶⁾ Beyin dokusu vücuda alınan tüm oksijenin yaklaşık 1\5'ini tüketmesi, serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi ve yüksek oranda doymamış yağ içermesi nedeniyle serbest radikal aracılı hasara açık bir hedef konumundadır. Ayrıca beynin total antioksidan kapasitesi nispeten daha düşüktür.⁽²⁰⁶⁾ Membran lipid peroksidasyonuna neden olan demir, beyinde bazı bölgelerde, askorbat ise beynin genelinde yüksek oranda bulunmaktadır.⁽²⁰⁷⁾ Tüm bu bilgiler ışığında, beyinde gelişen patolojik süreçlere antioksidan sistemin katkısı çeşitli çalışmalarla ortaya konmaya çalışılmıştır. Down sendromu,⁽²⁰⁸⁾ bipolar bozukluk,⁽²⁰⁹⁾ obsesif kompulsif bozukluk,⁽²¹⁰⁾ gibi nöropsikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde de oksidatif stres suçlanmaktadır.

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 SCID (Structured Clinical Interview for DSM Disorders)

1997 yılında DSM III-R tanı ölçütlerine uyarlanan testin DSM IV tanı ölçütlerine göre yeniden gözden geçirilmesi ile Amerikan Psikiyatri Birliğince oluşturulmuştur. DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (Structured Clinical Interview For DSM-IV Axis I Disorders) (SCID-I): Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders, Clinical Version (SCID-CV) Türkçe çevirisi ve geçerlik-güvenirliliği Çorapçioğlu ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmış yarı yapılandırılmış tanısallık görüşme çizelgesi olup DSM-IV tanıları içerir.^(211,212) Bir sosyodemografik veri kılavuzu ile başlar ve mizaç bozuklukları, psikotik bozukluklar, alkol madde ile ilgili bozukluklar, anksiyete bozuklukları, somatoform bozukluklar, yeme bozuklukları ve uyum bozuklukları olmak üzere yedi tanı grubunu kapsar. Ciddi psikiyatrik bozukluklar için güvenirliliği yüksektir. Klinik çalışmalarda tanıyı doğrulamak için standart görüşme olarak kullanılmaktadır.

3.2 Yale –Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (YBOCS)

Bu ölçek, Obsesif Kompulsif Bozukluğu olan hastalarda görülen belirtilerin özelliğini ve ağırlığını derecelendirmek amacıyla Goodman ve Rasmussen tarafından 1989'da geliştirilmiştir.⁽²¹³⁾ Değerlendirme de hasta bildirim esas alınmaktaysa da puanlama görüşmeyi yapan kişinin klinik kararına dayanmaktadır. Toplam 19 maddeden oluşan ölçekte değerlendirmeye ilk 10 maddenin puanı dâhil edilir. Diğer dokuzu da kaçınma, içgörü, global etkilenim, global düzelme konusunda bilgiler verir. 1–5. sorular obsesyonlara ait değerlendirmeler yaparken, 6–10. sorular kompulsiyonlar hakkında değerlendirmeler yapar. Toplam puan 0–40 arasında değişmektedir.

3.3 Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Ölçeğin özgün formu Beck ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır.⁽²¹⁴⁾ Beck Depresyon Envanteri'nin 1961 ve 1978 tarihlerine ait iki versiyonu vardır. Her iki

versiyon da Türkçe'ye çevrilmiş ve geçerlik güvenirlik çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmada Hisli tarafından uyarlanan 1978 versiyonu kullanılmıştır. Beck Depresyon Envanteri formunda 21 belirti kategorisinin her biri için dört seçenek vardır. Hastadan uygulama günü de dahil son bir hafta içinde kişinin kendini nasıl hissettiğini en iyi ifade eden cümleyi seçerek işaretlemesi istenir. Her madde 0 ile 3 arasında puan alır. Alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Toplam puanın yüksek oluşu depresyon düzeyinin ya da şiddetinin yüksek oluşunu gösterir. 15 yaş üzerindeki kişilere uygulanabilir.

3.4. Nörokognitif Testler

3.4.1. Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test)

Testin orijinal formu Rey (1958) tarafından geliştirilmiştir. Bu testin amacı sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirmektir. Her kelime ortalama 1 saniyede okunarak beş kez tekrarlanan sözcük listesinden deneğin ne kadar oranda sözcüğü kaydedebildiği ve ikinci verilen karıştırıcı bir listenin ardından hemen ve 20 dakikanın sonunda ne kadarını hatırlayabildiği ve yazılı bir listedeki kelimeler içinde verilen kelimeleri ne kadar tanıyabildiği değerlendirilir.

Uygulamada testin birinci bölümünde kelime listesi her kelime ortalama 1 saniyede okunur ve her okuma sonunda deneğin tekrarlaması istenir ve uygulama 5 kez tekrar edilir. 6. ve 7. denemede deneğe liste okunmaz ve hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir. 6. deneme, 5. denemeden sonra farklı kelimelerden oluşan B listesinin okunup tekrar edilmesini takiben yapılır. 7. deneme, test tamamlandıktan 20 dakika sonra deneğe listeden hatırladığı kelimeleri söylemesi istenerek gerçekleştirilir. Deneğin kelimeleri söylerken okunan sıraya uyması gerekli değildir.

Her tekrardan sonra deneğin hatırlayabildiği kelime sayısı, her okuma için tekrar sayısı ve 5 okuma için toplam hatırlanan kelime sayısı hesaplanır. İlk 5 okumada hatırlanan kelime sayısı anlık belleği ve öğrenmeyi değerlendirmekte, 6. ve 7. okumalarda hatırlanan kelime sayısı ise öğrenmeyle birlikte yakın belleği değerlendirmektedir.

Testin ikinci bölümünde ise; deneğe hedef listedeki 15 kelimeyi, karıştırıcı listedeki kelimeleri ve iki listede de olmayan kelimeleri içeren toplam 50 kelimedenden oluşan bir kelime listesi verilir ve bunların içinden 5 kez okunan ilk listedeki 15 kelimeyi işaretlemesi istenir. Bu bölümün değerlendirilmesinde;

1. Doğru Hatırlama Puanı: Deneğin işaretlediği ve 1. listede olan kelime sayısını ifade eder

2. Yanlış Pozitifler: Deneğin işaretlediği ancak 1. listede olmayan kelime sayısını ifade eder.

3. Doğru Reddetme Puanı: Deneğin 1.Listenin dışındaki toplam 35 kelimenin kaçını işaretlemediğini ifade eder. *35 - Yanlış pozitifler* formülü ile hesaplanır.

4. Doğru Ayırt Etme Puanı: Listedeki kelimelerden işaretlenmesi istenen ve işaretlenmemesi gereken kelimeler için doğru yanıt toplamını ifade eder ve *(Doğru Hatırlama Puanı + Doğru Reddetme Puanı) / 50* formülü ile hesaplanır.

Testin Türkçe’de standardizasyon çalışması yapılmıştır.⁽²¹⁵⁾

3.4.2 İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi (*Auditory Consonant Trigram Test*)

Bu testin amacı kısa süreli sözel belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini ölçmektir. İşleyen belleği değerlendiren bir testtir. *Brown-Peterson Consonant Trigram Memory Task* olarak da bilinir. Testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması tanımlanmıştır.⁽²¹⁶⁾

Uygulamada test iki bölümden oluşur. Birinci bölümde deneğe 5 kez üç adet sessiz harf verilir ve tekrar etmesi istenir. İkinci bölümde ise her defasında verilen 3 adet sessiz harfi takiben iki ya da üç basamaklı bir sayı verilir ve denekten verilen sayıdan geriye doğru birer birer sayması istenir. Her harf seti için 3, 9 ya da 18 saniye sayma işlemi sonunda deneğin verilen harfleri tekrar etmesi istenir. İkinci bölüm toplam 15 üçlü sessiz harf setinden oluşur. Değerlendirmede doğru hatırlanan harf sayılarının toplamı kullanılır. Test toplam 20 adet üçlü sessiz harf setinden oluştuğundan alınabilecek maximum puan 60’tır.

3.4.3 Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (Controlled Word Association Test)

Bilişsel işlevlerin özellikle dil işlev sahasını değerlendirmek için kullanılan bu testte hedef, verilen bir harfle başlayan sözcüklerin öngörülen zaman (çalışmamızda 1 dakika) içinde geri çağrılmasını değerlendirmektir. En sık F, A, S harfleri kullanılır, ülkemizde yapılan standardizasyon çalışmasında K, A, S harfleri kullanılmıştır.⁽²¹⁷⁾ Bu çalışmada toplam hatırlanan sözcük sayısı değerlendirilmeye alınmıştır.

3.4.4 İz Sürme Testi (Trail Making Test)

Bu test dikkat hızını, mental esnekliği, görsel tarama ve motor-hızı değerlendirir.⁽⁸²⁾ A bölümünde 1–25 arası noktalar tek sürekli bir çizgiyle birleştirilir, B bölümünde ise değişimli olarak bir harf bir sayı ile birleştirilir. B bölümünün aynı zamanda yürütücü işlevlerin bir göstergesi olduğu da bildirilmiştir.⁽²¹⁸⁾ Testin değerlendirmesinde literatürde süre ve hata sayıları kullanılmış ancak hata yapılan son itemde hatasız gelinen son noktaya döndürmek suretiyle hatanın süre puanına etkisi ile sadece sürenin kullanılabilmesi de bildirilmiştir. Çalışmamızda bu yöntem izlenmiş ve sadece süre puanları değerlendirmeye alınmıştır.

3.4.5 Stroop Renk Kelime Testi

İlk kez Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş olan bu testin daha sonra pek çok modifikasyonu ortaya çıkmıştır. Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendirir. Ayrıca algıların birbiri üzerindeki bozucu etkilerini ortaya koyabilmektedir. Stroop testi araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi en iyi değerlendiren testlerin başında gelir. Böyle testler, genellikle, birbiriyle yarışan tepki eğilimleri yarattıktan sonra, bu eğilimlerden birinin durdurulup ketlenmesini, ötekini ortaya konulmasını gerektiren testlerdir. Stroop testinde de renk söyleme eğilimi ile okuma eğilimi pekiştirildikten sonra, okuma cevabının bastırılıp ketlenmesi beklenir. Kaldı ki, görülen bir yazının okunması çok yerleşmiş, otomatikleşmiş bir eğilim olduğundan, bunun durdurulması daha da zordur. Bu özelliklerinden dolayı yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde çok sık kullanılmaktadır.^(75,219)

Stroop testi renkli kare ya da yuvarlakların rengini söylemenin kelime okumaktan daha uzun zaman aldığı, renk isimlerinin kendi ifade ettiği renkten başka renklerle yazıldığı kelimelerin rengini söylemenin daha da uzun zamanda yapılabildiği bulgusu temeline dayanır. Yarışan cevap eğilimleriyle başa çıkmak, uygunsuz cevap eğilimini ketlemek, seçici dikkati sebatlı bir şekilde sürdürmek gibi zorluklarla baş etmeyi gerektirdiği için, frontal lob hasarlarına, özellikle de orbito-frontal döngünün herhangi bir yerindeki hasara duyarlıdır.

Bu çalışmada kullanılmış olan Stroop Testi TBAG formu, orijinal Stroop Testi ile Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur.⁽⁸²⁾ Victoria Formunda olduğu gibi, Stroop Testi TBAG Formu 14.0 cm x 21.5 cm boyutlarındaki dört beyaz karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin "uyarıcı" maddeleridir. Bu uyarıcılar ve bunlara deneğin vermesi gereken tepkiler, yani yerine getirmesi gereken "görevler" (task) tablo-1'de gösterilmiştir.

Stroop Testi TBAG Formunda, Victoria Formunda kullanılan mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renkleri ile bu renklerin isimleri kullanılmaktadır. 1. Kartın üzerinde beyaz zemin üzerine siyah olarak basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Bu kart, orijinal Stroop Testinin bir özelliğidir. 2. Kartta farklı renklerde basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Ancak her kelimenin basımında kullanılan renk, kelimenin ifade ettiği renkten farklıdır; örneğin, "kırmızı" kelimesi sarı renkte basılmıştır. Bu kart tüm Stroop testlerinin temel uyarıcısı ve en kritik bölümüdür. 3. Kartta farklı renklerde basılmış, 0.4 cm çapında daireler bulunmaktadır. Bu uyarıcı Victoria Formundan alınmıştır; orijinal Stroop Testinde bu uyarıcılar kare şeklindedir. 4. Kartta ise farklı renklerde basılmış nötr kelimeler ("kadar", "zayıf", "ise", "orta" kelimeleri) bulunmaktadır.

Stroop Testi TBAG Formu beş bölüm halinde uygulanmaktadır. Bu bölümler ve ilgili kartlar, uygulama sıralarına göre şöyledir: Siyah olarak basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (1. Kart) okunduğu 1. Bölüm; farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (2. Kart) okunduğu 2. Bölüm; renkli basılmış dairelerin

bulunduğu karttaki (3. Kart) dairelerin renginin söylendiği 3. Bölüm; renk ismi olmayan nötr kelimelerin bulunduğu karttaki (4. Kart) kelimelerin renklerinin söylendiği 4. Bölüm ve farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu 2. karttaki kelimelerin renklerinin söylendiği 5. Bölüm. Stroop Testi TBAG Formunun uygulanmasında 2. kart, iki kez kullanılmaktadır.

Tablo 1: Stroop Testi TBAG Formunun İçeriği

Bölümler	Uyarıcılar	Uyarıcı Kartın Kapsamı	Görev
1. Bölüm	1. Kart	Siyah basılmış renk isimleri	Renk isimlerini okuma
2. Bölüm	2. Kart	Farklı renkte basılmış renk isimleri	Renk isimlerini okuma
3. Bölüm	3. Kart	Renkli basılmış daireler	Rengi söyleme
4. Bölüm	4. Kart	Renkli basılmış nötr kelimeler	Rengi söyleme
5. Bölüm	2. Kart	Farklı renkte basılmış renk isimleri	Rengi söyleme

Stroop Testi TBAG Formunun bilgi işleme hızı, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi süreçleri ölçtüğü ve dikkat için “altın standart” niteliğinde olduğu belirtilmiştir. Günümüzde Stroop testinin, frontal lob fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılması konusunda geniş bir görüş birliği vardır. PET (Positron Emission Tomography) gibi ileri fonksiyonel görüntüleme teknikleriyle yapılan çalışmalar, normal deneklerde, Stroop testi esnasında orbital ve anterior singulat frontal alanların aktive olduğunu göstermiştir.^(75,219)

3.4.6 Sayı Menzili Testi (Digit Span Test)

Primer sözel dikkatin değerlendirilmesinde Wechsler Memory Scale (WMS)'nin “Digit Span” alt testi kullanılmıştır. İki aşamadan oluşan bu testin “ileri sayı menzili (düz sayı dizisi)” olarak adlandırılan ilk bölümünde denekten birer saniye aralıklarla okunan tek rakamlı sayıları, testi veren kişinin okumasının hemen ardından aynı sırayla tekrarlaması istenir. Bu bölümün en yüksek skoru 14’tür. “Geri sayı menzili (ters sayı dizisi)” olarak adlandırılan ikinci bölümde ilk bölümdeki ilkeye uygun olarak okunan sayıların denek tarafından tersinden aynı sırayla söylemesi istenir. Bu bölümün en yüksek skoru 14’ tür. Hem ileri, hem de geri sayı menziline birer birer artan sayıda

rastgele rakamlar saniyede bir hızında okunur ve geri çağırma işlemi işitsel dikkat gerektirir. Bazı hastalık gruplarında ileri ve geri menzil farklı olabilir. Bu nedenle ikisini ayrı puanlamak uygundur. İleri menzil bellek testinden çok dikkati ölçen bir testtir (alginın pasif menzili). Stres ve kaygı, testi önemli ölçüde etkiler, menzili kısaltır. Sayı menzili sol hemisfer hasarlarına duyarlıdır. Geri menzil testinde de kişiden sayı dizilerini sondan başa doğru tekrarlaması istenir. Normaller ileri menzilden bir-iki eksik sayıyı tersten söyleyebilir. Geri menzilde, ileri menzilden farklı olarak, bir miktar verinin depolanması ve çalışma belleğini kullanarak yeni bir dizi oluşturulması gerekir, yani hem bellek hem de geri çağırma süreçlerinin eş zamanlı yürütmesi gereklidir. Genellikle sol hemisfer hasarlı ve görme alanı defektli hastaların geri menzili daha düşüktür.^(75,219)

3.4.7 Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (*Wisconsin Card Sorting Test, WCST*)

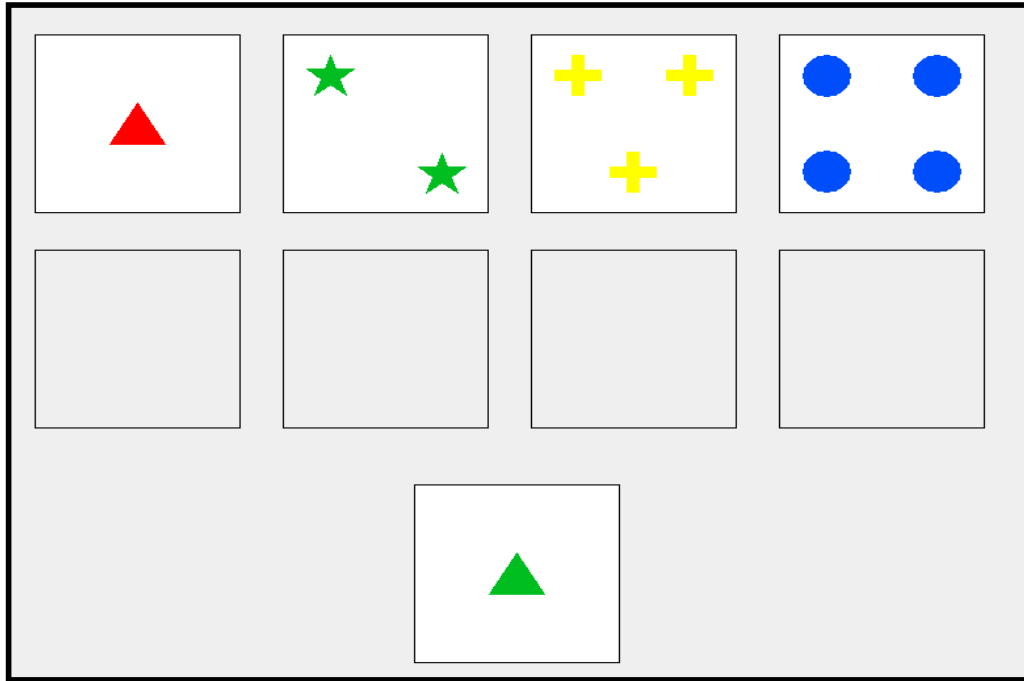
Yürütücü işlevleri değerlendirmede en sık kullanılan testlerden birisidir. Soyutlama yeteneğini ve bu yeteneğin çeşitli yönlerini sınanan bu test frontal lob hasarlarına çok duyarlıdır. Manuel yapılan klasik test 4 adet uyarıcı kart ve 64'er tepki kartının olduğu 2 kart destesinden oluşmaktadır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunmaktadır. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız veya üçgen; şekillerin miktarı bir, iki, üç veya dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi veya sarıdır. Dört uyarıcı kart ile tepki kartlarından belli bir kategoride eşleştirme yapabilmeye ilkesine göre uygulanan bu testte kişiye her tepki sonrası yaptığı eşlemenin “doğru” veya “yanlış” olduğu belirtilmekte ve 10 doğru yanıt bir kategoriye oluşturmaktadır. Bir kategori oluşturduktan sonra kişiye belirtilmeden eşleme kategorisi değiştirilmektedir. Kişi 6 kategori oluşturana veya tüm kartlar bitene kadar test sürdürülmektedir.

Çalışmamızda Wisconsin Kart Eşleme Testinin Bilgisayar Versiyonu (WCST-CV4) kullanılmıştır. WCST-CV4’de denekler tepkilerini motor olarak, yani ekrandaki uygun kartı seçerek vermektedir. Bu tepkiler bilgisayar tarafından kaydedilmektedir.

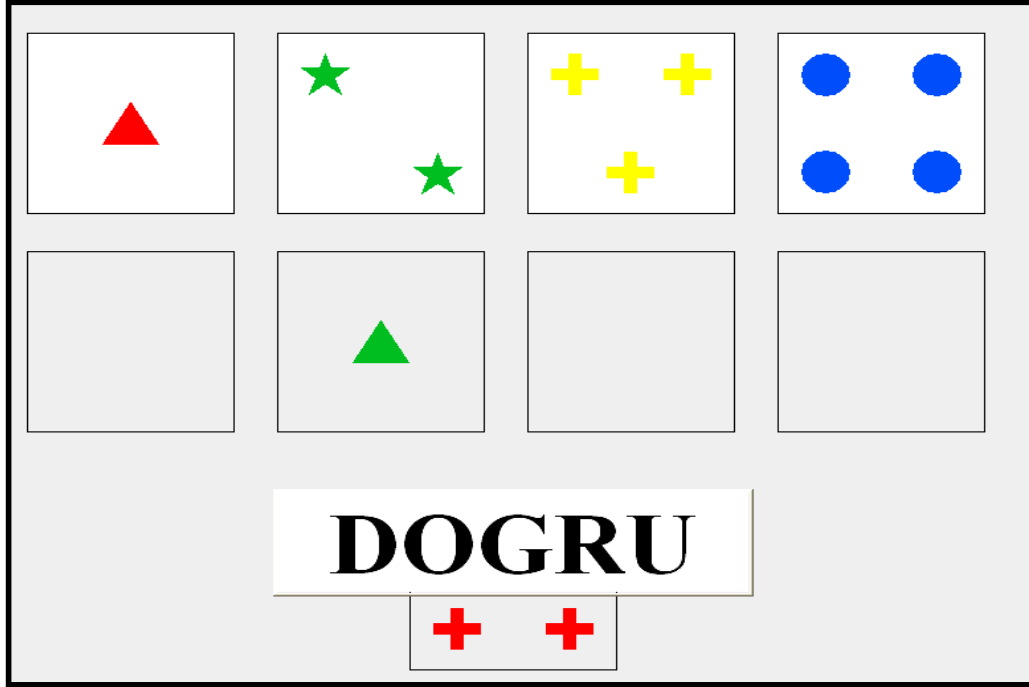
Uygulamada bilgisayar ekranında üst sırada üzerinde farklı sayıda (bir, iki, üç veya dört adet) ve renkte (kırmızı, yeşil, mavi veya sarı) yıldız, üçgen, daire ve artı şekilleri olan 4 adet kart bulunur. Bu kartlar test boyunca değişmezler. En alt sırada ise

1 adet kart bulunur ve bu kartın denek tarafından en üstteki kartlardan renk, şekil ya da sayı bakımından uygun olan kartın altına yerleştirilmesi gerekmektedir. Burada her yerleştirmeden sonra farklı bir kart belirir ve yerleştirme işlemi deneğin performansına göre en fazla 128 kart tamamlanana kadar sürer. Her yerleştirme işleminde eşleştirilen iki kart arasındaki benzerlik (renk, şekil ya da sayı bakımından) mevcut kategori ile uyumlu ise bilgisayar ekranında “Doğru”, uyumsuz ise “Yanlış” yazısı belirir. Denekten beklenen, “Yanlış” yazısını gördüğünde mevcut kategoriye uygun cevabı bulması ve eşleştirme kuralını kategori sonuna kadar sürdürmesidir. Üst üste 10 doğru yanıtın sonra bilgisayar başka bir kategoriye geçer ve eşleştirme kuralı değişmiş olur. Deneğe test yönergesi verilirken testin işleyiş biçimi detaylı anlatılmaz, yalnızca kartları kendisinin keşfedeceği kural çerçevesinde yerleştirmesi gerektiği söylenir.

Şekil 3 ve Şekil 4’ de WCST-CV4 uygulamasına ait ekran görüntüleri verilmiştir. Şekil 3’ de deneğin ilk karşılaştığı test ekranı, Şekil 4’ de deneğin verdiği doğru tepkiye ekranda “Doğru” yazısıyla verilen geri bildirim görülmektedir.



Şekil 3. WCST-CV4 testi, ilk kartın verildiği ekran.



Şekil 4. WCST-CV4 testi, ilk yanıtın değerlendirildiği ekran.

WCST’de hesaplanan 13 puan şunlardır:

1) Toplam tepki sayısı: Bilgisayar tarafından deneğin performans ve doğru yanıt başarısına göre 128 ya da daha az sayıda kart verilmekte olup deneğe verilen ve deneğin yanıtladığı kart sayısını ifade etmektedir. Deneğin performansının direkt bir göstergesi olmadığından, çalışmamızda bu puan kullanılmamıştır. Diğer yandan Toplam Hatalı Yanıt Sayısı, Toplam Doğru Sayısı, Perseveratif Tepki Sayısı, Perseveratif Hata Sayısı, Perseveratif Olmayan Hata Sayısı, Kavramsal Düzey Tepki Sayısı puanları, deneğe verilen kart sayısı (Toplam Tepki Sayısı) ile ilişkili olup, denekler arası karşılaştırmada bu puanları kullanmak uygun değildir. Bu nedenle bu puanların Toplam Tepki Sayısı’na bölümü x 100 formülü ile hesaplanan ilgili puan yüzdeleri çalışmamızda denekler arası değerlendirme amacıyla kullanılmıştır.

2) Toplam hata yüzdesi: Deneğin verilen kartı istenen kategoriye (renk, şekil ya da sayı) uygun yerleştiremediğini ifade eden hatalı yanıt sayısının, toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılması ile elde edilen sonucu ifade eder.

3) Toplam doğru yanıt yüzdesi: Deneğin verilen kartı istenen kategoriye uygun yerleştirdiğini ifade eden toplam doğru yanıt sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılması ile elde edilen sonucu ifade etmektedir.

4) Tamamlanan kategori sayısı: Ard arda 10 kez doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplamını ifade etmektedir.

5) Toplam perseveratif tepki sayısı: Ardışık 10 doğru tepkiden sonra istenen kategorinin değiştirilmesine karşın, bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplamıdır.

Perseveratif tepki yüzdesi: Perseveratif tepki sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılması ile elde edilen sonucu ifade etmektedir.

6) Toplam perseveratif hata sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda da yanlış olanları ifade eder.

7) Perseveratif olmayan hata yüzdesi: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısı çıkarılarak elde edilen perseveratif olmayan hata sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılması ile elde edilen sonucu ifade etmektedir.

8) Perseveratif hata yüzdesi: Perseveratif hata sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılması ile elde edilen sonucu ifade etmektedir.

9) İlk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısını oluşturmaktadır.

10) Kavramsal düzey tepki sayısı: Birbirini izleyen en az üç doğru tepkiden oluşan doğru tepkilerin toplamından oluşmaktadır.

11) Kavramsal düzey tepki yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek 100'le çarpılması ile elde edilmektedir.

12) Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: Deneğin ard arda 5–9 doğru tepki verdiği, ancak ardışık 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısından oluşmaktadır.

13) Öğrenmeyi öğrenme puanı: En az üç kategoriye tamamlayan deneklerde hesaplanan bu puan için, her bir kategorideki hata sayısı o kategorideki toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılmakta ve böylece her kategorinin hata yüzdesi hesaplanmaktadır. Daha sonra bir önceki kategorinin hata yüzdesinden bir sonraki

kategoriinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puanları hesaplanmakta, fark puanlarının ortalaması, öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır. Bu puanın hesaplanması için en az üç kategoriye tamamlanması gerektiğinden tüm denekler için bu puan hesaplanamamıştır.

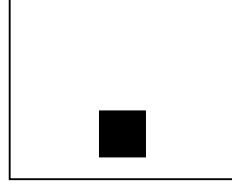
WCST soyut düşünme ve kategori ya da kurulumu değiştirme davranışını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Soyutlama ve kavramsallaştırma becerisini değerlendirdiği gibi, kişinin oluşturduğu kurulumu sürdürme, gerektiğinde bu kurulumu değiştirebilme gibi frontal karmaşık dikkat sisteminin değerlendirilmesinde de yararlı bir testtir. Gerek soyutlama, akıl yürütme ve kavramsallaştırma becerisi, gerekse karmaşık dikkat (*dikkati sürdürme, sebatlılık, amaca yönelik davranışı sürdürme, enterferansa/çeldiricilere direnç, uygun olmayan tepki eğilimini ketleme*), frontal hasarlar sonucu bozulur. WCST dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği, yürütücü işlevler, kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi özelliklerle ilişkilendirilmektedir. Bir frontal lob işlev testi olarak kullanılan WCST, sağ frontal lobda dorsolateral prefrontal korteksi de içeren bir yayılıma sahiptir.

Karakaş ve arkadaşlarının 1999⁽⁷⁵⁾ yılında yürüttükleri bir çalışmada Wisconsin Kart Eşleme Puanlarından ilk 8'inin perseverasyonla ilişkili olduğu bulunmuş ve sonucun literatürle uyumlu olduğu bildirilmiştir.^(75,219) Yine aynı çalışmada Toplam Doğru Sayısı, Kavramsal Düzey Tepki Sayı ve Yüzdesi puanları ve Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık puanlarının bir arada ortak faktör puanıyla temsil edildiği ve bu faktör puanının kavramsallaştırma ve soyut irdelemeyi işaret ettiği ifade edilmiştir.

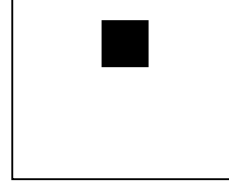
WCST'in bilgisayarlı uygulamasının klasik uygulama ile aynı özellikleri ölçüp ölçmediği ile ilgili Bekçi ve arkadaşlarının 2006 yılında yürüttükleri bir çalışmada; her iki uygulamada da benzer faktör yapıları elde edilmiş ve iki uygulamanın sonuçlarının örtüştüğü bulunmuştur.⁽²²⁰⁾

3.4.8 Sürekli Performans Testi (SPT) - T.O.V.A Test

Dikkatin sürdürülebilme yetisini ölçen bu test uyarın akışı içinde rastgele meydana gelen değişikliklerin izlenebilmesi esasına dayanır. Araştırmada kullanılan SPT bilgisayar monitöründe görünüp kaybolan iki farklı uyarın ile gerçekleştirilmektedir (*T.O.V.A. Test*).



Hedef Uyarın



Hedef Olmayan Uyarın

Şekil 5. TOVA Testi, Ekranda Beliren Uyarınlar

Test ayarlarında uyarın büyüklükleri seçilebilmekte olup, çalışmamızda testin standart uyarın büyüklüğü kullanılmış, orijinal ayarın değiştirilmemiştir. Uygulama sırasında deneğe hedef uyarını gördüğünde test düğmesine olabildiğince hızlı basması, hedef olmayan uyarını gördüğünde düğmeye basmaması söylenir. Deneğin test prosedürünü tam olarak kavradığından emin olmak için kısa bir alıştırma testi sonrasında test başlatılır. Testin süresi standart olup 21 dakikaya yakın sürmektedir.

T.O.V.A. Testin değerlendirilmesi bilgisayar tarafından gerçekleştirilmektedir ve elde edilen parametreler şunlardır:

1. Hedef uyarına doğru yanıt sayısı: Doğru yanıt verilen hedef uyarın sayısını verir.
2. Hedef olmayan uyarına doğru yanıt sayısı: Doğru yanıt verilen hedef olmayan uyarın sayısını verir.
3. Toplam doğru yanıt sayısı: Hedef Uyarına Doğru yanıt sayısı + Hedef olmayan uyarına doğru yanıt sayısıdır.

4. Atlama (omission) sayısı: Kaçırılan hedef uyarın sayısını verir. Atlama skorları dikkat eksikliğini gösterir.

5. Atlama (omission) yüzdesi: Deneğin hedef uyarınların yüzde kaçına yanıt veremediğini gösterir.

6. Hatalı basma (comission) sayısı: Hedef olmayan uyarana verilen düğmeye basma şeklindeki hatalı yanıt sayısını göstermektedir. Hatalı basma skorları dürtüsellik (impulsivite) ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir.

7. Hatalı basma (comission) yüzdesi: Deneğin hedef olmayan uyarınların yüzde kaçına hatalı yanıt verdiğini gösterir.

8. Tepki süresi ortalaması: Deneğin hedef uyarını saptaması ile düğmeye basması arasında geçen sürelerin ortalamasıdır. Bu süredeki uzama dikkati yoğunlaştırmadaki güçlük olarak yorumlanır.

9. Hatalı basma (comission) latansı ortalaması: Deneğin hedef olmayan uyarını saptaması ile düğmeye basması arasında geçen sürelerin ortalamasıdır.

10. Çoklu cevap sayısı: Aynı uyarın için verilen birden fazla yanıt sayısıdır. Bir test süresinde 20 den fazla olması nörolojik matürite bozuklukları ya da disfonksiyonları için anlamlı olabilir.

11. D Prime: Deneğin test süresince doğru yanıt performansını sürdürebilmesinin ölçütüdür. Sonucun yüksek olması performansta bozulmanın az, düşük olması performansta zaman içinde bozulmanın fazla olduğunu gösterir.

12. Hatalı basma sonrası (post-comission) yanıt latansı: Hatalı basma (comission) hatasını takip eden ilk düğmeye basma tepkisinin latansıdır. Normal bireyler comission hatası yaptıklarını anladıklarında takip eden uyarana daha geç yanıt verme eğilimi gösterirler. Davranım bozukluğu olan bireylerde bu durum tersine işler. Dikkatten ziyade dürtüsellüğün bir işareti olarak kabul edilebilir.

Yukarıda sayılan parametreler testin 4 çeyreklik süreleri için ayrı ayrı hesaplanmakta ve ilgili parametrenin yanına eklenen #Q1, #Q2, #Q3, #Q4 simgeleri ile sonuçların kaçınıcı çeyreğe ait olduğu gösterilmektedir. Yine benzer biçimde testin ilk yarısı için #H1, ikinci yarısı için #H2, testin tamamı için de #T simgeleri ile o dilime ait sonuçlar gösterilmektedir.

3.5 Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmacı tarafından geliştirilen formda bireyin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, geçirilmiş veya devam etmekte olan bir organik hastalığı olup olmadığı, geçirilmiş veya devam etmekte olan psikiyatrik bir hastalığı olup olmadığı, ilaç, sigara, madde kullanım öyküsünü içeren sorular bulunmaktadır.

3.6 Test Uygulanan Ortam

Ölçümler Yataklı Tedavi Kliniğinde oluşturulan ölçüm laboratuvarında gerçekleştirildi. Ortamın optimal sessizlik, aydınlık ve dış uyaranlardan yalıtılmış olmasına özen gösterildi.

3.7 Kan Alma İşlemi

Çalışma için gerekli olan kan, deneklerden en az 10-15 dakikalık bir dinlenme süresi sonunda oturur pozisyonda tecrübeli bir hemşire tarafından 10cc olarak alınmıştır.

3.8 Denekler

Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvurmuş DSM-IV ölçütlerine göre Obsesif Kompulsif Bozukluk tanısı alan ve kabul edilme ölçütlerini karşılayan olgular ve sağlıklı kontroller çalışmaya alınmıştır.

3.8.1 Olguların Çalışmaya Kabul Edilme Ölçütleri

Son 1 ay içinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanmamış olan 18-65 yaş arası, DSM –IV'e göre Obsesif Kompulsif Bozukluk tanısı alan olgular ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanı kriterini doldurmeyen sağlıklı kişiler.

3.8.2 Olguların Dışlama Ölçütleri

- 1) Ciddi organ yetmezliği olanlar
- 2) Madde bağımlıları
- 3) Antioksidan kullananlar
- 4) Enfeksiyonu olanlar
- 5) Ciddi obezitesi olanlar
- 6) Son 1ay içinde psikotrop ilaç kullanımı olanlar
- 7) Epilepsi hastaları
- 8) Ciddi nörolojik bozukluğu olanlar
- 9) Kalp hastalığı olanlar
- 10) DM tanısı almış olanlar
- 11) Hiperkolesterolemi tanısı almış olanlar
- 12) DSM-IV' e göre Obsesif Kompulsif Bozukluk dışında tanı almış olanlar
- 13) Antikonvülsan, antiagregan, antihipertansif, antioksidan, antidiyabetik, non-stereoid antiinflammatuvar, antihiperlipidemik ilaç kullanmakta olan hasta ve kontroller
- 14) Demans tanısı almış olanlar
- 15) Mental Retardasyonu olanlar
- 16) Ayrıntılı açıklama ve hasta bilgilendirme formunu okuyup katılımı kabul etmeyen hastalar ve kontroller araştırmaya alınmamıştır.

3.9 İstatiksel Analiz

İstatistikî analiz SPSS programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin sayıca veya tablo düzenine göre uygun olanlarında ki-kare testi yapıldı. Sayısal ölçüm değerleri için gruplar arası kıyaslamalarda değişkenler karşılaştırma öncesi Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile 0.05 anlamlılık seviyesinde parametrik ve non-parametrik olarak ayrıldı. Parametrik değişkenler için gruplar arası karşılaştırma Levene's testi ve Independent-t testi kullanılarak, non-parametrik değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanılarak yapıldı. Karşılaştırmalar Obsesif Kompulsif Bozukluk hasta grubu ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu arasında yapıldı ve anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

3.10 Kanda Nitrik Oksit, Glutatayon Peroksidaz, Sialik Asit, Malondialdehid, Homosistein Düzeylerinin Belirlenmesi

Hastalardan ve kontrol grubundan 10 cc venöz kan alındı, 6 cc kan jelli biyokimya tüplerine, 4 cc kan ise heparinli biyokimya tüplerine konuldu. Tüplerin santrifüjü yapıldıktan sonra jelli biyokimya tüpünden elde edilen serum ependorf tüplere aktarıldı. Serum malondialdehid, sialik asit, nitrik oksit ve glutatayon peroksidaz seviyeleri belirlenene kadar -80 °C'de depolandı. Heparinli tüpten elde edilen plazmadan ise homosistein çalışıldı. Plazma homosistein seviyeleri Biyokimya Araştırma laboratuvarında HPLC cihazında, diğer testler ise manuel olarak çalışıldı.

3.10.1 Serumda NO Düzeyinin Belirlenmesi

Biyokimya laboratuvarında ZnSO₄, Griess reaktifi (0,5 gr sülfanilamide +12,5 gr meta- fosforik asit + 0,050 gr N-1 Naphtyletilendiamin), NADPH+FADH+1 kutu nitrat redüktaz, sodyum piruvat, Meta –Fosforik asit = 25 gr /L, Sodyum nitrit (NaNO₂),Potasyum nitrat (KNO₃) reaktifleri hazırlandı.

100 µL plazma/serum + 400 µL bidistile su ependorf tüplere pipetlenerek vortekslendi. Üzerine 500 µL NADPH, FAD ve Nitrat redüktaz karışımı pipetlenerek vortekslendi. Karanlıkta 37 °C de 20 dakika inkübe edildi. Son hacimde 10 mM olacak şekilde sodyum piruvat tan 10 µL eklenerek karıştırıldı ve karanlıkta 37 °C de 5 dakika inkübe edildi. 1/20 oranında deproteinizasyon işlemi için inkübe edilen numune karışımına 50 µL ZnSO₄ pipetlendi. 1000 rpm de 15 dakika santrifuj edildi. Üst fazdan 125 µL mikroplate kuyucuklarına konarak üzerine 125 µL Griess reaktifi eklendi. Ayrıca her numune için numune körü alındı. Bunun için griess reaktifi yerine hazırlanan meta fosforik asit konuldu. Her numune için back ground değerleri alındı. 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. 540 nm dalga boyunda ELISA mikroplate reader de okutuldu. Standart grafik için 0-100 µmol/L aralığında konsantrasyonu olacak şekilde sodyum nitrit standart olarak hazırlandı. 100 µmol/L olarak hazırlandı. Seri

dilüsyonla 0- 1.56 - 3.125 - 6.250 - 12.5 - 25 -50- 100 ve 200 µmol/L olacak şekilde standartlar hazırlandı.^(221,222)

Hesaplama;

$$\text{nmol/mL} = \mu\text{mol/L}$$

$$\text{Toplam NO (nmol/mL)} = (\text{Abs} / 0,0395) \times \text{DF}$$

$$\text{Toplam NO (nmol/mL)} = \text{Abs} \times 27114$$

$$\text{Toplam NO (nmol/mg Hb)} = (\text{Abs} \times 2711,4) / (\text{gr/dL cinsinden Hb miktarı})$$

Eksitasyon katsayısı 39500 L/ mol cm kullanılarak hesaplama yapıldı

3.10.2 Serumda Glutasyon Peroksidaz Düzeyinin Belirlenmesi

Örneklerdeki protein içeriği Lowry⁽²²³⁾ metodu ile belirlendi. Modifiye GPx fosfat tamponu (50 mM in reaction cuvette)(pH=7), GSH (Redükte glutasyon) (150 mM), NADPH (10 mM), GSH redüktaz, H₂O₂ (2 mM) reaktifleri biyokimya laboratuvarında hazırlandı. 100 adet numune tüpü ve bir adet kör tüp; içlerine 2,650 Ml modifiye GPx tamponu, 100 µL GSH, 100 µL NADPH ve numune tüpleri içine kendi numunesinden kör tüpe de 20 µL distile su ve 10'ar µL glutasyon redüktaz konularak hazırlandı. 30 dk 37 °C de inkübe edildi. Üzerine 100 µL H₂O₂ (2mM) ilave edildi.

340 nm'de 2 dakikalık absorbans azalışı spektrofotometrede kinetik olarak okundu. Okuma aşamasında sıkışıklığa yol açmamak için 3 dk arayla enzim tüplere ilave edildi. 30 dk sonunda ilk kör tüpten itibaren H₂O₂ katılıp spektrofotometrede köre karşı okundu. Okutulacak küvete önce 100 µL H₂O₂ katılıp üzerine reaksiyon karışımı pipetlendi. Ve alt üst edildi. Tüm tüpler aynı sayıda alt üst edildi.⁽²²⁴⁾

Hesaplama;

$$\text{GPx (IU/L)} = (\Delta\text{Abs} / \text{dk}) \times 149 / 6,22 \cdot 10^{-3}$$

$$\text{Spesifik aktivite (IU/gr Hb)} = [(\Delta\text{Abs} / \text{dk}) \times 149 \times 51 / 6,22 \cdot 10^{-3}] / (\text{gr/dL Hb})$$

3.10.3 Serumda Sialik Asit Düzeyinin Belirlenmesi

Sialik asit konsantrasyonu Shamberger⁽²²⁵⁾ metoduna göre çalışıldı. Kısaca membranların 500 µL'si 100 µL H₂SO₄ (0.05 mol/l) ile 1saat boyunca 80 °C'de sialik asiti salmak üzere hidrolize edilerek ve 400 µ L su ile dilüe edildi, daha sonra Erlich solüsyonu (0.7 g p-dimetilaminobenzaldehid +150 ml konsantre HCL+100 ml distile su) eklendi ve çevrildi. Tüpler 56°C'de sekiz saat boyunca bekletildi. Tüpler beş saat boyunca hafif çevrildi ve on saatlik süre içinde tüpler kademeli olarak maviye dönüştü. Daha sonra her tüpe 3ml 9g/l NaCl eklendi ve 3000 devirde 15 dakika satrifüj edildi. Serumlar 525 nm'de spektrofotometrede okunan küvetler içine yerleştirildi. Serumda sialik asit konsantrasyonu standart bir eğri ile sialik asit standardı (0.5-2mmol/l) olarak ifade edildi.⁽²²⁶⁾

3.10.4 Serumda Malondialdehid Düzeyinin Belirlenmesi

Fosfat tamponu ile tamponlanmış serum fizyolojik(pH=7,4), %30 TCA, EDTA (0,1 M), NaOH (0,05 N), %1 TB), %0,88 BHT , Standart 1,1,3,3 tetraethoxypropane reaktifleri biyokimya labaratuvarında hazırlandı. Hazırlanan tüplere 400 µL Fosfat tamponlu NaCl,100 µL numune tüplerine kendi numunesinden kör tüpe distile su konuldu, 12,5µL BHT (%0,88), 250 µL TCA (%30) konuldu ve vortekslendi. 2 saat buzdolabında -20 °C de inkübe edildi. 15 dk 2000 rpm de santrifuj edili. Başka tüpler alarak santrifüj edilen tüplerin süpernatantından pipetlendi. 500 µL Supernatant 37,5 µL EDTA, 125 µL TBA eklenerek vortekslendi. Sıcak su banyosunda 15 dk inkübe edildi. Elde edilen süpernatant 530 nm de absorbansı tespit edildi.⁽²²⁷⁾

Hesaplama;

$$\text{MDA (nmol/mL)} = (\text{Abs}/0,156) \times \text{DF} \quad \text{nmol/mL} = \mu\text{mol/L} \quad (\text{DF}=10)$$

3.10.5 Plazmada Homosistein Düzeyinin Belirlenmesi

Homosistein tayini Atatürk Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile ticari olarak elde edilen homosistein kiti (Immuchrom-Germany) ile çalışıldı.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya toplam 145 denek alındı. Deneklerin 2 si testlere kendi istekleri ile devam etmediler, 3'ü okuma yazmayı yeteri kadar bilmeme ya da sayı sayamama gibi testlerin yapılabilmesi için asgari şartları sağlayamadığından çalışma dışı bırakıldı. 25 denek komorbid psikiyatrik tanısı olduğu gerekçesiyle çalışmaya alınmadı, bunların 17 tanesi aynı zamanda psikotrop ilaç kullanıyordu. 15 hasta da sigara ya da psikotrop dışı ilaç kullanıyor olması nedeniyle çalışmaya kabul edilmedi. İlaç kullanan hastaların aynı zamanda fiziksel hastalık tanısı mevcut idi. Sonuçta 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere 100 denek çalışmayı tamamlamayı başardı.

Hasta grubunun yaş ortalaması $29,98 \pm 11,01$, kontrol grubunun yaş ortalaması $31,08 \pm 10,44$ idi. Yaş ortalamaları her iki grup için istatistiki açıdan birbirine benzer bulundu.

Hasta grubunun %70'i kadın, %30'u erkek, kontrol grubunun %70'i kadın, %30'u erkek idi. Kadın/Erkek oranları açısından gruplar arasında istatistikî olarak hiçbir bir farklılık saptanmadı.

Hasta grubunun eğitim yılı ortalaması $12,64 \pm 2,7$ yıl, kontrol grubunun eğitim yılı ortalaması $12,92 \pm 3,3$ yıl olarak hesaplandı. Eğitim yılı ortalamaları açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel yönden birbirine benzer bulundu.

Grupların diğer sosyodemografik özelliklerine bakıldığında; hastaların mesleki açıdan dağılımı; 16'sı ev hanımı, 9'u memur, 5'i işçi, 1'i çiftçi ve 19'u öğrenci şeklinde iken, kontrollerin mesleki dağılımı; 3'ü ev hanımı, 27'si memur, 4'ü işçi ve 16'sı öğrenci şeklinde idi.

Yaşadıkları yere bakıldığında; hastaların 37'si şehir merkezinde, 11'i ilçede, 2'si köyde yaşıyorken, kontrollerin 45'i şehir merkezinde, 4'ü ilçede, 1'i köyde yaşıyordu.

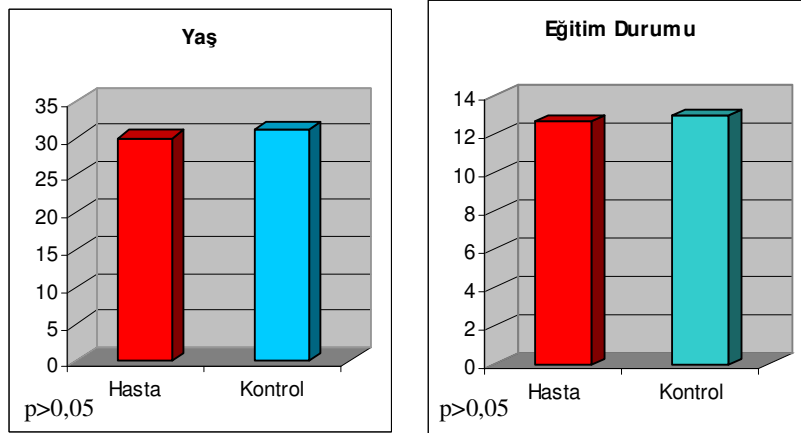
Medeni durumlarına bakıldığında hastaların 21'i evli, 28'i bekar, 1'i dul iken, kontrollerin 23'ü evli, 25'i bekar, 2'si dul idi.

Çocuk sayıları değerlendirildiğinde; hastaların 32'sinin hiç çocuğu yok, 1'inin 1 çocuğu, 9'unun 2 çocuğu, 6'sının 3 çocuğu, 1'inin 5, 1'inin de 6 çocuğu vardı. Kontrollerin ise 30'unun hiç çocuğu yok, 4'ünün 1 çocuğu, 11'inin 2 çocuğu, 4'ünün 3 çocuğu, 1'inin 5 çocuğu vardı.

Gelir düzeylerine bakıldığında; hasta grubunda 500 TL altında gelir düzeyi olan 1 kişi, 500-1500 TL arası gelir düzeyi olan 33 kişi, 1500-3000 TL gelir düzeyi olan ise 16 kişi vardı. Kontrol grubunda ise 500-1500 TL arası gelir düzeyi olan 20 kişi, 1500-3000 TL arası gelir düzeyi olan 19 kişi, 3000 TL üzeri gelir düzeyi olan ise 11 kişi vardı. Aile şekillerine bakacak olursak hastaların 47'si çekirdek aile, 3'ü geniş ailede yaşıyorken, kontrol grubunun tamamı çekirdek ailede yaşıyordu.

Tablo 2. Grupların Sosyodemografik Özellikler Yönünden Dağılımı-1

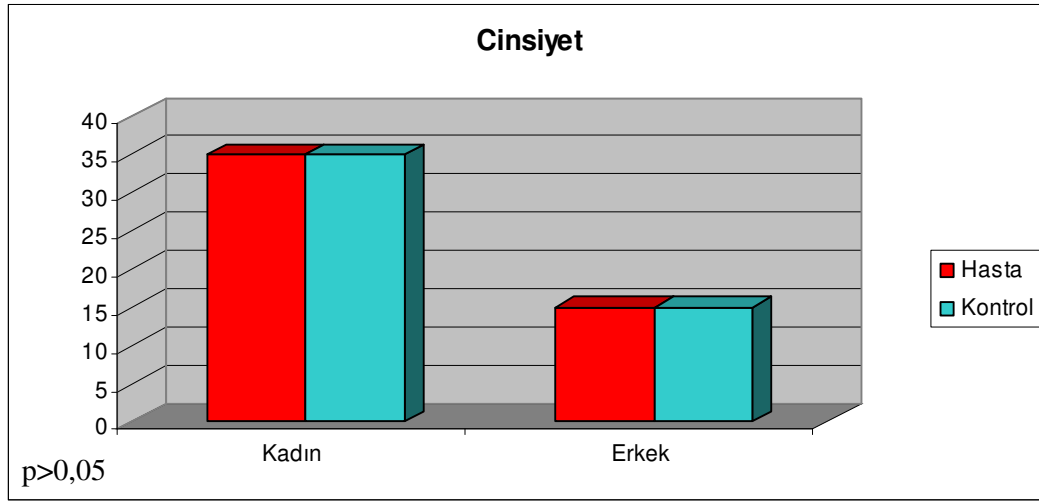
	GRUP	N	Ortalama	St. Sapma	Sd. Hata Ortalaması
Yaş	Hasta	50	29,9800	11,01481	1,55773
	Kontrol	50	31,0800	10,44683	1,47741
Eğitim Durumu (Yıl)	Hasta	50	12,6400	2,70117	,38200
	Kontrol	50	12,9200	3,39772	,48051



Şekil 6. Grupların Yaş ve Eğitim Durumu Yönünden Dağılım Grafiği

Tablo 3. Grupların Sosyodemografik Özellikler Yönünden Dağılımı-2

			GRUP		Toplam
			Hasta	Kontrol	
Cinsiyet	Kadın	Sayısı Yüzdesi	35 70,0 %	35 70,0 %	70 70,0 %
	Erkek	Sayısı Yüzdesi	15 30,0 %	15 30,0 %	30 30,0 %
Toplam		Sayısı Yüzdesi	50 100 %	50 100 %	100 100 %

**Şekil 7.** Grupların Cinsiyet Yönünden Dağılım Grafiği**Tablo 4.** Hastaların Diğer Sosyodemografik Özellikler Yönünden Dağılımı

Çocuk Sayısı			Meslek			Aile Şekli		
	n	%		n	%		n	%
0	32	64,0	Ev hanımı	16	32,0	Çekirdek	47	94,0
1	1	2,0	Devlet Memuru	9	18,0	Geniş	3	6,0
2	9	18,0	İşçi	5	10,0	Toplam	50	100,0
3	6	12,0	Çiftçi	1	2,0			
5	1	2,0	Öğrenci	19	38,0			
6	1	2,0	Toplam	50	100,0			
Toplam	50	100,0						

Memleket			Medeni Durum			Gelir Düzeyi		
	n	%		n	%		n	%
Şehir Merkezi	37	74,0	Evli	21	42,0	500 altı	1	2,0
İlçe	11	22,0	Bekar	28	56,0	500-1500	33	66,0
Köy	2	4,0	Dul	1	2,0	1500-3000	16	32,0
Toplam	50	100,0	Total	50	100,0	Toplam	50	100,0

Tablo 5. Kontrollerin Diğer Sosyodemografik Özellikler Yönünden Dağılımı

Çocuk Sayısı			Meslek			Aile Şekli		
	n	%		n	%		n	%
0	30	60,0	Ev hanımı	3	6,0	Çekirdek	50	100,0
3	4	8,0	Öğrenci	16	32,0			
5	1	2,0	Toplam	50	100,0			
Toplam	50	100,0						

Memleket			Medeni Durum			Gelir Düzeyi		
	n	%		n	%		n	%
Şehir Merkezi	45	90,0	Evli	23	46,0	500 altı	20	40,0
İlçe	4	8,0	Bekar	25	50,0	500-1500	19	38,0
Köy	1	2,0	Dul	2	4,0	1500-3000	11	22,0
Toplam	50	100,0	Toplam	50	100,0	Toplam	50	100,0

4.2. Klinik Özellikler

4.2.1 Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi Puanları

4.2.1.1 Kayıt Belleği Puanları (1-5 arası okumalar)

Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi'nin ilk 5 okuma ile ilgili hatırlama ve tekrar puanları kayıt belleği ve öğrenme ile ilgili olup, bu puanlar açısından yapılan değerlendirmede;

Hasta grubunun Kontrol grubuna göre 1., 2., 3. ve 5. okumalarda ve 1-5 arası okumaların toplam kelime sayısı dikkate alındığında istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) daha az sayıda kelime hatırladıkları görülmektedir.

Tablo 6. Rey Testi Kayıt Belleği ve Öğrenme Puanları

	GRUP	N	Ortalama	Standart Sapma		İstatistik Fark	p	t
1.Okuma Hatırlama Sayısı	Hasta	50	6,1000	1,60675	hasta<kontrol	*anlamlı fark	0,000	-4,351
	Kontrol	50	7,5200	1,65665				
2. Okuma Hatırlama Sayısı	Hasta	50	8,8000	2,03038	hasta<kontrol	*anlamlı fark	0,000	-3,939
	Kontrol	50	10,3200	1,82321				
3. Okuma Hatırlama Sayısı	Hasta	50	10,3200	1,97370	hasta<kontrol	*anlamlı fark	0,001	-3,579
	Kontrol	50	11,7200	1,93823				
4. Okuma Hatırlama Sayısı	Hasta	50	10,9200	1,83881	hasta<kontrol		0,177	-1,359
	Kontrol	50	14,4400	18,22329				
5. Okuma Hatırlama Sayısı	Hasta	50	11,2400	1,92258	hasta<kontrol	*anlamlı fark	0,003	-3,031
	Kontrol	50	12,4200	1,97008				
1 - 5. Okuma Hatırlama Sayısı Toplamı	Hasta	50	47,3400	7,83141	hasta<kontrol	*anlamlı fark	0,008	-2,729
	Kontrol	50	52,5000	10,83880				

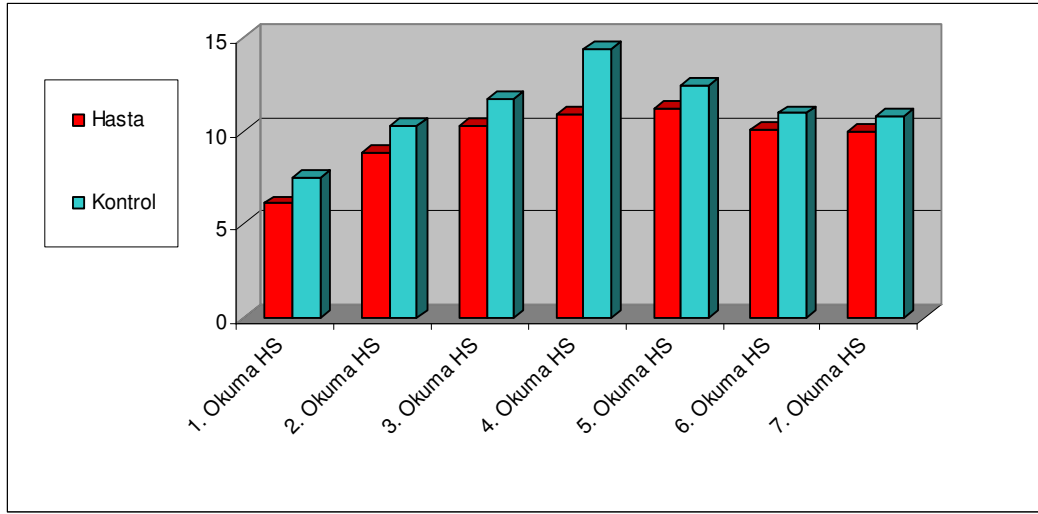
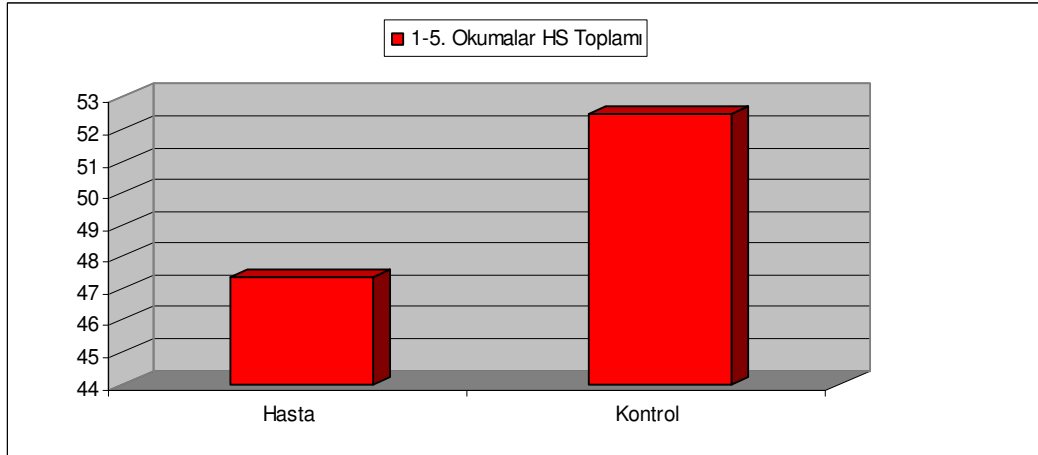
4.2.1.2 Erken ve Geç Hatırlama Puanları (6.-7. okumalar)

Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi'nin 6. ve 7. okuma ile ilgili hatırlama ve tekrar puanları yakın bellek ile ilgili olup, bu puanlar açısından yapılan değerlendirmede;

H grubunun K grubuna göre (H/K) 6. okumada istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) daha az sayıda kelime hatırladıkları görülmektedir.

Tablo 7. Rey Testi Erken ve Geç Hatırlama Puanları

GRUP		N	Ortalama	Standart Sapma		İstatistik Fark	p	t
6. Okuma Hatırlama Sayısı	Hasta	50	10,0400	2,21276	hasta<kontrol	*anlamli fark	0,046	-2,017
	Kontrol	50	10,9600	2,34703				
7. Okuma Hatırlama Sayısı	Hasta	50	9,9400	2,55878	hasta<kontrol		0,120	-1,568
	Kontrol	50	10,7800	2,79424				

**Şekil 8.** Rey Testi Kayıt Belleği ve Öğrenme Puanları Grafiği**Şekil 9.** Rey Testi Kayıt Belleği ve Öğrenme 1.- 5. Okumalar Hatırlama Sayısı Toplamı Puan Grafiği

4.2.1.3 Tanıma Alt Testi Puanları

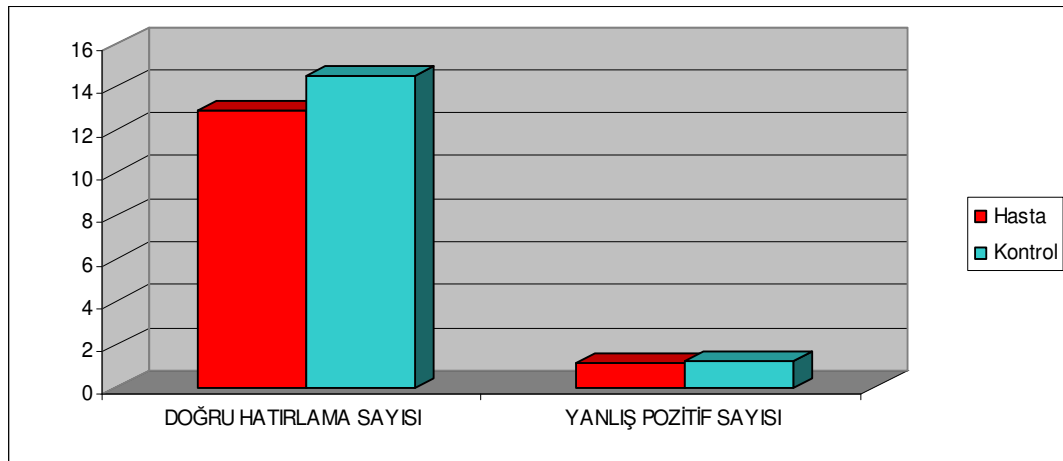
Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi'nin tanıma ile ilgili puanları bellek ve öğrenme üzerinde geri çağırma fonksiyonunun (recall) etkisini dışlayarak kayıt belleğini, geç hatırlama ve öğrenmeyi doğrudan değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu puanlar açısından yapılan değerlendirmede;

Hasta grubunun Kontrol grubuna göre (H/K) doğru hatırlama puanlarının istatistikî olarak anlamlı bir fark göstermediği görülmektedir. ($p>0,05$)

Yine Hasta grubunun Kontrol grubuna göre (H/K) Yanlış Pozitif Sayısının istatistikî olarak anlamlılık göstermediği görülmektedir. ($p>0,05$)

Tablo 8. Rey Testi Tanıma Alt Testi Puanları

	GRUP	N	Ortalama	Standart Sapma		p	t
Doğru Hatırlama Sayısı	Hasta	50	12,8800	1,89133	hasta<kontrol	0,091	-1,708
	Kontrol	50	14,5400	6,60615			
Yanlış Pozitif Sayısı	Hasta	50	1,1000	1,94044	hasta<kontrol	0,780	-0,280
	Kontrol	50	1,2200	2,32370			



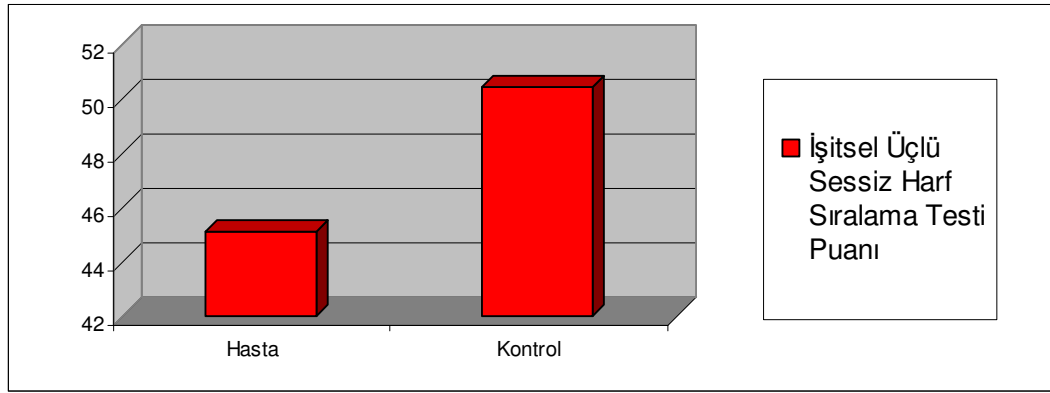
Şekil 10. Rey Testi Tanıma Alt Testi Puan Grafiği

4.2.2 İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puanları

Hasta grubunun işitsel üçlü sessiz harf sıralama testi puanlarının Kontrol grubuna göre istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) daha düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 9. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puanları:

GRUP		N	Ortalama	Standart Sapma		İstatistik Fark	p	t
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puanı	Hasta	50	45,1400	7,55662	hasta<kontrol	*anlamlı fark	0,000	-3,837
	Kontrol	50	50,4400	6,18807				



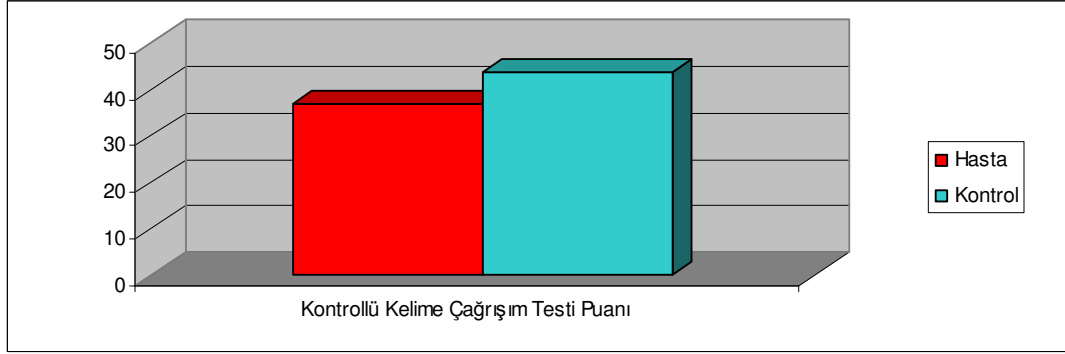
Şekil 11. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puan Grafiği

4.2.3 Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanları

Hasta grubunun Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanlarının Kontrol grubuna göre istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) daha düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 10. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanları:

GRUP		N	Ortalama	Standart Sapma		İstatistik Fark	p	t
KAS	Hasta	50	36,9200	15,76335	hasta<kontrol	*anlamlı fark	0,027	-2,249
	Kontrol	50	43,9800	15,63159				



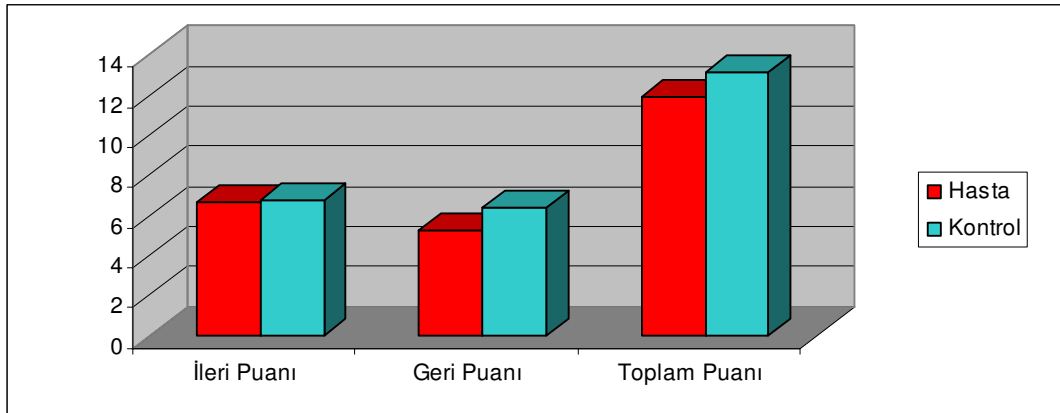
Şekil 12. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puan Grafiği

4.2.4 Sayı Menzili Testi (*Digit Span Test*) Puanları

Digit span test puanları açısından H grubu ile K grubu arasında yapılan karşılaştırmada digit ileri testinde anlamlı bir fark bulunamazken digit geri testi puanlarında hasta grubunun kontrol grubuna göre istatistikî olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 11. Sayı Menzili Testi (*Digit Span Test*) Puanları

	GRUP	N	Ortalama	Standart Sapma		İstatistik Fark	p	t
Digit İleri	Hasta	50	6,7000	2,29685	hasta<kontrol		0,889	-0,140
	Kontrol	50	6,7600	1,97495				
Digit Geri	Hasta	50	5,2800	1,69079	hasta<kontrol	*anlamlı fark	0,006	-2,793
	Kontrol	50	6,4200	2,33946				
Digit Toplam	Hasta	50	11,9600	3,38038	hasta<kontrol		0,095	-1,686
	Kontrol	50	13,1800	3,84225				



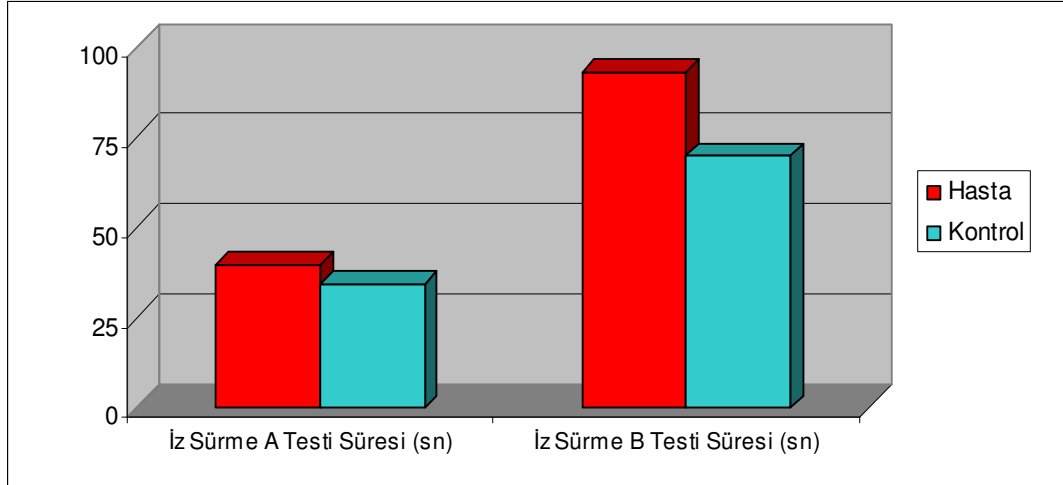
Şekil 13. Sayı Menzili Testi (Digit Span Test) Puan Grafiği

4.2.5 İz Sürme Testi (Trail Making Test) Puanları

H grubunun İz Sürme A Testi süre puanlarında K grubuna göre istatistikî olarak anlamlı bir fark görülmezken İz Sürme B testi süre puanı açısından H grubunun K grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha düşük performans sergiledikleri görülmektedir.

Tablo 12. İz Sürme Testi (Trail Making Test) Puanları

GRUP		N	Ortalama	Standart Sapma		İstatistik Fark	p	t
İz sürme A Testi Süresi (sn)	Hasta	50	39,6804	22,03488	hasta<kontrol		0,135	1,508
	Kontrol	50	34,2574	12,70247				
İz Sürme B Testi Süresi (sn)	Hasta	50	93,0474	48,16305	hasta<kontrol	*anlamlı fark	0,006	2,812
	Kontrol	50	69,6658	33,73442				



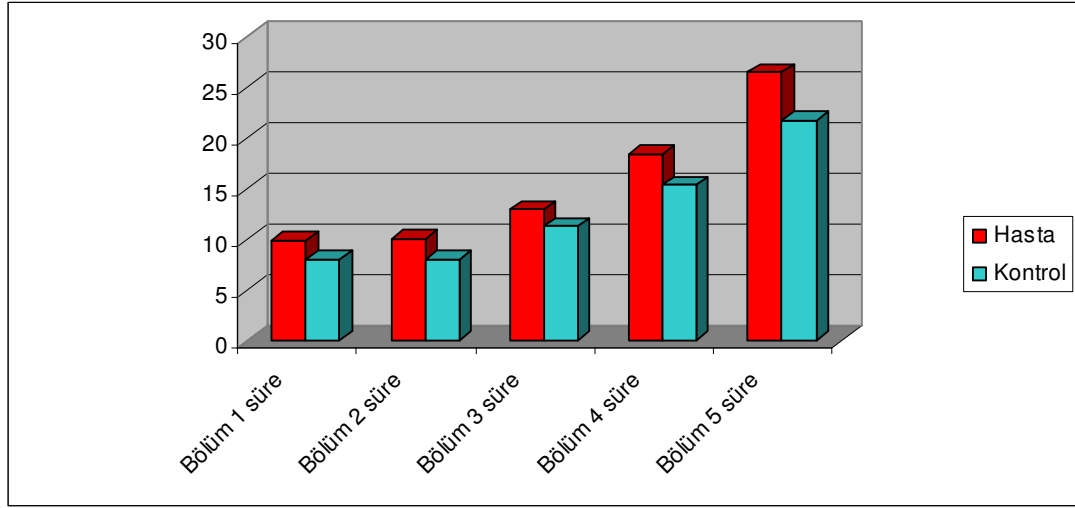
Şekil 14. İz Sürme Testi (Trail Making Test) Puan Grafiği

4.2.6 Stroop Renk Kelime Testi Puanları

H grubunun Stroop Testinin 1., 2. ve 5. süre puanlarının kontrol grubuna göre istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) daha yüksek olduğu görülmektedir. 3. ve 4. bölüm puanlarının ise istatistiki olarak anlamlılığa yakın düzeyde ($p=0,72$ ve $p=0,56$) daha yüksek olduğu görülmektedir.

Tablo 13. Bölümlere göre Stroop Testi Puanları

	GRUP	N	Ortalama	Standart Sapma		İstatistik Fark	p	t
Bölüm 1 süre	Hasta	50	9,8614	3,40478	hasta<kontrol	*anlamli fark	0,001	3,565
	Kontrol	50	7,9868	1,49499				
Bölüm 2 süre	Hasta	50	10,1176	2,55764	hasta<kontrol	*anlamli fark	0,000	4,952
	Kontrol	50	8,0306	1,52906				
Bölüm 3 süre	Hasta	50	12,9328	4,87690	hasta<kontrol		0,072	1,818
	Kontrol	50	11,2996	4,06940				
Bölüm 4 süre	Hasta	50	18,4722	8,32805	hasta<kontrol		0,056	1,937
	Kontrol	50	15,3856	7,59076				
Bölüm 5 süre	Hasta	50	26,5552	10,29242	hasta<kontrol	*anlamli fark	0,010	2,630
	Kontrol	50	21,8168	7,50708				

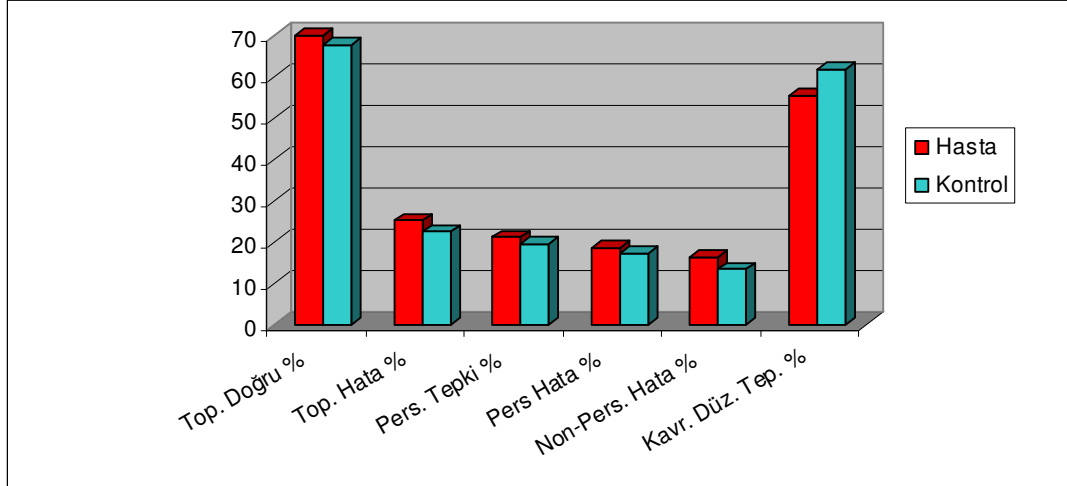
**Şekil 15.** Bölümlere (B) Göre Stroop Testi Puan Grafikleri

4.2.7 Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları

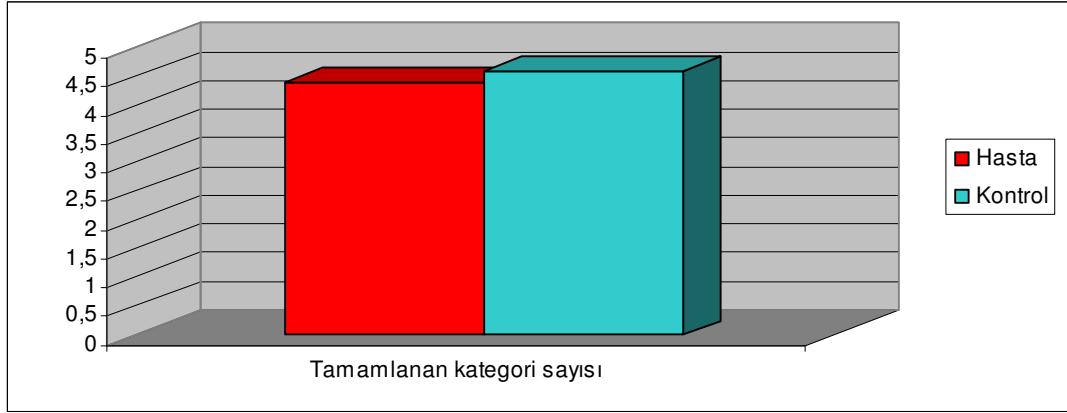
H grubunun toplam hata yüzdesi, toplam doğru yanıt yüzdesi, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif olmayan hata yüzdesi, perseveratif tepki yüzdesi, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi puanları yönünden K grubuna göre istatistikî olarak anlamlı bir farklılık göstermedikleri görülmektedir. K grubunun sadece açılan kart sayısı açısından H grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek performans gösterdikleri görülmektedir.

Tablo 14. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları

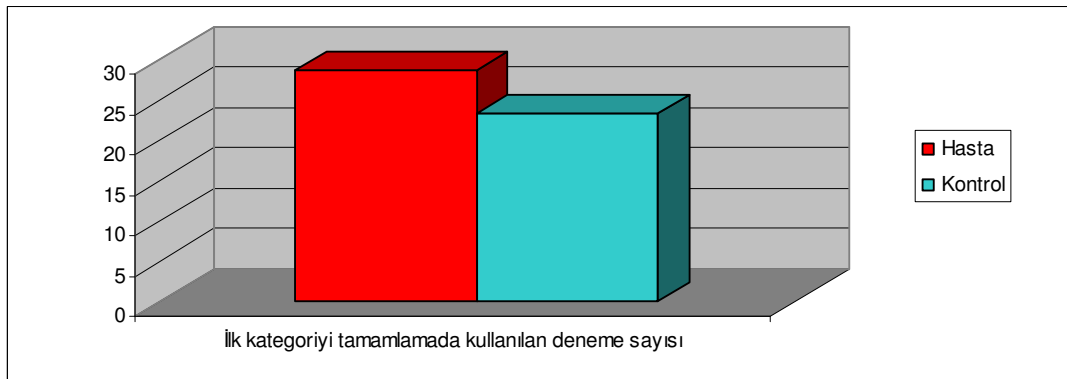
	GRUP	N	Ortalama	Standart Sapma		İstatistik Fark	p	t
Deneme sayısı	Hasta	50	111,5400	20,30905	hasta<kontrol	*anlamlı fark	0,043	2,047
	Kontrol	50	102,6400	23,08702				
Doğru yanıt sayısı	Hasta	50	69,780	13,1122	hasta<kontrol		0,401	0,843
	Kontrol	50	67,700	11,5091				
Yanlış yanıt yüzdesi	Hasta	50	41,760	24,0311	hasta<kontrol		0,177	1,359
	Kontrol	50	34,940	26,1256				
Perseveratif hata sayısı	Hasta	50	35,160	16,4805	hasta<kontrol		0,182	1,344
	Kontrol	50	30,520	18,0184				
Hata yüzdesi	Hasta	50	25,260	17,4973	hasta<kontrol		0,460	0,742
	Kontrol	50	22,520	19,3773				
Perseveratif yanıt yüzdesi	Hasta	50	21,160	12,5623	hasta<kontrol		0,542	0,612
	Kontrol	50	19,540	13,8744				
Perseveratif hata sayısı	Hasta	50	22,360	14,5009	hasta<kontrol		0,374	0,894
	Kontrol	50	19,640	15,9037				
Perseveratif hata yüzdesi	Hasta	50	18,820	10,3069	hasta<kontrol		0,436	0,782
	Kontrol	50	17,140	11,1575				
Perseveratif olmayan hata sayısı	Hasta	50	19,400	11,5670	hasta<kontrol		0,075	1,797
	Kontrol	50	15,300	11,2436				
Perseveratif olmayan hata yüzdesi	Hasta	50	16,360	8,1083	hasta<kontrol		0,070	1,832
	Kontrol	50	13,460	7,7122				
Kavramsal düzey tepki sayısı	Hasta	50	58,240	18,1845	hasta<kontrol		1,000	0,000
	Kontrol	50	58,240	17,5227				
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	Hasta	50	55,420	22,2087	hasta<kontrol		0,192	-1,313
	Kontrol	50	61,580	24,6329				
Tamamlanan kategori sayısı	Hasta	50	4,40	2,000	hasta<kontrol		0,617	-0,501
	Kontrol	50	4,60	1,990				
İlk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı	Hasta	50	28,8000	32,52817	hasta<kontrol		0,382	0,879
	Kontrol	50	23,4000	28,80830				



Şekil 16. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puan Grafiği-1



Şekil 17. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puan Grafiği-2



Şekil 18. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puan Grafiği-3

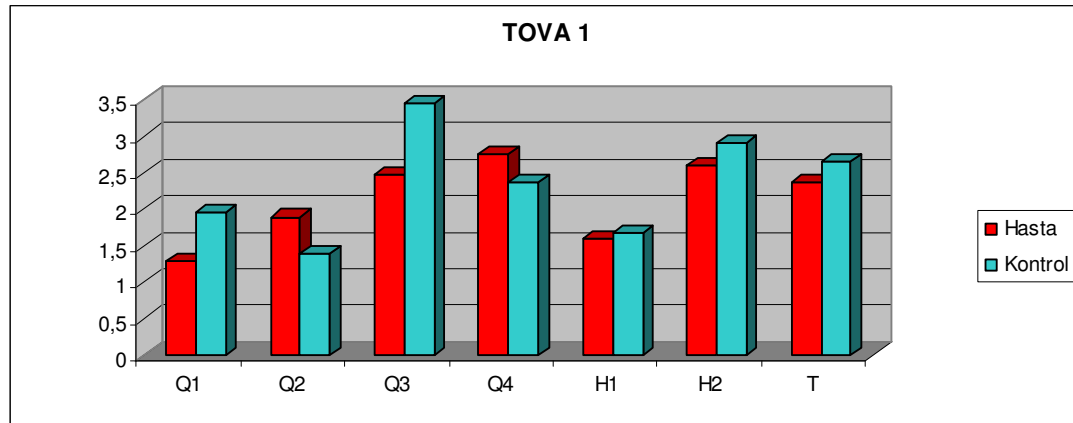
4.2.8 Sürekli Performans Testi (TOVA Testi) Puanları

4.2.8.1 Atlama (omission) Yüzdesi (TOVA 1) Puanları

Atlama (omission) yüzdesi (TOVA 1) puanları açısından iki grup arasında istatistikî anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmamıştır.

Tablo 15. TOVA Testi Atlama (omission) yüzdesi (TOVA 1) Puanları

	GRUP	N	Ortalama	Standart Sapma		p	t
TOVA1#Q1	Hasta	50	1,2782	2,81806	hasta<kontrol	0,442	-0,772
	Kontrol	50	1,9450	5,42008			
TOVA1#Q2	Hasta	50	1,8914	3,94679	kontrol<hasta	0,588	0,543
	Kontrol	50	1,3894	5,21197			
TOVA1#Q3	Hasta	50	2,4826	6,29818	hasta<kontrol	0,513	-0,656
	Kontrol	50	3,4608	8,45044			
TOVA1#Q4	Hasta	50	2,7508	8,09181	kontrol<hasta	0,770	0,293
	Kontrol	50	2,3694	4,37973			
TOVA1#H1	Hasta	50	1,5844	3,09991	hasta<kontrol	0,922	-0,099
	Kontrol	50	1,6668	5,03452			
TOVA1#H2	Hasta	50	2,6114	6,96598	hasta<kontrol	0,812	-0,239
	Kontrol	50	2,9190	5,85736			
TOVA1#TOT	Hasta	50	2,3606	5,72665	hasta<kontrol	0,784	-0,275
	Kontrol	50	2,6606	5,15887			



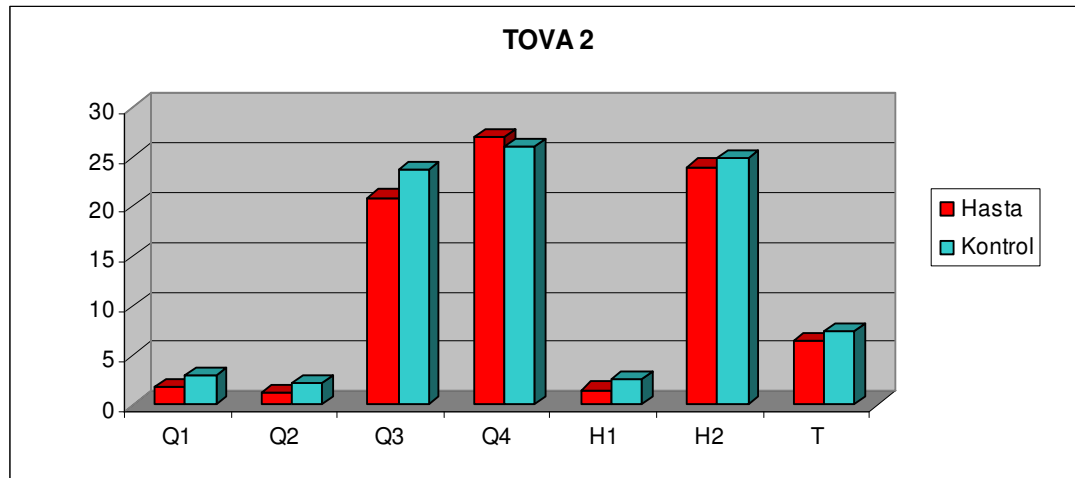
Şekil 19. Atlama (omission) Yüzdesi (TOVA 1) Puan Grafiği

4.2.8.2 Hatalı Basma (comission) Yüzdesi (TOVA2) Puanları

Hatalı basma (comission) yüzdesi (TOVA2) puanları açısından iki grup arasında istatistikî anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmamıştır.

Tablo 16. TOVA Testi Hatalı basma (comission) yüzdesi (TOVA2) Puanları

GRUP		N	Ortalama	Standart Sapma		p	t
TOVA2#Q1	Hasta	50	1,8438	2,04146	hasta<kontrol	0,074	-1,811
	Kontrol	50	2,9880	3,97424			
TOVA2#Q2	Hasta	50	1,1424	1,38096	hasta<kontrol	0,096	-1,689
	Kontrol	50	2,1518	3,99462			
TOVA2#Q3	Hasta	50	20,9188	16,57815	hasta<kontrol	0,448	-0,762
	Kontrol	50	23,7850	20,79377			
TOVA2#Q4	Hasta	50	26,9952	19,77389	kontrol<hasta	0,813	0,237
	Kontrol	50	26,0330	20,75348			
TOVA2#H1	Hasta	50	1,4920	1,61931	hasta<kontrol	0,070	-1,843
	Kontrol	50	2,5660	3,78955			
TOVA2#H2	Hasta	50	24,0442	17,17054	hasta<kontrol	0,820	-0,228
	Kontrol	50	24,8992	20,25026			
TOVA2#TOT	Hasta	50	6,4930	4,57287	hasta<kontrol	0,413	-0,822
	Kontrol	50	7,4524	6,87450			



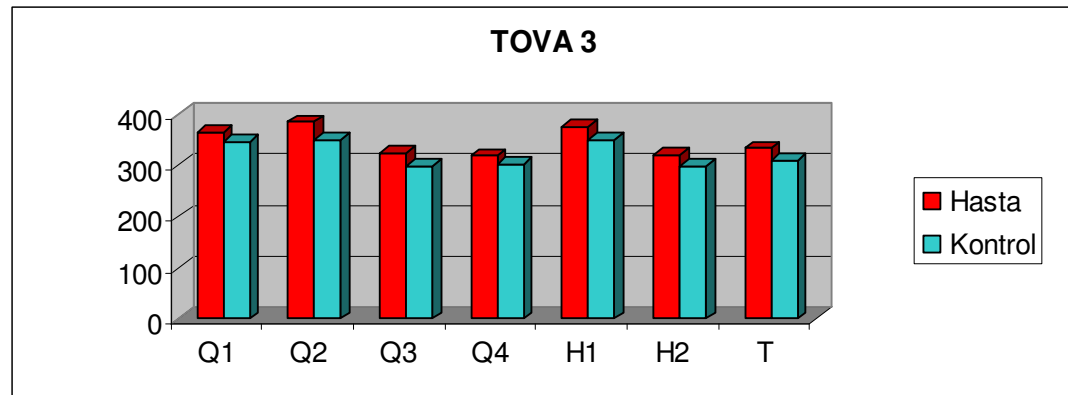
Şekil 20. Hatalı basma (comission) yüzdesi (TOVA2) Puan Grafiği

4.2.8.3 Tepki Süresi Ortalaması (TOVA 3) Puanları:

Tepki süresi ortalamalarının K grubunda H grubuna göre daha kısa olduğu ve bu farkın testin 2. ve 3. çeyreğinde ve ilk yarıda anlamlı düzeye ulaştığı ve tüm test boyu süre puanlarının her iki grupta da artış gösterdiği görülmektedir.

Tablo 17. Tepki Süresi Ortalaması (TOVA 3) Puanları

	GRUP	N	Ortalama	Standart Sapma		İstatistiki fark	p	t
TOVA3#Q1	Hasta	50	364,7000	55,44302	kontrol<hasta		0,082	1,758
	Kontrol	50	346,6200	47,05441				
TOVA3#Q2	Hasta	50	385,8600	57,24563	kontrol<hasta	*anlamlı fark	0,008	2,689
	Kontrol	50	351,1000	71,24125				
TOVA3#Q3	Hasta	50	324,7400	64,76041	kontrol<hasta	*anlamlı fark	0,026	2,263
	Kontrol	50	298,0400	52,59237				
TOVA3#Q4	Hasta	50	319,3600	68,79896	kontrol<hasta		0,171	1,380
	Kontrol	50	301,6600	59,09094				
TOVA3#H1	Hasta	50	376,3200	53,67949	kontrol<hasta	*anlamlı fark	0,017	2,421
	Kontrol	50	351,4800	48,82172				
TOVA3#H2	Hasta	50	321,7600	65,38225	kontrol<hasta		0,062	1,888
	Kontrol	50	299,3600	52,59423				
TOVA3#TOT	Hasta	50	334,6000	61,05000	kontrol<hasta	*anlamlı fark	0,037	2,115
	Kontrol	50	311,1800	49,05711				



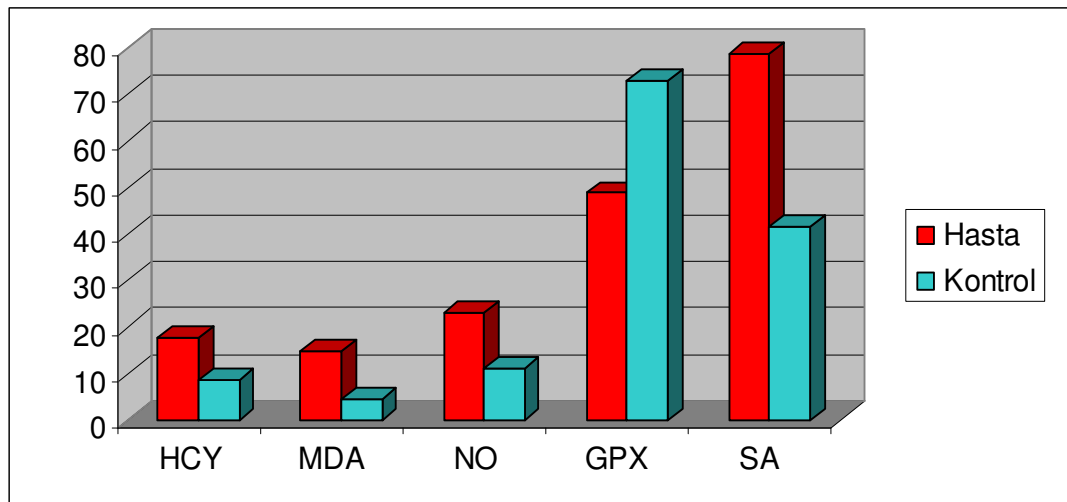
Şekil 21. Tepki Süresi Ortalaması (TOVA 3) Puan Grafiği

4.3 Biyokimyasal Parametreler

İki grup arasındaki kan parametreleri karşılaştırıldığında istatistiki anlamlılık düzeyinde homosistein kan düzeyinin Kontrol grubunda Hasta grubuna göre düşük olduğu, nitrik oksit düzeyinin Kontrol grubunda Hasta grubuna göre düşük olduğu, glutatyon peroksidaz düzeyinin Kontrol grubunda Hasta grubuna göre yüksek olduğu, malondialdehid düzeyinin Kontrol grubunda Hasta grubuna göre düşük olduğu, sialik asit düzeyinin Kontrol grubunda Hasta grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo18. Biyokimyasal Parametrelerin Kan Düzeyleri

GRUP		N	Ortalama	Standart Sapma		İstatistiki fark	p	t
Hcy	Hasta	50	17,7042	9,70013	kontrol<hasta	*anlamli fark	0,000	6,183
	Kontrol	50	8,6732	3,54860				
MDA	Hasta	50	14,8014	15,99850	kontrol<hasta	*anlamli fark	0,000	4,517
	Kontrol	50	4,5000	2,01596				
NO	Hasta	50	23,0538	7,89758	kontrol<hasta	*anlamli fark	0,000	4,766
	Kontrol	50	11,2470	15,63433				
Gpx	Hasta	50	48,8170	24,88399	hasta<kontrol	*anlamli fark	0,000	-4,407
	Kontrol	50	73,0558	29,88627				
SA	Hasta	50	78,6498	31,21092	kontrol<hasta	*anlamli fark	0,000	7,723
	Kontrol	50	41,7008	13,05285				



Şekil 22. Biyokimyasal Parametrelerin Kan Düzeyleri Grafiği

4.4 Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonları Olanlar

YBOCS puanlarının WCST doğru yanıt sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve tamamlanan kategori sayısı ile negatif korelasyon gösterirken diğer WCST değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmektedir. TOVA testinde atlama yüzdesi 1. çeyreği ve tepki süresi 1. yarı değerleri ile YBOCS skorları arasında pozitif korelasyon gösterdiği görülmektedir. YBOCS skorlarının Stroop testinde Stroop 1 süre ve Stroop 2 süre değerleri arasında pozitif korelasyon görülmekte, digit ileri ve digit toplam değerleri ile ise negatif korelasyon görülmektedir.

Homosistein değerleri ile Rey 1 ve Rey 7 puanları arasında ve tanıma alt testi puanlarından doğru ayırt etme puanları ile ve işitsel üçlü sessiz harf sıralama puanları arasında pozitif korelasyon görülmektedir.

Sialik asit değerleri ile Rey 4 ve Rey 5 puanları arasında negatif korelasyon bulunurken tanıma alt testi puanlarından yanlış pozitif sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmektedir.

Malondialdehid değerlerinin herhangi bir test değeri ile korelasyonu yoktu.

NO değerlerinin TOVA testi atlama yüzdesi 4. çeyreği, 2. yarısı ve total yüzdesi arasında negatif korelasyon, WCST testinin tüm değerleri ile negatif korelasyon göstermekteydi.

Gpx değerleri ile Rey 1., 2., 3., 5. bölümleri ve Rey 1-5 toplam puanları arasında negatif korelasyon, tanıma alt testi puanlarından yanlış pozitif sayısı ile pozitif korelasyon, Digit Span Testi Digit Geri puanı ile negatif korelasyon, Stroop testi 4. ve 5. bölüm süre puanları ile pozitif korelasyon göstermekteydi.

Tablo 19. Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonları Olanlar

		YBOCS
WCST doğru yanıt sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,282(*)
	p	0,047
	N	50
Perseveratif yanıt sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	,282(*)
	p	0,047
	N	50
Perseveratif hata sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	,279(*)
	p	0,049
	N	50
Perseveratif hata yüzdesi	Pearson Korelasyon Katsayısı	,281(*)
	p	0,048
	N	50
Kavramsal düzey tepki sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,305(*)
	p	0,031
	N	50
Tamamlanan kategori sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,301(*)
	p	0,034
	N	50

		YBOCS
Digit ileri	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,287(*)
	p	0,043
	N	50
Digit toplam	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,280(*)
	p	0,049
	N	50
Stroop 1 süre	Pearson Korelasyon Katsayısı	,286(*)
	p	0,044
	N	50
Stroop 2 süre	Pearson Korelasyon Katsayısı	,403(**)
	p	0,004
	N	50
TOVA1#Q1	Pearson Korelasyon Katsayısı	,313(*)
	p	0,027
	N	50
TOVA3#H1	Pearson Korelasyon Katsayısı	,279(*)
	p	0,050
	N	50

		Hcy
2. Okuma Hatırlama Sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	,360(*)
	p	0,010
	N	50
7. Okuma Hatırlama Sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	,318(*)
	p	0,024
	N	50
Rey Tanıma Alt Testi Doğru Hatırlama Sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	,313(*)
	p	0,027
	N	50
Üçlü İşitsel Sessiz Harf Sıralama Testi	Pearson Korelasyon Katsayısı	,303(*)
	p	0,033
	N	50

		SA
4. Okuma Hatırlama Sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,332(*)
	p	0,018
	N	50
5. Okuma Hatırlama Sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,361(*)
	p	0,010
	N	50
Rey Tanıma Alt Testi Yanlış Pozitif Sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	,323(*)
	p	0,022
	N	50

	MDA
	Yok

		Gpx
1. Okuma Hatırlama Sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,404(**)
	p	0,004
	N	50
2. Okuma Hatırlama Sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,341(*)
	p	0,015
	N	50
3. Okuma Hatırlama Sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,392(**)
	p	0,005
	N	50
5. Okuma Hatırlama Sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,383(**)
	p	0,006
	N	50
Rey 1-5 Okuma Toplam Hatırlama Sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,424(**)
	p	0,002
	N	50

		NO
TOVA1#Q4	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,310(*)
	p	0,028
	N	50
TOVA1#H2	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,299(*)
	p	0,035
	N	50
TOVA1#TOT	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,307(*)
	p	0,030
	N	50
Deneme sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,298(*)
	p	0,036
	N	50
Yanlış cevap sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,325(*)
	p	0,021
	N	50
Yanlış cevap yüzdesi	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,338(*)
	p	0,016
	N	50

		Gpx
Rey Tanıma Alt Testi Yanlış Pozitif Sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	,280(*)
	p	0,049
	N	50
digitgeri	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,316(*)
	p	0,025
	N	50
stroop4süre	Pearson Korelasyon Katsayısı	,292(*)
	p	0,039
	N	50
stroop5süre	Pearson Korelasyon Katsayısı	,366(**)
	p	0,009
	N	50

		NO
Perseveratif hata sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,290(*)
	p	0,041
	N	50
Perseveratif hata yüzdesi	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,293(*)
	p	0,039
	N	50
Perseveratif olmayan hata sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,310(*)
	p	0,028
	N	50
Perseveratif olmayan hata yüzdesi	Pearson Korelasyon Katsayısı	-,323(*)
	p	0,022
	N	50
Kavramsal tepki düzeyi yüzdesi	Pearson Korelasyon Katsayısı	,334(*)
	p	0,018
	N	50
Tamamlanan kategori sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	,317(*)
	p	0,025
	N	50

5. TARTIŞMA

OKB hastalarında beynin yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları kaudat nükleus, orbitofrontal korteks ve talamusta değişken hacim azalması, artmış glukoz metabolizması ve değişken kan akımı olduğunu göstermiştir.^(2,3) OKB hastalarında beynin bu alanlarında aktivite ve metabolizma değişkenlikleri olduğuna dair kanıtlar vardır.⁽²⁾ OKB hastalarında nöropsikolojik açıdan kusurlar saptanmıştır.⁽⁴⁾ OKB'un nöropsikolojik , beyin görüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalarından elde edilen veriler ve diğer frontal işlevleri etkileyen hastalıklarla yakın ilişkisi değerlendirildiğinde; hastalığın fizyopatolojisinde prefrontal-subkortikal devrelerdeki disfonksiyonun rol oynadığı anlaşılmaktadır.⁽⁶⁾

Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı savunulmaktadır. Oksidanlar beynin ilgili bölgelerinde hasar oluşturması yanı sıra hücre zarıyla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilmektedirler. Oksidanlar merkezi sinir sisteminde hücre zarı patolojileriyle de ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler.^(8,10,11) Son dönemlerde OKB hastalarında beynin çeşitli bölgelerinde oksidatif stres ve serbest radikallerin yol açtığı hasarlar tespit edilmiştir.^(7,8)

Çalışmamızın amacı Obsesif Kompulsif Bozukluklu hastalarda bilişsel işlevleri değerlendirmek ve oksidatif stres ile ilişkisini incelemektir. Bu amaçla çalışmamızda Obsesif Kompulsif Bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda nörokognitif test bataryası uygulandı, oksidatif metabolizma parametreleri olarak plazma homosistein ve serum malondialdehid, sialik asit, glutatyon peroksidaz, nitrik oksit parametreleri ölçüldü ve OKB semptomları, bilişsel işlevler ve oksidatif metabolizma arasındaki ilişki değerlendirildi.

Yaptığımız testlerle incelediğimiz bilişsel işlevler ve alınan kan örnekleri ile biyokimyasal ölçümleri yapılan plazma homosistein ve serum malondialdehid, sialik

asit, glutasyon peroksidaz, nitrik oksit parametreleri ile sosyodemografik ve klinik veriler aşağıda tartışıldı;

Sosyodemografik ve klinik veriler incelendiğinde; grupların yaş, cinsiyet ve eğitim yılı yönünden benzer oldukları görölmektedir. Bu veriler ışığında uyguladığımız bilişsel testlerdeki performansı etkileyebilecek; yaş, cinsiyet, eğitim yılı gibi önemli parametreler yönünden benzer gruplarla çalışmış olmak, bize testlerin sonuçlarını ve biyokimyasal değerleri bu parametlerin etkisinden bağımsız biçimde yorumlama olanağı sunmuştur. Bu nedenle sonuçlarımızı Obsesif Kompulsif Bozukluk yönüyle yalın biçimde ele alabileceğimizi düşünöyoruz.

Dikkat; odaklanma, sürdürme ve yönelim tepkisi olmak üzere üç temel bileşenden oluşur. Dikkat, odak ve bilgi işleme akışını kontrol eden bir süreçtir. Dikkat işlevi her bileşenin ölçümü için değişik testler kullanılan bir bilişsel işlevidir.

Seçici Dikkat; Dikkatin bir yönünün dışsal uyaran ya da içsel ruhsal temsiller üzerine odaklanmasıdır. Sürdürölen dikkat (sustained attention) vijilans olarak adlandırılır ve birkaç dakikalık bir peryottan 1 saate kadar uzanan uyanıklık ve konsantrasyon gerektiren görevler ile test edilebilir.⁽⁹⁰⁾

OKB'nin nörobiyolojik temelinin prefrontal-striatal sistem olması nedeniyle diğer bilişsel işlevlere olduğu gibi dikkat ile ilgili kusurlar beklenmektedir.⁽⁹²⁾

Çalışmamızda bölünmüş dikkati değerlendirmek amacıyla İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi, sözel dikkati değerlendirmek amacıyla Digit Span Testi, dikkat hızını değerlendirmek amacıyla İz Sürme Testi, dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürömesini değerlendirmek amacıyla Stroop Renk Kelime Testi, sürekli (sustained) dikkati değerlendirmek amacıyla bir sürekli performans test olan TOVA testi kullanılmıştır.

İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testinde; hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada toplam puan kontroller lehine anlamlı düzeyde yüksek

bulundu. Sözel dikkati değerlendirmek amacıyla kullandığımız Digit Span Testinde, Digit İleri bölümünde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmazken Digit Geri bölümünde hasta grubunun test puanlarının kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür.

Bizim bulgularımızın aksine çoğu çalışma Digit Span testinde normal performans bildirmişler ve OKB' ta global dikkatin sağlam olduğunu ileri sürmüşlerdir.^(228,229) Ancak dikkat süresi (çoğunlukla Digit Span Test İleri ile değerlendirilmiş) ve sürekli dikkat etkilenmemiş olarak gösteren çalışmalar da vardır.^(230,231)

Moritz, Kloss, Jahn, Schick, and Hand (2003)⁽²³²⁾'in bir çalışmasında da OKB deneklerinin dikkat bozukluğunun yüksek depresyon oranları gösterenlerde olduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da sözel dikkatte OKB hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı bir performans düşüklüğü gözlenmiş olup çalışmamızda depresyon ve diğer komorbid psikiyatrik hastalıklar dışlanmış olduğundan bulgular, bozulmaların sadece OKB ile ilişkili olduğu yönünde fikir vermektedir.

Dikkat hızını değerlendirmek amacıyla yaptığımız İz Sürme Testinde, İz Sürme A Testi süre puanlarının her iki grupta benzer olduğu görülürken, İz Sürme B Testi süre puanlarının hasta grubunda düşük olduğu görülmüştür.

İz Sürme Testi Bölüm A psikomotor hızın bir ölçüsüdür. Çeşitli çalışmalar OKB hastalarının performanslarının kontrol gruplarından farklı olmadığını ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda da hasta grubunun İz Sürme Testi A bölümü puanı kontrol grubu ile benzer özellikteydi.

Kuelz ve ark.⁽²³³⁾ ve Penadés ve ark.⁽²³⁴⁾ da OKB hastaları ile yaptıkları çalışmada OKB hastalarının psikomotor hızlarının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamız da bunu destekler nitelikteydi.

Penadés ve ark.⁽²³⁴⁾ da İz Sürme Testi-B’de OKB grubunun sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha kötü olduğunu buldular. Buna göre başarısızlığın hız ile değil sadece set değiştirme ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları da benzer olarak bulundu.

Dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülmesini değerlendirmek amacıyla yaptığımız Stroop Renk Kelime Testinde bölüm 1, bölüm 2, bölüm 5 süre puanlarının hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu görülürken, bölüm 3 ve bölüm 4 süre puanları her iki grupta benzer özellik göstermekteydi. Tüm bölümlerde hata ve düzeltme sayısı puanlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Stroop testinde OKB hastalarında bozulmalar gösteren çalışmalar vardır⁽²³⁵⁾ ancak çalışmaların çoğunda özellikle seçici dikkatte bölünmelerin olduğunu gösteren farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır.⁽⁸³⁾ Bizim çalışmamızda OKB hastalarında Stroop testinde bozulma olduğu yönünde değerlendirilebilir.

OKB’nin nörobiyolojik temelinin prefrontal-striatal sistem olması nedeniyle dikkati kaydırma, dikkati odaklama ve sözel dikkat ile ilgili kusurlar beklenmektedir⁽⁹²⁾ ve bizim çalışmamızın sonuçları da bunu destekler durumdadır.

Bizim çalışmamızda sonuçların tamamı göz önünde bulundurulduğunda; sözel dikkatte, dikkat hızında, seçici dikkatte, bölünmüş dikkatte, sürekli ve yoğunlaştırılmış dikkatte hastalar aleyhinde anlamlı düzeyde düşük performans ortaya koymuştur. Sonuçlarda farklılıklar olması; grupların yeterince ayrışmamış olması, komorbid psikiyatrik hastalık olması, psikotrop tedavi alıyor olmak gibi faktörlerden kaynaklanıyor olabilir ancak bizim çalışmamızda grupların önemli parametreler açısından eşleştirilmiş olması, komorbid hastalıkların dışlanmış olması ve hastaların herhangi bir psikiyatrik tedavi almıyor olmaları sonuçları OKB açısından anlamlı kılmaktadır.

Hasta grubunda değerlendirilmiş olan YBOCS puanlarının Sözel dikkati değerlendirmek üzere uyguladığımız Digit İleri puanları ve dikkatin yoğunlaştırılması

ve sürdürülmesinde anlamlı olan Stroop testinin 1. ve 2. bölüm süre puanları ile korelasyon gösterdiği görülmektedir. Bu da daha önceden yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak dikkatin bazı bölümlerinin hastalık şiddeti ile etkilendiğini göstermektedir.⁽⁴¹⁾ Çalışmamızda bir sürekli dikkat testi olan TOVA testinde hasta grubu kontrollerden farklı bulunmamıştır. Ancak hastalarda YBOCS puanları ile TOVA testi atlama yüzdesi 1. çeyrek puanı ile tepki süresi 1. yarı puanları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur, bu da hastalık derecesi ile doğru cevabı atlama ve cevapta gecikmenin artması anlamı taşımaktadır.

Analizlerde sürekli performans testindeki yanlış cevapların YBOCS puanları ile korele olduğu da bulunmuştur. Bu da, hastalık ciddiyetinin daha fazla dikkat sorunu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamız da bunu doğrular nitelikteydi.

Bilişsel işlevlerin temel bileşenlerinden olan bellek; anlık, kısa süreli ve uzun süreli bellek şeklinde kategorize edilmekte, anlık bellek işlevi dikkat ve bazı frontal lob yürütücü işlevleri ile yakın etkileşimi nedeniyle çalışma belleği (working memory) kapsamında değerlendirilmektedir. OKB’u olan bir bireyin davranışları, bir bellek probleminin varlığını düşündürmektedir. Örneğin sürekli kontrol etme türü bir problem, bireyin yaptığı davranışları belleğine uygun bir şekilde kodlayamadığına ya da bunları hatırlayamadığına işaret edebilir. Bu konudaki yaklaşımlar, OKB hastalarının gerçeğin izlenmesi ve bellek performanslarında bozukluk olduğuna işaret etmektedir.^(236,237)

Çalışmamızda bellek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde; anlık ve kısa süreli belleği değerlendirmek amacıyla Rey Sözel Öğrenme ve Bellek testi, çalışma belleğinin değerlendirilmesi amacıyla da Digit Span Geri Testi ve İşitsel Üçlü Harf Sıralama Testi kullanılmıştır.

Rey Sözel Öğrenme ve Bellek testi, temelde üç farklı puan türünde değerlendirilmiştir; bunlardan ilk 5 okuma ile ilgili puanlar ve bunların toplam puanı anlık bellek ve öğrenme ile ilişkilidir. Bu puan türüne göre; hasta grubunun kontrol grubuna göre (H/K) 1., 2., 3., 5. okumalarda ve 1–5 arası okumaların toplam kelime sayısı dikkate alındığında daha az sayıda kelime hatırladıkları görülmektedir. 4.

okumada gösterdikleri performans kontrol grubuyla benzer özellikteydi. Digit span geri menzil puanları da dikkatle birlikte çalışma belleğini değerlendirmektedir. Bu testin sonuçlarına göre; hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada hasta grubunun puanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. İşlem belleğini değerlendiren bir test olan İşitsel Üçlü Harf Sıralama Testinde; hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada toplam puan kontroller lehine anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Rey Sözel Öğrenme ve Bellek testinin 6. – 7. okumalarla ilgili puanları yakın bellek ve öğrenmeyi birlikte değerlendirmekte ve tanıma alt testi puanları bellek ve öğrenme üzerinde geri çağırma fonksiyonunun (*recall*) etkisini dışlayarak kayıt belleğini, geç hatırlama ve öğrenmeyi doğrudan değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu puanlar açısından yapılan değerlendirmede; hasta grubunun kontrol grubuna göre (H/K) doğru ayırt etme puanlarının daha düşük olduğu görülmektedir.

Hasta grubunun Yanlış Pozitif Sayısı ve Doğru Reddetme puanları ise kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Doğru Hatırlama Sayı puanlarında da iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Bellek ile ilgili yaptığımız testlerin sonuçları bir arada incelendiğinde hasta grubunun anlık - çalışma belleği, yakın bellek, öğrenme işlevlerinin geri çağırma (*recall*) etkisinden bağımsız biçimde bozuk olduğu bulunmuştur. Rey testi ve İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama testlerinin sözel doğadaki testler, digit span testinin ise sayılarla ilgili bellek ve dikkat işlevlerini ölçen bir test olması ve her iki testte de OKB hastalarının düşük performans göstermiş olması OKB'nin her iki alanda da bilişsel yetileri olumsuz etkilediğini düşündürmektedir.

Yapılan çok sayıda çalışmada,^(238,239,240) OKB hastaları ile sağlıklı kontrollerin çeşitli bellek performansları arasında fark olmadığı bulunmuştur. Buna karşın bazı araştırmalarda ise, OKB hastalarının bellek performanslarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu^(241,242) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bellek ile ilgili yaptığımız testlerin sonuçları bir arada incelendiğinde hasta grubunun anlık - çalışma belleği, yakın bellek, öğrenme işlevlerinin geri çağırma (*recall*) etkisinden bağımsız biçimde bozuk

olduğu bulunmuştur. OKB hastalarındaki bu bellek bozukluğu diğer etkileyici faktörlerin dışlanmış olması göz önünde bulundurulduğunda OKB'un bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisiyle açıklanabilir.

Yürütücü işlevler kişinin planlama, amaçlı etkinlikleri yürütebilme ve bu amaçlı davranışlarda etkin performans gösterebilme, problem çözebilme ve bilişsel esneklik gösterebilme yetilerini kapsar. Özellikle prefrontal bölge olmak üzere frontal lobun etkilenmesi ile yürütücü işlevler bozulur. Yürütücü işlevler aynı zamanda çalışma belleği ve dikkat gibi diğer bilişsel işlevlerin koordinasyonunu da sağlar.

OKB' ta bellek ve dikkat probleminin olmadığı, bunun yerine OKB hastalarının yanlı bir bellek ve dikkat işleyişine sahip oldukları yönündeki çalışmalar, bu yanlılığın kaynağının bir üst bilişsel sistem sorunu olabileceğini de düşündürmektedir. Nitekim, bir çok çalışmada^(243,244) OKB hastalarının yürütücü işlevlerinde sorun olduğu vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda bu işlevleri değerlendirmek amacıyla kullandığımız Wisconsin Kart Eşleme Testi (*Wisconsin Card Sorting Test, WCST*), Stroop Renk ve Kelime Testi ile İz sürme B testi bu amaçla literatürde de en sık kullanılan testler arasındadır.

WCST; yürütücü işlevleri değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında WCST puan türlerinden sadece deneme sayısı açısından kontroller lehine yüksek performans saptanmıştır. Diğer puan türlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu da OKB hastalarının doğruya ulaşma açısından daha fazla kart açma gerekliliği anlamı taşımaktadır ki mümkün olan en az hareket sayısı ile daha az problemi tamamlayabildikleri anlaşılmaktadır. Ayrıca YBOCS puanları ile WCST puanları arasında negatif korelasyon olması hastalık şiddeti ile yürütücü işlev fonksiyonlarında düşüş olması anlamı taşımaktadır. WCST performansı, temelde davranışın doğruluğu konusunda verilen geri bildirimden yararlanarak sınıflama ilkesini çıkarma, uyarıcının bir yönüne seçici olarak dikkat edebilme, geçerli olduğu sürece bu ilkeyi kullanma, yanlış davranışa yol açtığına ise ilkeden vazgeçebilme yani davranış kurulumunu değiştirebilmeyi içerir. WCST' te bozuk

performans, davranım ilkesi değiştiği halde bireyin daha önceki ilkeler doğrultusundaki davranımında ısrar etmesi yani perseverasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu da OKB ritüelleri ile uyumlu gözükmetedir.

Dikkat konusunu tartışırken değindiğimiz gibi Stroop Renk ve Kelime bölüm 1, bölüm 2, bölüm 5 süre puanlarının hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu görülürken, bölüm 3 ve bölüm 4 süre puanları her iki grupta benzer özellik göstermekteydi. Tüm bölümlerde hata ve düzeltme sayısı puanlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Perseverasyon, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi frontal yürütücü işlevlerle ilgili olan 5. bölüm süre puanlarının da hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği görülmektedir. YBOCS ilişkisi açısından bakıldığında 1. bölüm ve 2. bölüm süre puanlarının hastalık şiddeti ile artış gösterdiği anlaşılmaktadır.

Kurulumu değiştirme, planlama ve perseverasyon OKB' ta oldukça sık araştırılan yürütücü işlevlerdendir. Bu konuda yapılan çalışmalarda^(245,246) OKB hastaları sözü edilen yürütücü işlevleri ölçmede kullanılan test puanlarının çoğunda normallere göre daha düşük performans göstermişlerdir. Bizim çalışmamız da bunu destekler niteliktedir.

İz Sürme B testi sonuçları değerlendirildiğinde; hasta grubunun kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük performans sergilediği görülmektedir.

OKB grubunun performansı; görsel uzamsal çalışma belleğini ve bir yürütücü fonksiyon olarak set değiştirme yeteneğini değerlendiren, İz Sürme Testi B' de kötüydü. Sonuçlar, OKB hastalarının set değiştirme yeteneklerinin kötü olduğunu olasılıkla düşündürmektedir.

OKB hastalarının çalışmamızda yürütücü işlevleri değerlendiren testlerin tümünde istatistikî anlamlılık düzeyinde kontrollere göre daha kötü performans sergiledikleri görülmektedir.

Yürütücü işlevler, üst-düzey bilişsel işlevleri ifade etmede de kullanılmaktadır. Daha ayrıntılı olarak yönetici işlevler, bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi, problem çözme, planlama, yaratıcılık, ilişkisiz uyaranların elenmesi, zihinsel esneklik, çalışma belleği ve perseverasyon gibi kavramları içermektedir.^(247,248) Sözü edilen bu üst düzey fonksiyonlar daha alt düzeydeki temel bilişsel fonksiyonların koordinasyonu ve entegrasyonunu da sağlamaktadır. Genel olarak yürütücü işlevler frontal bölge ile ilişkilendirilmektedir. Kurulumu değiştirme, planlama ve perseverasyon gibi yürütücü işlevlerle ilgili yapılan çalışmalarda⁽²⁴⁵⁾ OKB hastaları sözü edilen yürütücü işlevleri ölçmede kullanılan test puanlarının çoğunda normallere göre daha düşük performans göstermişlerdir. Buna karşın aynı yürütücü işlevleri inceleyen farklı çalışmalarda ise, hasta ve kontrol gruplarının performanslarının her zaman aynı olmadığı görülmektedir. Sonuçlardaki bu farklılıklara dikkat çeken Kuelz ve arkadaşları (2004), gruplar arasında eğitim düzeyi, eş tanı ve ilaç kullanma durumu açısından yapılan yetersiz eşleştirmelerin bu duruma neden olabileceğini belirtmiştir. Ancak bizim çalışmamızda grupların yaş, eğitim, cinsiyet gibi faktörler açısından eşleştirilmiş olması ve herhangi bir eş tanısı ve ilaç kullanımı olmayan bireylerden oluşması bu çelişkili durumları ortadan kaldırmakta ve sonuçları sadece OKB yönüyle değerlendirmemize olanak sağlamaktadır.

Çalışmamızda sözel akıcılığın değerlendirilmesi amacıyla Kontrollü Kelime Çağrışım Testi uygulanmıştır. Bu testin sonuçları incelendiğinde; hasta grubunun kontrol grubuna göre istatistikî anlamlılık düzeyinde düşük performans sergiledikleri görülmüştür.

Olley ve ark, tarafından yazılan bir inceleme yazısında, az sayıda çalışma, azalma rapor etse de^(249, 250) çalışmaların çoğunda OKB'de bozulmamış sözcük akıcılığı olduğu gösterildi.^(251,252) Öte yandan, semantik sözel akıcılıkta azalma daha tutarlı olarak

bildirilmiştir,^(253,254) bunun azalmış semantik sistem erişimini yansıttığı kabul edilmiştir.⁽²⁴⁹⁾

Henry WCST'ye kıyasla akıcılık ölçümlerine dikkat çekmiştir ki⁽²⁵⁵⁾ bunun meta-analitik inceleme sonuçlarına dayanarak, OKB'de frontal disfonksiyon için daha duyarlı olması beklenebilir. Bu meta-analitik inceleme sonuçları hem fonemik hem de semantik akıcılık performanslarının WCST'den daha bozuk olduğunu gösterdi.

Bir antioksidan enzim olan glutasyon peroksidaz hasta grubunda düşük bulunurken kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. Lipid peroksidasyonunun başlıca ürünü olan ve yüksek aktivitesi ile hücre içi ve dışında geri dönüşümü olmayan hasarlara yol açan malondialdehidin kan düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Yine yüksek düzeylerinde nörotoksik olduğu bilinen homosistein hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bir serbest radikal olan NO hasta grubunda yüksek olarak bulunmuştur. Hücre bütünlüğü, hayatiyeti ve fonksiyonları ile ilişkili bir membran komponenti olan SA hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak ölçülmüştür.

Oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilmektedir. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler.⁽⁹⁾ Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin "istenmeyen" artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Psikiyatrik bozukluklarda bozulmuş bir oksidatif denge söz konusudur. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik yanıtla birlikte bu dengesizlik düzelebilirken, orta veya ağır psikiyatrik bozukluklarda oksidatif dengesizlik sebat edebilmektedir.

Bizim çalışmamızda da elde edilen sonuçlar OKB'ta bozulmuş bir oksidatif dengeye işaret etmektedir. Oksidatif özellikli malondialdehid, nitrik oksit ve homosisteinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek düzeyde bulunuyor olması OKB etiopatogenezinde artmış oksidatif stresin rol oynadığına işaret ediyor olabilir.

Aynı zamanda antioksidan bir enzim olan glutatyon peroksidazın OKB hastalarında düşük olarak bulunması koruyucu bir faktör olarak rol alan antioksidan sistemde bir eksikliğin yine OKB etiolojisinde rol oynadığı anlamı taşıyor gibi gözükmektedir.

Hücre bütünlüğü, hayatiyeti ve fonksiyonları ile ilişkili bir membran komponenti olan SA hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak ölçülmesi kanda yükselen sialik asidin membranda azaldığı anlamı taşıyor olabilir ki asıl pozisyonunu kaybederek membran deformitesine neden olup hücre içi yapılar ve özellikle DNA'da hasar olması hastalık patogenezinde rol almış olabilir.

Kognitif testler üzerine oksidatif parametrelerin etkisi incelendiğinde; Homosistein değerleri ile kayıt belleği ve öğrenme ile ilgili olan Rey 1 ve erken ve geç hatırlama puanları ile ilgili olan Rey 7 puanları arasında ve bellek ve öğrenme üzerinde geri çağırma fonksiyonunun (recall) etkisini dışlayarak kayıt belleğini, geç hatırlama ve öğrenmeyi doğrudan değerlendirmeyi amaçlayan tanıma alt testi puanlarından doğru ayırt etme puanları ile ve bölünmüş dikkati değerlendiren işitsel üçlü sessiz harf sıralama puanları arasında pozitif korelasyon görülmektedir.

Yüksek homosistein konsantrasyonu kognitif yeti yitimi için bir risk faktörü gibi gözükmektedir,⁽¹³⁹⁾ ancak yapılan çalışmalar bunu tam olarak gösterememiştir.⁽¹⁴⁰⁾ Bizim çalışmamızda da homosisteinin kognitif yeti yitimine neden olmadığı yönündedir. Ayrıca hastalardaki homosistein yüksekliğinin kontrollere göre göreceli bir yükseklik gösteriyor olması normal sınırların çok üstünde olmayan değerler olması da bunu açıklayabilir.

Sialik asit değerleri ile kayıt belleği ve öğrenme ile ilgili olan Rey 4 ve Rey 5 puanları arasında negatif korelasyon bulunurken bellek ve öğrenme üzerinde geri çağırma fonksiyonunun (recall) etkisini dışlayarak kayıt belleğini, geç hatırlama ve öğrenmeyi doğrudan değerlendirmeyi amaçlayan tanıma alt testi puanlarından yanlış pozitif sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmektedir. Bu sonuç da kanda yükselen SA değerinin membranda düşüklük anlamı taşıyacağı ve membran bütünlüğünü bozucu bir etki oluşturan bu azalmanın kognitif fonksiyonları bozacağı

anlamı taşıyor olabilir. Malondialdehid değerlerinin herhangi bir test değeri ile korelasyonu yoktu. Ancak hastalarda kontrollere göre yüksek olması test sonuçları üzerinde rolü olabileceği anlamı taşıyabilir. NO değerlerinin bir sürekli dikkat testi olan TOVA testi atlama yüzdesi 4. çeyreği, 2.yarısı ve total yüzdesi arasında negatif korelasyon, özellikle yürütücü işlevleri değerlendirmek üzere kullandığımız WCST testinin sonuçlarını olumlu yönde etkiliyor gözükmeye NO'in kognitif fonksiyonlar üzerine pozitif etkisi olduğu düşünülen Ca^{+2} ve Mg^{+2} iyonlarının geçirgenliğini artırıyor olabileceği ile açıklanabilir.

Gpx değerleri ile kayıt belleği ve öğrenme ile ilgili Rey 1.,2.,3.,5. bölümleri ve Rey 1-5 toplam puanları arasında negatif korelasyon, tanıma alt testi puanlarından yanlış pozitif sayısı ile pozitif korelasyon, sözel dikkati değerlendirmek amacıyla kullandığımız Digit Span Testinin Digit Geri puanı ile negatif korelasyon, yürütücü işlev fonksiyonları ile ilgili Stroop testi 4. ve 5. bölüm süre puanları ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Bir antioksidan enzim olan Gpx değeri ile testlerin olumsuz etkileniyor gibi gözükmeye Gpx'in oksidan parametrelerin yükselmesine paralel olarak antioksidan bir sistem olarak devreye girmesi ve değerlerinin yükselmesi ile ilişkilendirilebilir.

Oksidatif dengesizlikle ilgili veriler halen psikiyatrik tabloların tamamını açıklamaktan uzak iken alternatif tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının biyolojik işaretçilerle daha özgül olarak izlenmesi, özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutmaktadır. Bizim sonuçlarımız da OKB'ta bu alanlarda değerlendirilebilecek önemli parametreler olarak ele alınabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı nörobilişsel işlevlerden görsel uzamsal bellek ve dikkat ile sosyal bilişsel işlevler gibi bazı nörobilişsel yetilerin değerlendirilme dışı bırakılmış olmasıdır. Bunun birkaç nedeni vardı; Çalışılan deneklere uyguladığımız nörobilişsel batarya ortalama 2 saat sürüyordu. Bataryaya eklenecek diğer testlerin, yeterince uzun olan uygulama süresini daha da uzatarak performans azalmasına yol açması, bunun da yanıltıcı ölçüm sonuçları vermesi olasıydı. Bunun yanı sıra, hasta

grubu deneklerin önemli bir kısmının çevre kentlerden davet edilmiş olması testlerin aynı gün içinde uygulanmasını zorunlu kıldı.

Literatürde OKB’de bilişsel fonksiyonları değerlendiren çok az çalışma vardır. Oksidatif stress ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Bilişsel fonksiyonları değerlendiren çalışmaların çoğu da bilişsel işlevlerin bazı parametrelerini ölçen az sayıda testle ve bizim çalışmamıza göre az sayıda denek sayısı ile yapılan çalışmalardır. Bu nedenle, çalışmamızın kullandığı testlerin türü ve sayısı bakımından kapsamlı bir çalışma olduğu söylenebilir. Ayrıca dışlama kriterleri gözönünde bulundurulduğunda (komorbid psikiyatrik ya da fiziksel hastalığın bulunmaması, OKB tedavisi almıyor olması, psikotrop veya psikotrop dışı sistemik başka bir ilacın kullanılmıyor olması, sigara, alkol, madde kullanmıyor olması vs.) gerek bilişsel fonksiyonları gerekse biyokimyasal değerleri etkileyecek faktörlerin bulunmaması çalışmamızı anlamlı kılmaktadır denilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları bir bütün olarak incelendiğinde;

- OKB hastalarında sözel dikkatte, dikkat hızında, seçici dikkatte, bölünmüş dikkatte, sürekli ve yoğunlaştırılmış dikkatte kontrollere göre anlamlı düzeyde bozulma olduğu,
- YBOCS skorları ile sözel dikkatte, dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülmesinde ve sürekli dikkatte anlamlı düşüklük elde edilmesi dikkatin hem OKB ile hem de OKB şiddeti ile etkilendiğini,
- Bellek ve öğrenme fonksiyonlarına bakıldığında; OKB hastalarında anlık bellek, çalışma belleği, yakın bellek, öğrenme işlevlerinin geri çağırma (recall) etkisinden bağımsız biçimde bozuk olduğu ancak hastalık şiddeti ile değişkenlik göstermediği,
- OKB hastalarının yürütücü işlevlerinde bozulma olduğu ve YBOCS skorlarına yani hastalık şiddetine göre etkilendiği,
- Sözel akıcılıkta da kontrollere göre daha düşük performans gösterdiği ancak hastalık şiddeti ile arasında ilişki olmadığı,
- Bir antioksidan enzim olan glutatyon peroksidazın OKB hastalarında kontrollere göre düşük olduğu,
- Lipid peroksidasyonunun başlıca ürünü olan ve yüksek aktivitesi ile hücre içi ve dışında geri dönüşümü olmayan hasarlara yol açan malondialdehidin OKB hastalarında yüksek olduğu,
- Yine yüksek düzeylerinde nörotoksik olduğu bilinen homosisteinin OKB hastalarında yüksek olduğu,
- Bir serbest radikal olan NO'in OKB hastalarında yüksek olduğu,
- Hücre bütünlüğü, hayatiyeti ve fonksiyonları ile ilişkili bir membran komponenti olan SA'in OKB hastalarında serumda yüksek olduğu, sonuçları elde edilmiştir.

Sonuç olarak; kognitif fonksiyonların OKB ile etkilendiği ve hastalık şiddeti ile de kognisyonun değiştiği sonucuna varılmıştır. OKB hastalarında oksidatif

parametrelerin kontrollere göre anlamlı çıkması göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamız oksidatif metabolizmanın OKB için bir risk faktörü olabileceği konusunda fikir vermektedir. Ancak oksidatif metabolizmanın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendirmek için daha fazla farklı çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. DSM-IV: Diagnostoc and statistical manual of mental disorders IV. American Psychiatric Association, Washington DC. ,1994.
2. Chakraborty S, Singh OP, Dasgupta A. , Mandal N., Das HN. Correlation between lipid peroxidation-induced TBARS level and disease severity in obsessive–compulsive disorder, Department of Biochemistry, Burdwan Medical College & Hospital, West Bengal-713104, India
3. Atmaca M, Yildirim BH, Ozdemir BH, Aydin A, Tezcan E, Ozler S, et al. Volumetric MRIassessment of brain regions in patients with refractory obsessive–compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1051–7.
4. Okasha, A., Rafaat, M., Mahallawy, N., El Nahas, G., Seif El Dawla, A.,Sayed, M., El K holi, S., 2000. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatria Scandinavia* 101, 281–285.
5. Schmidtke K, Winkelmann G, Hohagen F, 1998. Cognitive frontal lobedysfunction in obsessive–compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 43, 666–673.
6. Özdemir A.:Obsesif Kompulsüf Bozukluk tanısı Konmuş Hastaların Nöropsikiyatrik Değerlendirilmesi ve Klinik Belirtilere Göre Sınıflandırılmış OKB Alt Grupları Arasında Bilişsel İşlevlerin Karşılaştırılması.Uzmanlık Tezi.İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,Psikiyari Anabilim Dalı, İstanbul 2007, s.1
7. Ersan S, Bakir S, Ersan EE, Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive–compulsive disorder Department of Chemistry Engineering, Engineering Faculty, Cumhuriyet University, Sivas, Department of Biochemistry, Medical Faculty, Cumhuriyet University, Sivas, State Hospital, Sivas, TurkeyDepartment of Psychiatry, Medical Faculty, Cumhuriyet University, Sivas, Turkey, 2006
8. Selek S, Herken H, Bulut M, Ceylan MF, Celik H, Savas HA, et al. Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: a total evaluation of oxidant–antioxidant status. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:487–91.
9. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive–compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 2002;46:27–32.

10. Bülbul F, Şizoaffektif Bozukluklu Hastalarda Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep 2008, s.13-14
11. Kalenderoğlu A, Psikotik Özellikli Mani ve Psikotik Özellikli Olmayan Maninin Oksidatif Stres Açısından Karşılaştırılması.Uzmanlık Tezi,Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep 2008, s.21
12. Ozdemir E, Cetinkaya S, Ersan S, Kucukosman S, Ersan EE, Serum selenium and plasma malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activities in patients with obsessive-compulsive disorder. Department of Physiology, Medical Faculty, Cumhuriyet University, and State Hospital, Sivas, Turkey. eozdemir@cumhuriyet.edu.tr
13. Rudin, E, 1953. Ein beitrage zur frage der zwangskranheit insbesondere ihre hereditaren beziehungen. Archiv. für. Psychiatrie und Nervenkrankheiten 191, 14–54.
14. Rasmussen, S.A., Tsuang, M.T., 1984. The epidemiology of obsessive disorder. J. Clin. Psychiatry 45, 450–457.
15. Robins, L.N., Helzer, J.E., Weissman, M.M., Orvaschel, H., Gruenberg, E., Burke Jr., J.D., Regier, D.A.,1984. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. Arch. Gen. Psychiatry 41, 949–958.
16. Rasmussen, S.A., Eisen, J.L.,1992. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. J. Clin. Psychiatry 53 (Suppl.), 4–10.
17. Koran, L.M., Thienemann, M.L., Davenport, R., 1996. Quality of life for patients with obsessive–compulsive disorder. Am. J. Psychiatry 153, 783–788.
18. Rasmussen, S.A., Tsuang, M.T.,1986. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive–compulsive disorder. Am. J. Psychiatry 143, 317–322
19. Skoog G, Skoog I., 1999. A 40-year follow-up of patients with obsessive–compulsive disorder [see commetns]. Arch. Gen. Psychiatry 56, 121–127.
20. Cummings JL, Cunningham K. Obsessive-compulsive disorder in Huntington disease. Biol Psychiatry 1992;331:263-270.
21. Stein DJ, Hollander E, Chan S, DeCaria CM, Hilal S, Liebowitz MR, Klein DF. Computed tomography and neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder.Psychiatry Res: Neuroimaging 1993; 50:143 150
22. Rapoport, J.L,1990. Obsessive compulsive disorder and basal ganglia dysfunction. Psychol. Med. 20, 465–469.

- 23.** Conde Lopéz, V., de la Gandara Martin, J.J., Blanco Lazano, M.L., Cerezo Rodriguez, P., Martinez Roig, M., de Dios Francos, A., 1990. Minor neurological signs in obsessive-compulsive disorders. *Actas Luso-Espanolas De Neurologia, Psiquiatria Y Ciencias Afines* 18, 143–164.
- 24.** Bolton D, Raven P, Madronal-Luque R, Marks IM, Neurological and neuropsychological signs in obsessive-compulsive disorder: interaction with behavioral treatment. *Behavior Research and Therapy* 2000; 38: 695-708.
- 25.** Hollander, E., Cohen, L., Richards, M., Mullen, L., DeCaria, C., Stern, Y., 1993. A pilot study of the Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder and Parkinson's disease: basal ganglia disorders. *Journal of Neuropsychology and Clinical Neurosciences* 5, 104–107.
- 26.** Baxter LR. Brain imaging as a tool in establishing a theory of brain pathology in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990 ; 51(Suppl):22-25. 19.
- 27.** Baer L, Rauch SL, Ballantine HT ve ark. Cingulotomy for intractable obsessivecompulsive disorder: prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 384-392.
- 28.** Rauch SL. Neuroimaging research and the neurobiology of obsessive compulsive disorder: Where do we go from here? *Biological Psychiatry* 2000; 47: 168-170.
- 29.** Grachev ID, Breiter HC, Rauch SL, Baer L, Shera DM, Kennedy DN, Makris N, Caviness VS, Jenike MA. Structural abnormalities of frontal neocortex in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 1998; 55: 181-182.
- 30.** Szeszko PR, Robinson D, Alvir JM ve ark. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessivecompulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999; 56: 913- 919.
- 31.** Kim JJ, Lee MC, Kim JS, Kim IY, Kim SI, Han MH, Chang KH, Kwon JS. Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: Statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *British Journal of Psychiatry* 2001; 179: 330-334.
- 32.** Luxenberg JS, Swedo SE, Flament MF, Friedland RP, Rapoport J, Rapoport SI Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 1988;145(9):1089-1093.

33. Scarone S, Colombo C, Livian S ve ark. Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res.* 1992; 45: 115-121.
34. Kellner CH, Jolley RR, Holtage RC. Brain MRI in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 1991; 36:45-49.
35. Aylward EH, Harris GI, Hoehn-Saric R, Barta PE, Machlin SR, Pearlson GD. Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Archives of General Psychiatry* 1996; 53: 577-584.
36. Ebert D, Speck O, Konig A. H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 1997; 74:173-176.
37. Machlin SR, Harris GJ, Pearlson GD, Hoehn-Saric R, Jeffery P, Camargo EE. Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study. *American Journal of Psychiatry* 1991; 148: 1240-1242.
38. Busatto GF, Zamignani DR, Buchpiguel CA ve ark. A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Research* 2000;99:15-27.
39. Baxter Jr LR, Phelps ME, Mazziotta JC ve ark. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Archives of General Psychiatry* 1987; 44:211-218.
40. Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL ve ark. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992; 49: 690-694.
41. Baxter LR, Schwartz JM, Bergmann KS ve ark. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 1992; 49: 681-689.
42. Perani D, Colombo C, Bressi S ve ark. [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Br. J. Psychiatry* 1995; 166: 244-250.

43. Pujol J, Torres L, Deus Jve ark. Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during word generation in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 891-897.
44. Shin YW, Kwon JS, Kim JJ ve ark. Altered neural circuit for working memory before and after symptom provocation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2006; 113: 420-429.
45. Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL ve ark. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992; 49: 690-694.
46. Saxena S, Brody AL, Ho ML ve ark. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 250-261.
47. Machlin SR, Harris GJ, Pearlson GD, Hoehn-Saric R, Jeffery P, Camargo EE. Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study. *American Journal of Psychiatry* 1991; 148: 1240-1242.
48. Rubin RT, Villanueva-Meyer J ve ark. Regional ¹³³Xe cerebral blood flow and cerebral ^{99m}HMPPO uptake in unmedicated obsessive-compulsive disorder patients and matched normal control subjects: Determination by high resolution single-photon emission computed tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:695-702.
49. Edmonstone Y, Austin MP, Prentice N ve ark. Uptake of ^{99m}Tc-exametazimo shown by single photon emission computed tomography in obsessive-compulsive disorder compared with major depression and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 1994 ; 90:298-303.
50. Topçuoğlu V, Cömert B, Karabekiroğlu A, Dede F, Erdil TY, Turoğlu HT. Right basal ganglion hypoperfusion in obsessive compulsive disorder patients demonstrated by Tc-^{99m}-HMPAO brain perfusion spect: a controlled study. *Int J Neurosci.* 2005;115(12):1643-55. 221.
51. Lucey JV, Burness CE, Costa DC et al. Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Br. J. Med. Psychol* 1997; 70: 403-411.

- 52.** Alptekin K, Degirmenci B, Kıvırcık B. Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive compulsive patients without depression. *Psychiatry Res* 2001; 107:51-56.
- 53.** McGuire PK, Bench CJ, Frith CD ve ark. Functional anatomy of obsessivecompulsive phenomena. *Br. J. Psychiatry* 1994; 164: 459-468.
- 54.** Malizia AL, Nutt DJ. Obsessive-compulsive disorder an the brain: What do brain imaging techniques tell us? In: den Boer JA,Westenberg HGM,editors. Focus on Obsessive Compulsive Spectrum Disorders. Syn-Thesis Publishers, Amsterdam, The Netherlands, 1997; 107-123.
- 55.** Alexander GE, DeLong MR, Strick PL .Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986 ;9: 357-381.
- 56.** Rauch SL, Whalen PJ, Dougherty D, Jenike MA. Neurobiologic models of obsessive-compulsive disorder. In M. A. Jenike, L. Baer & W. E. Minichiello (Eds.), *Obsessive-compulsive disorders: practical management* (3rd ed.). St Louis, MO: Mosby. 1998 b; 222-253.
- 57.** Saxena S, Brody AI, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontalsubcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173 (Suppl 35): 26S-37S.
- 58.** Schultz RT , Evans DW, Wolf M.Neuropsychological models of childhood obsessive compulsive disorder.*Child and Psychiatric Clinics of North America* 1999;8:513-531.
- 59.** Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex* 2000; 10: 295-307
- 60.** Schoenbaum G, Setlow B. Integrating orbitofrontal cortex into prefrontal theory: Common processing themes across species and subdivisions. *Learning and Memory* 2001; 8, 134-147
- 61.** Bradshaw JL, Sheppard DM . The neurodevelopmental frontostriatal disorders: Evolutionary adaptiveness and anomalous lateralization. *Brain and Language* 2000; 73: 297-320.

- 62.** Depue RA, Collins PF. Neurobiology of the structure of personality: Dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behavioral and Brain Sciences* 1999; 22: 491-569.
- 63.** Carter CS, MacDonald III AM, Botvinick MM, Ross LL, Stenger VA, Noll D, Cohen JD. Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000;97:1944-1948.
- 64.** Choi J, Kang D, Kim JJ, Ha TH, Lee JE, Youn T, Kim IY, Kim SI, Kwon JS. Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2004 ;38: 193-199.
- 65.** Baxter LR, Schwartz JM, Guze BH. Brain imaging: toward a neuroanatomy of OCD. *The Psychobiology of Obsessive-Compulsive Disorder*, Y Zohar, TR Insel, S Rasmussen (Ed). New York: Springer-Verlag, 1991; 101-125.
- 66.** Stuss DT , Benson DF, Weir WS ve ark. The involvement of orbitofrontal cerebrum in cognitive tasks. *Neuropsychologia* 1983; 21: 235-248
- 67.** Veale DM, Sahakian BJ, Owen AM, Marks IM. Specific cognitive deficits in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol 105 Med.* 1996 ;26:1261-1269.
- 68.** Insel TR, Winslow JT . Neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 1992; 15: 813-824.
- 69.** Mesulam MM (2000) Davranışsal ve Konnitif Nörolojinin İlkeleri 2. baskı (Çev.Ed.Gürvit İH). Yelkovan Yayınlar, İstanbul, 2004.s.260-293
- 70.** Fossati P., Ergis A., Allilaire J. (2001.). Problem-solving abilities in unipolar depressed patients: comparison of performance on the modified version of the Wisconsin and the California sorting tests. *Psychiatry Res.* 104, 145–156 doi: 10.1016/S0165-1781(01)00307-9
- 71.** Pennington B. F., Ozonoff S. (1996.). Executive functions and developmental psychopathology. *J. Child. Psychol. Psychiatry* 37, 51–87 doi: 10.1111/j.1469-7610.1996.tb01380.
- 72.** (Elliott R. (2003.) Executive functions and their disorders. *Br. Med. Bull.* 65, 49–59 doi: 10.1093/bmb/65.1.49.)
- 73.** Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikiyatrik testler için araştırma

geliştirme çalışmaları. Ankara:Dizayn;2004

74. Karakaş S. Beyin ve nöropsikoloji. Temel ve Klinik Bilimler. Ankara:Çizgi;2003.)
75. Karakaş S. Karakaş HM. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. Klinik Psikiyatri.2000;3:215-227.
76. Marvel CL, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. Psychiatr Clin N Am 2004; 27: 19-36
77. Karakaş S. BILNOT Bataryas› El Kitab›: Nöropsikolojik Testler ‹çin Arafltırma ve Geliştirme Çalışmlar›. Ankara, Dizayn Ofset, 2004
78. Lezak MD. Neuropsychological assessment, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1995
79. Axelrod BN, Goldman RS, Heaton RK, Curtiss G, Thompson LL, Chelune GJ, Kay GG. Discriminability of the Wisconsin Card Sorting Test using the standardization sample. J Clin Exper Neuropsychol 1996; 18: 338-342
80. Everett J, Lavoie K, Gagnon JF, Gosselin N. Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). J Psychiatry Neurosci 2001; 26: 123-130
81. Sullivan EV, Mathalon DH, Zipursky RB, Tucker-Kerstean Z, Knight RT, Pfefferbaum A. Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as measures of frontal-bölgee function in schizophrenia and in chronic alcoholism. Psychiatry Res 1993; 46: 175-199
82. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests:Administration, norms and commentary. New York, Oxford University Press, 1991
83. MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop Effect: An integrative review. Psychol Bull 1991; 109: 162-203
84. Mesulam MM. Neural substrates of behavior : The effects of brain lesions upon mental state. The new Harvard Guide to Psychiatry.AM Nicholi (Ed), Harvard University Press, 1988; s. 91-128
85. Kingma A, La Heij W, Fasotti L, Eling P. Stroop interference and disorders of selective attention. Neuropsychologia 1996; 34: 273-281
86. Butler RW, Jenkins MA, Sprock J, Braff DL. Wisconsin Card Sorting Test deficits in chronic paranoid schizophrenia. Evidence for a relatively discrete subgroup? Schizophr Res 1992; 7: 169-176

- 87.** Kurt M, Karakaş S. Sağ serebral hemisferin bilişsel işlevlerine duyarlı üç nöropsikolojik testin özellikleri ve aralarındaki ilişkiler. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi*.2000;8(4):251-265.
- 88.** Rizotti G, Berti A. Neglect as a neural representation deficit. *Rev Neurol*.1990;146:626-636.
- 89.** Eyesenck MW, Keane MT. *Cognitive Psychology. A Student's Handbook*, 4th Edition.London:Psychology Press;2000.
- 90.** Akhiskal HS. Duygudurum Bozuklukları Tarihsel Gelişimi ve Tanıtımı. İç: Sadock BJ, Sadock VA. Editörler. *Comprehensive Textbook of Psychiatry* cilt 2 8th ed. Ankara:Güneş Kitabevi;2007.s.1559-1574
- 91.** Kwon JS, Kim JJ, Lee DW, Lee JS, Lee DS, Kim MS, Loo IK, Cho MJ, LeeMC. Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessivecompulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2003; 122: 37-47.
- 92.** Pujol J, Torres L, Deus Jve ark. Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during word generation in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 891-897.
- 93.** Basso MR, Bornstein RA, Carona F, Morton R. Depression accounts for executive function deficits in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 2001; 14: 241-245
- 94.** Berthier ML, Kulisevsky J, Gironell A, Heras JA. Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: clinical phenomenology, cognitive function, and anatomic correlates. *Neurology* 1996; 47: 353-361.
- 95.** Galderisi S, Mucci A, Catapano F, D'Amato AC, Maj M. Neuropsychological slowness in obsessive-compulsive patients. Is it confined to tests involving the frontosubcortical systems? *Br. J. Psychiatry* 1995; 167: 394-398.
- 96.** Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry*. 25 ed. New York: McGraw-Hill; 2000.
- 97.** Zhao H, Liang D, Grossman HB, Wu X. Glutathione peroxidase 1 gene polymorphism and risk of recurrence in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 2005;66(4):769-74.

- 98.** Irmak MK, Fadillioglu E, Gulec M, Erdogan H, Yagmurca M, Akyol O. Effects of electromagnetic radiation from a cellular telephone on the oxidant and antioxidant levels in rabbits. *Cell Biochem Funct* 2002;20(4):279-83.
- 99.** Chung HY, Kim HJ, Shim KH, Kim KW. Dietary modulation of prostanoid synthesis in the aging process: role of cyclooxygenase-2. *Mech Ageing Dev* 1999;111(2-3):97-106.
- 100.** Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol* 2003;552(Pt 2):335-44.
- 101.** Mahadik SP, Scheffer RE. Oxidative injury and potential use of antioxidants in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996;55(1-2):45-54.
- 102.** Sardesai VM. Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract* 1995;10(1):19-25.
- 103.** Landis GN, Tower J. Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mech Ageing Dev* 2005;126(3):365-79.
- 104.** Ravn-Haren G, Olsen A, Tjønneland A, Dragsted LO, Nexø BA, Wallin H, et al. Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Carcinogenesis* 2006;27(4):820-5.
- 105.** Oakley AJ. Glutathione transferases: new functions. *Curr Opin Struct Biol* 2005;15(6):716-23.
- 106.** Lohr BJ, Oxygen Radicals and Neuropsychiatric Illnesses, some speculations. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1097- 104.
- 107.** Nasrallah HA (editor). *Neurochemistry and neuropharmacology of schizophrenia*. Amsterdam: Elsevier Science Publ., 1987.
- 108.** Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31: 697-702.
- 109.** Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatr Int*. 2005; 47: 635-9
- 110.** Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*; 2002; 46: 27- 32.

- 111.** Nekrassova O, Lawrence SL, Compton RG. Analytic determination of homocysteine: a review. *Talanta* 2003;60:1085-95.
- 112.** Cooper AJL. Biochemistry of sulfur-containing Amino Acids. *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 187-222.
- 113.** James DF, John JM. Homocysteine. *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32: 385-389.
- 114.** Karlawish JH, Casarett DJ. The relationship between caregivers' global ratings of Alzheimer's disease patients' quality of life, disease severity, and the caregiving experience. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Aug;49(8):1066
- 115.** Shi Q, Savage JE, Hufeisen SJ, Rauser L, Grajkowska E, Ernsberger P et al. L-homocysteine sulfinic acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective metabotropic glutamate receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:131-42.
- 116.** Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704-709.
- 117.** Andersson A, Hultberg B, Lindgren A. Redox status of plasma homocysteine and other plasma thiols in stroke patients. *Atherosclerosis* 2000;151:535-9.
- 118.** Refsum H, Smith DA, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion. *Clin Chem* 2004; 50: 3-32.
- 119.** Tolmunen T, Hintikka J, Voutilainen S. Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men: a population study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1574-1578.
- 120.** Moustapha A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen AW, Robinson K. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138 – 141.
- 121.** Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress and cerebral vascular disease. *Stroke* 2004; 35:345-7.
- 122.** Sachdev PS. Homocysteine and brain atrophy. *Prog Neuropsychopharmacol and Biol Psychiatry* 2005;29(7):1152-61.
- 123.** Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. *J Neurol Sci* 2004;226: 259.

- 124.** Bisschops RHC, Graaf Y, Mali W, Grond J. Elevated levels of plasma homocysteine are associated with neurotoxicity. *Atherosclerosis* 2004;174:87-92.
- 125.** Rosenquist TH, Schneider AM, Monaghan DT. N-methyl-D-aspartate receptor agonists modulate homocysteine induced developmental abnormalities. *FASEB J* 1999;13:1523-31.
- 126.** Mattson MP, Shega TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003;26(3):137-46.
- 127.** Lipton SA, Kim VK, Choi YB, Kumar S, D'Emilla DM, Rayuda PV et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;94:5923-8.
- 128.** Tamminga CA, Holcomb HH. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol Psychiatry* 2005;10:27-39.
- 129.** Reif A, Schneider MF, Kamolz S, Pfuhlmann B. Homocysteinemia in psychiatric disorders: associations with dementia and depression but not schizophrenia in female patients. *J Neural Transm* 2003;110:1401-11.
- 130.** Sachdev P. Homocysteine and neuropsychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(1):49-55.
- 131.** Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ* 2004;171(8):897-904.
- 132.** Morris, M.S. (2003) Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, 2, 425–428.
- 133.** Garcia, A. & Zanibbi, K. (2004) Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ*, 171, 897–904.
- 134.** Malaguarnera, M., Ferri, R., Bella, R., Alagona, G., Carnemolla, A. & Pennisi, G. (2004) Homocysteine, vitamin B12 and folate in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 42, 1032–1035.
- 135.** Lee, H., Kim, J.M., Kim, H.J., Lee, I. & Chang, N. (2005) Folic acid supplementation can reduce the endothelial damage in rat brain microvasculature due to hyperhomocysteinemia. *J. Nutr.*, 135, 544–548.
- 136.** Kruman, I.I., Kumaravel, T.S., Lohani, A., Pedersen, W.A., Cutler, R.G., Kruman, Y., Haughey, N., Lee, J., Evans, M. & Mattson, M.P. (2002) Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to

amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 22, 1752–1762.

137. Dayal, S., Arning, E., Bottiglieri, T., Böger, R.H., Sigmund, C.D., Faraci, F.M. & Lentz, S.R. (2004) Cerebral vascular dysfunction mediated by superoxide in hyperhomocysteinemic mice. *Stroke*, 35, 1957–1962.

138. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476–83.

139. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Miller J, Green R, Mayeux R. Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. *Neurol* 2004;62:1972–6.

140. Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress and cerebral vascular dysfunction. *Stroke* 2004;35:345–8.

141. Sachdev PS. Homocysteine and brain atrophy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1152- 1161.

142. Dawson TM, Dawson VL. Nitric Oxide: Actions and Pathological Roles. *The Neuroscientist* 1995;1:7-18.

143. Reis EA, Oliveira S, Lamers ML, Netto CA, Wyse ATS. Arginine administration inhibits hippocampal Na⁺, K⁺-ATPase activity and impairs retention of an inhibitory avoidance task in rats. *Brain Res* 2002;951:151-157.

144. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggest role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988;336:385-388.

145. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*, 2nd edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:123-125.

146. Dunn RW, Reed TAW, Copeland PD, Frye CA. The nitric oxide synthase inhibitor 7-nitroindazole displays enhanced anxiolytic efficacy without tolerance in rats following subchronic administration. *Neuropharmacology* 1998;37:899- 904.

147. Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:159-165.

148. Wood PL, Emet MR, Rao TS ve ark. Nitric oxide mediates N-methyl-D-aspartate, quisqualate and kainate dependent increases in cerebellar cyclic GMP in vivo. *J Neurochem* 1990;55:346-348.

- 149.** Lancaster JR. A tutorial on the diffusibility and reactivity of free nitric oxide. *Nitric Oxide* 1997;1:18-30.
- 150.** Kopf SR, Benton RS, Kalfin R, Giovannini MG, Pepeu G. NO synthesis inhibition decreases cortical ACh release and impairs retention of a conditioned response. *Brain Res* 2001;894:141-144.
- 151.** Smolenski A, Burckhardt AM, Eigenthaler M ve ark. Functional analysis of cGMP-dependent protein kinases I and II as mediators of NO/cGMP effects. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1998;358:134-139.
- 152.** Dawson TM, Bredt DS, Fotuhi M, Hwang PM, Snyder SH. Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:7797-7801.
- 153.** Yıldız F, Ulak G, Erdeb BF, Gacar N. Anxolytic-Like Effects of 7-Nitroindazole in the Rat Plus-Maze Test. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;65:199-202.
- 154.** Mesulam MM. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, 2nd edn. New York: Oxford University Press, 2000:231-240.
- 155.** Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*, 2nd edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 196-200.
- 156.** Yurdakos E. *Lecture Notes on Neurophysiology*, 1st edn. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:15-21.
- 157.** Hanbauer I, Wink D, Osawa Y, Edelman GM, Gally JA. Role of nitric oxide in NMDA-evoked release of [3H]-dopamine from striatal slices. *NeuroReport* 1992;3:409-412.
- 158.** Schuman EM, Madison DV. A requirement for the intracellular messenger nitric oxide in long term potentiation. *Science* 1991;254:1503-1506.
- 159.** Prendergast MA, Buccafusco JJ, Terry AV. Nitric oxide synthase inhibition impairs spatial navigation learning and induces conditioned taste aversion. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;57:347-352.
- 160.** Estall LB, Crant SJ, Clcala CA. Inhibition of nitric oxide (NO) production selectively impairs learning and memory in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;46:939-962.

- 161.** Paul V, Reddy L, Ekambaram P. Prevention of picrotoxin convulsions-induced learning and memory impairment by nitric oxide increasing dose of L-arginine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;75:329-334. *A. Essizoglu Dicle Tıp Dergisi*, 2009 74
- 162.** Vincent SR, Kimura H. Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neuroscience* 1992;46:755-784.
- 163.** Kishimoto J, Tsuchiya T, Emson PC, Nakayama N. Immobilization-induced stress activates neuronal nitric oxide synthase (nNOS) mRNA and protein in hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. *Brain Res* 1996;720:159-171.
- 164.** Echeverry MB, Guimrães FS, Del Bel EA. Acute and delayed restraint stress-induced changes in nitric oxide producing neurons in limbic regions. *Neuroscience* 2004;125:981-993.
- 165.** J. Angulo, C. Peiro, C.F. Sanchez-Ferrer, S. Gabancho, P. Cuevas, S. Gupta, I. Saenz de Tejada, Differential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue, *Br. J. Pharmacol.* 134 (2001) 1190–1194.
- 166.** I. Yaron, I. Shirazi, R. Judovich, D. Levartovsky, D. Caspi, M. Yaron, Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostaglandin E2, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures, *Arthritis Rheum.* 42 (1999) 2561–2568.
- 167.** S. Hashioka, A. Klegeris, A. Monji, T. Kato, M. Sawada, P.L. McGeer, S. Kanba, Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide, *Exp. Neurol.* 206 (2007) 33–42.
- 168.** R.C. Almeida, C.S. Felisbino, M.G. Lopez, A.L. Rodrigues, N.H. Gabilan, Evidence for the involvement of L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like effect of memantine in mice, *Behav. Brain Res.* 168 (2006) 318–322.
- 169.** T. Kato, A. Monji, S. Hashioka, S. Kanba, Risperidone significantly inhibits interferon-gamma-induced microglial activation in vitro, *Schizophr. Res.* 92 (2007) 108–115.
- 170.** Canoruç, N., Çiçek, R., Atamer, A., Dursun, M., Turgut, C., Güneli, E., Canoruç, F. 2001. Protective effects of vitamin E selenium and allopurinol against stress-induced ulcer formation in rats. *Turk J med Sci*, 31:199-203.

- 171.** Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, R.A., Rodwell, V.W. 1996. Fizyolojik öneme sahip lipidler. N. Dikmen, T. Özgüven. Harper'ın Biyokimyası, Yirmidördüncü baskı, Barış Kitabevi, İstanbul
- 172.** RIO, D.D., Steward, A.J., Pellegrini, N. 2005. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease*, 15:316-328.
- 173.** Gutteridge JMC: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*, 1995, 41, 1819–1828.,
- 174.** Hwang ES, Kim GH: Biomarkers of oxidative stress status of DNA, lipids, and proteins in vitro and in vivo cancer research. *Toxicology*, 2007, 5, 229, 1–10.,
- 175.** Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N: Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 338, 668–676.
- 176.** Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science* 1992;257:1220-4.
- 177.** Akyol O, Herken H, Uz E, et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:995-1005.
- 178.** Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, et al. Lipid peroxidation and enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Cell Biochem Funct* 2002;20:171-5.
- 179.** Altuntas I, Aksoy H, Coskun I, et al. Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:1277-81.
- 180.** Gorog P, Pearson JD: Sialic acid moieties on surface glycoproteins protect endothelial cells from proteolytic damage. *J Pathol* 146:205-12, 1985.
- 181.** Paulson JC: Glycoproteins:What are the sugar chains for(?), *Trend Biochem Sci* 14:272-6, 1989.
- 182.** Salhanick AI, Amatruda JM: Role of sialic acid in insulin action and the insulin resistance of diabetes mellitus. *Am J Physiol* 255:E173-9, 1988.
- 183.** Rutishauser U (2008) Polysialic acid in the plasticity of the developing and adult vertebrate nervous system. *Nat Rev Neurosci* 9:26–35.

- 184.** Maness PF, Schachner M (2007) Neural recognition molecules of the immunoglobulin superfamily: Signaling transducers of axon guidance and neuronal migration. *Nat Neurosci* 10:19–26.
- 185.** Purves, D., Andrews, T.J., 1997. The perception of transparent three-dimensional objects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 6517–6522.
- 186.** Purves, D., et al., 1994. Categories of cortical structure. *Prog. Brain Res.* 102, 343–355.
- 187.** Edelman, G.M., Cunningham, B.A., 1990. Place-dependent cell adhesion, process retraction, and spatial signaling in neural morphogenesis. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 55, 303–318.
- 188.** Edelman, G.M., 1986. Cell adhesion molecules in the regulation of animal form and tissue pattern. *Annu. Rev. Cell Biol.* 2, 81–116.
- 189.** Rougon, G., 1993. Structure, metabolism and cell biology of polysialic acids. *Eur. J. Cell Biol.* 61, 197–207.
- 190.** Rutishauser, U., Landmesser, L., 1996. Polysialic acid in the vertebrate nervous system: a promoter of plasticity in cell–cell interactions. *Trends Neurosci.* 19, 422–427.
- 191.** Kiss, J.Z., Rougon, G., 1997. Cell biology of polysialic acid. *Curr. Opin. Neurobiol.* 7, 640–646.
- 192.** Muller, D., et al., 1996. PSA–NCAM is required for activity-induced synaptic plasticity. *Neuron* 17, 413–422.
- 193.** Doyle, E., et al., 1992a. Hippocampal NCAM180 transiently increases sialylation during the acquisition and consolidation of a passive avoidance response in the adult rat. *J. Neurosci. Res.* 31, 513–523.
- 194.** Theodosis, D.T., et al., 2004. Neuronal, glial and synaptic remodeling in the adult hypothalamus: functional consequences and role of cell surface and extracellular matrix adhesion molecules. *Neurochem. Int.* 45, 491–501.
- 195.** Muller, D., et al., 1994. A role for polysialylated neural cell adhesion molecule in lesion-induced sprouting in hippocampal organotypic cultures. *Neuroscience* 61, 441–445.
- 196.** Troncoso, E., et al., 2004. Recovery of evoked potentials, metabolic activity and behavior in a mouse model of somatosensory cortex lesion: role of the neural cell adhesion molecule (NCAM). *Cereb. Cortex* 14, 332–341.

- 197.** Brennaman LH, Maness PF (2008) NCAM in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. *Neurochem Res*, Advance online publication. Retrieved March 13, 2008. doi:10.1007/s11064-008-9630-z.[CrossRef]
- 198.** Awasthi YC, Dao DD, Lal AK, Srivastava SK. Purification and properties of glutathione peroxidase from human placenta. *Biochem J* 1979;177(2):471-6.
- 199.** Akyol O. Sizofreni Hastalarında Mn-SOD polimorfizminin araştırılması. Doktora Tezi. Elazığ: Fırat Üniversitesi; 2003.
- 200.** Forsberg L, de Faire U, Morgenstern R. Oxidative stress, human genetic variation, and disease. *Arch Biochem Biophys* 2001;389(1):84-93.
- 201.** Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Hoekstra WG. Prevention of oxidative damage to rat erythrocytes by dietary selenium. *J Nutr* 1972;102(5):689-96.
- 202.** Flohe L, Loschen G, Gunzler WA, Eichele E. Glutathione peroxidase, V. The kinetic mechanism. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1972;353(6):987-99.
- 203.** Sunde RA, Evenson JK. Serine incorporation into the selenocysteine moiety of glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1987;262(2):933-7.
- 204.** Bermano G, Nicol F, Dyer JA, Sunde RA, Beckett GJ, Arthur JR, et al. Selenoprotein gene expression during selenium-repletion of selenium-deficient rats. *Biol Trace Elem Res* 1996;51(3):211-23.
- 205.** Kleinvelde HA, Swaak AJ, Hack CE, Koster JF. Interactions between oxygen free radicals and proteins. Implications for rheumatoid arthritis. An overview. *Scand J Rheumatol* 1989;18(6):341-52.
- 206.** Choi BH. Oxygen, antioxidants and brain dysfunction. *Yonsei Med J* 1993;34(1):1-10.
- 207.** Floyd RA. Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222(3):236-45.
- 208.** Kedziora J, Bartosz G. Down's syndrome: a pathology involving the lack of balance of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med* 1988;4(5):317-30.
- 209.** Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct* 2002;20(2):171-5.

- 210.** Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 2002;46(1):27-32.
- 211.** Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon. Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- 212.** First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1996) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington DC: American Psychiatric Press, Inc
- 213.** Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL. The Yale-Brown Obsessive Scale .1. Development, use, reliability. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 1006-1011.
- 214.** Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 1988; 8: 77-100.
- 215.** Açıkgöz DG. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 1995
- 216.** Anil EA, Kıvırcık BB, Batur S ve ark. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *Clin Neuropsychol* 2003; 17: 159-169.
- 217.** 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.
- 218.** Libon DJ, Glosser G, Malamut BL ve ark. Age, executive functions, and visiospatial functioning in healthy older adults. *Neuropsychology* 1994; 8: 38-43.
- 219.** Karakaş S, Yalın A, Irak M, Erzenin ÖÜ. Digit span changes from puberty to old age for different levels of education. *Developmental Neuropsychology* 2002; 22 (2): 423-453.
- 220.** Bekçi B, Baran Z, Özkan A, Karakaş S. Does the computerized and conventional presentation of neuropsychological tests represent similar cognitive processes? 13th

World Congress of Psychophysiology (IOP). *International Journal of Psychophysiology* 2006; 61: 344.

221. H. Moshage, B. Kok , J.R. Huizange et al. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation. *Clin Chem.* 41(1995) , pp 892-896

222. P.N. Bories and C. Bories. Nitrate Determination in Biological Fluids by an Enzymatic One-Step Assay with Nitrate Reductase. *CLIN. CHEM.* 41/6, 904-907 (1995)

223. Lowry OH, Rosenburg MY, Farr al, et al .(1951). Protein measurement with the folin phenol reagent . *J Biol Chemistry* 193: 265-275

224. Donald E. Paglia and William N. Valentina. Studies on the quantitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. & Clin Med.* 70 , July 1967; pp 158-169

225. Shamberger RJ. Serum sialic aside in normals and in cancer patients .*J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22(10): 647-51

226. Kızıltunç A, Çoğalgil Ş,Uğur M, Avcı B, Akçay F. Sialic acid, Transketolase and Na^+ , K^+ , ATPase in patients with Rheumotoid Arthritis. Department of Biochemistry, Atatürk University, School of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Atatürk University, School of Medicine, Erzurum.

227. Jain SK, Mcvie R, Duett J, et al. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes* 38: 1539-1543. 1989

228. S. Moritz, C. Birkner, M. Kloss, H. Jahn, I. Hand and C. Haasen et al., Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia, *Arch Clin Neuropsychol* 17 (2002), pp. 477–483. Article, Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (77)

229. A. Okasha, M. Rafaat, N. Mahallawy, G. El Nahas, A.S. El Dawla and M. Sayed et al., Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder, *Acta Psychiatr Scand* 101 (2000), pp. 281–285. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (70)

230. Cohen et al., 1996 L.J. Cohen, E. Hollander, C. DeCaria, D.J. Stein, D. Simeon and M.R. Liebowitz et al., Specificity of neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder: A comparison with social phobia and normal control subjects,

Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience 8 (1996), pp. 82–85. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (59)

231. Millierey et al., 2000 M. Millierey, M. Bouvard, J. Aupetit and J. Cottraux, Sustained attention in patients with obsessive-compulsive disorder: A controlled study, *Psychiatry Research* 96 (2000), pp. 199–209. Abstract | Article, View Record in Scopus | Cited By in Scopus (16)

232. Moritz et al., 2003 S. Moritz, M. Kloss, H. Jahn, M. Schick and I. Hand, Impact of comorbid depressive symptoms on nonverbal memory and visuospatial performance in obsessive-compulsive disorder, *Cognitive Neuropsychiatry* 8 (2003), pp. 261–272. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (38)

233. A.K. Kuelz, F. Hohagen and U. Voderholzer, Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review, *Biol Psychol* 65 (2004), pp. 185–236. Article, View Record in Scopus | Cited By in Scopus (117)

234. R. Penadés, R. Catalán, S. Andrés, M. Salamero and C. Gastó, Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder, *Psychiatry Res* 133 (2005), pp. 81–90. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (46)

235. Zielinski et al., 1991 C.M. Zielinski, M.A. Taylor and K.R. Juzwin, Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder, *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology* 4 (1991), pp. 110–116.

236. Constans JI, Foa EB, Franklin ME ve ark. (1995) Memory for actual and imagined events in OC checkers. *Behav Res Ther*, 33: 665-671.

237. Hermans D, Martens K, De Cort K ve ark. (2003) Reality monitoring and metacognitive beliefs related to cognitive confidence in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther*, 41: 383-401.

238. Ceschi G, Van der LM, Dunker D ve ark. (2003) Further exploration memory bias in compulsive washers. *Behav Res Ther*, 41: 737-748.

239. MacDonald PA, Antony MM, Macleod CM ve ark. (1997) Memory and confidence in memory judgements among individuals with obsessive compulsive disorder and non-clinical controls. *Behav Res Ther*, 35: 497-505.

240. Tolin DF, Abramowitz JS, Brigidi BD ve ark. (2001) Memory and memory confidence in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther*, 39: 913-927.

- 241.** Savage CR, Deckersbach T, Wilhelm S ve ark. (2000) Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*, 14: 141-151.
- 242.** Tallis F, Pratt P, Jamani N ve ark. (1999) Obsessive compulsive disorder, checking, and non-verbal memory: a neuropsychological investigation. *Behav Res Ther*, 37: 161-166.
- 243.** Moritz S, Fricke S, Wagner M ve ark. (2001) Further evidence for delayed alternation deficits in obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis*, 189: 562-564.
- 244.** Otto MW (1992) Normal and abnormal information processing. A neuropsychological perspective on obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 15: 825-848.
- 245.** Bohne A, Savage CR, Deckersbach T ve ark. (2005) Visuospatial abilities, memory, and executive functioning in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27: 385-399.
- 246.** Cavadini P, Ferri S, Scarone S, Bellodi L (1998) Frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder and major depression: a clinical-neuropsychological study. *Psychiatry Res*, 78: 21-28.
- 247.** Lezak K (1995) *Neuropsychological Assessment*. 3. baskı, Oxford. Oxford University Press, s. 650-685.
- 248.** Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S ve ark. (1997) The selective breakdown of frontal functions in patients with obsessive-compulsive disorder and in patients with schizophrenia: a double dissociation experimental finding. *Neuropsychologia*, 35: 907-912.
- 249.** K.J. Christensen, S.W. Kim, M.W. Dysken and K.M. Hoover, Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder, *Biol Psychiatry* 31 (1992), pp. 4–18. Abstract | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (150)
- 250.** K.B. Boone, J. Ananth and L. Philpott, Neuropsychological characteristics of nondepressed adults with obsessive-compulsive disorder, *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 4 (1991), pp. 96–109. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (101)
- 251.** M.R. Basso, R.A. Bornstein, F. Carona and R. Morton, Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder, *Neuropsychiatry*

Neuropsychol Behav Neurol 14 (2001), pp. 241–245. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (43)

252. J.L. Martinot, J.F. Allilaire, B.M. Mazoyer, E. Hantouche, J.D. Huret and F. Legaut-Demare et al., Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study, *Acta Psychiatr Scand* 82 (1990), pp. 233–242. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (149)

253. A.L. Lacerda, P. Dalgalarondo, D. Caetano, G.L. Haas, E.E. Camargo and M.S. Keshavan, Neuropsychological performance and regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27 (2003), pp. 657–665. [Article](#), [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (31)

254. K.S. Roh, M.S. Shin, M.S. Kim, T.H. Ha, Y.W. Shin and K.J. Lee et al., Persistent cognitive dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder: a naturalistic study, *Psychiatry Clin Neurosci* 59 (2005), pp. 539–545. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (19)

255. J.D. Henry, A meta-analytic review of Wisconsin Card Sorting Test and verbal fluency performance in obsessive-compulsive disorder, *Cogn Neuropsychiatry* 11 (2006), pp. 156–176. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (10)