

THE JOURNAL OF NEUROBEHAVIORAL SCIENCES

Volume-Cilt: 5

Issue Number-Sayı: 2 (Autumn-Sonbahar)

Year-Yıl: 2018

NÖRODAVRANIŞ BİLİMLERİ DERGİSİ



JNBS Published by Üsküdar University

Volume-Cilt: 5
Issue Number-Sayı: 2 (Autumn-Sonbahar)
Year-Yıl: 2018

Owner/Sahibi

On behalf of Üsküdar University / Üsküdar Üniversitesi adına
A. Furkan Tarhan

Editor in Chief/Baş Editör

Prof. Dr. Nevzat Tarhan

Co-Editor/Editör

Assoc. Prof. (Doç.) Dr. Cumhur Taş
Assoc. Prof. (Doç.) Dr. Gökben Hızlı Sayar
Assoc. Prof. (Doç.) Dr. Barış Metin

Publication Editor/Yazı İşleri Editörü

Bernis Sütçübaşı Kaya (İstanbul, Turkey)

Publication Assistant/ Yazı İşleri Asistanı

Cansu Çelik

Editorial Board/Yayın Kurulu

Prof. Dr. Tamer Demiralp (İstanbul, Turkey)
Prof. Dr. Ayşen Esen-Danacı (Manisa, Turkey)
Prof. Dr. Oğuz Karamustafaloğlu (İstanbul, Turkey)
Prof. Dr. Muhsin Konuk (İstanbul, Turkey)
Prof. Dr. Mohammed Shoaib (Newcastle, UK)
Prof. Dr. Oğuz Tanrıdağ (İstanbul, Turkey)
Prof. Dr. Gyula Telegdy (Szeged, Hungary)
Assoc. Prof. Dr. Serhat Özkes (İstanbul, Turkey)
Assoc. Prof. Zubeyir Bayraktaroğlu (İstanbul, Turkey)
Assoc. Prof. Dr. Korkut Ulucan (İstanbul, Turkey)
Assoc. Prof. Dr. Gökben Hızlı Sayar (İstanbul, Turkey)

Asst. Prof. Dr. İlkur Dursun (İstanbul, Turkey)
Asst. Prof. Dr. Türker Ergüzel (İstanbul, Turkey)
Asst. Prof. Dr. Hulusi Kafaligonul (Ankara, Turkey)
Asst. Prof. Dr. Asil Özdoğru (İstanbul, Turkey)
Asst. Prof. Celal Salçini (İstanbul, Turkey)
Asst. Prof. Dr. Fatma Duygu Kaya-Yertutanol (İstanbul, Turkey)
Asst. Prof. Dr. Pınar Öz (İstanbul, Turkey)
Dr. Cenk Tek (New Haven, USA)
Dr. Oktay Kaplan (Berlin, Germany)
Dr. Elliot Clayton Brown (Baltimore, USA)
Dr. Cristina Gonzales (Bochum, Germany)

IT/Teknik Servis

Hakan Özdemir

Period/Periyot

Published every 4 months (in Autumn, Winter, Spring), distributed free of charge.
4 ayda 1 (Bahar-Güz-Kış) yayınlanır, ücretsiz dağıtılır.

Yönetim Yeri/Administrative Address

Altunizade Mah. Haluk Türksoy Sokak No: 14, 34662 Üsküdar/İstanbul

Bilgi Hattı/Contact: +90 216 400 22 22

Web: www.jnbs.org www.uskudar.edu.tr

e-mail: jnbs@uskudar.edu.tr

Graphic Design/Grafik Tasarım

KORO Fikir Ajansı
Kuzguncuk Mah. Yapraklı Çınar Sok. No:9
Kuzguncuk/Üsküdar/İstanbul
Phone: +90 216 342 22 00 info@korotanim.com
www.korofikirajansi.com

Printing office/Matbaa

G.M. Matbaacılık ve Tic. A.Ş.
100 Yıl Mah. MASSİT 1. Cad. No:88 Bağcılar / İstanbul
Phone: +90 212 629 00 24
Print Date/Baskı Tarihi: April-Nisan 2018

****The Journal of Neurobehavioral Sciences (JNBS) is a peer-reviewed open-access neuroscience journal without any publication fees.
Nöro davranış bilimleri dergisi hakemli, açık erişime sahip basım ücreti talep etmeksizin yayınlanan akademik bir nörobilim dergisidir.**

****JNBS published both electronically and hard copy printed forms 3 times a year by Uskudar University.
JNBS hem elektronik hem de ciltli baskı olarak yılda 3 kez Üsküdar Üniversitesi tarafından yayınlanır.**

****JNBS accepts articles written both in English and Turkish languages.
JNBS hem Türkçe hem de İngilizce dilinde makale kabul etmektedir.**

ISSN:2149-1909

Volume-Cilt: 5
Issue Number-Sayı: 2 (Autumn-Sonbahar)
Year-Yıl: 2018

JOURNAL OF NEUROBEHAVIORAL SCIENCES ADVISORY COMMITTEE NÖRODAVRANIŞ BİLİMLERİ DERGİSİ DANIŞMA KURULU ÜYELERİ

Prof. Dr. Ercan ABAY, M.D.
Prof. Dr. Belma AĞAOĞLU, M.D.
Prof. Dr. M. Yücel AĞARGÜN, M.D.
Prof. Dr. Asena AKDEMİR, M.D.
Prof. Dr. Rüstem AŞKIN, M.D.
Prof. Dr. A. Tamer AKER, M.D.
Prof. Dr. Seçil AKSAYAN, Ph.D.
Prof. Dr. Nevzat ALKAN, M.D.
Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN, M.D.
Prof. Dr. Çiğdem ARIKAN, Ph.D.
Prof. Dr. Zehra ARIKAN, M.D.
Prof. Dr. Murad ATMACA, M.D.
Prof. Dr. Ayşe AVCI, M.D.
Prof. Dr. Ömer AYDEMİR, M.D.
Prof. Dr. Hamdullah AYDIN, M.D.
Prof. Dr. İbrahim BALCIOĞLU, M.D.
Prof. Dr. Sacit KARAMÜRSEL, M.D.
Prof. Dr. Işın BARAL KULAKSIZOĞLU, M.D.
Prof. Dr. Mustafa BAŞTÜRK, M.D.
Prof. Dr. Meral BERKEM, M.D.
Prof. Dr. Oğuz BERKSUN, M.D.
Prof. Dr. Lütfullah BEŞİROĞLU, M.D.
Assoc. Dr. Başar BİLGİÇ, M.D.
Prof. Dr. Ayşe BİNGÖL, M.D.
Assoc. Prof. Özlem BOZO, Ph.D.
Prof. Dr. Işıl BULUT, M.D.
Prof. Dr. Güler CİMETE, Ph.D.
Prof. Dr. Can CİMİLLİ, M.D.
Prof. Dr. Behçet COŞAR, M.D.
Prof. Dr. Selma DOĞAN, Ph.D.
Assoc. Prof. Sultan DOĞAN, M.D.
Prof. Dr. Ayşegül DURAK BATIGÜN, Ph.D.
Prof. Dr. Alaaddin DURAN, M.D.
Prof. Dr. Hayriye ELBİ, M.D.
Prof. Dr. Arif Aktuğ ERTEKİN, M.D.
Prof. Dr. Ertuğrul EŞEL, M.D.
Assoc. Prof. Cüneyt EVREN, M.D.
Assoc. Prof. Ayten ERDOĞAN, M.D.
Prof. Dr. Erol GÖKA, M.D.
Prof. Dr. Selahattin GÜLTEKİN, Ph.D.

Prof. Dr. Hakan GÜRVİT, M.D.
Prof. Dr. Haşmet HANOĞLU, M.D.
Assoc. Prof. Lütfü HANOĞLU, M.D.
Prof. Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU, M.D.
Assist. Prof. Nüket İŞİTEN, M.D.
Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU, M.D.
Prof. Dr. Gülten KAPTAN, Ph.D.
Assoc. Prof. Işık KARAKAYA, M.D.
Assoc. Prof. Gökşin KARAMAN, M.D.
Prof. Dr. Nuray KARANCI, Ph.D.
Prof. Dr. Selçuk KIRLI, M.D.
Prof. Dr. İsmet KIRPINAR, M.D.
Prof. Dr. Faruk KOCACIK, Ph.D.
Prof. Dr. Barış KORKMAZ, M.D.
Prof. Dr. Nesim KUĞU, M.D.
Assoc. Prof. Fulya MANER, M.D.
Prof. Dr. Adnan ÖMERUSTAOĞLU, Ph.D.
Prof. Dr. Ayşe ÖZCAN, Ph.D.
Prof. Dr. Esra SAĞLAM, Ph.D.
Prof. Dr. Sefa SAYGILI, M.D.
Prof. Dr. Z. Bengi SEMERCİ, M.D.
Prof. Haldun SOYGÜR, M.D.
Prof. Dr. Mehmet Z. SUNGUR, M.D.
Prof. Dr. Ahmet Muhtar ŞENGÜL, M.D.
Prof. Dr. Lut TAMAM, M.D.
Prof. Dr. A. Ertan TEZCAN, M.D.
Assoc. Prof. Ahmet TİRYAKİ, M.D.
Prof. Dr. Metin TULGAR, Ph.D.
Prof. Dr. Tevfika TUNABOYLU İKİZ, Ph.D.
Assoc. Prof. Neşe TUNCER ELMACI, M.D.
Prof. Dr. Raşit TÜKEL, M.D.
Prof. Dr. Süheyla ÜNAL, M.D.
Prof. Dr. Erdal VARDAR, M.D.
Prof. Dr. Mustafa YILDIZ, M.D.
Assoc. Prof. Ayşe YOLGA TAHİROĞLU, M.D.
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL, M.D.
Prof. Dr. Mehmet ZELKA, Ph.D.

ABOUT THIS JOURNAL

The Journal of Neurobehavioral Sciences (JNBS) is a peer-reviewed open-access neuroscience journal without any publication fees. All editorial costs are sponsored by the Üsküdar University Publications and the Foundation of Human Values and Mental Health. Each issue of the Journal of Neurobehavioral Sciences is specially commissioned, and provides an overview of important areas of neuroscience from the molecular to the behavioral levels, delivering original articles, editorials, reviews and communications from leading researchers in that field.

JNBS is published electronically and in the printed form 3 times a year by Uskudar University.

The official language of JNBS is English. However, starting from 2017, our board agreed upon accepting selective turkish articles that make significant impact to the neuroscience literature. Therefore, we encourage researchers to also submit their articles written also in Turkish language. Our editorial office provide Turkish abstracts in addition to English for each article. Please visit our university webpage for instructions written in turkish language (<http://uskudar.edu.tr/tr/dergi/4/jnbs-dergileri>).

Aims & Scope

The scope of the journal is broad. It covers many disciplines and spans molecules (e.g., molecular neuroscience, biochemistry) through systems (e.g., neurophysiology, systems neuroscience) to behavior (e.g. cognitive neuroscience) and clinical aspects (e.g. psychopharmacology). The journal covers all aspects of neuroscience with an emphasis on translational psychiatry and psychology, as long as the goal is to delineate the neural mechanisms underlying normal or pathological behavior.

Preclinical and clinical studies are equally considered for publication. We also invite manuscripts on the methods of computational modeling of psychiatric and neurological disorders, and treatment outcome.

The journal has a special emphasis on psychiatric and neurological disorders.

However studies on normal human behavior are also considered. Studies on animals and technical notes must have clear relevance and applicability to human disease.

Case Reports that includes recent neuroscientific treatment or diagnosis methods are generally within the scope of JNBS.

Please see our editorial board section for information on specific sections.

In addition, the following two categories are further featured in JNBS:

- Mini-reviews that succinctly survey appropriate areas of current research or theory

- Commentaries that serve as vehicles for brief presentations of new theories, hypotheses, points of view, or critiques of current research

Papers will be selected on the basis of their methodology and negative results are strongly considered for publication.

The average time from submission to first decision is less than 30 days. Accepted articles are published online ahead of print in an average of 40 workdays, and articles are published in print 3-6 months after acceptance.

Please see our Guide for Authors for information on article submission. If you require any further information or help, please email us (jnbs@uskudar.edu.tr)

Editor-in-Chief: Nevzat Tarhan

Co-Editor: Cumhuriyet Taş, Gökben Hizli Sayar, Baris Metin

Publication Editor: Bernis Sütcübası Kaya

Publication Assistant: Cansu Çelik

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Instructions for Authors

Prior to submission, please carefully read and follow the submission guidelines entailed below. Manuscripts that do not conform to the submission guidelines may be returned without review.

Submission

Submit manuscripts electronically (.doc format with including all figures inside) via the online submission system of our website (www.jnbs.org or www.scopemed.org/?sec=gfa&jid=34).

Cumhur Taş, MD PhD
Co-Editor, Journal of Neurobehavioral Sciences
Department of Psychology

Üsküdar University
Altunizade Mh., Haluk Türksoy Sk No: 14,
İstanbul-Turkey

General correspondence may be directed to the Editor's Office.

In addition to postal addresses and telephone numbers, please supply electronic mail addresses and fax numbers, if available, for potential use by the editorial and production offices.

Masked Reviews

Masked reviews are optional and must be specifically requested in the cover letter accompanying the submission. For masked reviews, the manuscript must include a separate title page with the authors' names and affiliations, and these ought not to appear anywhere else in the manuscript.

Footnotes that identify the authors must be typed on a separate page.

Make every effort to see that the manuscript itself contains no clues to authors' identities. If your manuscript was mask reviewed, please ensure that the final version for production includes a byline and full author note for typesetting.

Types of Articles

Brief Reports, commentaries, case reports and mini-reviews must not exceed 4000 words in overall length. This limit includes all aspects of the manuscript (title page, abstract, text, references, tables, author notes and footnotes, appendices, figure captions) except figures. Brief Reports also may include a maximum of two figures.

For Brief Reports, the length limits are exact and must be strictly followed.

Regular Articles typically should not exceed 6000 words in overall length (excluding figures).

Reviews are published within regular issues of the JNBS

and typically should not exceed.

10000 words (excluding figures)

Cover Letters

All cover letters must contain the following:

A statement that the material is original —if findings from the dataset have been previously published or are in other submitted articles, please include the following information:

*Is the present study a new analysis of previously analyzed data? If yes, please describe differences in analytic approach.

*Are some of the data used in the present study being analyzed for the first time? If yes, please identify data (constructs) that were not included in previously published or submitted manuscripts.

*Are there published or submitted papers from this data set that address related questions? If yes, please provide the citations, and describe the degree of overlap and the unique contributions of your submitted manuscript.

*The full postal and email address of the corresponding author;

*The complete telephone and fax numbers of the same;

*The proposed category under which the manuscript was submitted;

*A statement that the authors complied with APA ethical standards in the treatment of their participants and that the work was approved by the relevant Institutional

Review Board(s).

*Whether or not the manuscript has been or is posted on a web site;

*That APA style (Publication Manual, 6th edition) has been followed;

*The disclosure of any conflicts of interest with regard to the submitted work;

*A request for masked review, if desired, along with a statement ensuring that the manuscript was prepared in accordance with the guidelines above.

*Authors should also specify the overall word length of the manuscript (including all aspects of the manuscript, except figures) and indicate the number of tables, figures, and supplemental materials that are included.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Manuscript Preparation

Prepare manuscripts according to the Publication Manual of the American Psychological Association (6th edition).

Review APA's Checklist for Manuscript Submission before submitting your article. Double-space all copy. Other formatting instructions, as well as instructions on preparing tables, figures, references, metrics, and abstracts, appear in the Manual.

Below are additional instructions regarding the preparation of display equations and tables.

Display Equations

We strongly encourage you to use MathType (third-party software) or Equation

Editor 3.0 (built into pre-2007 versions of word) to construct your equations, rather than the equation support that is built into Word 2007 and Word 2010. Equations composed with the built-in Word 2007/Word 2010 equation support are converted to low-resolution graphics when they enter the production process and must be rekeyed by the typesetter, which may introduce errors.

To construct your equations with MathType or Equation Editor 3.0:

Go to the Text section of the Insert tab and select Object.

Select MathType or Equation Editor 3.0 in the drop-down menu.

If you have an equation that has already been produced using Microsoft Word 2007 or 2010 and you have access to the full version of MathType 6.5 or later, you can convert this equation to MathType by clicking on MathType Insert Equation. Copy the equation from Microsoft Word and paste it into the MathType box. Verify that your equation is correct, click File, and then click Update. Your equation has now been inserted into your Word file as a MathType Equation.

Use Equation Editor 3.0 or MathType only for equations or for formulas that cannot be produced as word text using the Times or Symbol font.

Tables

Use Word's Insert Table function when you create tables. Using spaces or tabs in your table will create problems when the table is typeset and may result in errors.

Abstract and Keywords

All manuscripts must include an English abstract

containing a maximum of 250 words typed on a separate page. After the abstract, please supply up to five keywords or brief phrases. For the Turkish native speakers JNBS also requires a Turkish version of the abstract and keywords. However this rule does not apply to non-native speakers and our translation office will include the Turkish abstract free of charge.

References

List references in alphabetical order. Each listed reference should be cited in text (Name, year style), and each text citation should be listed in the References section.

In-text Citations

- For two or fewer authors, list all author names (e.g. Brown & Taş, 2013). For three or more authors, abbreviate with 'first author' et al. (e.g. Uzbay et al., 2005).

- Multiple references to the same item should be separated with a semicolon (;) and ordered chronologically. References by the same author in the same year should be differentiated by letters (Smith, 2001a; Smith, 2001b).

- Cite articles that have been accepted for publication as 'in press', include in the reference list.

- Cite unpublished work, work in preparation, or work under review as 'unpublished data' using the author's initials and surname in the text only; do not include in the reference section

The Reference Section:

- Journal Article:

Hughes, G., Desantis, A., & Waszak, F. (2013). Mechanisms of intentional binding and sensory attenuation: The role of temporal prediction, temporal control, identity prediction, and motor prediction. *Psychological Bulletin*, 139, 133–151. <http://dx.doi.org/10.1037/a0028566>

- Authored Book:

Rogers, T. T., & McClelland, J. L. (2004). *Semantic cognition: A parallel distributed processing approach*. Cambridge, MA: MIT Press.

- Chapter in an Edited Book:

Gill, M. J. & Sypher, B. D. (2009). Workplace incivility and organizational trust.

In P. Lutgen-Sandvik & B. D. Sypher (Eds.), *Destructive organizational communication: Processes, consequences, and constructive ways of organizing* (pp. 53–73). New York, NY: Taylor & Francis.

Figures

Graphics files are welcome if supplied as Tiff, EPS, or PowerPoint files. Multipanel figures (i.e., figures with parts labeled a, b, c, d, etc.) should be assembled into one file.

The minimum line weight for line art is 0.5 point for optimal printing.

PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE STATEMENT (ETHICAL GUIDELINES FOR PUBLICATION)

The publication of an article in the peer-reviewed journal JNBS is an essential building block in the development of a coherent and respected network of knowledge. It is a direct reflection of the quality of the work of the authors and the institutions that support them. Peer-reviewed articles support and embody the scientific method. It is therefore important to agree upon standards of expected ethical behaviour for all parties involved in the act of publishing: the author, the journal editor, the peer reviewer, the publisher and the society of society-owned or sponsored journals.

Üsküdar University, as publisher of the journal, takes its duties of guardianship over all stages of publishing extremely seriously and we recognise our ethical and other responsibilities.

We are committed to ensuring that advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions. In addition, Editorial Board will assist in communications with other journals and/or publishers where this is useful to editors. Finally, we are working closely with other publishers and industry associations to set standards for best practices on ethical matters, errors and retractions - and are prepared to provide specialized legal review and counsel if necessary.

Duties of authors

(These guidelines are based on existing COPE's Best Practice Guidelines for Journal Editors.)

Reporting standards

Authors of reports of original research should present an accurate account of the work performed as well as an objective discussion of its significance. Underlying data should be represented accurately in the paper. A paper should contain sufficient detail and references to permit others to replicate the work. Fraudulent or knowingly inaccurate statements constitute unethical behavior and are unacceptable. Review and professional publication articles should also be accurate and objective, and editorial 'opinion' works should be clearly identified as such.

Authors are required to state in writing that they have complied with the Declaration of Helsinki Research Ethics in the treatment of their sample, human or animal, or to describe the details of treatment.

Data access and retention

Authors may be asked to provide the raw data in connection with a paper for editorial review, and should be prepared to provide public access to such data (consistent with the ALPSP-STM Statement on Data and Databases), if practicable, and should in any event be prepared to retain such data for a reasonable time after publication.

Originality and plagiarism

The authors should ensure that they have written entirely original works, and if the authors have used the work and/or words of others, that this has been appropriately cited or quoted.

Plagiarism takes many forms, from 'passing off' another's paper as the author's own paper, to copying or paraphrasing substantial parts of another's paper (without attribution), to claiming results from research conducted by others. Plagiarism in all its forms constitutes unethical publishing behavior and is unacceptable.

Multiple, redundant or concurrent publication

An author should not in general publish manuscripts describing essentially the same research in more than one journal or primary publication. Submitting the same manuscript to more than one journal concurrently constitutes unethical publishing behavior and is unacceptable.

In general, an author should not submit for consideration in another journal a previously published paper. Publication of some kinds of articles (e.g. clinical guidelines, translations) in more than one journal is sometimes justifiable, provided certain conditions are met. The authors and editors of the journals concerned must agree to the secondary publication, which must reflect the same data and interpretation of the primary document. The primary reference must be cited in the secondary publication. Further detail on acceptable forms of secondary publication can be found at www.icmje.org.

Acknowledgement of sources

Proper acknowledgment of the work of others must always be given. Authors should cite publications that have been influential in determining the nature of the reported work. Information obtained privately, as in conversation, correspondence, or discussion with third parties, must not be used or reported

without explicit, written permission from the source. Information obtained in the course of confidential services, such as refereeing manuscripts or grant applications, must not be used without the explicit written permission of the author of the work involved in these services.

Authorship of the paper

Authorship should be limited to those who have made a significant contribution to the conception, design, execution, or interpretation of the reported study. All those who have made significant contributions should be listed as co-authors. Where there are others who have participated in certain substantive aspects of the research project, they should be acknowledged or listed as contributors.

The corresponding author should ensure that all appropriate co-authors and no inappropriate co-authors are included on the paper, and that all co-authors have seen and approved the final version of the paper and have agreed to its submission for publication.

Hazards and human or animal subjects

If the work involves chemicals, procedures or equipment that have any unusual hazards inherent in their use, the author must clearly identify these in the manuscript. If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the manuscript contains a statement that all procedures were performed in compliance with relevant laws and institutional guidelines and that the appropriate institutional committee(s) has approved them. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed.

Examples of potential conflicts of interest which should be disclosed include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other

funding. Potential conflicts of interest should be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

Duties of editors

(These guidelines are based on existing COPE's Best Practice Guidelines for Journal Editors.)

Publication decisions

The editor of a peer-reviewed journal is responsible for deciding which of the articles submitted to the journal should be published, often working in conjunction with the relevant society (for society-owned or sponsored journals). The validation of the work in question and its importance to researchers and readers must always drive such decisions. The editor may be guided by the policies of the journal's editorial board and constrained by such legal requirements as shall then be in force regarding libel, copyright infringement and plagiarism. The editor may confer with other editors or reviewers (or society officers) in making this decision.

Fair play

An editor should evaluate manuscripts for their intellectual content without regard to race, gender, sexual orientation, religious belief, ethnic origin, citizenship, or political philosophy of the authors.

Confidentiality

The editor and any editorial staff must not disclose any information about a submitted manuscript to anyone other than the corresponding author, reviewers, potential reviewers, other editorial advisers, and the publisher, as appropriate.

Disclosure and conflicts of interest

Unpublished materials disclosed in a submitted manuscript must not be used

in an editor's own research without the express written consent of the author.

Privileged information or ideas obtained through peer review must be kept confidential and not used for personal advantage.

Editors should recuse themselves (i.e. should ask a co-editor, associate editor or other member of the editorial board instead to review and consider) from considering manuscripts in which they have conflicts of interest resulting from competitive, collaborative, or other relationships or connections with any of the authors, companies, or (possibly) institutions connected to the papers.

Editors should require all contributors to disclose relevant competing interests and publish corrections if competing interests are revealed after publication. If needed, other appropriate action should be taken, such as the publication of a retraction or expression of concern.

It should be ensured that the peer-review process for sponsored supplements is the same as that used for the main journal. Items in sponsored supplements should be accepted solely on the basis of academic merit and interest to readers and not be influenced by commercial considerations.

Non-peer reviewed sections of their journal should be clearly identified.

Involvement and cooperation in investigations

An editor should take reasonably responsive measures when ethical complaints have been presented concerning a submitted manuscript or published paper, in conjunction with the publisher (or society). Such measures will generally include contacting the author of the manuscript or paper and giving due consideration of the respective complaint or claims made, but may also include further communications to the relevant institutions and research bodies, and if the complaint is upheld, the publication of a correction, retraction, expression of concern, or other note, as may be relevant. Every reported act of unethical publishing behavior must be looked into, even if it is discovered years after publication.

Duties of reviewers

(These guidelines are based on existing COPE's Best Practice Guidelines for Journal Editors.)

Contribution to editorial decisions

Peer review assists the editor in making editorial decisions and through

the editorial communications with the author may also assist the author in improving the paper. Peer review is an essential component of formal scholarly communication, and lies at the heart of the scientific method. JNBS shares the view of many that all scholars who wish to contribute to publications have an obligation to do a fair share of reviewing.

Promptness

Any selected referee who feels unqualified to review the research reported in a manuscript or knows that its prompt review will be impossible should notify the editor and excuse himself from the review process.

Confidentiality

Any manuscripts received for review must be treated as confidential documents. They must not be shown to or discussed with others except as authorized by the editor.

Standards of objectivity

Reviews should be conducted objectively. Personal criticism of the author is inappropriate. Referees should express their views clearly with supporting arguments.

Acknowledgement of sources

Reviewers should identify relevant published work that has not been cited by the authors. Any statement that an observation, derivation, or argument had been previously reported should be accompanied by the relevant citation. A reviewer should also call to the editor's attention any substantial similarity or overlap between the manuscript under consideration and any other published paper of which they have personal knowledge.

Disclosure and conflict of interest

Unpublished materials disclosed in a submitted manuscript must not be used in a reviewer's own research without the express written consent of the author. Privileged information or ideas obtained through peer review must be kept confidential and not used for personal advantage. Reviewers should not consider manuscripts in which they have conflicts of interest resulting from competitive, collaborative, or other relationships or connections with any of the authors, companies, or institutions connected to the papers.

CONTENTS İÇİNDEKİLER

II JOURNAL OF NEUROBEHAVIORAL SCIENCES ADVISORY COMMITTEE

III ABOUT THIS JOURNAL

IV INTRUCTIONS FOR AUTHORS

VI PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE STATEMENT (ETHICAL GUIDELINES FOR PUBLICATION)

ORIGINAL ARTICLE-ARAŞTIRMA

72 GÖRSEL VE SÖZEL MODALİTEDE BELLEK VE ÖĞRENME PERFORMANSLARININ 50 YAŞ VE ÜSTÜ TÜRKİYE ÖRNEKLEMİNDE KARŞILAŞTIRILMASI: 3K3Ş, MANTIKSAL BELLEK TESTİ

Çiğdem Kudiaki, Aslı Aslan, Dilem Dinç

82 SOMATOFORM AĞRI BOZUKLUĞUNDA ZİHİN KURAMI İŞLEVİNİN ALEKSİTİMİ VE BAĞLANMA BİÇEMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

Hüseyin Ünübol, Hüseyin Güleç

92 CYTOTOXICITY, TOTAL PHENOLIC AND FLAVONOID CONTENTS OF MOMORDICA CHARANTIA IN NEUROBLASTOMA CELLS

Hazal Gür, Fatih Ozen, Emine Akalin, Belkis Atasever Arslan

REVIEW ARTICLE-DERLEME

97 NISHAADA GRAHONMADA: BEHAVIORAL AND PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS OF DEMENTIA? / FRONTOTEMPORAL DEMENTIA? / HEBEPHRENIA?

Kshama Gupta, Prasad Mamidi

102 PROBİYOTİKLERİN TH17 HÜCRELERİ ARACILIĞIYLA MULTİPL SKLEROZ (MS) HASTALIĞINA TERAPÖTİK ETKİLERİ

Gizem Gürel, Belkis Atasever Arslan

106 TECAVÜZE İLİŞKİN SUÇLAYICI TUTUMLAR VE TECAVÜZ MİTLERİNİN FARKLI DEĞİŞKENLER AÇISINDAN İNCELENMESİ

Ferihan Yanci, Firdevs Alioğlu, Aslıhan Polat

115 NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA AKSONAL TRANSPORT

Özgür Yurtkap, Belkis Atasever Arslan

CASE REPORT-VAKA ÇALIŞMASI

124 SUCCESSFUL ADMINISTRATION OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN A WOMAN WITH BULIMIA NERVOSA COMORBID WITH DEPRESSIVE DISORDER

Gökben Hızlı Sayar, Hüseyin Ünübol, Oğuz Omay, Nevzat Tarhan

127 PSYCHOSIS AND MIDDLE CRANIAL FOSSA ARACHNOID CYST; CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Sharafaldeen Bin Nafisah



**ÜSKÜDAR
UNIVERSITY
PUBLICATIONS**



NP **İSTANBUL**
Brain Hospital

Expert-Supported

www.uzyayinevi.com

Year (Yıl) : 2018
Volume (Cilt) : 5
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.5455/JNBS.1524315875

Received/Geliş 23.04.2018
Accepted/Kabul 28.05.2018
JNBS, 2018, 5(2):72-81

GÖRSEL VE SÖZEL MODALİTEDE BELLEK VE ÖĞRENME PERFORMANSLARININ 50 YAŞ VE ÜSTÜ TÜRKİYE ÖRNEKLEMİNDE KARŞILAŞTIRILMASI: 3K3Ş, MANTIKSAL BELLEK TESTİ

COMPARISON OF VISUAL AND VERBAL MEMORY PERFORMANCE OF ADULTS AGED 50 AND ABOVE: 3K3Ş, LOGICAL MEMORY TEST

Çiğdem Kudiaki¹, Aslı Aslan², Dilem Dinç^{3*}

Özet

Normal yaşlanmayı bilişsel bozulmanın olduğu hastalıklardan ayırt etmeyi sağlayan en önemli testlerden birisi de Weschler Bellek Testi'nin (WMS) İştisel Bellek Index bölümünde yer alan Mantıksal Bellek alt testidir. Üç kelime üç şekil (3K3Ş) testi de görsel modalitede hem sözel hem de görsel bilgiyi değerlendirmesi, ayrıca kısa olması ve kullanım kolaylığı sağlaması nedeniyle ülkemizde sık kullanılan bir bellek ve öğrenme testidir ve bu test de normal yaşlanmayı diğer demanslardan kolaylıkla ayırt edebilmemizi sağlar. Bu araştırmada hem her iki testin de normatif datası toplanmıştır hem de Mantıksal Bellek alt testine tanıma ve ipuçlu hatırlama alt testleri eklenerek bu iki alt teste dair ülkemize ait normatif değerlerin oluşturulması hedef alınmıştır. Çalışma 50 yaş ve üzeri toplam 389 sağlıklı katılımcıdan oluşmuştur. Yapılan Lineer Regresyon analizi sonuçlarına göre katılımcıların kaç yıl eğitim aldıkları yaşları ve cinsiyetlerinin hem 3K3Ş Testini hem de Mantıksal bellek testlerini yordadığı bulunmuştur. Buna göre katılımcıların eğitim süreleri azaldıkça ve yaşları arttıkça 3K3Ş alt testlerinden şekil ve kelime bölümlerinden ve Mantıksal Bellek Testlerinden aldıkları puanlar da azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: 3K3Ş testi, mantıksal bellek testi, Weschler bellek testi

Abstract

Weschler Memory Test (WMS) is one of the most important tests to distinguish normal aging from cognitive impairment. Logical Memory Test is the subtest in the WMS. The Three Words and Three Shapes (3W3S) test is a frequently used memory and learning test in our country. 3W3S has both visual and verbal modalities and it is also short and easy to use. This test allows us to easily distinguish normal aging from other dementias. In this study, normative data were collected for both tests. The aim of the study is to identify normative values of our country using the two subtests with new addition of recognition and cue recall subtests to the Logical Memory subtest. In this study we have 389 participants and their ages are 50 years and above. According to the results, it was found that both the 3W3S and the Logical memory Test performances were predicted by age, gender and education variables. Apparently, the scores of the 3W3S subtests for both shapes and words sections and Logical Memory Tests decrease when age increase and education level decrease.

Keywords: 3W3S test, logical memory test, Weschler memory test

¹Çiğdem Kudiaki Bireysel ve Kurumsal Gelişim Danışmanlık Uğur Mumcu Cad. Turgutlu Sokak, 40/9, GOP, Ankara

²Mersin Üniversitesi, Çiftlikköy Kampüsü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Mersin

³Çağ Üniversitesi, Yaşar Bayboğan Kampüsü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Yenice/Tarsus, Mersin

*Sorumlu Yazar: Çağ Üniversitesi, Yaşar Bayboğan Kampüsü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Yenice/ Tarsus, Mersin E-mail: dilemdinc@gmail.com
Phone: +90 324 651 48 00

1. Giriş

Bellek değerlendirmesi bilişsel bozulmaların saptanmasında en önemli unsurlardan birisidir. Episodik bellekteki bozulmalar sağlıklı ve patolojik yaşlanma sürecini ayırt eden en önemli göstergelerden biridir (Gallagher & Koh, 2011). Normal yaşlanmayı bilişsel bozulmanın olduğu hastalıklardan ayırt etmeyi sağlayan en önemli testlerden birisi de Weschler Bellek Testi'nin (WMS) İşitsel Bellek İndex bölümünde yer alan Mantıksal Bellek (MB) alt testidir. MB alt testinin MB-I ve MB-II olmak üzere iki performans görevi bulunmaktadır. Oldukça sık kullanılan bir test olması nedeniyle hemen hemen beyin hastalıklarının birçoğunda bu alt teste yönelik veriler mevcuttur. Psikiyatrik ve nörolojik pek çok bozuklukta WMS baterisiyle ya da tek başına kullanımı yaygındır.

Testin hasta gruplarını sağlıklı kişilerden ayırt edebildiği, pek çok demans türünde ve nörolojik hastaların sağlıklı kontrollerden düşük puan aldığı belirtilmektedir (Lezak, 2004). Örneğin Montgomery, Harris, Stabler ve Lu (2017), olası Alzheimer tipi demans (OATD) ve vasküler demans (VaD) tanısı olan kişilerin MB-I- MB-II performanslarının, grupların kendi demografik özellikleriyle eşleştirilmiş kontrol gruplarından anlamlı ölçüde farklı çıktığını göstermektedir. OATD grubu 4 grup içerisinde en düşük puanları alırken, VaD grubunun hem MB-I hem de MB-II performansları OATD tanısı alan katılımcılardan yüksektir. MB testi puanı aynı zamanda MCI (hafif kognitif bozukluk) tanı kriterlerinde kullanılan ölçütlerden biridir (Petersen, 2005). Alzheimer tipi Demans (ATD) olan kadınlar ile ATD olan erkeklerin MB testi performansı açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada kadınların daha düşük performans sergilediği belirtilmektedir (McPherson, Back, Buckwalter and Cummings, 1999). 20 dakikalık gecikme puanı 1.5 ss veya daha altında olması MCI'da episodik belleği değerlendiren bir ölçümdür. Lezak ve arkadaşları (2004) MB anlık hatırlama denemesinin orta yaşlardan itibaren düşmeye başladığını ve hikayedeki bazı birimlerin hatırlanmasının yaşla birlikte azaldığını belirten araştırma bulgularından söz etmektedirler (Haaland, Price, and LaRue, 2003; Mitrushina, Boone and D'Elia, 1999; Weschler, 1997; Bolla, Lindgren, Bonaccorsy and Bleecker, 1991).

Bellekte "kayıt süreci" ile "geri getirme" sürecinin durumlarının ayrı ayrı değerlendirilmesi gereklidir. Çünkü gecikmiş hatırlamada bireylerin belleklerinde bilgileri "kayıt edemedikleri için mi?" yoksa bilgiyi "bellekten geri getirmede zorlandıkları için mi?" performanslarının düşük olduğu hakkında bir değerlendirme yapılması zordur. Bu nedenle WMS-R'nin mantıksal bellek alt testinde "tanıyarak hatırlama" ile ilgili bir testin de bulunması gerekliliğinden söz edilmektedir (Karakaş, 2004). Böyle bir alt testin de bulunması durumunda gecikmiş hatırlamada sorun yaşayan bireylerin yaşadıkları sorunun bellekte kayıt ve depolama sisteminde mi yoksa bellekten geri getirme sürecinde mi olduğunu açıklamaya yardımcı olabilir (Lezak, 2004).

İşitsel modalitede sözel bir test olan MB testi ve görsel modalitede bir test olan 3K3Ş testinin yaş, cinsiyet ve eğitim gibi demografik değişkenlerle olan ilişkisinin araştırılması, her iki bellek testinin de kullanımına ilişkin

çok daha kapsamlı psikometrik verilerin elde edilmesini sağlayabilir. Diğer yandan Karakaş (2004) bu testin "tanıyarak hatırlama" alt testine ilişkin normatif dataların ülkemizde olmadığını belirtmiştir. O nedenle hem uluslararası alanda hem de ülkemizde sık kullanılan bir test olan bu testin tanıyarak hatırlama ve ipuçlu tanıyarak hatırlama alt testine ilişkin ülkemize ait normatif değerlerin elde edilmesi klinik kullanımda yararlı olabilir.

Üç kelime üç şekil (3K3Ş) testi, görsel modalitede hem sözel hem de görsel bilgiyi değerlendirmesi, ayrıca kısa olması ve kullanım kolaylığı sağlaması nedeniyle ülkemizde sık kullanılan bir bellek ve öğrenme testidir. Ülkemizde 50 yaş üzeri normatif verilerin bulunması, testin demans gruplarını sağlıklı yaşlılardan ayırt etmede kullanımını güvenilir kılmaktadır (Kudiaki ve Aslan, 2007).

Alzheimer hastalığı ilerleyici (progressive) bir hastalık olup, beynin medial temporal alanlarından (özellikle hipokampus ve amigdala) başlayıp parietotemporal alanlara ve prefrontal kortekse doğru ilerleyip, son aşamada da korteksin birincil alanlarını da etkilediği belirtilmektedir (Braak ve Braak, 1991). Bellekle ilgili olduğu düşünülen medial temporal alanların öncelikli etkilenmesi durumunda ilk etkilenen işlevin bellek olması kaçınılmazdır. Bu nedenle özellikle hafif bilişsel bozukluk evresinde (MCI) bellek işlevlerinin güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir.

Bu çalışmada ülkemizde sık kullanılan MB, 3K3Ş test puanlarının yaş, cinsiyet ve eğitim gibi demografik değişkenlerden nasıl etkilendiğinin belirlenmesi ve bu değişkenlerin veriler üzerindeki yordayıcı etkisi araştırılmıştır. Ayrıca, MB orijinalinde sadece iki hikâyeden oluşmaktadır ve her hikâye için anlık hatırlama ve gecikmiş hatırlama puanları toplanmaktadır. Bu çalışmada ise Karakaş'ın (2004) da belirttiği gibi bu testlerle ilişkili normatif değerlerin ülkemizde bulunmadığı için iki alt test (tanıma ve ipuçlu tanıma) eklenmiştir. Bu iki alt teste ait normatif değerler toplanmıştır. Tanıma ve ipuçlu tanıma alt testleri ile gecikmiş hatırlama arasında oluşan farklılık bireylerin hangi bellek sürecinde sorun yaşadığını açıklayabilmektedir. Tanıma testleri, hatırlanamayan bir materyalin geri çağırılmasında ya da hiç kaydedilememesinde sorun olup olmadığının anlaşılmasına yarar. Diğer bir deyişle tanıma testlerinde sergilenen performansın gecikmiş hatırlama alt testinde sergilenen performanstan daha kötü olması bireylerin kayıt ve depolama sistemlerinde sorun yaşıyor olabileceklerini düşündürülebilir (Lezak, 2004). Sonuç olarak işitsel modalitede sözel bir test olan MB testinin de, görsel modalitede olan 3K3Ş testi gibi bireylerin gecikmiş hatırlamada yaşadıkları sorunun daha iyi anlaşılabilmesi tanı ve takip sürecinde önemlidir. Bu nedenle bellek ve öğrenme testlerinde tanıma denemeleri, değerlendirmeyi yapan klinisyene bellek süreçleri ile ilgili pek çok fikir vermektedir.

2. Yöntem

2.1. Örneklem

Çalışmanın örneklemi 50 yaş ve üzeri toplam 389 sağlıklı kişiden oluşmuştur. Bütün katılımcılar aşağıdaki kriterlere uygun olarak araştırmaya dahil edilmişlerdir:

a) okuma yazma biliyor olmaları, b) Standardize edilmiş Mini Mental Durum Muayenesi Testinden eğitimliler için 23, eğitimsizler için 16 puanın üstünde puan almış olmak c) Geriatrik Depresyon Ölçeğinden 13 ve altı puan almış olmak) dışlama kriterlerinde belirlenen nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıkların (demanslar, serebrovasküler hastalıklar, Parkinson, multipl skleroz, depresyon, troid, kronik kalp, karaciğer, böbrek hastalığı) bulunmaması ve bu hastalıklara ilişkin ilaç kullanıyor olmaması ölçüt alınmıştır. Örneklem Ankara Adana, Hatay, Mersin, İstanbul, Diyarbakır, Mardin, Manisa, Eskişehir illerinde yaşayan kişilerden kartopu yöntemiyle oluşturulmuştur. Çalışmaya yaş aralığı 50 - 84 arasında (Ort.=57.83; Ss.=6.91) olan ve eğitim süreleri 0 ile 24 yıl arasında (Ort.=9.17; Ss.=4.43) değişen 164'ü kadın ve 225'i erkek olmak üzere toplam 389 kişi katılmıştır.

2.2. Veri Toplama Araçları

Veri toplama araçları olarak Kişisel Bilgi Formu, Standardize Mini Mental Testi (SMMT), Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDO), Üç Kelime Üç Şekil Testi (3K3Ş), Sayı Dizini, insan ismi sayma, Hayvan İsmi sayma, insan-hayvan ismi sayma testi ve Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formunun (WMS-R) bir alt testi Mantıksal bellek testindeki birinci A hikayesi ve ikinci B hikayesi. Uygulamada adı geçen testler sırasıyla verilmiş, yalnızca Sayı dizisi, ve insan- hayvan ismi sayma testleri 3K3Ş testinin 30 dakikalık gecikmiş hatırlama denemesindeki 30 dakikalık bekleme süresinde uygulanmıştır. 3K3Ş Testinin 5, 15, ve 30 dakikalık 3 gecikmiş hatırlama denemesi vardır. Buna karşın bu çalışmada sadece 30 dakikalık gecikmiş hatırlama denemesi kullanılmıştır.

Kişisel Bilgi Formu: Araştırmının konusuyla ilgili olabilecek demografik özellikler, yaş, cinsiyet, eğitim ve ayrıca Fizyolojik Özellikler ve sağlık durumu, Kişisel yaşam bilgilerinin sorulduğu bilgi formu.

Standardize Mini Mental Test (SMMT): Klasik Mini Mental Testi. Folstein ve ark. (1975) tarafından geliştirilmiştir. Testten alınan toplam puan beyin fonksiyonlarındaki global etkilenmeyi gösterir. Bilişsel bozuklukların saptanmasında kullanılan popüler ve bir o kadar da pratik bir testtir. Yer ve zaman oryantasyonu, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve dil gibi birçok bilişsel fonksiyonu ölçmeyi amaçlamaktadır. Ülkemizde Güngen ve ark (2002) tarafından standardizasyonu yapılmıştır. Eğitimliler ve eğitimsizler olmak üzere iki ayrı formu bulunmaktadır. Bu testten alınabilecek toplam puan 30'dur. Ayrıca kesme ölçütü olarak eğitimliler için 23 ve eğitimsizler için 16 puanı kullanılmaktadır.

Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDS): 1982 yılında Yesavage, Brink ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yaşlı nüfusa yönelik bir depresyon ölçeğidir. Katılımcıların son bir haftada kendini nasıl hissettiğine ilişkin maddelerin yer aldığı ölçek toplam 30 sorudan oluşmaktadır Depresyon tanısı almak için 14 ve üstü puan almak gerekmektedir. Ülkemizde geçerlik ve güvenirlik çalışması ve standardizasyonu Ertan ve arkadaşları (1997) tarafından yapılmıştır.

Üç Kelime Üç Şekil Testi (3K3Ş): Üç Kelime Üç Şekil Testi Weintraub ve Mesulam (1985) tarafından belleğin

genel kapsamlı değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu test boş bir beyaz kâğıt üzerinde üstte üç şekil ve her şeklin altında üç kelimedenden oluşur. Test uygulanırken ilk olarak katılımcıya üstünde üç kelime ve üç şeklin olduğu kâğıt gösterilerek gördüklerini kopyalaması istenir (kopyalama denemesi). Daha sonra kâğıt kapatılarak katılımcıdan gösterilen şekil ve kelimelerden hatırladıklarını bakmadan çizmesi ve yazması istenir (anlık hatırlama denemesi). Anlık hatırlama denemesinde eğer 6 itemden 5'i hatırlanmadıysa bu kriteri sağlayana kadar öğrenme denemelerine devam edilir (tekrar denemesi) Sonraki aşamada ise araya belirli süreler sokarak (5 dk, 15 dk veya 30 dk.) hatırladıklarını çizmesi ve yazması istenir. Daha sonra aralarında üç şekil ve üç kelimenin de bulunduğu toplam 10 şekil ve kelimedenden oluşan tanıma testi verilir. Bu uygulamada katılımcıdan daha önceki denemelerde çizdiği şekli yazdığı kelimelerden hatırladıklarını işaretlemesi istenir. Bu testten alınacak maksimum puan 15 şekilden ve 15 kelimedenden olmak üzere maksimum 30 puandır.

Mantıksal Bellek Testi (MB): Mantıksal Bellek testi, bir bellek bataryası olan Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formunun (WMS-R) bir alt testidir. Bilişsel süreçlerden öğrenme ve hatırlamaya yönelik fonksiyonları ölçmek için oluşturulmuştur. Bu çalışmada katılımcılara 1. ve 2. hikâye olmak üzere iki hikâye okunur. İlk önce ilk hikâye katılımcılara sunulur ve ne hatırladıklarına dair geri bildirim alınır. Daha sonra ikinci hikâye okunur ve bu hikâyeye ilişkin anlık hatırlama ölçümleri alınır. Ortalama 30 dk. sonra katılımcılardan her iki hikâye için de gecikmiş hatırlama ölçümleri alınır. Bu çalışmada öncelikle katılımcılara standart uygulama yapılmış ve anlık hatırlamaları ve gecikmiş hatırlamaları ölçülmüştür. Bununla birlikte daha sonra içinde çoktan seçmeli soruların olduğu bir deneme testi ve ipuçlu hatırlama testi eklenmiştir. İpuçlu denemesi birçok klinik uygulamacı ve araştırmacı tarafından hastanın serbest anlık hatırlamasının ardından, mesela 'kadının adı neydi?' gibi hatırlatmalar yapılarak uygulanmaktadır (Karakaş,2004). Fastenau (1996) da katılımcılarına çoktan seçmeli 20 soru vermiştir.

Puanlamada 1. Hikâyede 24, 2. Hikâyede ise 23 kelime veya kelime grubu belirlenmiştir. Dolayısıyla her bir kelime veya kelime grubunun değeri 1 puandır. 1. Hikâyenin hem anlık hatırlama hem gecikmiş hatırlama alt testlerinden alınacak maksimum puanı 24, 2. Hikâyenin hem anlık hatırlama hem gecikmiş hatırlama alt testlerinden alınacak maksimum puan 23 tür. 1. Hikâyede tanıma ve ipuçlu tanıma alt testleri için hikâyenin içeriği ile ilgili "Hikayedeki kadının ismi neydi? - Seçenekler: Ayşe/ Fatma/Ayfer" gibi 20 soru bulunmaktadır. Katılımcı soruya yanlış yanıt verdiği durumda her soru için 3 seçenek verilerek soruların yanıtlanması beklenmektedir. Tanıma alt testi puanları hesaplanırken doğru yanıtlar 1 ve yanlış yanıtlar 0 olarak değerlendirilmektedir. 1. Hikâyede tanıma alt testinden alınabilecek maksimum puan 20'dir. 1. Hikâyenin ipuçlu tanıma alt testi puanları hesaplanırken sorular ilk sorulduğunda doğru yanıtlanmışsa (diğer bir deyişle seçenekler hiç verilmediyse) 0 puan, seçenekler verildikten sonra doğru yanıtlandıysa 1 puan, seçenekler verildikten sonra yanlış yanıtlandıysa 2 puan olarak değerlendirilmektedir.

1. Hikâyede ipuçlu tanıma alt testinden alınabilecek maksimum puan 36'dır. 2. Hikâyede tanıma ve ipuçlu tanıma alt testleri için hikâyenin içeriği ile ilgili "Size bir gemiden bahsetmişim, adı neydi? – Seçenekler: Kırım/Türk/Kırmızı" gibi 15 soru bulunmaktadır. Katılımcı soruya yanlış yanıt verdiği durumda her soru için 3 seçenek verilerek soruların yanıtlanması beklenmektedir. Tanıma alt testi puanları hesaplanırken doğru yanıtlar 1 ve yanlış yanıtlar 0 olarak değerlendirilmektedir. 2. Hikâyede tanıma alt testinden alınabilecek maksimum puan 15'tir. 2. Hikâyenin ipuçlu tanıma alt testi puanları hesaplanırken sorular ilk sorulduğunda doğru yanıtlanmışsa (diğer bir deyişle seçenekler hiç verilmediyse) 0 puan, seçenekler verildikten sonra doğru yanıtlandıysa 1 puan, seçenekler verildikten sonra yanlış yanıtlandıysa 2 puan olarak değerlendirilmektedir. 1. Hikâyede ipuçlu tanıma alt testinden alınabilecek maksimum puan 30'dur.

2.3. İşlem

Ölçeklerin uygulanması Psikoloji Bölümü'nde okuyan lisans son sınıf öğrencileri ile Psikoloji Bölümü yüksek lisans ve doktora öğrencileri tarafından gerçekleştirilmiştir. Klinik Psikoloji ve nöropsikolojik testler konusunda uzman ve deneysel psikoloji alanında uzman bir öğretim görevlisi ve bir araştırma görevlisi tarafından öğrencilere testlerin nasıl uygulanacağı, kimlere uygulanacağı ve nasıl puanlanması gerektiği konusunda 3 ay süren bir eğitim verilmiştir. Öğrenciler aldıkları bu eğitim doğrultusunda testleri uygulamışlardır. Uygulama sırasında katılımcı ve uygulamacı karşılıklı olarak oturmaktadır. Uygulamanın yapıldığı odada uygun boyutlarda bir masa ve iki sandalye bulunmaktadır. Odada saat, takvim vs. gibi malzemenin bulunmamasına dikkat edilmiştir. Bu gereklilik bazı testlerdeki uygulamalarda istenilen bilgilerden kaynaklanmaktadır. Masa üstünde kâğıt ve kalem dışında bir malzeme bulunmamaktadır. Kâğıt ve kalem katılımcının önüne düz bir şekilde yerleştirilmiştir. Uygulamaya

başlanırken daha önceden standart olarak belirlenmiş ve testlerin yapılış nedenini ve amacını açıklayan bir yönerge kişiye okunmuş ve ardından onam formu doldurtularak gerekli izin alınmıştır. Daha sonra ise eğer gerekiyor ise gözlük ve duyma cihazı gibi eşyalarını takmaları söylenmiştir. İlk önce Kişisel Bilgi Formu doldurulmuş ve kişinin dışlanma ölçütlerini karşılayıp karşılamadığına bakılmıştır. Kriterlere uygun kişiler araştırmaya devam etmişlerdir. Sonrasında bir elemde SMMT ve GDS den aldıkları puanlara göre yapılmıştır. Testler yukarıda belirtildiği şekilde ve sırada uygulamaya başlanmıştır.

3. Bulgular

3.1. Üç Kelime Üç Şekil Testi

Yaş, eğitim ve cinsiyet nöropsikolojik testlerin değerlendirilmesinde önemli faktörler olduğundan 3K3Ş testi üzerinde yaşı, eğitimin ve cinsiyetin etkisini göstermek için Çoklu Regresyon analizleri yapılmıştır. Çalışmada bağımlı değişkenler, katılımcıların 3K3Ş alt testlerinden aldıkları puanlardır. Bağımsız değişkenler ise kaç yıl eğitim almış oldukları, yaşları ve cinsiyetleridir.

Bağımlı değişkenlerden her biri için (Kopyalama, Anlık Hatırlama, Kazanım, gecikmiş Hatırlama ve Tanıma) tek tek yapılan Regresyon Analizi sonuçlarına göre katılımcıların kaç yıl eğitim aldıkları ve yaşlarının bütün alt testleri yordadığı gözlenmiştir (Tablo 1). Buna göre katılımcıların eğitim süreleri azaldıkça ve yaşları arttıkça 3K3Ş alt testlerinden şekil ve kelime bölümlerinden aldıkları puanlar da azalmaktadır.

Bu sonuçlara göre yaşı ve eğitimin 3K3Ş Testinde ayırt edici unsur olduğu bulunmuştur. Daha sonra yapılan preliminari analiz sonuçlarına göre de 2 yaş grubu ve 2 eğitim grubunun bu testten aldıkları puanlar açısından farklılaştıkları gözlenmiştir. Bu istatistiki bilgi daha önce yayınlanan 3K3Ş testinin standardizasyonu çalışmasıyla da uyumludur (Kudiaki ve Aslan,2007).

Tablo 1. Yaş, Eğitim ve Cinsiyet Değişkenleri ile 3K3Ş Testi Arasındaki Standart Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları

		Aşama	B	SH	B	R ²	Adj. R ²	p
Kopyalama	Şekil	Eğitim	.049	.010	.234	.049	.047	.000
		Yaş	-.024	.007	-.181	.082	.077	.000
Anlık Hatırlama	Şekil	Eğitim	.169	.037	.226	.046	.043	.000
		Yaş	-.088	.023	-.183	.079	.075	.000
	Kelime	Eğitim	.273	.049	.268	.064	.062	.000
		Yaş	-.147	.031	-.225	.115	.110	.000
Kazanım	Şekil	Yaş	-.110	.044	-.187	.035	.029	.013
	Kelime	Cinsiyet	-1.99	.764	-.194	.038	.032	.010
Gecikmiş Hatırlama	Şekil	Eğitim	.170	.027	.306	.087	.085	.000
		Yaş	-.061	.017	-.172	.117	.112	.000
	Kelime	Eğitim	.333	.047	.347	.099	.097	.000
		Yaş	-.081	.030	-.131	.121	.117	.000
		Cinsiyet	-.917	.426	-.106	.132	.125	.000
Tanıma	Şekil	Yaş	-.039	.012	-.167	.025	.023	.002
		Eğitim	.050	.018	.136	.044	.039	.000
	Kelime	Yaş	-.048	.013	-.190	.033	.030	.000
		Eğitim	.058	.020	.146	.054	.049	.000

Katılımcıların 3K3Ş Testinin alt testlerinden (kopyalama, anlık hatırlama, kazanım, gecikmiş hatırlama ve tanıma) aldıkları puanlar 2 (yaş: 50 – 59 arası ve 60 ve üstü) X 2 (eğitim: 1 – 8 yıl ve 9 ve üstü) iki yönlü Faktöriyel Varyans Analizi (ANOVA) ile IBM SPSS 20 programında analiz edilmiştir (Tablo 2). Yaşın kopyalama alt testinin şekil puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,385) = 4.013, p= .046, kısmi η^2 = .01). 50 – 59 yaşları arasında bulunan katılımcılar (Ort.=14.69) 60 ve üstündekilere göre (Ort.=14.50) kopyalama alt testi şekil bölümünden daha yüksek puan almışlardır. Eğitimin kopyalama alt testi şekil puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,385) = 11.002, p= .001, kısmi η^2 = .03). Eğitim aldıkları süreler 9 yıl ve üstünde bulunan katılımcılar (Ort.=14.75) eğitim süreleri 1 – 8 yıl arasında olan katılımcılara göre (Ort.=14.44) kopyalama alt testi şekil bölümünden daha yüksek puan almışlardır. Yaşın ve eğitimin kopyalama alt testi şekil puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,385) = .01, p= .93, kısmi η^2 = .00).

Yaşın kopyalama alt testinin kelime puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,385) = 1.97, p= .16, kısmi η^2 = .01). Eğitimin kopyalama alt testi kelime puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,385) = .05, p= .82, kısmi η^2 = .00). Yaşın ve eğitimin kopyalama alt testi kelime puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,385) = .09, p= .77, kısmi η^2 = .00).

Yaşın anlık hatırlama alt testinin şekil puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,385) = 4.279, p= .039, kısmi η^2 = .01). 50 – 59 yaşları arasında bulunan katılımcılar (Ort.=12.83) 60 ve üstündekilere göre (Ort.=12.12) anlık hatırlama alt testi şekil bölümünden daha yüksek puan almışlardır. Eğitimin anlık hatırlama alt testi şekil puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,385) = 13.435, p= .000, kısmi η^2 = .03). Eğitim aldıkları süreler 9 yıl ve üstünde bulunan katılımcılar (Ort.=13.11) eğitim süreleri 1 – 8 yıl arasında olan katılımcılara göre (Ort.=11.85) anlık hatırlama alt testi şekil bölümünden daha yüksek puan almışlardır. Yaşın ve eğitimin anlık hatırlama alt testi şekil puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,385) = .03, p= .86, kısmi η^2 = .00).

Yaşın anlık hatırlama alt testinin kelime puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,385) = 13.59, p= .000, kısmi η^2 = .03). 50 – 59 yaşları arasında bulunan katılımcılar (Ort.=11.83) 60 ve üstündekilere göre (Ort.=10.14) anlık hatırlama alt testi kelime bölümünden daha yüksek puan almışlardır. Eğitimin anlık hatırlama alt testi kelime puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,385) = 19.718, p= .000, kısmi η^2 = .05). Eğitim aldıkları süreler 9 yıl ve üstünde bulunan katılımcılar (Ort.=12) eğitim süreleri 1 – 8 yıl arasında olan katılımcılara göre (Ort.=9.97) anlık hatırlama alt testi kelime bölümünden daha yüksek puan almışlardır. Yaşın ve eğitimin anlık hatırlama alt testi kelime puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,385) = .57, p= .45, kısmi η^2 = .00).

Yaşın kazanım alt testinin şekil puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,171) = .75, p= .39, kısmi η^2 = .00). Eğitimin kazanım alt testi şekil puanları

üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,171) = 1.52, p= .22, kısmi η^2 = .01). Yaşın ve eğitimin kazanım alt testi şekil puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,171) = .27, p= .60, kısmi η^2 = .00).

Yaşın kazanım alt testinin kelime puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,171) = 1.51, p= .22, kısmi η^2 = .01). Eğitimin kazanım alt testi kelime puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,171) = .06, p= .81, kısmi η^2 = .00). Yaşın ve eğitimin kazanım alt testi kelime puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,385) = 1.68, p= .20, kısmi η^2 = .01).

Yaşın gecikmiş hatırlama alt testinin şekil puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,384) = 3.173, p= .05, kısmi η^2 = .01). 50 – 59 yaşları arasında bulunan katılımcılar (Ort.=13.54) 60 ve üstündekilere göre (Ort.=13.09) gecikmiş hatırlama alt testi şekil bölümünden daha yüksek puan almışlardır. Eğitimin gecikmiş hatırlama alt testi şekil puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,384) = 26.35, p= .00, kısmi η^2 = .06). Eğitim aldıkları süreler 9 yıl ve üstünde bulunan katılımcılar (Ort.=13.96) eğitim süreleri 1 – 8 yıl arasında olan katılımcılara göre (Ort.=12.67) gecikmiş hatırlama alt testi şekil bölümünden daha yüksek puan almışlardır. Yaşın ve eğitimin gecikmiş hatırlama alt testi şekil puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,384) = .65, p= .42, kısmi η^2 = .00).

Yaşın gecikmiş hatırlama alt testinin kelime puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,384) = 4.901, p= .027, kısmi η^2 = .01). 50 – 59 yaşları arasında bulunan katılımcılar (Ort.=12.01) 60 ve üstündekilere göre (Ort.=11.06) gecikmiş hatırlama alt testi kelime bölümünden daha yüksek puan almışlardır. Eğitimin gecikmiş hatırlama alt testi kelime puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,384) = 28.199, p= .000, kısmi η^2 = .07). Eğitim aldıkları süreler 9 yıl ve üstünde bulunan katılımcılar (Ort.=12.68) eğitim süreleri 1 – 8 yıl arasında olan katılımcılara göre (Ort.=10.39) gecikmiş hatırlama alt testi kelime bölümünden daha yüksek puan almışlardır. Yaşın ve eğitimin gecikmiş hatırlama alt testi kelime puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,384) = 0.51, p= .82, kısmi η^2 = .00).

Yaşın tanıma alt testinin şekil puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,384) = 2.23, p= .14, kısmi η^2 = .01). Eğitimin tanıma alt testi şekil puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,384) = 4.328, p= .038, kısmi η^2 = .01). Eğitim aldıkları süreler 9 yıl ve üstünde bulunan katılımcılar (Ort.=14.81) eğitim süreleri 1 – 8 yıl arasında olan katılımcılara göre (Ort.=14.45) tanıma alt testi şekil bölümünden daha yüksek puan almışlardır. Yaşın ve eğitimin tanıma alt testi şekil puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,384) = 1.77, p= .18, kısmi η^2 = .01).

Yaşın tanıma alt testinin kelime puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,384) = 5.113, p= .024, kısmi η^2 = .01). 50 – 59 yaşları arasında bulunan katılımcılar (Ort.=14.63) 60 ve üstündekilere göre (Ort.=14.21) tanıma alt testi kelime bölümünden daha

yüksek puan almışlardır. Eğitimin tanıma alt testi kelime puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir ($F(1,384) = 6.707, p = .010$, kısmi $\eta^2 = .02$). Eğitim aldıkları süreler 9 yıl ve üstünde bulunan katılımcılar (Ort.=14.66) eğitim süreleri 1 – 8 yıl arasında olan katılımcılara göre (Ort.=14.18) tanıma alt testi kelime bölümünden daha yüksek puan almışlardır. Yaşın ve eğitimin tanıma alt testi kelime puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir ($F(1,385) = 2.09, p = .15$, kısmi $\eta^2 = .01$).

Tablo 2. 3K3Ş Testinin Alt Testlerinin Ortalama ve Standart Sapmaları

	Eğitim yılı					
	8 ve altı		9 ve üstü		Toplam	
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.
Yaş: 59 ve altı						
N	131		116		247	
Eğitim	5.31	1.493	13	2.359	8.92	4.311
Yaş	53.57	2.729	53.43	2.860	53.51	2.786
Kopyalama						
Şekil	14.53	1.112	14.85	.462	14.68	.883
Kelime	14.97	.213	14.95	.392	14.96	.310
Anlık Hatırlama						
Şekil	12.18	3.490	13.49	2.603	12.79	3.168
Kelime	10.64	4.912	13.02	3.187	11.76	4.348
Kazanım		58		36		94
Şekil	12.57	3.288	12.08	5.101	12.38	4.059
Kelime	11.59	4.735	12.42	5.217	11.90	4.914
Gecikmiş Hatırlama						
Şekil	12.99	2.601	14.08	1.371	13.50	2.177
Kelime	10.82	4.693	13.21	2.805	11.94	4.089
Tanıma						
Şekil	14.69	1.357	14.82	1.466	14.75	1.408
Kelime	14.52	1.459	14.73	1.114	14.62	1.309
Yaş: 60 ve üstü						
N	70		72		142	
Eğitim	5.36	1.362	13.74	2.368	9.61	4.623
Yaş	65.51	5.545	65.21	5.007	65.36	5.262
Kopyalama						
Şekil	14.34	1.153	14.65	.772	14.50	.988
Kelime	14.90	.347	14.90	.609	14.90	.496
Anlık Hatırlama						
Şekil	11.53	3.995	12.72	2.903	12.13	3.523
Kelime	9.30	5.037	10.99	4.106	10.15	4.650
Kazanım		39		42		81
Şekil	12.33	3.359	11.14	5.804	11.72	4.794
Kelime	11.64	4.493	10.43	6.037	11.01	5.351
Gecikmiş Hatırlama						
Şekil	12.34	3.059	13.83	2.484	13.10	2.872
Kelime	9.96	4.480	12.15	4.294	11.07	4.508
Tanıma						
Şekil	14.21	2.352	14.79	1.310	14.51	1.912
Kelime	13.84	2.842	14.58	1.625	14.22	2.328

3.2. Mantıksal Bellek Testi

Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formunun (WMS-R) bir alt testi olan Mantıksal Bellek testi için Eğitimin, Yaşın ve Cinsiyetin etkisini anlamak için Standart Çoklu Regresyon analizleri yapıldı. Çalışmada bağımlı değişkenler, katılımcıların testlerden aldıkları puanlardır. Bağımsız değişkenler ise kaç yıl eğitim almış oldukları, yaşları ve cinsiyetleridir.

Bağımlı değişkenlerden birinci hikaye okunduktan hemen sonra anlatılması istendiğinde (anlık hatırlama), birinci hikaye okunduktan bir süre geçtikten sonra anlatılması istendiğinde (gecikmiş hatırlama), birinci hikaye okunduktan bir süre geçtikten sonra sorulan sorulara verilen yanıtların sayısına göre (tanıma) ve birinci hikaye okunduktan bir süre geçtikten sonra sorulan sorular seçenekli olarak verildiğinde (ipuçlu tanıma) Regresyon analizi sonuçlarına göre katılımcıların kaç yıl eğitim aldıklarının bağımlı değişkenleri yordadığı bulunmuştur (Tablo 3). Buna göre katılımcıların eğitim süreleri arttıkça birinci hikâyeden daha fazla kelime hatırladıkları gözlenmiştir.

Bağımlı değişkenlerden ikinci hikaye okunduktan hemen sonra anlatılması istendiğinde (anlık hatırlama), birinci hikaye okunduktan bir süre geçtikten sonra anlatılması istendiğinde (gecikmiş hatırlama), birinci hikaye okunduktan bir süre geçtikten sonra sorulan sorulara verilen yanıtların sayısına göre (tanıma) ve birinci hikaye okunduktan bir süre geçtikten sonra sorulan sorular seçenekli olarak verildiğinde (ipuçlu tanıma) Regresyon analizi sonuçlarına göre katılımcıların kaç yıl eğitim aldıkları, yaşları ve cinsiyetlerinin yordadığı bulunmuştur (Tablo 3). Buna göre katılımcıların eğitim süreleri arttıkça ikinci hikâyeden daha fazla kelime hatırlamakta ve yaşları arttıkça daha az kelime hatırlamaktadırlar. Erkek katılımcılar kadın katılımcılara göre hikâyeden daha fazla kelime hatırlamaktadırlar.

Tablo 3. Yaş, Eğitim ve Cinsiyet Değişkenleri ile Weschler Bellek Testinin Alt Testi olan Mantıksal Bellek Testi arasındaki Standart Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları

	Aşama	B	SH	B	R ²	Adj. R ²	p
Hikaye1 Anlık Hatırlama	Eğitim	.302	.039	.372	.138	.136	.000
	Yaş	-.054	.026	-.101	.119	.113	.000
	Cinsiyet	1.551	.367	.210	.110	.105	.000
Hikaye1 Gecikmiş Hatırlama	Eğitim	.335	.038	.407	.166	.164	.000
	Yaş	-.054	.026	-.101	.119	.113	.000
	Cinsiyet	1.551	.367	.210	.110	.105	.000
Hikaye2 Gecikmiş Hatırlama	Eğitim	.269	.039	.331	.133	.131	.000
	Yaş	-.054	.026	-.101	.119	.113	.000
	Cinsiyet	1.183	.350	.162	.159	.154	.010
Hikaye1 Tanıma	Yaş	-.128	.031	-.208	.091	.086	.000
	Cinsiyet	2.198	.431	.255	.049	.046	.000
Hikaye2 Tanıma	Yaş	-.109	.028	-.195	.117	.117	.000
	Cinsiyet	2.520	.384	.323	.084	.082	.000
Hikaye1 İpuçlu Tanıma	Eğitim	-.478	.057	-.400	.160	.157	.000
	Yaş	-.128	.031	-.208	.091	.086	.000
	Cinsiyet	-2.113	.496	-.210	.142	.137	.000

Bu sonuçlara göre yaştan, eğitimin ve cinsiyetin Mantıksal Bellek Testinde ayırt edici unsur olduğu bulunmuştur. Daha sonra yapılan preliminari analiz sonuçlarına göre de 2 yaş grubu ve 2 eğitim ve cinsiyetler açısından grubunun bu testten aldıkları puanlar açısından farklılaştıkları gözlenmiştir. Katılımcıların Weschler Bellek Testinin Alt Testlerinden (Hikaye1 ve 2 için anlık hatırlama, gecikmiş hatırlama, tanıma ve ipuçlu tanıma) aldıkları puanlar 2 (yaş: 50 – 59 arası ve 60 ve üstü) X 2 (eğitim: 1 – 8 yıl ve 9 ve üstü) iki yönlü Faktöriyel Varyans Analizi (ANOVA) yapılmıştır (Tablo 4). Yaştan Hikaye1 Anlık Hatırlama alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,377) = .40, p= .53, kısmi η^2 = .00). Eğitimin Hikaye1 Anlık Hatırlama alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,377) = 35.65, p= .000, kısmi η^2 = .08). Eğitim aldıkları süreler 9 yıl ve üstünde bulunan katılımcılar (Ort.=10.30) eğitim süreleri 1 – 8 yıl arasında olan katılımcılara göre (Ort.=7.97) Hikaye1 Anlık Hatırlama alt testinden daha yüksek puan almışlardır. Cinsiyetin Hikaye1 Anlık Hatırlama alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,377) = .00, p= .98, kısmi η^2 = .00). Yaştan, eğitimin ve cinsiyetin Hikaye1 Anlık Hatırlama alt testinin puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,377) = .04, p= .84, kısmi η^2 = .00).

Yaştan Hikaye2 Anlık Hatırlama alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,377) = 3.21, p= .07, kısmi η^2 = .01). Eğitimin Hikaye2 Anlık Hatırlama alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,377) = 11.66, p= .01, kısmi η^2 = .03). Eğitim aldıkları süreler 9 yıl ve üstünde bulunan katılımcılar (Ort.=9.95) eğitim süreleri 1 – 8 yıl arasında olan katılımcılara göre (Ort.=8.38) Hikaye2 Anlık Hatırlama alt testinden daha yüksek puan almışlardır. Cinsiyetin Hikaye2 Anlık Hatırlama alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,377) = 18.83, p= .00, kısmi η^2 = .05). Erkek katılımcılar (Ort.= 9.87) kadın katılımcılara (Ort.= 8.13) göre Hikaye2 Anlık Hatırlama alt testinden daha yüksek almışlardır. Yaştan, eğitimin ve cinsiyetin Hikaye2 Anlık Hatırlama alt testinin puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,377) = .02, p= .90, kısmi η^2 = .00).

Yaştan Hikaye1 Gecikmiş Hatırlama alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,377) = .54, p= .46, kısmi η^2 = .00). Eğitimin Hikaye1 Gecikmiş Hatırlama alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,377) = 51.42, p= .000, kısmi η^2 = .12). Eğitim aldıkları süreler 9 yıl ve üstünde bulunan katılımcılar (Ort.=8.77) eğitim süreleri 1 – 8 yıl arasında olan katılımcılara göre (Ort.=6.13) Hikaye1 Gecikmiş Hatırlama alt testinden daha yüksek puan almışlardır. Cinsiyetin Hikaye1 Gecikmiş Hatırlama alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,377) = .02, p= .90, kısmi η^2 = .00). Yaştan, eğitimin ve cinsiyetin Hikaye1 Gecikmiş Hatırlama alt testinin puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,377) = .75,

p= .39, kısmi η^2 = .00).

Yaştan Hikaye2 Gecikmiş Hatırlama alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,377) = 1.62, p= .20, kısmi η^2 = .00). Eğitimin Hikaye2 Gecikmiş Hatırlama alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,385) = 27.31, p= .000, kısmi η^2 = .07). Eğitim aldıkları süreler 9 yıl ve üstünde bulunan katılımcılar (Ort.=9.19) eğitim süreleri 1 – 8 yıl arasında olan katılımcılara göre (Ort.=6.99) Hikaye2 Gecikmiş Hatırlama alt testinden daha yüksek puan almışlardır. Cinsiyetin Hikaye2 Gecikmiş Hatırlama alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,377) = 13.47, p= .00, kısmi η^2 = .04). Erkek katılımcılar (Ort.= 8.69) kadın katılımcılara (Ort.= 7.26) göre Hikaye2 Gecikmiş Hatırlama alt testinden daha yüksek almışlardır. Yaştan, eğitimin ve cinsiyetin Hikaye2 Gecikmiş Hatırlama alt testinin puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,377) = .01, p= .93, kısmi η^2 = .00).

Yaştan Hikaye1 Tanıma alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,368) = 8.32, p= .00, kısmi η^2 = .02). 50 – 59 yaşları arasında bulunan katılımcılar (Ort.=15.74) 60 ve üstündekilere göre (Ort.=14.36) tanıma alt testinden daha yüksek puan almışlardır. Eğitimin Hikaye1 Tanıma alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,368) = 1.47, p= .23, kısmi η^2 = .00). Cinsiyetin Hikaye1 Tanıma alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,368) = 18.10, p= .00, kısmi η^2 = .05). Erkek katılımcılar (Ort.= 16.07) kadın katılımcılara (Ort.= 14.04) göre Hikaye1 Tanıma alt testinden daha yüksek almışlardır. Yaştan, eğitimin ve cinsiyetin Hikaye1 Tanıma alt testinin puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,368) = .03, p= .87, kısmi η^2 = .00).

Yaştan Hikaye2 Tanıma alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,367) = 10.71, p= .001, kısmi η^2 = .03). 50 – 59 yaşları arasında bulunan katılımcılar (Ort.=10.46) 60 ve üstündekilere göre (Ort.=9.07) tanıma alt testinden daha yüksek puan almışlardır. Eğitimin Hikaye2 Tanıma alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,367) = .14, p= .70, kısmi η^2 = .00). Cinsiyetin Hikaye1 Tanıma alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,367) = 35.63, p= .00, kısmi η^2 = .09). Erkek katılımcılar (Ort.= 11.03) kadın katılımcılara (Ort.= 8.50) göre Hikaye2 Tanıma alt testinden daha yüksek almışlardır. Yaştan, eğitimin ve cinsiyetin Hikaye2 Tanıma alt testinin puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,367) = .64, p= .42, kısmi η^2 = .00).

Yaştan Hikaye1 İpuçlu Tanıma alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir (F (1,368) = .84, p= .36, kısmi η^2 = .00). Eğitimin Hikaye1 İpuçlu Tanıma alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir (F (1,368) = 44.60, p= .000, kısmi η^2 = .11). Eğitim aldıkları süreler 9 yıl ve üstünde bulunan katılımcılar (Ort.=8.02) eğitim süreleri 1 – 8 yıl arasında olan katılımcılara göre (Ort.=11.86) Hikaye1 İpuçlu Tanıma alt testinden daha düşük puan almışlardır. Cinsiyetin Hikaye1

İpuçlu Tanıma alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir ($F(1,368) = 3.93, p = .05$, kısmi $\eta^2 = .01$). Erkek katılımcılar (Ort.=9.37) kadın katılımcılara (Ort.=10.51) göre Hikaye2 Tanıma alt testinden daha düşük puan almışlardır. Yaşın, eğitimin ve cinsiyetin Hikaye1 İpuçlu Tanıma alt testinin puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir ($F(1,368) = .12, p = .73$, kısmi $\eta^2 = .00$).

Yaşın Hikaye2 İpuçlu Tanıma alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmemiştir ($F(1,367) = .51, p = .48$, kısmi $\eta^2 = .00$). Eğitimin Hikaye2 İpuçlu Tanıma alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir ($F(1,367) = 14.30, p = .000$, kısmi $\eta^2 = .04$). Eğitim aldıkları süreler 9 yıl ve üstünde bulunan katılımcılar (Ort.=9.56) eğitim süreleri 1 – 8 yıl arasında olan katılımcılara göre (Ort.=11.62) Hikaye2 İpuçlu Tanıma alt testinden daha düşük puan almışlardır. Cinsiyetin Hikaye2 İpuçlu Tanıma alt testinin puanları üzerinde temel etkisi olduğu gözlenmiştir ($F(1,367) = 20.73, p = .00$, kısmi $\eta^2 = .05$). Erkek katılımcılar (Ort.=9.35) kadın katılımcılara (Ort.=11.83) göre Hikaye2 İpuçlu Tanıma alt testinden daha düşük puan almışlardır. Yaşın, eğitimin ve cinsiyetin Hikaye2 İpuçlu Tanıma alt testinin puanları üzerinde etkileşim etkisi olduğu gözlenmemiştir ($F(1,367) = 1.23, p = .27$, kısmi $\eta^2 = .00$).

Tablo 4. Mantıksal Bellek Testinin Alt Testlerinin Ortalama ve Standart Sapmaları

		Eğitim yılı					
		8 ve altı		9 ve üstü		Toplam	
		Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.
Yaş: 59 ve altı							
N		131		116		247	
Eğitim		5.31	1.493	13	2.359	8.92	4.311
Yaş		53.57	2.729	53.43	2.860	53.51	2.786
Anlık Hatırlama							
Hikaye1	K	8.16	3.672	10.72	3.939	9.25	3.978
	E	8.16	2.678	9.97	3.267	9.09	3.123
Hikaye2	K	7.88	3.752	9.32	3.519	8.49	3.709
	E	9.87	3.770	10.36	3.299	10.13	3.529
Gecikmiş Hatırlama							
Hikaye1	K	6.09	3.254	8.62	3.741	7.16	3.675
	E	6.31	2.968	8.44	3.604	7.41	3.467
Hikaye2	K	6.43	3.440	8.52	3.530	7.31	3.615
	E	8.26	3.421	9.68	3.621	8.99	3.584
Tanıma							
Hikaye1	K	14.46	5.102	15.08	4.120	14.73	4.700
	E	16.75	3.346	16.68	3.829	16.71	3.593
Hikaye2	K	9.49	4.490	9.10	3.991	9.33	4.271
	E	11.54	3.186	11.69	3.468	11.62	3.324
İpuçlu Tanıma							
Hikaye1	K	12.54	5.472	7.94	4.034	10.58	5.400
	E	10.51	4.750	7.72	5.014	9.05	5.067
Hikaye2	K	12.75	5.720	10.38	4.014	11.74	5.182
	E	10.25	4.341	8.22	4.288	9.19	4.416

		Eğitim yılı					
		8 ve altı		9 ve üstü		Toplam	
		Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.
Yaş: 60 ve üstü							
N		70		72		142	
Eğitim		5.36	1.362	13.74	2.368	9.61	4.623
Yaş		65.51	5.545	65.21	5.007	65.36	5.262
Anlık Hatırlama							
Hikaye1	K	7.45	3.158	10.20	4.617	8.39	3.895
	E	8.03	3.297	10.34	3.512	9.39	3.595
Hikaye2	K	6.59	2.860	8.73	4.026	7.32	3.415
	E	8.92	3.572	10.32	3.122	9.75	3.367
Gecikmiş Hatırlama							
Hikaye1	K	5.62	3.396	9.80	4.916	7.05	4.404
	E	6.38	3.134	8.80	3.316	7.81	3.440
Hikaye2	K	5.76	2.545	8.33	4.012	6.64	3.314
	E	7.38	3.573	9.43	2.947	8.59	3.356
Tanıma							
Hikaye1	K	12.62	5.361	14	4.690	13.09	5.130
	E	15.24	3.969	15.61	3.022	15.46	3.417
Hikaye2	K	7.29	4.198	8.13	4.015	7.58	4.107
	E	10.42	3.218	10.46	2.693	10.44	2.898
İpuçlu Tanıma							
Hikaye1	K	13.03	6.185	8.53	5.829	11.50	6.374
	E	11.37	4.851	7.88	4.476	9.27	4.915
Hikaye2	K	12.54	4.185	11.67	6.298	12.23	4.996
	E	10.95	4.954	8	4.318	9.18	4.782

3K3Ş alt testleri ile Mantıksal Bellek alt testleri arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla Pearson Korelasyon analizi yapılmıştır. Analiz sonuçları Tablo 5'te özetlenmektedir.

Bu sonuçlara göre 1. Hikâye ($r=.29$) ve 2. Hikâyenin ($r=.32$) anlık hatırlama puanları 3K3Ş testinin Anlık Hatırlama Kelime alt testi ile pozitif yönde ilişkili olduğu gözlenmiştir. 1. Hikâyenin ($r=.35$) anlık hatırlama puanları 3K3Ş testinin Gecikmiş Hatırlama Kelime alt testi ile pozitif yönde ilişkili olduğu gözlenmiştir. Diğer bir değişle Mantıksal Bellek alt testlerinden biri olan anlık hatırlama alt testi puanları artarken 3K3Ş testlerinden anlık hatırlama ve gecikmiş hatırlama kelime alt testlerinin puanları da artmaktadır.

1. Hikâye ve 2. Hikâyenin gecikmiş hatırlama puanları 3K3Ş testinin hem Anlık Hatırlama ($r=.29$ ve $r=.34$) hem de Gecikmiş Hatırlama ($r=.35$ ve $r=.29$) Kelime alt testi puanları ile pozitif yönde ilişkili olduğu gözlenmiştir. Diğer bir değişle Mantıksal Bellek alt testlerinden biri olan gecikmiş hatırlama alt testi puanları artarken 3K3Ş testlerinden anlık hatırlama ve gecikmiş hatırlama kelime alt testlerinin puanları da artmaktadır.

1. Hikâye ve 2. Hikâyenin ipuçlu tanıma puanları 3K3Ş testinin hem Anlık Hatırlama ($r=-.28$ ve $r=-.34$) hem de Gecikmiş Hatırlama ($r=-.30$ ve $r=-.26$) Kelime alt testi puanları ile negatif yönde ilişkili olduğu gözlenmiştir. Diğer bir değişle Mantıksal Bellek alt testlerinden biri olan ipuçlu

tanıma alt testi puanları artarken 3K3Ş testlerinden anlık hatırlama ve gecikmiş hatırlama kelime alt testlerinin puanları azalmaktadır.

Tablo 5. 3K3Ş Alt Testleri ile Mantıksal Bellek Alt Testleri Arasındaki Korelasyonlar

	Anlık Hatırlama		Kazanım		Gecikmiş Hatırlama		Tanıma	
	Şekil	Kelime	Şekil	Kelime	Şekil	Kelime	Şekil	Kelime
Hikaye1Anlık Hatırlama	.09	.29**	-.27**	-.06	.14**	.35**	.14**	.14**
Hikaye2Anlık Hatırlama	.21**	.32**	-.20**	-.12	.11*	.19**	.10	.13**
Hikaye1Gecikmiş Hatırlama	.14**	.29**	-.28**	-.14	.20**	.35**	.11*	.10*
Hikaye2Gecikmiş Hatırlama	.24**	.34**	-.15	-.09	.20**	.29**	.12*	.14**
Hikaye1Tanıma	.16**	.09	-.09	-.13	.13*	.06	.12*	.08
Hikaye2Tanıma	.18**	.15**	-.16*	-.15	.08	.08	-.00	.02
Hikaye1İpuçlu Tanıma	-.17**	-.28**	.24**	.15	-.21**	-.30**	-.15**	-.15**
Hikaye2İpuçlu Tanıma	-.15**	-.34**	.27**	.13	-.14**	-.26**	-.13*	-.09

*p<.05; **p<.01

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmanın amacı yaş, eğitim ve cinsiyet gibi değişkenlerin 3K3Ş Testi ve Mantıksal Bellek Testinde etkisini belirlemektir. 3K3Ş Testi sözel ve sözel olmayan materyali aynı modalite üzerinde ölçerek öğrenme ve bellek performansını belirler. Aslında yaşlı hastalarının yatak başında bellek ve öğrenme performanslarını ölçebilmek amacı ile oluşturulmuş, görece uygulanması kolay ve kısa süren bir test olması sebebiyle kullanımı pratik bir testtir. Öğrenme ve bellek fonksiyonlarının Kopyalama, Anlık Hatırlama, Kazanım, gecikmiş Hatırlama ve Tanıma gibi farklı yanlarını ölçer. Özellikle Alzheimer ve benzeri demanslardan kaynaklı sorunları sağlıklı bellek ve öğrenme performanslarından ayırt etmede oldukça başarılı olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Incidental memory nin yaş ile birlikte bozulduğu ve özellikle Alzheimer hastalığından etkilendiği bilinmektedir (Weintraub ve diğ., 2000). Alzheimer hastaları sadece yeni bilgiyi öğrenirken zorlanmazlar aslında bilgiyi hatırlama ve geri çağırma da zorlanırlar. 3K3Ş testi birbirinden farklı bellek ve öğrenme fonksiyonlarını ayrı ayrı ölçtüğü için hem yaşlılıkta hem de Alzheimer hastalığında meydana gelen bozuklukları ölçebilecek kullanışlı bir testtir. WMS- R Mantıksal Bellek testinin de Alzheimer hastalarını hem sağlıklılardan hem de diğer demans türlerinden performans farklarına bakarak kolaylıkla ayırt edebildiği gösterilmiştir. (Moss ve diğ., 1986). WMS-R Mantıksal Bellek Testine bu araştırmayla eklenen tanıyarak hatırlama (recognition) ve ipuçlu hatırlama alt testleriyle ölçülen bilişsel süreçler gecikmeli ve serbest hatırlama da kullanılan beyin bölgelerinden farklı beyin bölgeleriyle alakalı süreçler olabilir. Tanıyarak hatırlama ve ipuçlu hatırlama alt testleri bellek ve öğrenme sorunu olan hastalarda sorunun kayıt altına alma sürecinden mi yoksa geri getirme sürecinde ki bir bozukluktan mı kaynaklandığına dair güzel bir bilgi sunabilir.

Katılımcılar hem yaşlarına ve hem de eğitim durumlarına göre ikiye ayrılmışlardır. Katılımcılar iki yaş grubu ve iki eğitim grubuna ayrılırken hem yapılan önceki çalışmalar dikkate alınmıştır (Kudiaki, Aslan, 2007) hem de ANOVA analizleri hem 3K3Ş hem de Mantıksal Bellek testlerinde spesifik yaş ve eğitim gruplarına göre oluşturulan kategoriler açısından katılımcıların anlamlı bir şekilde farklılaştığını gösterdiği için böyle gruplar mevcut şekilde olduğu gibi ayrılmıştır. İki farklı yaş grubu (50-59 ve 60-üstü) ve iki farklı eğitim grubu (8 ve altı-9 ve üstü) 3K3Ş alt testlerinin kazanım şekil ve kazanım kelime alt testleri haricinde anlamlı bir şekilde farklılaşmıştır. Yaşın ve eğitimin 3K3Ş alttestleri puanları üzerindeki etkisi daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (Kudiaki, Aslan, 2007). Demanslara bağlı teşhis koyarken yaşa ve eğitime bağlı performans farklarını da dikkate almak özellikle yaşlılarda çok önemlidir.

Mantıksal Bellek Testinin de hemen hemen bütün alt testlerinde bu iki yaş ve eğitim gruplarının farklılaştığı görülmektedir. Ayrıca Mantıksal Bellek hikaye1 ve hikaye 2 testlerinde cinsiyetler arasında da bir farklılaşma bulunmuştur.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar göstermiştir ki yaş arttıkça ve eğitim düştükçe her iki testten alınan puanlarda düşmektedir. Ayrıca Mantıksal Bellek hikaye1 ve hikaye 2 testlerinin yeni oluşturulan iki (tanıma ve ipuçlu tanıma) alt testlerine dair normatif değerlerin elde edilmesi klinik kullanımda yararlı olabilir.

Bu testler için katılımcı toplama yöntemi olarak kartopu yönteminin kullanılmış olması çalışmanın sınırlılıklarından biridir. Katılımcılar sadece birkaç büyük şehirden toplanmış ve bütün Türkiye’den katılımcı toplama şansımız olmamıştır.

Bu çalışmadan toplanan bilgiler klinik alanda çalışan uzmanlara ve araştırmacılara bir rehberlik sağlayabilir.

Kaynakça

- Bolla, K. I., Lindgren, K. N., Bonaccorsy, C., Bleecker, M. L. (1991). Memory complaints in older adults: fact or fiction?. Archives of Neurology, 48(1), 61-64. doi:10.1001/archneur.1991.00530130069022
- Braak, H., Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta neuropathologica, 82(4), 239-259. https://doi.org/10.1007/BF00308809
- Ertan, T., Eker, E., Sar, V. (1997). The reliability and validity of geriatric depression scale in the samples of Turkish elderly. Archives of Neuropsychiatry, 34(2), 62-71.
- Fastenau, P. S. (1996). An elaborated administration of the wechsler memory scale-revised. The Clinical Neuropsychologist, 10(4), 425-434. https://doi.org/10.1080/13854049608406703
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of psychiatric research, 12(3), 189-198. https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Gallagher, M., Koh, M. T. (2011). Episodic memory on the path to Alzheimer's disease. Current opinion in neurobiology, 21(6), 929-934. http://doi.org/10.1016/j.conb.2011.10.021
- Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R., Engin, F. (2002). Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. Turkish journal of psychiatry, 13(4), 273-281.
- Haaland, K. Y., Price, L., Larue, A. (2003). What does the WMS-III tell us about memory changes with normal aging?. Journal of the International

Neuropsychological Society, 9(1), 89-96. <https://doi.org/10.1017/S1355617703910101>

Karakas, S. (2004). BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Dizayn Ofset, Ankara.

Kudiaki, Ç., Aslan, A. (2007). The Three Words-Three Shapes test: Normative data for the Turkish elderly. *Archives of clinical neuropsychology*, 22(5), 637-645. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.04.006>

Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.

Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.

McPherson, S., Back, C., Buckwalter, J. G., Cummings, J. L. (1999). Gender-related cognitive deficits in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 11(2), 117-122. <https://doi.org/10.1017/S1041610299005670>

Mitrushina, M., Boone, K. B., Razani, J., & D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. Oxford University Press.

Montgomery, V., Harris, K., Stabler, A., Lu, L. H. (2017). Effects of Delay Duration on the WMS Logical Memory Performance of Older Adults with Probable Alzheimer's Disease, Probable Vascular Dementia, and Normal Cognition. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(3), 375-380. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx005>

Moss, M. B., Albert, M. S., Butters, N., Payne, M. (1986). Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, Huntington's disease, and alcoholic Korsakoff's syndrome. *Archives of Neurology*, 43(3), 239-246. doi:10.1001/archneur.1986.00520030031008

Petersen, R. C. (2005). Mild cognitive impairment: where are we?. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 19(3), 166-169. doi:10.1097/01.wad.0000179417.95584.90

Wechsler, D., Coalson, D. L., & Raiford, S. E. (1997). *WAIS-III: Wechsler adult intelligence scale*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Weintraub, S., & Mesulam, M.M. (1985). Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. In M. M. Mesulam (Ed.), *Principles of behavioral neurology*, 71-123. Philadelphia, PA: FA Davis.

Weintraub, S., Peavy, G. M., O'Connor, M., Johnson, N. A., Acar, D., Sweeney, J., Janssen, I. (2000). Three words three shapes: a clinical test of memory. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 22(2), 267-278. doi:abs/10.1076/1380-3395(200004)22:2;1-1;FT267

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, 17(1), 37-49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)

Year (Yıl) : 2018
Volume (Cilt) : 5
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.5455/JNBS.1527469376

Received/Geliş 28.05.2018
Accepted/Kabul 02.06.2018
JNBS, 2018, 5(2):82-91

SOMATOFORM AĞRI BOZUKLUĞUNDA ZİHİN KURAMI İŞLEVİNİN ALEKSİTİMİ VE BAĞLANMA BİÇEMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

RELATIONSHIP BETWEEN THEORY OF MIND FUNCTIONS WITH ATTACHMENT STYLES AND ALEXITHYMIA IN SOMATOFORM PAIN DISORDER

Hüseyin Ünübol^{1*}, Hüseyin Güleç²

Özet

Somatoform ağrı bozukluğu (AB)'nin bağlanma ve zihin kuramı işlevleri hakkında bilgiler sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, somatoform ağrı bozukluğu hastalarını zihin kuramı becerileri, bağlanma ve aleksitimi açısından değerlendirmek ve aralarındaki ilişkileri ortaya koymaktır. Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniği'ne başvuran hastalardan tanı ölçütlerini dolduran 30 AB hastası ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 30 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. AB grubuna SCID-I Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi Hasta Formu, Erişkin Bağlanma Biçemi Ölçeği (EBBÖ), Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ-20), Gözlerden Zihin Okuma Testi (Gözler Testi) uygulandı. AB grubunun EBBÖ kaçınan alt grup puanları, TAÖ-20 duygularını tanıma puanları, söze dökmede güçlük skorları, dışa-dönük düşünme skorları ve toplam skor kontrollere göre anlamlı derecede yüksek (sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$); Gözler testi, EBBÖ güvenli ve bağımlı alt grup puanları arasında anlamlı derecede düşük (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$) bulundu. Gözler testi ile EBBÖ kaçınan biçemi ve ağrı şiddeti arasında doğru orantılı bir biçimde ($p<0.05$) ilişki bulundu. AB olguları sağlıklı kontrollere göre kaçınan bağlanma özellikleri gösterirken, daha düşük güvenli ve bağımlı bağlanma özellikleri göstermektedir. Aleksitimi skorlarının toplamı ve tüm alt kategorik puanları kontrollere göre daha yüksektir. Alt boyut olarak kaçınan bağlanma biçemi daha belirgindir. Zihin kuramı işlevlerinde belirgin etkilenebilirlik mevcuttur bu etkilenebilirlik kaçınan bağlanma biçemi ve ağrı şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular gelişimsel faktörlerin AB'nin klinik görünümünde katkıda olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: somatoform ağrı bozukluğu, zihin kuramı, bağlanma, aleksitimi

Abstract

There is sparse information available in the literature regarding attachment styles and theory of mind functions with somatoform pain disorder. Thus, the aim of the present study is to investigate the relation between somatoform pain disorder and attachment styles, theory of mind functions and alexithymia. 30 consecutive somatoform pain disorder patients and age, education level and gender ratio matched 30 controls enrolled for the study. SCID-I Structured Clinical Therapy Patient Form, Adult Attachment Scale (AAS), Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) Reading Mind from the Eyes Turkish Form (Eyes Test) procedures were applied to the somatoform pain disorder patients that are investigated. Scores of somatoform pain disorder patients with regards to AAS avoidant subscale score, Difficulty Describing Feelings subscale, Difficulty Identifying Feeling subscale, Externally-Oriented Thinking subscale, total Alexithymia Scale scores have been found significantly higher than that of controls ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$); Eyes Test scores, AAS close and depend subscale scores revealed significantly lower scores than that of control ($p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$). Eyes Test scores are found to be significantly correlated with AAS avoidant subgroup scores and pain severity ($p<0.05$). Somatoform pain disorder patients revealed avoidant attachment and less secure and dependent characteristics more than the healthy controls. In this patients, avoidant attachment style is categorically more apparent. Their theory of mind functions have been affected significantly and this effect has been found to be correlated with avoidant attachment style and pain severity. These results indicate that developmental factors might be important in clinical manifestation of Somatoform pain disorder.

Keywords: somatoform pain disorder, theory of mind, attachment, alexithymia

¹İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji bölümü, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bakanlığı Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar: İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji bölümü, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye. E-mail: huseyin.unubol@uskudar.edu.tr, Telefon: 05554911183

1. Giriş

Somatizasyon (bedenselleştirme) ve somatoform bozukluklar bugün hekimlikte en sık rastlanan hasta davranışı ve yakınma nedenleridir. Bilinen istatistiklere göre, somatoform bozukluk genel halk arasında %05 oranında bulunmakta, toplumdan topluma değişmekle birlikte, bütün dallardan hekimlere başvuran hastalar arasında ise %70-%85 oranında bir sıklık göstermektedir (Kaplan & Sadock's, 2007).

Somatoform bozuklukları diğer ruhsal bozukluklarda olduğu gibi etiopatogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır ve etiolojisinde tek bir faktör olmasından ziyade psikososyal ve biyolojik etkenlerin birleşimi bu bozukluğu ortaya çıkarıyor gibi görüldüğü ifade edilmektedir. Somatizasyonun biyolojik kökenleri konusunda yeterince çalışılmamış olmasının yanı sıra yapılmış çalışmalarda etiolojiye yönelik tutarlı sonuçlar bulunmamaktadır, özellikle herhangi bir somatoform bozukluğunun genetik etiolojisine yönelik doğrudan bir kanıt gösterilememiştir. 19. Yüzyılda ruh ve bedenin dikotomisinde köprü vazifesi gören psikanalizin hızla gelişmesiyle somatizasyon kavramı üzerinde ki çalışmalar psikanalitik yönde artmaya başlamış ve somatizasyon kavramı halen en güçlü görüşü olmayı sürdürmektedir. Bu çalışmalar sırasında bazı bireylerin ise çocukluk çağı travmatik yaşantıları nedeniyle duygusal yaşantılarını söze dökme yeteneğinin kısıtlandığı gözlemlenmiştir (Hébert, Boisjoli, Blais, & Oussaïd, 2018).

Birçok araştırmacı duyguların söze dökülmesinde ki yetersizliğin araştırılmasında aleksitimi kavramı üzerinde de durduğu gözlemlenmektedir. Aleksitimik kişiler duygularını dile dökemediği ve genellikle fiziksel belirtilerle ifade etmek durumunda kaldığı ifade edilmektedir (Sifneos, 1973). Bazı görüşlere göre aleksitimi, duygulanımın bedensel dilin kullanılarak iletilmesi olarak da gösterilmektedir (Mattila et al., 2008). Aleksitimi, fantezi ve sembolik ifade yeteneğinde fakirlik, yaşantılama ve duyguları ifade etmede yetersizlik gibi özellikleri kapsamakta ve temelde kişinin duygularını tanımadaki işlev kaybı olarak kavramsallaştırılmaktadır (Zimmermann, Salamin, & Reicherts, 2008).

Waller ve arkadaşları (2004) yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında somatoform bozukluklardaki güvensiz bağlanma oranının belirgin yüksek olduğunu göstermiştir. Somatoform grupta kaçınan bağlanma tipinin yaklaşık olarak iki kat daha sık olduğu saptanmıştır. Neumann ve arkadaşlarının 15 somatoform ağır bozukluğu ve 15 sağlıklı kontrolle yapılan çalışmalarında hastaların hiçbirinin güvenli olarak bağlanmadıkları gösterilmektedir (Neumann, Nowacki, Roland, & Kruse, 2011).

Tanım olarak bağlanma biçimi, yaşamın erken döneminde belirlendiği ve süreklilik gösterdiği düşünülen, bireyin diğer insanlarla ilişki kurma örüntüsü olarak değerlendirilmektedir. Bowlby (1989), yaşamın ilk 12 ayı içinde tehlike veya tehdit durumlarında duygusal bağlar kurma eğiliminden yola çıkar. Ardından bebeğin ihtiyaçlarını karşılayan bakım verenin verdiği tepkiler doğrultusunda bağlanma düzenlendiğini söyler. Bowlby'nin

çalışmalarından başlamak üzere güvensiz bağlanma biçimi daha sonraki yaşam dönemlerinde psikopatolojinin belirleyicisi olarak düşünülmüşken güvenli bağlanma sağlıklı süreçlerle ilişkilendirilmiştir (Bowlby, 1973). Major depresyon, sosyal kaygı bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk ve kronik ağrı bozukluklarının güvensiz bağlanma biçimiyle ilişkileri araştırmalarda gösterilmektedir (Simpson, Rholes, Campbell, Tran, & Wilson, 2003).

Psikosomatik hastalarda zihinleştirme (mentalizasyon) yetenekleriyle ilgili de bazı araştırmaların yapıldığı görülmektedir. Bu hastalara uygulanan projektif testlerde işlemsel düşünce yapısına ait özellikler görülmektedir. Rorschach testinde sunulan malzemenin içselleştirilemediği, zihinselleştirme kapasitesindeki yetersizlik sonucu bilinçdışı malzemenin bilinçle gelemeyişi gözlemlenmiştir. İşlemsel düşünce biçimi, duygulanımdan uzak, düşlemsel ve sembolik faaliyet ile ilişkili olmayıp, dürtü ile bağlantısını kaybetmiştir. Zihin teorisi, sembolik temsilleri (symbolic representations) koordine etme ve bu temsiller üzerinde dikkatlice düşünme yeteneğini içerir (Subic-Wrana, Beutel, Knebel, & Lane, 2010). Dolayısıyla sembol kullanımı, yani sembolizm, zihin teorisi ediniminde önemli bir role sahiptir. Öğrenmede sembolizmin önemi büyüktür (Nowak Fabrykowski, 1992).

Zihin kuramı (ZK), kişinin kendisinin ve diğerlerinin farklı bir zihne sahip olduğunu bilme, diğerlerinin niyet, inanç, istek ve bilgisi gibi durumlarını anlayabilme becerisidir ve sosyal zekânın bir parçasıdır (Abu-Akel, 2003).

İnsan yavrusunda en basit zihin kuramı yetenekleri 3-4 yaşından itibaren 11-12 yaşlarına kadar ve hayatın ilerleyen evrelerinde dahi gelişmeye devam eden bir beceri olduğu gösterilmiştir (Abu-Akel, 2003). Zihin kuramı becerilerinin gelişmeye devam ettiği daha ileri yaşlarda ve yetişkinlikte, blöfleri anlama, yalanları ve kandırmacaları çözme, ikna etme, kişilerin açık etmedikleri duygu, düşünce veya niyetlerini anlama gibi karmaşık beceriler sergilenmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir (Isoda & Noritake, 2013; Shany-Ur et al., 2012).

Tager-Flusberg ve Sullivan (2000) ve Sabbagh (2004) zihin kuramı teorisinin iki farklı alt tipini tanımlamışlardır. Bunlardan birincisi, sosyal-bilişsel zihin kuramıdır ve başkalarının davranışlarına bakarak alta yatan zihinsel durumunu çıkarsamak olarak tanımlanabilmektedir. Yanlış inanç testleri bu yetinin klasik örneği olarak gösterilmektedir. Bu grupların tanımladığı ikinci tip zihinselleştirme yetisi, doğrudan gözlenebilen bilgiye dayanarak başkalarının zihinsel durumunu algılaya yetisi olarak ifade edilmektedir (sosyal-algisal ZK). Gözler testi bu yetiyi ölçmekte en sık kullanılan araçlardan biri olduğu ve bu yetinin, sosyal-bilişsel zihin kuramının aksine diğer bilişsel yetilerden bağımsız, ama duygu tanıma yetisiyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Normalde, karşımızdaki insanın zihinsel durumunu anlamaya çalışırken her iki zihin kuramı yetisine de ihtiyaç duyarız.

Ağrı bozukluğu duyguların somatize edilerek ifade edildiği bir grup hastalıktan biridir. Erken dönemde yaşanan, aynı zamanda bağlanma biçimlerinde de sorunlara neden

olan travmanın etkisiyle gelişebilen aleksitimi ile de bu yönüyle benzerlik gösterir. Bağlanma biçemi, aleksitimi ve ağrı bozukluğunun gelişimsel temelleri olmasının yanı sıra, son dönemlerde birçok hastalıkla ilişkisinin olduğuyla ilgili kanıtların arttığı zihin kuramıyla olan ilişkisinin incelenmesini amaçlamaktayız.

2. Yöntem

2.1. Katılımcılar

Araştırma Mayıs 2012- Mart 2013 tarihleri arasında yürütülen kesitsel bir çalışmadır. Katılımcılar Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi polikliniğinde başvuran hastalardan gönüllüler arasından seçildi. Aynı tarihler arasında Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde çalışanlar ve Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi nöroloji servisinde yatmakta olan hastalara refakat eden yakınlarından bilinen psikiyatrik tanısı olmayan gönüllü 30 kişilik sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu.

Hasta ve kontrol grubuna çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul ederek bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan kişiler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri

1) Çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve Bilgilendirilmiş Onam Formunu imzalamış olmak

2) DSM-IV-TR ölçütlerine göre ağrı bozukluğu tanısı konmak.

Dışlama ölçütleri

1) 18 yaşından küçük 65 yaşından büyük olmak

2) Testleri ve yönergeyi takip edecek eğitim ve dil becerisinde olmamak

3) Uygulamanın güvenilirliğini etkileyen anamnez veya görüşmede saptanan düzeyde, ağır psikiyatrik, nörolojik, dahili hastalığı ve alkol madde kullanım bozukluğu bulunmak.

2.2. Çalışma deseni

Somatoform Ağrı Bozukluğu tanı ölçütlerini dolduran altmış üç hasta ile görüşüldü. Bu hastalardan okuma yazma bilmeyen 19 katılımcı çalışmaya alınmadı. 8 katılımcı 65 yaşından büyük olması nedeniyle çalışmaya alınmadı, 6 katılımcı da verilen testlerin yönergelerine uygun cevap verememeleri sebebiyle çalışma dışı bırakıldı.

2.3. Ölçekler

2.3.1. Veri Toplama Formu

Çalışmanın amacına dönük olarak araştırmacılar tarafından hazırlanmış, hastaların yaşam öykülerine ilişkin soruları içeren ayrıntılı görüşme formudur. Hasta ve kontrol grubunun genel bilgilerini içermektedir. İlk başvuruda uygulanan bu formda; yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim seviyesi, yaşadığı yer, ekonomik gelir düzeyi, eşlik eden hastalık öyküsü, ağrı bozukluğunun süresi, başlangıç yaşı, depresyon, anksiyete ve ağrı şiddeti için görsel analog değerlendirme ve başka hangi doktora gittiği bilgileri soruldu.

2.3.2. Gözlerden zihin okuma testi (Gözler testi)

Baron-Cohen ve arkadaşları testin ilk versiyonunu otistik çocukların sosyal bilişim ve empati yetilerini değerlendirmek amacıyla geliştirmişlerdir. Test ilk olarak 1997 yılında erişkinlerde sosyal bilişsel yetilerin değerlendirilmesi amacı ile 25 soru olarak yayınlanmıştır (Baron-Cohen et al., 2001). 2001 yılında da aynı testin gözden geçirilmiş versiyon yayınlanmıştır. Testin son hali 36 madde ve 4 yanıt seçeneği içermektedir.

Katılımcıdan, verilen 4 seçenekten resimdeki kişinin zihinsel durumunu en iyi tarif eden seçeneği belirlemesi istenmektedir. Seçenekler kompleks emosyonlar ya da niyetler üzerinden kurgulanmaktadır. Bu nedenle test emosyon tanıma değil zihin kuramı yeteneğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Baron-Cohen et al., 2001). Testin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 4 madde iç tutarlılığı düşük bulunduğu için orijinal araştırma ekibinin de onayı ile testten çıkarıldığından Türkçe form 32 maddeden oluşmaktadır (Yıldırım ve ark., 2011).

2.3.3. Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAS-20)

Kişinin kendi duygu ve heyecanlarını tanınamaması olarak tanımlanan aleksitimiye değerlendiren ölçektir. 20 maddeden oluşan, 1-5 arası puanlanan, Likert tipi bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Duygularını tanımada güçlük (TA.-A), duyguları söze dökmede güçlük (TA.-B), dışa-dönük düşünme (TA.-C) alt ölçekleri vardır. Bireyden her madde için "Hiçbir zaman", "Nadiren", "Bazen", "Sık sık" ve "Her zaman" seçeneklerinden en uygununu işaretlemesi istenir.

Yüksek puanlar yüksek aleksitimik seviyeyi gösterir. Bagby ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Bagby, Taylor, & Parker, 1994). Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği Güleç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Gulec ve ark., 2009).

2.3.4. Erişkin Bağlanma Biçemi Ölçeği (EBBÖ)

Hazan ve Shaver (2000) tarafından geliştirilen ilk bölüm her biri erişkinleri güvenli, kaygılı/ikircikli ve kaçınan olarak sınıflamaya yarayan, çocuklukta ebeveynle ilişki özellikleri ve genel davranış örüntüsü hakkında tanımlar içeren üç farklı ifadeden oluşmaktadır. Ölçeğin Mikulincer ve arkadaşları (1998) tarafından geliştirilen ikinci bölüm ise, katılımcıdan her birini "doğru" ya da "yanlış" olarak işaretlemesi istenen 17 maddeden oluşmaktadır. Güvenli, kaçınan ve kaygılı/ikircikli bağlanma biçimleri için sırasıyla Cronbach alpha 0.72, 0.82 ve 0.85 olup, en yüksek puan hangisinden alındıysa ölçeği dolduran bireyin bağlanma biçimi onunla belirlenmektedir.

2.3.5. SCID-I (Structured Clinical İnterview for DSM-Axis 1 Disorders-SCID-I) DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu

Major DSM-IV Eksen-I tanılarının konması için

geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Yapılandırılmış görüşme, DSM-IV tanı ölçütlerinin taranmasını kolaylaştırarak tanıların geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. SCID-I'nin Türkiye için uyarlama ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçioğlu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır (Çorapçioğlu ve ark, 1999).

2.3.6. SCID-NP (Structured Clinical Interview for DSM Axis 1 Disorders-nonpatient-SCID-NP):

Psikiyatrik hastalığı olmayan kişide herhangi bir birinci eksen tanısının geçmişte veya son bir ay içinde olup olmadığını araştırmak için yapılandırılmış klinik görüşme formu Türkçe örneğidir.

2.4. Araştırmanın Hipotezleri

Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmanın hipotezi:

1. Ağrı bozukluğu grubunda, aleksitimi, bağlanma biçimleri ve zihin kuramı becerileri kontrol grubuna göre daha bozuktur.
2. Ağrı bozukluğu grubunda aleksitimi, bağlanma biçimleri ile zihin kuramı becerileri birbirleriyle doğrusal ilişkidir.
3. Zihin kuramı becerilerinin hastalığın şiddeti ile ilişkisiz, işlevsellikle ilişkili olduğudur.

2.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS 16.0 for Windows programı

kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Ortalama, Standart sapma, frekans) kullanıldı. istatistiksel değerlendirilmelerde iki gruba ait sürekli değişkenlerin ortalamaları arasındaki farkı değerlendirmek için t testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında dört gözlü düzende Ki-Kare testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Tüm sonuçların değerlendirilmesinde $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

2.6. Prosedür

Tüm gruplara veri toplama formu, SCID-I, Gözlerden zihin okuma testi, Erişkin Bağlanma Biçemi Ölçeği, Toronto Aleksitimi Ölçeği testleri uygulandı.

3. Bulgular

3.1. Grupların Tanıtımı ve Demografik Verilerinin Karşılaştırmaları

Grupların demografik özelliklerinin tanıtılması ve birbirleri arasındaki karşılaştırmaları Tablo 1'de verildi. Sürekli değişkenler (Tablo 1a) ve niteliksel değişkenler (Tablo 1b) ayrı olarak düzenlendi.

Tablo 1a: Gruplar arasında yaş ortalamasının karşılaştırılması

	Ağrı Bozukluğu (AB)		Sağlıklı Kontrol		t	p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
YAŞ	43.00	11.96	47.17	10.74	-1,419	>0,5.
Student t testi						

Tablo 1b: Gruplar arasında sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

		AB		Kontrol		x ²	p
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Erkek	23	76.7	16	53.3	3.590	>0.05
	Kadın	7	23.3	14	46.7		
Eğitim	İlköğretim	21	70	21	70	—	—
	Lise/üniversite	9	30	9	30		
Doğum Yeri	Büyükşehir	2	6.7	8	26.7	6.117	>0.05
	Şehir	7	23.3	3	10		
	Kasaba	7	23.3	9	30		
	Köy	14	46.7	10	33.3		
Yaşadığı yer	Şehir	27	90	21	70	6.205	>0.05
	Kasaba	2	6.7	9	30		
	Köy	1	3.3	0	0		
Medeni durum	Evli	22	73.3	22	73.3	—	—
	Diğer	8	26.7	8	26.7		
Meslek	Ev hanımı	11	36.7	3	10	10.214	>0.05
	Çalışan	10	33.3	22	73.3		
	Diğer	9	30	5	16.7		
Gelir düzeyi	Asgari ücret ve altı	5	16.7	5	16.7	—	—
	Asgari ücret X 2	21	70	21	70		
	Asgari ücret >X 2	4	13.3	4	13.3		

X²: Ki Kare Test

Çalışmaya 30'u Ağrı Bozukluğu (AB) hastası, 30'u sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 60 katılımcı alındı. Çalışmaya katılan AB hastalarının yaş ortalaması 43.00 ± 11.96 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 47.17 ± 10.74 olarak bulundu. Kontrol ve AB hastaları arasında yaş değişkeni açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ($t=-1,419$, $p>0.05$) (Tablo 1a).

AB grubunun 23'ü (%76.7) erkek, 7'si (%23.3) kadın, kontrol grubunun 16'sı (%53.3) erkek, 14'i (%46.7) kadındır. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($\chi^2=3.590$, $df=1$, $p>0.05$) (Tablo 1b).

AB hastalarının 2'si (%6.7) büyükşehir, 7'si (%23.3) şehir, 7'si (%23.3) kasaba, 14'ü (%46.7) köy; kontrol grubundaki bireylerin ise 8'i (%26.7) büyükşehir, 3'ü (%10.0) şehir, 9'u (%30.0) kasabada, 10'u (%33'ü) köyde doğdukları tespit edildi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($\chi^2=6.205$, $df=2$, $p>0.05$) (Tablo 1b).

AB hastaları 1'i (%3.3) köy, 2'si (%6.7) kasaba, 27'si (%90) şehir; kontrol grubundaki bireyler ise 0'ı (%0) köy, 9'u (%30.0) kasaba, 21'i (%70.0) şehirde yaşadıklarını bildirdiler. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=6.117$, $df=2$, $p>0.05$) (Tablo 1b).

AB hastalarının 21'ü (%70,0) ilköğretim, 9'u (%30.0) lise ve üniversite; kontrol grubundaki bireylerin 21'ü (%70,0) ilköğretim, 9'u (%30.0) lise ve üniversite mezunu olduğunu bildirdiler. Öğrenim düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1b)

Grupların mesleki durumlarının karşılaştırılmasında AB hastalarının 11'i (%36.7) ev hanımı, 10'u (%33.3) çalışan, 9'u (%30) diğer; kontrol grubundaki bireylerin ise 3'ü (%10) ev hanımı, 22'si (%73.3) çalışan, 5'i (%16.7) diğer olarak tespit edildi. Mesleki durum açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=10.214$, $df=8$, $p>0.05$) (Tablo 1b).

AB hastalarının 22'si (%73.3) evli, 8'i (%26.7) diğer; kontrol grubundaki bireylerin ise 22'si (%73.3) evli, 8'i (%26.7) diğer olarak bulundu. Medeni durum açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1b).

Grupların gelir düzeylerinin karşılaştırılmasında AB hastalarının 5'i (%16.7) asgari ücret veya altında, 21'i (%70) asgari ücretin 2 katı, 4'ü (%13.3) asgari ücretin 2 katından fazla gelir düzeyine sahip olurken, kontrol grubundaki bireylerin 5'i (%16.7) asgari ücret veya altında, 21'i (%70) asgari ücretin 2 katı, 4'ü (%13.3) asgari ücretin 2 katından fazla gelir düzeyine sahip olduğu tespit edildi. Gelir düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1b).

3.2. AB Hastalarında Anketle Elde Edilen Klinik Değişkenlerinin Tanıtımı

Grupların anketle elde edilen klinik özelliklerinin tanıtımı Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2: AB hastalarının hastalık özellikleri

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
Başlangıç yaşı	34.5	9.83	20	52
Hastalık süresi	7.5	5,37	2	24

AB hastalarının hastalık başlama yaşı ortalaması 34.5 ± 9.83 olarak saptandı. Hastalık süresinin ortalama 7.5 ± 5.37 yıl olduğu tespit edildi (Tablo 2).

3.3. Gruplar Arasındaki Klinik Değişkenlerin Karşılaştırmaları

Gruplar arasında klinik değişkenlerin karşılaştırmaları aşağıda gösterildi. Aleksitimi (Tablo 3a), Bağlanma Biçimleri (Tablo 3b) ve Zihin Kuramı (Tablo 3c) ölçüm ortalama ve standart sapmaları ayrı tablolar şeklinde düzenlendi.

Tablo 3a: AB ve Kontrol gruplarında Aleksitimi ölçek skorlarının karşılaştırılması

	Ağrı Bozukluğu		Sağlıklı Kontrol		t	p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
TAÖ-A	24.53	5.72	14.13	5.19	7.377	$p<0.001$
TAÖ-B	17.00	3.79	11.43	3.36	6.022	$p<0.001$
TAÖ-C	24.67	4.96	20.2	3.45	4.048	$p<0.001$
TAÖ Toplam	66.17	10.7	46.1	8.6	8.008	$p<0.001$

t, Student t Test; TAO.A: Toronto Aleksitimi Ölçeği Duygularını Tanıma Güçlük Skorları, TAO.B: Toronto Aleksitimi Ölçeği Duyguları Söze Dökmede Güçlük Skorları, TAO.C: Toronto Aleksitimi Ölçeği Dışa-Dönük Düşünme Skorları, TAO toplam: Toronto Aleksitimi Ölçeği Toplam Skor

Her iki grup arasında klinik ölçekler karşılaştırıldığında TAO.A ortalama puanları AB grubunda 24.53 ± 5.72 , kontrol grubunda 14.13 ± 5.19 olarak bulundu. TAO.A ortalama puanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu ($t=7.377$, $df=58$, $p<0.001$) (Tablo 3a).

TAO.B ortalama puanları AB grubunda 17.00 ± 3.79 , kontrol grubunda 11.43 ± 3.36 olarak bulundu. TAO.B ortalama puanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu ($t=6.022$, $df=58$, $p<0.001$) (Tablo 3a).

TAO.C ortalama puanları AB grubunda 24.67 ± 4.96 , kontrol grubunda 20.2 ± 3.45 olarak bulundu. TAO.C ortalama puanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu ($t=4.048$, $df=58$, $p<0.001$) (Tablo 3a).

TAO.toplam ortalama puanları AB grubunda 66.17 ± 10.7 , kontrol grubunda 46.1 ± 8.6 olarak bulundu. TAO.toplam ortalama puanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu ($t=8.008$, $df=58$, $p<0.001$) (Tablo 3a).

Tablo 3b: AB ve kontrol gruplarında bağlanma alt ölçek skorlarının karşılaştırılması

	Ağrı Bozukluğu		Sağlıklı Kontrol		t	p
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.		
EBBÖ güvenli	2.7	1.34	3.63	1.79	-2.284	$p<0.05$
EBBÖ bağımlı	1.67	1.37	2.83	1.56	-3.080	$p<0.05$
EBBÖ anksiyöz	2.63	1.59	2.03	1.61	1.456	0.151
EBBÖ kaçınan	7.63	2.04	5.53	2.85	3.281	$p<0.05$

t, Student t Test; EBBÖ güvenli: Erişkin Bağlanma Biçemi Ölçeği Güvenli Bağlanma Skoru, EBBÖ bağımlı: Erişkin Bağlanma Biçemi Ölçeği Bağımlı Bağlanma Skoru, EBBÖ anksiyöz: Erişkin Bağlanma Biçemi Ölçeği Kaygılı Bağlanma Skoru, EBBÖ kaçınan: Erişkin Bağlanma Biçemi Ölçeği Kaçınan Bağlanma Skoru

EBBÖ güvenli ortalama puanları AB grubunda 2.7 ± 1.34 , kontrol grubunda 3.63 ± 1.79 olarak bulundu. EBBÖ güvenli ortalama puanlarında AB grubu Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük bulunmuştur ($t = -2.284$, $df = 58$, $p < 0.05$) (Tablo 3b).

EBBÖ bağımlı ortalama puanları AB grubunda 1.67 ± 1.37 , kontrol grubunda 2.83 ± 1.56 olarak bulundu. EBBÖ bağımlı ortalama puanlarında AB grubu Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük bulunmuştur ($t = -3.080$, $df = 58$, $p < 0.05$) (Tablo 3b).

EBBÖ anksiyöz ortalama puanları AB grubunda 2.63 ± 1.59 , kontrol grubunda 2.03 ± 1.61 olarak bulundu. EBBÖ anksiyöz ortalama puanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($t = 1.456$, $df = 58$, 0.151) (Tablo 3b).

EBBÖ kaçınan ortalama puanları AB grubunda 7.63 ± 2.04 , kontrol grubunda 5.53 ± 2.85 olarak bulundu. EBBÖ kaçınan ortalama puanlarında AB grubu Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur ($t = 3.281$, $df = 58$, $p < 0.05$) (Tablo 3b).

Tablo 3c: AB ve kontrol gruplarında zihin kuramı ölçek skorlarının karşılaştırılması

	Ağrı Bozukluğu		Sağlıklı Kontrol		t	p
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.		
GOZtopl	18.53	3.44	23.2	3.63	-5.108	$p < 0.001$

t, Student t Test; GOZtopl: Gözlerden Zihin Okuma Testi

Gözler testi puan ortalaması AB grubunda 18.53 ± 3.44 , kontrol grubunda ise 23.2 ± 3.63 olarak bulundu. AB grubu Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük bulunmuştur ($t = -5.108$, $df = 58$, $p < 0.001$) (Tablo 3c).

3.4. AB Hastalarında Klinik Değişkenlerinin Birbirleri Arasındaki İlişkileri

Tablo 4a: AB grubunda Zihin Kuramı ölçek skorlarının Bağlanma alt ölçek skorlarıyla korelasyon analizi

	EBBÖ kaçınan	EBBÖ anksiyöz	EBBÖ bağımlı	EBBÖ güvenli
Gözler testi r	.043**	.214**	-.202*	.140*

Gözler testi: Gözlerden Zihin Okuma Testi, EBBÖ güvenli: Erişkin Bağlanma Biçemi Ölçeği Güvenli Bağlanma Skoru, EBBÖ bağımlı: Erişkin Bağlanma Biçemi Ölçeği Bağımlı Bağlanma Skoru, EBBÖ anksiyöz: Erişkin Bağlanma Biçemi Ölçeği Kaygılı Bağlanma Skoru, EBBÖ kaçınan: Erişkin Bağlanma Biçemi Ölçeği Kaçınan Bağlanma Skoru. * $p < .05$ ** $p < .01$

AB grubunda klinik ölçekler arası ilişkinin değerlendirilmesinde GOZtopl ile EBBÖ kaçınan puanları arasında ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$), EBBÖ anksiyöz puanları arasında ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$), EBBÖ bağımlı puanları arasında anlamlı ($p < 0.05$) ve EBBÖ güvenli puanları arasında anlamlı ($p < 0.05$) bir ilişki bulundu (Tablo 4a).

Tablo 4b: AB grubunda Zihin Kuramı ölçek skorlarının Aleksitimi alt ölçek skorlarıyla korelasyon analizi

	TAO.topl	TAO.C	TAO.B	TAO.A
Gözler testi r	.153*	.110*	.082*	.141*

Gözler testi: Gözlerden Zihin Okuma Testi, TAO.A: Toronto Aleksitimi Ölçeği Duygularını Tanımlama Güçlük Skorları, TAO.B: Toronto Aleksitimi Ölçeği Duyguları Söze Dökmede Güçlük Skorları, TAO.C: Toronto Aleksitimi Ölçeği Dışa-Dönük Düşünme Skorları, TAO.toplam: Toronto Aleksitimi Ölçeği Toplam Skor

Gözler testi ile TAO.toplam puanları arasında anlamlı (0,153), TAO.C puanları arasında anlamlı (0,110), TAO.B puanları arasında anlamlı (0,082), TAO.A puanları arasında anlamlı (0,141) ilişki bulundu (Tablo 4b).

Tablo 4c: AB grubunda Zihin Kuramı ölçek skorlarının diğer klinik ölçek skorlarıyla korelasyon analizi

	İşlev	Anksiyete	Depresyon	Yıl	Ağrı şiddeti	Başlangıç yaşı
Gözler testi r	.329*	-.356*	-.072*	-.280*	.015*	.041*

Gözler testi: Gözlerden Zihin Okuma Testi, İşlev: İşlevsellik ölçeği, Anksiyete: Anksiyete Derecesi, Depresyon: Depresyon Derecesi, Yıl: Hastalığın Süresi, Başlangıç Yaşı: Hastalığın Başlangıç Yaşı

Gözler testi ile diğer klinik testlerin arasında ki korelasyona bakıldığında İşlev puanları arasında anlamlı (0,329), Anksiyete puanları arasında ters orantılı biçimde anlamlı (-,356), Depresyon puanları arasında ters orantılı biçimde anlamlı (-,072), hastalık yılı arasında ters orantılı biçimde anlamlı (-,280), Ağrı şiddeti puanları arasında anlamlı ($p < 0.05$), Başlangıç yaşı arasında anlamlı ($p < 0.05$) ilişki bulundu (Tablo 4c).

4. Tartışma

Somatoform ağrı bozukluğu hastalarının zihin kuramı işlevlerinin aleksitimi ve bağlanma biçimleriyle ilişkisini araştırmak amacıyla somatoform ağrı bozukluğu tanı ölçütlerini dolduran 30 hasta ve 30 sağlıklı bireylerle çalışma yürütüldü. Katılımcılara kesitsel olarak TAÖ-20, EBBÖ ve GZOT testi uygulandı. Çalışmamızda bağlanma özellikleri, ZK işlevleri, aleksitimi skorları açısından bakıldığında AB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel seviyede anlamlı derecede bozulmanın olduğu görüldü.

Çalışmanın sosyodemografik verilerine bakıldığında yaş, öğrenim, medeni durum, gelir düzeyi ve meslek açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Cinsiyet, doğum yeri, yaşadığı yer açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü. Cinsiyet açısından literatüre bakıldığında tanı sınıflamasında sürekli yerinin değişmesi ve genel olarak popülasyonda az rastlanıyor olması nedeniyle somatoform ağrı bozukluğunda cinsiyet ayrımının tam olarak ifade edile de kadın/erkek oranın yaklaşık iki olduğuyla ilgili bir oran verilmektedir (Sadock, 2008). Aynı zamanda az sayıda yapılan çalışmada daha çok kadın katılımcıların yer aldığını görmekteyiz (Aragona, Tarsitani, De Nitto, & Inghilleri, 2008; Otti, Guendel, Wohlschläger, Zimmer, & Noll-Hussong, 2013; Valet et al., 2009). Bizim çalışmamızda hasta grubunda cinsiyet oranlarının erkek lehine fazla olmasının polikliniğe başvuran kadın hasta grubunun daha çok eksen I'de ki farklı psikiyatrik tanımlar için başvurmaları ve erkek hasta

grubunun duygudurum sorunlarını ifade etmek yerine daha çok fiziksel şikayetlerini dile getirmeye yatkın oluşları olabilir. Nitekim bu hasta grubunda aleksitimi skorlarının yüksek oluşu ve aleksitimi için cinsiyet oranlarının erkek lehine oluşu bu sonucu destekleyebilir (Honkalampi, Saarinen, Hintikka, Virtanen, & Viinamäki, 1999; Kokkonen et al., 2001).

AB hastalarında ki başlangıç yaşı oranları 34.5 ± 9.83 olarak tespit edildi. Somatoform ağrı bozukluğu ile ilgili yapılmış başlangıç yaşı ile ilgili en net verinin 4. dekatlar olduğu yönündedir (Kaplan & Sadock's, 2007). Bu da bizim çalışmamızda ki hasta grubuyla uyusmaktadır. Hastalıkla geçen sürenin 7.5 ± 5.37 olduğu çalışmamızda somatoform ağrı bozukluğunun geçici bir rahatsızlık olmaktan çok kronik bir rahatsızlık olmasının sonucuyla uyumlu bir bulgu olarak düşündük.

Bağlanma özellikleri çalışmamızda boyutsal olarak ölçülmüştür. AB grubunda EBBÖ güvenli ve bağımlı puanları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunurken EBBÖ kaçınan puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular literatür ile kıyaslandığında somatoform ağrı bozukluğu ile ilgili yapılmış bir literatür çalışması olmasa da somatizasyon veya kronik ağrı ile ilişkili yapılmış bazı literatürlerle uyumlu olarak görülmüştür. ICD-10 tanı kriterlerine göre somatoform bozukluk tanı kategorisine giren 37 hastanın ve 20 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği Waller ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada somatoform hasta grubunun kontrol grubuna göre belirgin güvensiz bağlanma gösterdiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmayla da uyumlu olan kaçınan bağlanma paterni saplantılı bağlanma biçiminin daha yüksek değerlerde olduğunu bulmuşlardır (Waller et al., 2004). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda diğer bağlanma paternlerine kıyasla daha yüksek kaçınma puanlarının olduğunu tespit ettik. McWilliams ve Bailey (2010) sağlık durumları ile erişkin bağlanma stillerinin ilişkisini araştırdığı bir araştırmada da kronik ağrının kaçınan bağlanma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Buradan da anlaşılabileceği gibi bağlanma paternleri açısından kaçınan bağlanma kronik ağrısı olan hasta grubunda daha ön planda olduğu bizim çalışmamızda da gözlenmektedir. Kaçınan bağlanma biçimi olan kişilere baktığımızda çoğu zaman yakın duygusal ilişkilere girmekten kaçınan duygularını yoğun bir şekilde bastıran ve hislerini saklayan kişiler oldukları yapılan araştırmalarda ortaya konmuştur (Fraley & Shaver, 2000). Ağrı semptomlarının dahil olduğu somatizasyon güvenli bağlanma ile ters, korkulu kaçınan ve kayıtsız kaçınan bağlanma stilleri ile doğru orantılıdır. Kaçınan bağlanma gösteren kişiler diğerlerinden bakım alabilmek ve sıkıntının içinde yarattığı duygudan dikkatini dağıtmak için somatizasyona eğilimlidir. Bağlanma ile ilişkili duygularını, anılarını ve bilişlerini bastırırlar. Somatizasyon bozukluklu kişiler emosyonel sıkıntıyı uzaklaştırmak ve somatik semptomlar aracılığıyla bakım taleplerine daha fazla destek bulmak için ağrının kullanılmasını öğrenmişlerdir (Stuart & Noyes, 1999).

Somatoform ağrı bozukluğu olan hastaların duygularını ifade edemeyen kaçınan bağlanma stiline daha fazla sahip olduğu gözlenmektedir. Aynı şekilde duyguların ifade

edilmesinde zorluğa neden olan aleksitimi özelliklerinde yaptığımız çalışmamızda kontrol grubuna göre tüm alt ölçeklerde ve toplam skorda ileri derecede anlamlı yüksek değerlerde olduğu bulduk. Somatoform bozukluklar ve özellikle somatizasyonun, aleksitimi ile oldukça ilişkili olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmektedir. Özellikle Matilla ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları bir metaanaliz çalışmasında bu konuyla ilgili şüpheleri giderecek niteliktedir. 1970 ve 2007 yıllarında aleksitimi somatoform bozukluklar anahtar kelimeleri ile yaptıkları arama sonucunda 185 yayını incelemişler ve yaptıkları analiz sonucunda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunun aleksitimi ve somatizasyon arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte olduğunu belirmişlerdir. Duygulanımı psikolojik olaylardan kaynaklı işaretler olarak kullanamıyor olmasından dolayı birçok aleksitimik birey emosyonel uyarıların somatik duyuları abartma ve odaklanmasının daha sonra ezici bir somatik sıkıntısı ve/veya bir hastalığın bulguları olarak yanlış anlamlandırmasının bir nedeni olarak düşünülmektedir (Taylor, Michael Bagby, & Parker, 1991). Hem aleksitimi hem de bağlanma biçimi gelişimsel köklerinin olması ve bu dönemlerde ortaya çıkan bir patolojinin erişkin dönemde kalıcı kişilik paternlerine neden olduğu yapılan birçok çalışmada da ifade edilmiştir. Krystal aleksitimik bireylerin kökenleriyle ilgili ortaya attığı hipotezde çocuklukta yaşanan psikolojik travmaların, duygusal gelişimi etkilemesi nedeniyle yetişkinlik dönemine gelindiğinde duygulanımda regresyon olacağını ifade etmiştir (Krystal, 1979). Yetişkinler üzerinde yapılan araştırmalarda aleksitimi güvensiz bağlanma, kaçınmacı ve korkulu tarz ile ilişkili bulunmuştur (Hexel, 2003). Mallinckrodt ve Wei (2005) yaptıkları bir çalışmada kaçınmacı bağlanmanın yüksek düzeyde aleksitimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Batıgün ve Büyüksahin (2008) de çalışmalarında aleksitimik bireylerin daha fazla kaygılı ve kaçınmacı bağlanma tarzlarına sahip olduğunu, kaygılı bağlanmanın aleksitimiye yordadığını değerlendirmişlerdir.

Somatoform bozukluklar birçok çalışmada aleksitimi ile ilişkisi ortaya konmuştur ama literatürde somatoform ağrı bozukluğu ile aleksitiminin ilişkisini araştıran birkaç tane literatür bulunuyor. Çelikel ve arkadaşları DSM-IV somatoform ağrı bozukluğu tanı kriterlerini dolduran 30 kadın hastayla 30 sağlıklı kontrolün katılımının sağlandığı bir çalışmada aleksitimi yaygınlığını ve ağrı şiddetiyle olan ilişkisini incelemişler. Bu çalışmanın sonucunda hasta grubunda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek aleksitimi skorlarının varlığı tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda olduğu gibi ağrı şiddetiyle herhangi bir ilişkisinin olmadığı görülmüş (Çelikel & Saatcioglu, 2006). Yapılan ağrı şiddeti ölçümü de bizim çalışmamızda da kullandığımız görsel analog skalası (VAS) aracılığı ile ölçülmüşlerdir. Bir diğer çalışmada ise somatoform ağrı bozukluğu tanı kriterlerini dolduran 120 adolesan ile 60 sağlıklı grup karşılaştırılmış. Bu çalışmada da bizim çalışmamız ile benzer olarak hasta grupta aleksitimi skorları anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir (Burba et al., 2006).

Birçok çalışma kronik ağrı zemininde incelemelerde bulunmuş ve son dönemlerde bu çalışmalar aleksitimi, emosyonel yüz ifadelerinin (EFEs) işlenmesi, emosyonel yüz tanıma gibi kavramları da çalışma

içeriklerine dahil edildiği görülmektedir. Emosyonel yüz tanıma veya emosyonel yüz ifadelerinin işlenmesi, sosyal alanda ki işlevselliği belirleyen, karşısında ki kişinin duygusunu ve kendi duygusunu tanıma ve empati gibi zihnin emosyonel yönüne vurgu yapan özellikleri içinde barındıran kavramlardır (Grynberg et al., 2012). Bu konuyla ilgili en geniş kapsamlı inceleme Grynberg ve arkadaşları (2012) tarafından gerçekleştirilmiştir. incelemelerine Psycinfo, PubMed, and Web of Science arama motorlarını kullanarak 1990'dan 2010'a kadar yapılmış aleksitimi ve EFEs ilişkisini araştıran 24 çalışmayı eklemişlerdir. Bu inceleme sonucunda aleksitimi ile EFEs'in ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Emosyonel yüz tanıma zihin kuramı ile de ilişkilendirilen bir kavramdır. Özellikle bu kavramların beraber kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur (Ibáñez et al., 2012). Toplumsal yaşam içerisinde insanın sosyal davranış yetileri ve sosyal bilişsel becerileri ile doğrudan ilişkili olan ZK, bu becerilerden en önemlisi olarak değerlendirilmektedir (Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985). Kişinin, başkalarının kendinden farklı bir zihne sahip olduğunu fark edebilme, kendisinin ve diğerlerinin niyet, inanç ve istek gibi zihinsel durumlarını anlayabilme ve zihinsel olarak bunları temsil edebilme yeteneği olarak bilinen ZK genel bir ifadeyle kişinin kendisinin ve diğer kişilerin zihinsel durumlarını temsil edebilmesi için gerekli olan bilişsel kapasite olarak da tanımlanmaktadır (Yumans GL, 2004). Bazı yazarlar da Zihin Kuramı'nı kognitif ZK ve affektif ZK şeklinde alt süreçlere ayıran modeller geliştirmiştir (Shamay-Tsoory, 2011). Affektif ZK diğerlerinin emosyonlarını, hislerini ve affektif durumlarını anlama becerisini ifade eder. İnsanların yüz ya da beden ifadelerinden yola çıkarak zihinsel durumları hakkında yorum yapmak olarak da tanımlanır. Bu algısal çıkarımlar davranışın nedenlerini anlamayı içermez ancak, insanlar ve davranışları hakkında zihinsel ve değerlendirebilir çıkarımları kapsadığından zihinselleştirme kapasitesine ait bir yeti olduğu söylenebilir. Affektif ZK 'Faux-pas testi' ve 'Gözlerden Zihin Okuma Testi (Gözler Testi)' ile değerlendirilir (Baron-Cohen et al., 2001).

Bizde çalışmamızda somatoform ağrı bozukluğunun afektif ZK'nı değerlendirmek için Gözlerden Zihin Okuma testini uyguladık ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük skorların olduğunu tespit ettik. Daha önce somatoform ağrı bozukluğu ile ilgili yapılmış bir çalışma olmasa da kronik ağrı ve/veya somatizasyon ile ilişkili çalışmalar mevcuttur. Stonnington ve arkadaşları somatizasyon ile afektif ZK arasında ki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları çalışmada ZK işlevlerinde düşüklüğün somatizasyon ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlar (Stonnington et al., 2013). Subic-Wrana ve arkadaşları (2010) somatoform bozukluklar ve zihin kuramı ile ilgili yaptıkları çalışmaya özellikle zihin kuramına duygusal farkındalık teorisi kavramını da eklemişler ve arasında ki ilişkiyi de araştırmışlar. Somatoform bozukluk tanısı alan 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrolü karşılaştırmışlardır. Duygusal farkındalık seviyeleri ve zihin kuramı işlevi somatoform bozukluk grubunda kontrol grubuna göre yetersiz olduğu tespit edildiği bildirilmektedir (Subic-Wrana et al., 2010). Çalışmamızla uygun olan bu sonuçta özellikle dikkat çeken bir diğer unsurun duygusal farkındalık seviyeleridir. Duygusal farkındalık teorisi Lane ve Shwartz tarafından gelişimsel bir basamakta değişikliğe uğrayan, kendi ve

başkalarının duygusal deneyimlerini tarif etme ve anlama yeteneği olarak tanımlanmıştır (Mancini et al., 2013). Bu teori somatoform bozukluk tanısı alan hastalarda çalışıldığı gibi psikosomatik hastalarda ve aleksitimi içinde çalışıldığı literatürde görülebilmektedir (Subic-Wrana et al., 2005). Duyguların tanımlanması ve gelişmesi aşamasında ortaya çıkan gelişimsel bir sorunun zihin kuramı, aleksitimi, somatizasyon gibi bazı kavramların merkezinde rol oynuyor olması hasta grubumuzda ki zihin kuramı işlevleri aleksitimi skorlarında ki farklılığa bir neden olabilir. Aynı zamanda çocukluk çağı döneminin en önemli kavramlarından biri olan bağlanma ve ebeveyn tutumunun duyguların tanınması aşamasında ki etkisi de bu ve diğer tüm kavramların birlikte düşünülmesini zorunlu kılmaktadır. Fantini-Hauwel ve arkadaşlarının (2012) erişkin bağlanma ve duygusal farkındalık üzerine yaptıkları çalışmada güvensiz bağlanma stiline hem aleksitimi hem de duygusal farkındalık işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç bizim çalışmamızla uyumludur.

Çalışmaya alınan hastaların sadece psikiyatri polikliniğinden seçilmesi ve diğer branşları da ilgilendiren böyle bir rahatsızlığın değerlendirilmesinin sadece psikiyatri polikliniğinden üzerinden yapılması bu hasta grubunun değerlendirilmesinde bir kısıtlılığa neden olduğu düşünülebilir. Aynı zamanda hasta seçimi açısından gösterilen titizlik bazı hastaların elenmesinde önemli bir rol oynadığı ve bu nedenle de seçilen hastaların kadın/erkek oranı normal beklenen orandan düşük çıkmasına neden olduğunu düşünmekteyiz. Somatoform ağrı bozukluğu tanısı hasta toplama ve analiz süresi içerisinde değişmiş ve DSM-V'ten tanı olarak çıkarılmıştır. Somatoform ağrı bozukluğu somatik semptom bozukluğu ve ilişkili bozukluklar tanı kategorisine dağıtılmıştır. Bu durum bu tanının hala psikiyatri bilimi içerisinde tam oturmadığını göstermesi açısından çalışılma gerekliliğini ifade ederken, diğer taraftan güncelliğini azaltan bir sonuca ve kısıtlılığa da götürebilir. Hasta sayısı açısından genel olarak yapılmış çalışmalarda seçilen sayılara benzer olsa da daha fazla hasta seçiminin yapılması değerlendirmeyi güçlendirmesi açısından bir eksiklik olarak söylenebilir.

5. Sonuç

Somatoform ağrı bozukluğu tanısını alan hastalar beklenildiği gibi aleksitimi puanlarının toplam puan ve alt ölçekler (TAÖ.A, TAÖ.B, TAÖ.C, TAÖ.toplam) kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edildi.

Hasta grubunda erişkin bağlanma biçimi ölçeklerinden EBBÖ bağımlı ve güvenli bağlanma biçimleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük olarak bulunurken, EBBÖ kaçınan alt ölçek puanları hasta grubuna göre anlamlı yüksek olarak değerlendirildi.

EBBÖ anksiyöz bağlanma biçimi hasta ve kontrol grubu açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuca göre ağrı bozukluğu hastaları daha az güvenli bağlanma daha çok güvensiz bağlanma gösterirken en çok kaçınan bağlanma biçimine sahip olduğu tespit edildi.

Gözlerden zihin okuma testi puanlarında kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı derecede düşük saptandı. Bu sonuca göre bu hasta grubunun zihin kuramı işlevlerinde

işlev kaybı olduğu tespit edildi.

Zihin kuramı işlevleri yapılan korelasyon analizinde EBBÖ, TAÖ-20 ile anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Bu sonuçlara göre her ne kadar zihin kuramı işlevleri ile EBBÖ, TAÖ-20 arasında anlamlı bir ilişki saptanmadıysa da bu hasta grubunun her üç klinik değerlendirmenin de gelişimsel bir temelini olmasına bağlı olarak hastalığın nedenlerinin çocukluk döneminden kaynaklanabileceği yorumu, etiyolojik çalışmalar için önemli olabilecektir.

Genel olarak bedenselleştiren hastaların duygularını ifade edemedikleri bilinen bir gerçektir, ama sürecin ne zaman kazanıldığı, hangi süreçlerden etkilendiği gibi soruların cevap bulması için etiyolojik çalışmaların daha geniş ölçekli ve emosyonel farkındalık seviyesi testleri gibi farklı testlerin eklenerek artması faydalı olacaktır.

Kaynakça

- Abu-Akel, A. (2003). A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Research Reviews*, 43(1), 29–40. [http://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00190-5](http://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00190-5)
- Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. Dördüncü Baskı. Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000, Köroğlu E (çeviri ed.), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007.
- Aragona, M., Tarsitani, L., De Nitto, S., & Inghilleri, M. (2008). DSM-IV-TR "pain disorder associated with psychological factors" as a nonhysterical form of somatization. *Pain Research and Management*, 13(1), 13–18. <http://doi.org/10.1155/2008/953618>
- Bagby, R. M., Taylor, G. J., & Parker, J. D. A. (1994). The twenty-item Toronto Alexithymia scale—II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *Journal of Psychosomatic Research*, 38(1), 33–40. [http://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)90006-X](http://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90006-X)
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21(1), 37–46. [http://doi.org/10.1016/0010-0277\(85\)90022-8](http://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8)
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42(2), 241–251. <http://doi.org/10.1017/S0021963001006643>
- Batgün AD, Büyükgahin A. Aleksitimi: psikolojik belirtiler ve bağlanma stilleri. *Klinik Psikiyatri* 2008; 11: 105-114.
- Bowlby J. Attachment and loss, Vol. 1. Attachment. New York: Penguin Books, 1989.
- Bowlby J. Attachment and loss, Vol. 2. Separation: Anxiety and anger. New York: Penguin Books, 1973.
- Burba, B., Oswald, R., Grigaliunien, V., Neverauskiene, S., Jankuviene, O., & Chue, P. (2006). A controlled study of alexithymia in adolescent patients with persistent somatoform pain disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51(7), 468–471. <http://doi.org/10.1177/070674370605100709>
- Celikel, F. C., & Saatcioglu, O. (2006). Alexithymia and anxiety in female chronic pain patients. *Annals of General Psychiatry*, 5(1), 13. <http://doi.org/10.1186/1744-859X-5-13>
- Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 1999.
- Fantini-Hauwel, C., Boudoukha, A. H., & Arciszewski, T. (2012). Adult attachment and emotional awareness impairment: a multimethod assessment. *Socioaffective Neuroscience & Psychology*, 2(1), 10744. <http://doi.org/10.3402/snp.v2i0.10744>
- Fraley, R. C., & Shaver, P. R. (2000). Adult Romantic Attachment: Theoretical Developments, Emerging Controversies, and Unanswered Questions. *Review of General Psychology*, 4(2), 132–154. <http://doi.org/10.1037/1089-2680.4.2.132>
- Grynberg, D., Chang, B., Corneille, O., Maurage, P., Vermeulen, N., Berthoz, S., & Luminet, O. (2012). Alexithymia and the processing of emotional facial expressions (EFEs): Systematic review, unanswered questions and further perspectives. *PLoS ONE*, 7(8), e42429. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0042429>
- Gulec, H., Kose, S., Güleç, M. Y., Çitak, S., Evren, C., Borckardt, J., & Sayar, K. (2009). Reliability and factorial validity of the Turkish version of the 20-item Toronto alexithymia scale (TAS-20). *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 19(3), 215–221.
- Hexel, M. (2003). Alexithymia and attachment style in relation to locus of control. *Personality and Individual Differences*, 35(6), 1261–1270. [http://doi.org/10.1016/S0191-8869\(02\)00333-1](http://doi.org/10.1016/S0191-8869(02)00333-1)
- Hébert, M., Boisjoli, C., Blais, M., & Oussaid, E. (2018). Alexithymia as a mediator of the relationship between child sexual abuse and psychological distress in adolescence: A short-term longitudinal study. *Psychiatry Research*, 260, 468–472. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.022>
- Honkalampi, K., Saarinen, P., Hintikka, J., Virtanen, V., & Viinamäki, H. (1999). Factors associated with alexithymia in patients suffering from depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 68(5), 270–275. <http://doi.org/10.1159/000012343>
- Ibáñez, A., Urquina, H., Petroni, A., Baez, S., Lopez, V., do Nascimento, M., et al. (2012). Neural Processing of Emotional Facial and Semantic Expressions in Euthymic Bipolar Disorder (BD) and Its Association with Theory of Mind (ToM). *PLoS ONE*, 7(10), e46877. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0046877>
- Isoda, M., & Noritake, A. (2013). What makes the dorsomedial frontal cortex active during reading the mental states of others? *Frontiers in Neuroscience*, 7(7 DEC). <http://doi.org/10.3389/fnins.2013.00232>
- Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry 8. baskı, Türkçe çeviri editörü Aydın H. & Bozkurt A. 2007, Güneş kitabevi, Ankara.
- Kokkonen, P., Karvonen, J. T., Veijola, J., Läsky, K., Jokelainen, J., Järvelin, M. R., & Joukamaa, M. (2001). Prevalence and sociodemographic correlates of alexithymia in a population sample of young adults. *Comprehensive Psychiatry*, 42(6), 471–476. <http://doi.org/10.1053/comp.2001.27892>
- Krystal, H. (1979). Alexithymia and psychotherapy. *American Journal of Psychotherapy*, 33(1), 17–31.
- Mallinckrodt, B., & Wei, M. (2005). Attachment, social competencies, social support, and psychological distress. *Journal of Counseling Psychology*, 52(3), 358–367. <http://doi.org/10.1037/0022-0167.52.3.358>
- Mancini, G., Agnoli, S., Trombini, E., Baldaro, B., & Surcinelli, P. (2013). Predictors of emotional awareness during childhood. *Health*, 05(03), 375–380. <http://doi.org/10.4236/health.2013.53050>
- Mattila, A. K., Kronholm, E., Jula, A., Salminen, J. K., Koivisto, A.-M., Mielonen, R.-L., & Joukamaa, M. (2008). Alexithymia and Somatization in General Population. *Psychosomatic Medicine*, 70(6), 716–722. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31816ffcc39>
- McWilliams, L. A., & Bailey, S. J. (2010). Associations between adult attachment ratings and health conditions: Evidence from the national comorbidity survey replication. *Health Psychology*, 29(4), 446–453. <http://doi.org/10.1037/a0020061>
- Mikulincer, M. (1998). Adult Attachment Style and Affect Regulation: Strategic Variations in Self-Appraisals. *Journal of Personality and Social Psychology*, 75(2), 420–435.
- Neumann, E., Nowacki, K., Roland, I. C., & Kruse, J. (2011). Attachment and somatoform disorders: Low coherence and unresolved states of mind related to chronic pain. *PPmP Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie*, 61(6), 254–261. <http://doi.org/10.1055/s-0030-1265160>
- Nowak Fabrykowski, K. (1992). Symbolism, Learning and Creativity. *The Journal of Creative Behavior*, 26(4), 268–272. <http://doi.org/10.1002/j.2162-6057.1992.tb01186.x>
- Otti, A., Guendel, H., Wohlschläger, A., Zimmer, C., & Noll-Hussong, M. (2013). Frequency shifts in the anterior default mode network and the salience network in chronic pain disorder. *BMC Psychiatry*, 13(1), 25. <http://doi.org/10.1186/1471-244X-13-84>
- Sabbagh, M. A. (2004). Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: Implications for autism. *Brain and Cognition*, 55(1), 209–219. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2003.04.002>
- Shamay-Tsoory, S. G. (2011). The neural bases for empathy. *The Neuroscienceist*, 17(1), 18–24. <http://doi.org/10.1177/1073858410379268>
- Shany-Ur, T., Poorzand, P., Grossman, S. N., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Ketelle, R. S., et al. (2012). Comprehension of insincere communication in neurodegenerative disease: Lies, sarcasm, and theory of mind. *Cortex*, 48(10), 1329–1341. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.08.003>
- Sifneos, P. E. (1973). The prevalence of "alexithymic" characteristics in psychosomatic patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 22(2), 255–262. <http://doi.org/10.1159/000286529>
- Simpson, J. A., Rholes, W. S., Campbell, L., Tran, S., & Wilson, C. L. (2003). Adult Attachment, the Transition to Parenthood, and Depressive Symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology*, 84(6), 1172–1187. <http://doi.org/10.1037/0022-3514.84.6.1172>
- Sorias S, Saygılı R, Elbi H. "DSM-III-R Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi,

Türkçe Versiyonu. Bornova, Ege Üniversitesi Basımevi

Stonnington, C. M., Locke, D. E. C., Hsu, C. H., Ritenbaugh, C., & Lane, R. D. (2013). Somatization is associated with deficits in affective theory of mind. *Journal of Psychosomatic Research*, 74(6), 479–485. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.04.004>

Stuart, S., & Noyes, R. (1999). Attachment and interpersonal communication in somatization. *Psychosomatics*, 40(1), 34–43. [http://doi.org/10.1016/S0033-3182\(99\)71269-7](http://doi.org/10.1016/S0033-3182(99)71269-7)

Subic-Wrana, C., Beutel, M. E., Knebel, A., & Lane, R. D. (2010). Theory of mind and emotional awareness deficits in patients with somatoform disorders. *Psychosomatic Medicine*, 72(4), 404–411. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d35e83>

Subic-Wrana, C., Bruder, S., Thomas, W., Lane, R. D., & Köhle, K. (2005). Emotional awareness deficits in inpatients of a psychosomatic ward: A comparison of two different measures of alexithymia. *Psychosomatic Medicine*, 67(3), 483–489. <http://doi.org/10.1097/01.psy.0000160461.19239.13>

Tager-Flusberg, H., & Sullivan, K. (2000). A componential view of theory of mind: Evidence from Williams syndrome. *Cognition*, 76(1), 59–90. [http://doi.org/10.1016/S0010-0277\(00\)00069-X](http://doi.org/10.1016/S0010-0277(00)00069-X)

Taylor, G. J., Michael Bagby, R., & Parker, J. D. A. (1991). The Alexithymia Construct: A Potential Paradigm for Psychosomatic Medicine. *Psychosomatics*, 32(2), 153–164. [http://doi.org/10.1016/S0033-3182\(91\)72086-0](http://doi.org/10.1016/S0033-3182(91)72086-0)

Valet, M., Gündel, H., Sprenger, T., Sorg, C., Mühlau, M., Zimmer, C., et al. (2009). Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: A voxel-based morphometric study. *Psychosomatic Medicine*, 71(1), 49–56. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31818d1e02>

Waller, E., Scheidt, C. E., & Hartmann, A. (2004). Attachment Representation and Illness Behavior in Somatoform Disorders. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192(3), 200–209. <http://doi.org/10.1097/01.nmd.0000116463.17588.07>

Yıldırım EA, Kaşar M, Gündük M, Ateş E, Kucukparlak İ, Özalmete EO. Gözlerden zihin okuma testinin Türkçe güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*.2011; 22: 177-186.

Zimmermann, G., Salamin, V., & Reicherts, M. (2008). Alexithymia today: Links with contemporary conceptions of emotions and personality. *Psychologie Francaise*, 53(1), 115–128. <http://doi.org/10.1016/j.psfr.2007.10.003>

Year (Yıl) : 2018
Volume (Cilt) : 5
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.5455/JNBS.1528718680

Received/Geliş 11.06.2018
Accepted/Kabul 25.06.2018
JNBS, 2018, 5(2):92-96

CYTOTOXICITY, TOTAL PHENOLIC AND FLAVONOID CONTENTS OF MOMORDICA CHARANTIA IN NEUROBLASTOMA CELLS

NÖROBLASTOMA HÜCRELERİNDE MOMORDICA CHARANTIA EKSTRESİNİN SİTOTOKSİSİTESİ, TOTAL FENOLİK VE FLAVONOID İÇERİĞİ

Hazal Gür¹, Fatih Ozen², Emine Akalin³, Belkis Atasever Arslan^{1*}

Abstract

Momordica charantia has various bioactive compounds. In this study cytotoxic effects of the root, seed, leaf and fruit parts of the plant against neuroblastoma cells were investigated. Also total phenolic and flavonoid contents of different parts of *Momordica charantia* extract. According to cytotoxicity results, higher concentrations of all parts of *Momordica charantia* showed similar cytotoxicity against SH-SY5Y neuroblastoma cells. However, cytotoxicity of the root extract was higher than 50% in 500 µg/ml concentration, and also at the same concentration induces proliferation of ECV304 control cells. According to our results, the leaf part of *Momordica charantia* plant is rich with flavonoid and phenolic contents. However, its cytotoxic effect on SH-SY5Y cells is lower than the root extract. Also, while *Momordica charantia* root extract increased Akt1 gene expression, it decreased expression levels of BAD and caspase-3 genes in these cells. In conclusion, *Momordica charantia* root extract can induces apoptosis through p38-MAPK pathway in SH-SY5Y cells by considering the results.

Keywords: neuroblastoma, momordica charantia, cancer

Özet

Momordica charantia ekstresi çok sayıda biyoaktif maddelere sahiptir. Bu çalışmada, bitkinin kök, tohum, yaprak ve meyve kısımlarının nöroblastoma hücrelerine karşı sitotoksik etkileri ve bu ekstraktların toplam fenolik ve flavonoid içeriği araştırılmıştır. Sitotoksikite sonuçlarına göre, *Momordica charantia* ekstresi tüm bölümlerinin yüksek konsantrasyonlarda, SH-SY5Y nöroblastoma hücrelerine karşı benzer düzeylerde sitotoksikite göstermiştir. Bununla birlikte, kök ekstresinin sitotoksikitesi, 500 µg / ml konsantrasyonda % 50'den fazladır ve aynı konsantrasyonda ECV304 kontrol hücrelerinde proliferasyona yol açtığı bulunmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, *Momordica charantia* bitkisinin yaprak kısmı flavonoid ve fenolik içerik bakımından zengindir. Ancak, yaprak ekstresi SH-SY5Y hücrelerine karşı kök ekstresine göre daha düşük sitotoksikite göstermiştir. Ayrıca, *Momordica charantia* kök ekstresi SH-SY5Y hücrelerinde Akt1 gen ekspresyonunu artırırken, BAD ve kaspaz-3 genlerinin ekspresyon seviyelerini azalttı. Bulunan sonuçlara göre, *Momordica charantia* kök ekstresi, SH-SY5Y nöroblastoma hücrelerinde p38 MAPK sinyal yolağı üzerinden apoptoza yol açabilir

Anahtar Kelimeler: nöroblastoma, momordica charantia, kanser

¹Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Üsküdar University, Istanbul, Turkey

²Department of Bioengineering, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Üsküdar University, Istanbul, Turkey

³Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, İstanbul University, Beyazıt, İstanbul, Turkey

*Corresponding Author: Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Üsküdar University, Istanbul, Turkey.

E-mail: belkisatasever.arslan@uskudar.edu.tr Phone: 90.216 400 22 22, Fax: 90 216 474 12 56

1. Introduction

Neuroblastoma is a tumor that occurs in childhood period. It is responsible for the majority of pediatric cancers (Bernstein et al., 1992). Various studies showed that *Momordica charantia* has antidiabetic, antioxidant, anticancer, anthelmintic, antiviral, antibacterial, antiinflammatory, immunomodulator, hypoglycemic, and hypolipidemic effects. All parts of *Momordica charantia* has various bioactive compounds (Chao and Huang, 2003; Grover and Yadav, 2004; Nerurkar et al., 2008; Nerurkar and Ray 2010). However, its effects on neuroblastoma cells are unknown.

The root, seed, leaf and fruit parts of the plant were assessed for its possible anticancer drug potential for targeting malignant neuroblastoma cells. Cytotoxicity assay was applied to SH-SY5Y neuroblastoma cells and examined in comparison with ECV304 as the control. Also, intracellular apoptotic pathways of the root extract that show above 50% cytotoxic effect against SH-SY5Y cells was studied.

2. Materials and Methods

2.1. Plant material

Momordica charantia was collected from Istanbul-Beykoz with fruits, 2015. Voucher specimens has been identified by Professor E. Akalin and deposited in the Herbarium of the Pharmacy Faculty of Istanbul University (ISTE).

2.2. Extraction

The parts of *Momordica charantia* were extracted separately in 100 ml methanol by using a household blender. Then, extracts were centrifuged 600 g at 4°C for 30 min by using Beckman Coulter Allegra X-30R refrigerated centrifuge. Supernatants of extracts were transferred in another falcon. Moreover, they were filtered by using an injection filter. Extracts that were prepared and filtered were stored in aliquots at -80°C until further analysis.

2.3. Cell culture

SH-SY5Y neuroblastoma and ECV304 human umbilical vein endothelial cell lines were purchased from American Type Culture Collection (ATCC). ECV304 human umbilical vein endothelial cell line was used as control.

2.4. MTT viability test

The viability test was performed by using MTT (3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide).

The solutions of the *Momordica charantia* extracts were prepared in methanol, 10 mg/mL. Cells were counted and they were suspended at 1×10^5 cells/mL in medium. Ninety μ L of these cell suspensions were dispensed into 96-well plates that contained 10 μ L of dilutions of

Momordica charantia extracts. Thus, final concentrations of extracts were 500, 50, 5, 1 μ g/mL, respectively. Ten μ L medium without extract was used as a positive control. The viability test was repeated six times for each concentrations of extracts. These 96-well plates were incubated for 48 h. Then, 10 μ L MTT (5 mg/mL) was added into every well of 96 well plates. After 4 h. incubation, 100 μ L of 50% isopropanol and 50% DMSO mixture was added into every wells of 96 well plates. Colorimetric analysis was performed by ELISA spectrophotometry, and optical density (OD) was measured with a 570 nm test wavelength and a 630 nm reference wavelength (Atasever Arslan B et al., 2016). The cytotoxic activities of the extracts were calculated with the formula:

(Cytotoxicity index = $1 - [\text{OD (treated well)} / \text{OD (control well)}] \times 100$).

2.5. Real time PCR

Gene expression levels of p38, AKT1, BAD, caspase 3 and PARP were measured by using Roche LightCycler® FastStart DNA Master SYBR Green I kit. Firstly, reaction mix was melted then 10 μ L of enzyme was added into this reaction mix. Then, according to the manufacturer's instructions of kit total volume 10 μ L of PCR mix consisting of dH₂O, MgCl₂, primer mix and master mix was prepared. Real time PCR was conducted with Roche LightCycler Nano machine by using modifying protocols in accordance with primers. The fold change was analyzed 2- $\Delta\Delta$ CT method (Livak and Schmittgen, 2001).

2.6. Determination of total flavonoid and phenolic contents

To assess total flavonoid content of the extract, quercetin was used. Stock solution of quercetin was prepared as 0.1 mg/ml and then it was diluted as 6.25, 12.5, 25, 50, 80, 100 μ g/ml. The extract (0.5 ml) incubated with 1.5 ml methanol, 0.1 ml 1M potassium acetate, 0.1 ml 10% aluminum chloride and 2.8 distilled water 30 minutes at room temperature. The resulting color was measured at 415 nm on an ELISA spectrometer and total flavonoid content calculated as quercetin equivalents from a calibration curve (Bag et al. 2015).

In order to measure total phenolic content of the extract, it was used gallic acid method. Stock solution of gallic acid as 0.1 mg/ml and then it was diluted as 6.25, 12.5, 25, 50, 80, 100 μ g/ml. The extract (0.5 ml) incubated with 2.5 ml 10% Folin-Ciocalteu and 2.5 ml 75g/L sodium carbonate at 45°C, 45 minutes. Then it was measured at 765 nm on an ELISA spectrometer and total phenolic content was calculated as gallic acid equivalents from a calibration curve (Jaradat et al. 2017).

2.7. Statistical Analysis

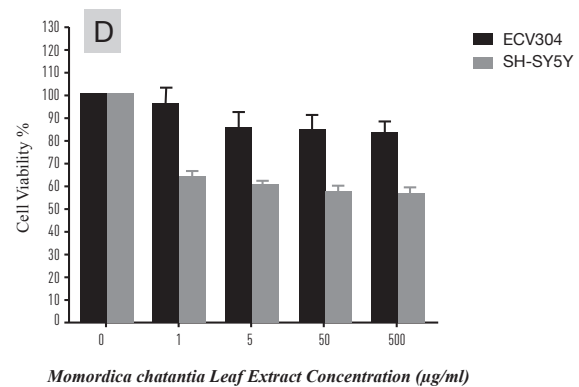
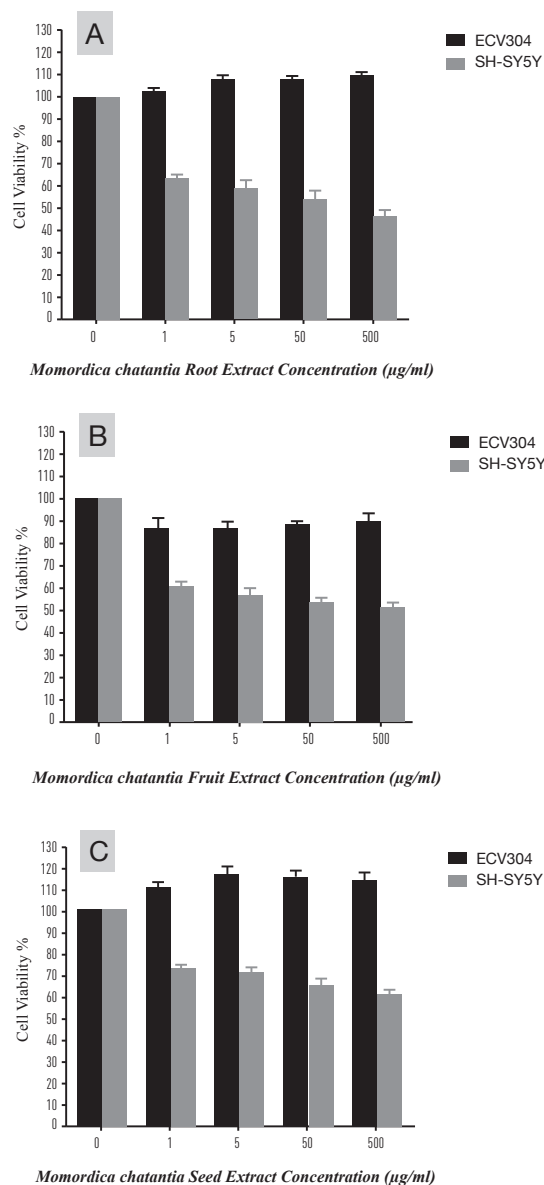
Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software. Results were expressed as the mean $\pm$ standard deviation

(SD). Statistical differences were assessed by Student's unpaired t-test, with $p < 0.05$ as a statistical significance cut-off.

3. Results

Cytotoxic effects of extracts of root, fruit, seed and leaf parts of *Momordica charantia* were investigated by using MTT colorimetric method. According to cytotoxicity results, higher concentrations of all parts of *Momordica charantia* showed similar cytotoxicity against SH-SY5Y neuroblastoma cells. However, cytotoxicity of the root extract was higher than 50% in 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ concentration, and also at the same concentration induces proliferation of ECV304 control cells (Figure 1).

Figure 1. The cytotoxic activities of the *Momordica charantia* extracts against SH-SY5Y human neuroblastoma cells and ECV304 human endothelial cells. SH-SY5Y and ECV304 cells were treated with different concentration (1, 5, 50, 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) of *Momordica charantia* extracts. Error bars represent standard deviations.



Respectively these extracts; A: *Momordica charantia* root extract, B: *Momordica charantia* fruit extract, C: *Momordica charantia* seed extract, D: *Momordica charantia* leaf extract. Cell viability was measured by MTT assay. It was found the significant cytotoxic activity above %50 of *Momordica charantia* root extract against SH-SY5Y human neuroblastoma cell ($p < 0.05$).

Considering of the effects of the root extract, to understand its signaling pathways on SH-SY5Y cells, gene expression levels of some signaling nodes were measured. According to RT-PCR results, after treated with the root extract, expression levels of Akt1 and p38 genes significantly increased, whereas expressions of caspase3 and BAD genes decreased in SH-SY5Y cells. There was not found significant difference PARP gene expression in SH-SY5Y cells, before and after the root extract incubation (Figure 2).

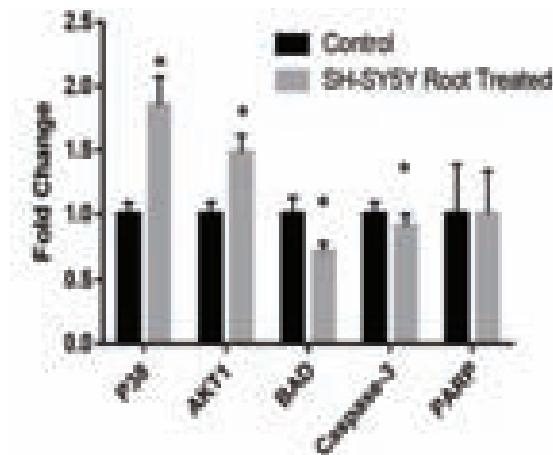


Figure 2. Real-time RT-PCR analysis of P38, AKT1, BAD, Caspase-3, and PARP gene expression in the SH-SY5Y control cell and *Momordica charantia* root extract treated SH-SY5Y cell. This bar graph representing the fold changes of gene expression quantified by normalization to the GAPDH (*: $p < 0.05$). Error bars represent standard deviations.

To assess total flavonoid content of root, leaf, fruit and seed parts of *Momordica charantia* extract, standard curve of quercetin was used (Figure 3). Also their total phenolic contents were measured by using standard curve of gallic acid (Figure 4). According to our results, the leaf part of *Momordica charantia* plant is rich with flavonoid and phenolic contents. However, its cytotoxic effect on SH-

SH-SY5Y cells is lower than the root extract (Table 1).

Table 1. Mean concentrations $\pm$ standard deviation of total flavonoid content and total phenolic content of the studied samples.

Sample	Total flavonoid content in mg/g of Momordica charantia extract	Total phenolic content in mg/g of Momordica charantia extract
Root	49 $\pm$ 2.21	226 $\pm$ 3.36
Leaf	489 $\pm$ 5.6	430 $\pm$ 5.83
Fruit	58 $\pm$ 3.01	226 $\pm$ 2.51
Seed	71 $\pm$ 1.05	234 $\pm$ 3.51

4. Discussion

Investigating of novel therapeutic agents for the treatment of neuroblastoma are very important. Because Momordica charantia has various bioactive compounds, we studied its possible anticancer potential on neuroblastoma cells. According to our results only Momordica charantia root extract showed above 50% cytotoxicity against SH-SY5Y cells. Chemical ingredients differences among each part of Momordica charantia may lead to change their anticancer efficiency on these cells.

Also, the root and seed extracts showed proliferative effect on ECV304 cells. Since endothelial tissue damage causes some diseases that have high morbidity and high mortality rate as diabetic micro-vasculopathies, atherosclerosis and hypertension. Therefore, proliferative effect of these extracts on ECV304 cells can be very important to develop new therapy approaches for the diseases. Further investigations as in vitro and in vivo are needed to understand underlying mechanisms of this effect.

Cucurbitacin B is one of the bioactive compound of Momordica charantia. It has a lot of biological activities and some studies showed their anticancer activity on different cell lines including breast, prostate, lung and brain cancers (Alghasham, 2013; Jayaprakasam et al., 2003; Miro, 1995). Moreover, trans-p-menth-2-ene and 2-menthene, the other its compounds, suppressed proliferation and progression of cancer (Kellogg et al., 1994). These studies suggest that the molecules can play a role in anticancer effect of Momordica charantia root extract against SH-SY5Y cells. Combinations of the molecules can be different in the parts of Momordica charantia plant.

According to our results, the leaf part of Momordica charantia plant is rich with flavonoid and phenolic contents. However, its cytotoxic effect on SH-SY5Y cells is lower than the root extract. Possible antagonistic or synergistic effects of total flavonoid and phenolic contents of the parts of Momordica charantia plant can lead to show different cytotoxic effects on SH-SY5Y cells. Therefore isolation of these contents from Momordica charantia extract and investigation of apoptotic effects of their various combinations can lead to discovery new anticancer agents.

While Momordica charantia root extract increased Akt1 gene expression, it decreased expression levels of BAD and caspase-3 genes. Increased Akt activation causes phosphorylation and inhibition of BAD protein (Datta et al., 1997; Hein et al., 2014; Zha et al., 1996). However, activation of Akt and inhibition of BAD can cause cell survival or this can indicate decreased apoptosis in this study. Moreover, significant decrease in gene expression of caspase3 was detected. Activation of Akt and inhibition of BAD can inhibit caspase3 activation (Datta et al., 1997). In addition, inhibition of caspase3 can be sign for caspase independent cell death (Tabata et al., 2012).

Momordica charantia root extract significantly increased p38 gene expression. p38 plays role in the regulation of apoptosis (Nebreda and Porras, 2000; Zarubin and Han, 2005). Ghatan et al. showed that p38 activity induces apoptosis in SH-SY5Y cells by stimulating Bax translocation (Ghatan et al., 2000). Therefore Momordica charantia root extract can trigger apoptosis via p38 MAPK pathway and activates cell survival mechanism via AKT signaling in neuroblastoma cells. Moreover, p38 MAPK and Akt signaling have a vital role in neuron because disrupted balance between pro-apoptotic and anti-apoptotic pathways trigger apoptosis (Jha et al., 2015). According to the results, balance between these p38 MAPK and Akt signaling can be disrupted by Momordica charantia root extract and apoptosis can be stimulated.

This study suggested that Momordica charantia root extract showing above 50% cytotoxicity against SH-SY5Y human neuroblastoma cells, and can induces apoptosis through p38 MAPK pathway in this cells. In conclusion, Momordica charantia root extract has anticancer drug potential on SH-SY5Y human neuroblastoma cells.

Acknowledgements

This study was supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) 2209 (Project No: 1919B011401789). The authors have no conflict of interest.

References

- Alghasham, A. A. (2013). Cucurbitacins—a promising target for cancer therapy. *International journal of health sciences*, 7(1), 77.
- Atasever-Arslan, B., Yilancioglu, K., Kalkan, Z., Timucin, A. C., Gür, H., Isik, F. B., ... & Cetiner, S. (2016). Screening of new antileukemic agents from essential oils of algae extracts and computational modeling of their interactions with intracellular signaling nodes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83, 120-131.
- Bag, G. C., Devi, P. G., & Bhaigayabati, T. (2015). Assessment of total flavonoid content and antioxidant activity of methanolic rhizome extract of three Hedychium species of Manipur valley. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 30(1), 154-159.
- Bernstein, M. L., Leclerc, J. M., Bunin, G., Brisson, L., Robison, L., Shuster, J., ... & Dougherty, G. (1992). A population-based study of neuroblastoma incidence, survival, and mortality in North America. *Journal of clinical oncology*, 10(2), 323-329.
- Chao, C. Y., & Huang, C. J. (2003). Bitter melon (Momordica charantia) extract activates peroxisome proliferator-activated receptors and upregulates the expression of the acyl CoA oxidase gene in H4IIEC3 hepatoma cells. *Journal of biomedical science*, 10(6), 782-791.
- Datta, S. R., Dudek, H., Tao, X., Masters, S., Fu, H., Gotoh, Y., & Greenberg,

M. E. (1997). Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell*, 91(2), 231-241.

Ghatan, S., Larner, S., Kinoshita, Y., Hetman, M., Patel, L., Xia, Z., ... & Morrison, R. S. (2000). P38 MAP kinase mediates BAX translocation in nitric oxide-induced apoptosis in neurons. *The Journal of cell biology*, 150(2), 335-348.

Grover, J. K., & Yadav, S. P. (2004). Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: a review. *Journal of ethnopharmacology*, 93(1), 123-132.

Hein, A. L., Ouellette, M. M., & Yan, Y. (2014). Radiation-induced signaling pathways that promote cancer cell survival. *International journal of oncology*, 45(5), 1813-1819.

Jaradat, N., AlMasri, M., & Zaid, A. N. (2017). Pharmacological and phytochemical screening of Palestinian traditional medicinal plants *Erodium laciniatum* and *Lactuca orientalis*. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 15(1).

Jayaprakasam, B., Seeram, N. P., & Nair, M. G. (2003). Anticancer and antiinflammatory activities of cucurbitacins from *Cucurbita andreana*. *Cancer letters*, 189(1), 11-16.

Jha, S. K., Jha, N. K., Kar, R., Ambasta, R. K., & Kumar, P. (2015). p38 MAPK and PI3K/AKT signalling cascades in Parkinson's disease. *International journal of molecular and cellular medicine*, 4(2), 67.

Kelloff, G. J., Crowell, J. A., Hawk, E. T., Steele, V. E., Lubet, R. A., Boone, C. W., ... & Hong, W. K. (1996). Strategy and planning for chemopreventive drug development: clinical development plans II. *Journal of Cellular Biochemistry*, 63(S26), 54-71.

Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C (T)) Method. *Methods*. 2001;25: 402-408.

Miro, M. (1995). Cucurbitacins and their pharmacological effects. *Phytotherapy research*, 9(3), 159-168.

Nebreda, A. R., & Porras, A. (2000). p38 MAP kinases: beyond the stress response. *Trends in biochemical sciences*, 25(6), 257-260..

Nerurkar, P. V., Lee, Y. K., Motosue, M., Adeli, K., & Nerurkar, V. R. (2008). *Momordica charantia* (bitter melon) reduces plasma apolipoprotein B-100 and increases hepatic insulin receptor substrate and phosphoinositide-3 kinase interactions. *British journal of nutrition*, 100(4), 751-759.

Nerurkar, P., & Ray, R. B. (2010). Bitter melon: antagonist to cancer. *Pharmaceutical research*, 27(6), 1049-1053.

Tabata, K., Hamano, A., Akihisa, T., & Suzuki, T. (2012). Kuguaglycoside C, a constituent of *Momordica charantia*, induces caspase-independent cell death of neuroblastoma cells. *Cancer science*, 103(12), 2153-2158.

Zarubin, T., & Jiahuai, H. A. N. (2005). Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. *Cell research*, 15(1), 11.

Zha, J., Harada, H., Yang, E., Jockel, J., & Korsmeyer, S. J. (1996). Serine phosphorylation of death agonist BAD in response to survival factor results in binding to 14-3-3 not BCL-XL. *Cell*, 87(4), 619-628.

Year (Yıl) : 2018
Volume (Cilt) : 5
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.5455/JNBS.1525683981

Received/Geliş 07.05.2018
Accepted/Kabul 05.06.2018
JNBS, 2018, 5(2):97-101

NISHAADA GRAHONMADA: BEHAVIORAL AND PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS OF DEMENTIA? / FRONTOTEMPORAL DEMENTIA? / HEBEPHRENIA?

NISHAADA GRAHONMADA: DEMANSIN DAVRANIŞSAL VE PSİKOLOJİK BELİRTİLERİ? / FRONTOTEMPORAL DEMANS? / HEBEFRENİ?

Kshama Gupta¹, Prasad Mamidi^{1*}

Abstract

Nishaada grahonmada (NG) is one among 18 types of bhootonmada / grahonmada (psychiatric problems caused by the possession of evil spirits or super natural powers or extra terrestrial forces). Description of NG is found in 'Ashtanga samgraha' and 'Ashtanga hridaya' (Ayurvedic classical texts written by Vriddha Vagbhata and Vagbhata). In 'Ashtanga samgraha', 'Kaakhorda grahonmada' (KG) term is used synonymously for NG. The description of both NG and KG is similar. NG is characterized by Nagnam dhaavantam (nude or naked appearance / sexual disinhibition), gruheetva kaashta loshtaadi bhramantam (aggressiveness / restlessness / wandering / impulsivity / agitation), cheera vaasasam & trina vibhooshanam (inappropriate or bizarre clothing / disorganized behaviour), uthrasta drishtim (abnormal eye movements), parusha abhidaayinam (hostile speech / verbal aggression), smashaana shunya rathya nishevanam (staying alone / social isolation / staying at inappropriate places), tilaanna madya maamsa sakta drishtim (fond of sweets prepared with sesame, alcohol and meat) etc clinical features. Till date no studies have been conducted on NG and the concept as well as clinical application of NG is not clearly understood. The present study is focused to understand NG in a better way by correlating it with the modern psychiatric condition. Clinical features of NG shows similarity with various psychiatric / neuropsychiatric conditions like, BPSD (Behavioral and psychological symptoms of dementia), FTD (Frontotemporal dementia) and Hebephrenia.

Keywords: nishaada grahonmada, behavioral and psychological symptoms of dementia, frontotemporal dementia, hebephrenia, ayurveda, kaakhorda grahonmada

Özet

Nishaada grahonmada (NG), 18 çeşit bhootonmada / grahonmada (kötü ruhlara veya süper doğal güçlere veya dünya dışı güçlere sahip olmanın neden olduğu psikiyatrik sorunlar) arasında yer almaktadır. NG'nin tanımı 'Ashtanga samgraha' ve 'Ashtanga hridaya' (Vriddha Vagbhata ve Vagbhata tarafından yazılan Ayurvedik klasik metinler) 'de bulunur. "Ashtanga samgraha" da, "Kaakhorda grahonmada" (KG) terimi NG için eşanlamlı olarak kullanılmıştır. NG'nin ve KG'nin tanımları benzerdir. NG Nagnam dhaavantam (çıplak veya çıplak görünüm / cinsel disinhibisyon), gruheetva kaashta loshtaadi bhramantam (saldırganlık / huzursuzluk / dalgınlık / dürtüsellik / ajitasyon), cheera vaasasam ve trina vibhooshanam (uygunsuz veya garip kıyafet / düzensiz davranış), uthrasta drishtim (anormal göz hareketleri), parusha abhidaayinam (hostil konuşma / sözel saldırganlık), smashaana shunya rathya nishevanam (yalnız / sosyal izolasyon / uygunsuz yerlerde kalma), tilaanna madya maamsa sakta drishtim (susam, alkol ve et ile hazırlanan tatlılar) vb. klinik özellikler ile bağdaştırılır. Bugüne kadar NG ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır ve NG'nin kavramı ile klinik uygulaması açık bir şekilde anlaşılmamıştır. Bu çalışma, NG'yi modern psikiyatrik durumla ilişkilendirerek daha iyi anlamaya odaklanmıştır. NG'nin klinik özellikleri, BPSD (demansin davranışsal ve psikolojik belirtileri), FTD (Frontotemporal demans) ve Hebephrenia gibi çeşitli psikiyatrik / nöropsikiyatrik durumlarla benzerlik göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: nishaada grahonmada, demansin davranışsal ve psikolojik belirtileri, frontotemporal demans, hebephrenia, ayurveda, kaakhorda grahonmada

¹Associate Professor, Department of Kayachikitsa, Abhilashi Ayurvedic College & Research Institute, Abhilashi University Mandi, Himachal Pradesh, India

*Corresponding Author: Associate Professor, Department of Kayachikitsa, Abhilashi Ayurvedic College & Research Institute, Abhilashi University Mandi, Himachal Pradesh, India. drprasadmamidi@gmail.com Phone: +91 7567222856

1. Introduction

'Bhuta vidya' (Ayurvedic psychiatry) is one of the eight branches or specialities of Ayurveda. The word 'bhuta' has different meanings in different contexts such as 'super natural power' or 'demon' or 'extra terrestrial force' or 'paranormal force'. 'Bhutonmada' / 'Grahonmada' is a psychiatric condition characterized by, abnormal behavior and psychomotor activity seen in a person with sudden onset and idiopathic in nature (Mamidi & Gupta, 2015). There are 18 types of bhutonmada's (deva, asura, rushi, guru, vriddha, siddha, pitru, gandharva, yaksha, rakshasa, sarpa, brahma rakshasa, pishacha, kushmanda, nishada, preta, maukirana and vetaala) and 'Nishaada grahonmada' (NG) is one among them (Prasad & Kshama, 2015).

There is no description found regarding NG in Charaka samhita (Agnivesha, 2008), Sushruta samhita (Sushruta, 2009) and Madhava nidana (Madhavakara, 2012). Only lakshana's (signs and symptoms) of NG are explained in Ashtanga samgraha (Vriddha Vagbhata, 2012) and Ashtanga hridaya (Vagbhata, 2005). The description of NG is similar in both texts (Ashtanga samgraha and Ashtanga hridaya). In 'Ashtanga samgraha', 'Kaakhorda grahonmada' (KG) term is used synonymously for NG (Vriddha Vagbhata, 2012). The description of both NG and KG is similar (Vriddha Vagbhata, 2012; Vagbhata, 2005). NG is characterized by Nagnam dhaavantam (nude or naked appearance / sexual disinhibition), gruheetva kaashta loshtaadi bhramantam (aggressiveness / restlessness / wandering / impulsivity / agitation), cheera vaasam & trina vibhooshanam (inappropriate or bizarre clothing / disorganized behaviour), uthrasta drishti (abnormal eye movements), parusha abhidaayinam (hostile speech / verbal aggression), smashaana shunya rathya nishevanam (staying alone / social isolation / staying at inappropriate places), tilaanna madya maamsa sakta drishti (fond of sweets prepared with sesame, alcohol and meat) etc clinical features (Vriddha Vagbhata, 2012; Vagbhata, 2005). Till date no studies have been conducted on NG and the concept as well as clinical application of NG is not clearly understood. The present study is focused to understand NG in a better way by correlating it with the modern psychiatric condition. Clinical features of NG shows similarity with various psychiatric / neuropsychiatric conditions like, BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia), FTD (Frontotemporal dementia) and Hebephrenia.

2. Etiology, Pathogenesis, Course and Prognosis of NG

Causative factors are not visible or traceable in grahonmada. Pragyaparaadha (intellectual blasphemy) and karma (idiopathic) plays an important role in the pathogenesis of bhutonmada. The onset of bhutonmada is sudden and instantaneous without significantly affecting the body physiology. The signs and symptoms of bhutonmada are also infinite. The course and prognosis of bhutonmada is unpredictable (Prasad & Kshama, 2015). There is no special description regarding etiology, pathogenesis, course and prognosis of NG is available in Ayurvedic classical texts. The common etiology, course

and prognosis mentioned for grahonmada is applicable for NG also (Agnivesha, 2008; Sushruta, 2009; Madhavakara, 2012; Vriddha Vagbhata, 2012; Vagbhata, 2005).

The mechanism by which BPSD occurs in some patients with AD (Alzheimer's dementia) is not completely understood. Studies on BPSD in subtypes of AD appear to be least understudied and least explored in India (Musthaq et al., 2016). BPSD are associated with lowered functional abilities and poorer prognosis (Brodaty et al., 2003). BPSD is associated with a more rapid rate of cognitive decline and greater impairment in activities of daily living and there are variations in severity of BPSD at different cognitive levels. Underlying neurobiology of BPSD is still unclear (Kar, 2009). Available data indicate that BPSD occurs due to both anatomical and biochemical changes within the brain. Pathological changes in the cholinergic system cause BPSD via the denervation of the frontal and temporal cortices. Alterations in adrenergic and serotonergic systems also contribute to the development of these symptoms. Higher levels of norepinephrine in the substantia nigra and lower levels of serotonin in the presubiculum are seen in patients with BPSD. BPSD are also heritable, with certain symptoms occurring more frequently in family members with dementia (Tampi et al., 2011).

The pathogenesis of NPS (Neuropsychiatric symptoms) or BPSD has not been clearly delineated but it is probably the result of a complex interplay of psychological, social, and biological factors. Recent studies have emphasized the role of neurochemical, neuropathological, and genetic factors underlying the clinical manifestations of BPSD. Altered glucose metabolism has also been associated with anxiety, apathy, agitation, and disinhibition in AD involving multiple regions: apathy was related to the bilateral anterior cingulate gyrus, medial orbitofrontal cortex, and medial thalamus; agitation / disinhibition were related to frontal and temporal lobes. Behavioural variant - FTD (bv-FTD) begins with atrophy of the orbitofrontal, anterior cingulate, and anterior insular cortex and quickly involves the basal ganglia (Dillon et al., 2013). Thus, it seems that the patho-physiology of BPSD or FTD is not fully understood or unclear or not traceable causative factor (externally visible) just like the etiopathology of grahonmada.

3. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)

BPSD is a term used to delineate diverse range of psychological responses, psychiatric symptoms, and behaviours occurring in any type of dementia. AD patients have increased verbal and physical aggression. Anxiety is often associated with other NPS such as depression, psychosis, aberrant motor behaviour, disinhibition, euphoria, irritability and agitation (Musthaq et al., 2016). The management of dementia is complicated by BPSD, such as psychosis, depression, agitation, aggression and disinhibition (unrestrained behaviour resulting from a lessening or loss of inhibitions or a disregard of cultural constraints). BPSD is an umbrella term for a heterogeneous group of non-cognitive symptoms that are almost ubiquitous in dementia. Moderately severe

behavioural and psychological symptoms characteristic of people include major depression, verbal aggression, low-level (non-dangerous) physical aggression, psychosis, sexual disinhibition and wandering (Brodaty et al., 2003). Individuals with dementia commonly manifest BPSD such as aggression, agitation, psychotic symptoms, sleep disturbance and wandering (Haw et al., 2009). BPSD such as agitation, aggression, calling out repeatedly, sleep disturbance, wandering and apathy affect up to 90% of people with dementia (Feast et al., 2016). Symptom clusters that emerge during the study of the psychopathology of persons with dementia include the mood disorders cluster (depression, anxiety, and apathy/indifference), psychotic cluster (delusions and hallucinations), aberrant motor behaviors cluster (pacing, wandering, and other purposeless behaviors), and inappropriate behavior cluster (agitation, disinhibition, and euphoria). Pacing, wandering, rummaging, picking, and other stereotyped, purposeless behaviors, which are more common in moderate-to-severe stages of dementia. Finally, disinhibition characterized by tactlessness and impulsivity occurs in 36% of patients with dementia (Tampi et al., 2011). Different neuropsychiatric pathologies produce abnormalities in eye movements, which can be registered and measured (Biondi et al., 2017).

NPS are now regarded as an intrinsic aspect of dementia and they are common hallmarks of all types of dementia, independent of etiology. Patients with mild cognitive impairment (MCI) present with a higher rate of NPS. Patients with mild behavioral impairment (MBI) show a notably increased risk of progression to degenerative dementia. NPS also known as BPSD according to the 'International Psychogeriatric Association', represent a heterogeneous group of non-cognitive symptoms and behaviours occurring in subjects with dementia. Common NPS can include agitation, anxiety, irritability, illusion and delusions, apathy, depression, disinhibition, aberrant motor & obsessive-compulsive behaviours, and sleep disorders. These manifestations can be present at any stage of dementia and non-dementia-cognitive impairment. NPS is the first indicator of impending dementia and it is most common in patients with FTD and AD. MBI was defined as a behavioural disturbance characterized by agitation, anxiety symptoms, apathy, asponaneity, delusion symptoms, depressive symptoms, disinhibition, emotional lability, euphoria, impulsivity, indifference, irritability, lack of empathy, loss of insight, loss of personal hygiene, loss of social contact, oral / dietary changes, perseverant behaviour and sleeping disorders. MBI, specifically in the absence of cognitive symptoms, probably represents an FTD prodrome. Depression, anxiety, irritability, aggressiveness, apathy, euphoria, sleep and appetite disturbances, motor restlessness, hallucinations, delusions, and paranoia are typical features of fulminate AD. The presence of NPS in MCI patients is an indicator of increased risk of progression to dementia (Dillon et al., 2013).

Major manifestations of BPSD are in the areas of motor behavior, social interactions, speech, personality changes and somatic symptoms. Inappropriate behaviors have been divided into four main subtypes: physically aggressive behavior (hitting, kicking or biting), physically

nonaggressive behavior (pacing or inappropriately handling objects), verbally non aggressive agitation (constant repetition of sentences or requests) and verbal aggression (cursing or screaming). Agitation manifests with restlessness, pacing, complaining, repetitive sentences, negativism, requests for attention, cursing and verbal aggression etc. Hyperphagia has been reported though uncommonly. Mood disturbances like depression, anxiety, fear, irritability, anger, emotional lability, explosive emotional outbursts, weeping and laughing are seen. Apathy, a syndrome (one of the most common NPS reported) characterized by decreased initiation and motivation, decreased social engagement, emotional indifference, diminished reactivity and lack of persistence. Changes in personality like, increasing passivity, coarsening of affect, decreased spontaneity, inactivity, feelings of insecurity, less cheerfulness and responsiveness etc are found. Loss of socialization, companionship, self-centred behaviour, irritability, reduced initiative and drive, grossly insensitive behaviour, lack of restraint, disinhibition, sexual misadventure, indolence, foolish jokes and pranks are also seen. Psychotic features in patients with dementia are usually paranoid in nature. Behavioural symptoms occur more frequently as the severity of dementia increase. Aggression, wandering, incontinence, apathy, rage, hyper metamorphosis, binge eating, sexual disinhibition or hyperorality is reported in a study (Kar, 2009).

4. Similarity Between BPSD and NG

Various features of NG like Nagnam dhaavantam, gruheetva kaashta loshtaadi bhramantam, cheera vaasasam & trina vibhooshanam, uthrasta drishtim, parusha abhidaayinam, smashaana shunya rathya nishevanam, and tilaanna madya maamsa sakta drishtim etc resembles with features like sexual disinhibition / hypersexuality, agitation / aggression / irritability / impulsivity / motor restlessness / aberrant motor behaviour / rage / wandering, purposeless behaviour / grossly insensitive behaviour / lack of personal hygiene / loss of insight, abnormal eye movements, verbal aggression, loss of social contact / indifference / apathy / depression / social withdrawal, and hyperphagia / binge eating / hyperorality etc of BPSD or NPS or prodrome of FTD or AD or Dementia. But in NG there is no symptom suggesting of memory impairment which is the most common feature of dementia. The answer for this is the clinical picture of NG may indicates either prodrome of FTD or AD or BPSD in 'Vascular cognitive impairment - No dementia (VCI-ND)' patients.

5. Vascular Cognitive Impairment - No Dementia (VCI-ND)

Apart from frank cases of vascular dementia (VaD), there exists a subgroup of patients with cerebrovascular disease who demonstrate cognitive deficits not fulfilling the traditional definitions of dementia. This subgroup has been designated "Vascular cognitive impairment - No dementia (VCI-ND)." VCI-ND may be considered to be the prodromal stage of VaD. Diagnosis of VaD mandates

the documentation of memory impairment. However, several patients have cognitive dysfunction attributable to vascular brain insults where memory may not be impaired as commonly as other domains like executive function. In a study, comparing the prevalence of NPS across the declining memory continuum in AD (i.e., normal controls, subjective cognitive impairment, mild cognitive impairment and mild AD), the prevalence of BPSD was found to be higher at the higher end of the spectrum, i.e., mild AD. The total NPI (Neuropsychiatric inventory) scores also were found to increase along the continuum (Gupta et al., 2013). It seems that there may be patients of dementia without memory impairment, which exactly resembles with the clinical picture of NG.

6. Frontotemporal Dementia (FTD)

FTD is another neurodegenerative condition characterized by disinhibition, euphoria, irritability, agitation, and aggressive behaviour. Symptoms like psychomotor agitation and aggressive behaviour have been associated with fronto-temporal pathology not only in patients with FTD but also AD (Almeida, 2004). Appetite changes can be quantitative (anorexia or hyperphagia) or qualitative (preference for particular foods associated or not to changes in taste). The preference for sweets is particularly frequent in fronto-temporal dementia. Fronto-temporal lobar degeneration (FTLD) is the prototype of a neurodegenerative disorder where changes in behavior, rather than in cognitive function, are the presenting feature and dominate the clinical picture throughout the disease course. Stereotypic behaviour, appetite changes and loss of social awareness are characteristic of FTLD with complex ritualized behaviours occurring more frequently in patients with FTD and semantic dementia than in AD. Loss of basic emotions, food cramming, pacing a fixed route, and an absence of insightfulness differentiated FTD from other dementias (Cerejeira et al., 2012).

Behavioural disinhibition is a classic hallmark of bv-FTD. Patients may inappropriately touch or aggressively approach strangers. Patients may also disregard subtler social norms, encroach on the personal space of others, exhibit childish behaviour and a general lack of etiquette. Patients can be less socially engaged and fail to exhibit personal warmth, even with friends and family. Patients frequently exhibit altered food preferences, commonly craving sweets or carbohydrates, or expressing rigid preferences for particular foods. In some cases, patients may engage in binge-eating. bv - FTD patients have consistently been found to show higher scores of apathy, euphoria, disinhibition, aberrant motor behavior, and eating abnormalities compared to AD patients (Manoochehri & Huey, 2012). Patients of AD have an increased preference for sweet foods. Although disengagement was predictive of lower total food intake, increased "psychomotor regulation" disturbances, including irritability, agitation, and disinhibition, were primarily associated with higher carbohydrate and lower protein selection. The use of sweet, protein-dense foods, such as ice creams and puddings, especially in those displaying "psychomotor regulation" disturbances, may be of value, particularly at dinner when the drive toward high carbohydrate foods is

most evident (Greenwood et al., 2005).

People with FTD often exhibit disinhibition, wandering, social inappropriateness, and apathy. Agitation (a broad category that includes excessive psychomotor activity such as pacing, trailing, restlessness, dressing and undressing, and emotional distress) is common, persistent, and may increase with disease severity (Kales et al., 2015). Clinically, bv-FTD is characterized by a cluster of behavioural symptoms in association with executive dysfunction. Changes in personality, social behaviour that include apathy and disinhibition, lack of initiation, setting aside personal responsibilities, and experience impairment of professional activities. Patients lose empathy for others and are not interested in what may occur in their environment. Disinhibition presents as inappropriate social behavior, loss of decorum, and inappropriate vocabulary. Lack of insight, denial of illness, dramatic changes in personal hygiene and dressing, repetitive motor acts, modifications in eating habits, hyperorality, and hypersexuality; Klüver-Bucy syndrome can even develop. Patients can also develop depression, emotional lability, but with an absolute indifference to their surroundings. Patients with bv-FTD exhibit impairment in their self criticism, self-perception, and social skills. Clinically, they are socially uninhibited and lack emotional recognition and empathy. They fail in the recognition of social behavior, and are not able to appropriately evaluate the severity of moral and social transgressions (Dillon et al., 2013).

7. Similarity Between FTD and NG

Various features of NG like Nagnam dhaavantam, gruheetva kaashta loshtaadi bhrantam, cheera vaasasam & trina vibhooshanam, parusha abhidaayinam, smashaana shunya rathya nishevanam, and tilaanna madya maamsa sakta drishtim etc resembles with FTD features like disinhibition, agitation / irritability, socially inappropriate behaviour, irritability / emotional lability / lack of empathy, apathy, and excessive preference to sweet and protein dense foods.

8. Hebephrenia

There are five types of schizophrenia: paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated, and residual. Disorganized type is characterized by disorganized speech and behavior, as well as flat or inappropriate affect. The onset of schizophrenia can be abrupt or insidious. Most patients undergo a prodromal phase marked by a slow and gradual development of symptoms, such as social withdrawal, loss of interest in school or work, deterioration in hygiene and grooming, unusual behavior, or outbursts of anger (Schultz et al., 2007). In 1881, Hecker described an entity of early onset, typically during adolescence, characterized by the emergence of mood symptoms before the onset of psychotic and disorganized symptoms, progressing quickly to severe functional impairment and cognitive deterioration. He termed this entity "Hebephrenia." Hebephrenia had to satisfy the basic diagnostic criteria for schizophrenia and show prominence of at least two out of the following symptoms:

disorganized speech, disorganized behavior, and flat or inappropriate affect (Ortiz et al., 2013). Hebephrenic and catatonic schizophrenia are collectively referred to as "nuclear" or "kernel" schizophrenia, both involving severe personality and behavioral deterioration, an early onset, a poor prognosis, and a larger percentage of schizophrenic relatives than other types (Templer & Veleber, 1982). Early course of illness in hebephrenia is insidious, continuous, and distinct but nonreactive (Mc Glashan & Fenton, 1991).

9. Similarity Between Hebephrenia and NG

Various features of NG like Nagnam dhaavantam, gruheetva kaashta loshtaadi bhrmantam, cheera vaasasam & trina vibhooshanam, parusha abhidaayinam and smashaana shunya rathya nishevanam etc resembles with features like disorganized behaviour, disorganized speech, deterioration in hygiene and grooming, unusual behaviour and flat or inappropriate affect of Hebephrenia.

10. Conclusion

'Nishaada grahonmada' is one among 18 types of grahonmada. The signs and symptoms of NG have shown similarity with various psychiatric / neuropsychiatric conditions like, BPSD (Behavioral and psychological symptoms of dementia), FTD (Frontotemporal dementia) and Hebephrenia.

References

- Agnivesha, (2008). Elaborated by Charaka and Dridhabala commentary by Chakrapani. Charaka samhita, Chikitsa sthana, Unmada chikitsitam adhyaya, 9/20, edited by vaidya Jadavji Trikamji Acharya. Varanasi: Chaukhamba surbharati prakashan, 469.
- Almeida, O. P. (2004). Bipolar disorder with late onset: an organic variety of mood disorder?. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26, 27-30.
- Biondi, J., Fernandez, G., Castro, S., & Agamennoni, O. (2017). Eye-Movement behavior identification for AD diagnosis. *arXiv preprint arXiv:1702.00837*.
- Brodsky, H., Draper, B. M., & Low, L. F. (2003). Behavioural and psychological symptoms of dementia: a seven-tiered model of service delivery. *Medical journal of Australia*, 178(5), 231-235.
- Cerejeira, J., Lagarto, L., & Mukaetova-Ladinska, E. (2012). Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in neurology*, 3, 73.
- Dillon, C., Serrano, C. M., Castro, D., Leguizamón, P. P., Heisecke, S. L., & Taragano, F. E. (2013). Behavioral symptoms related to cognitive impairment. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 9, 1443.
- Feast, A., Orrell, M., Charlesworth, G., Melunsky, N., Poland, F., & Moniz-Cook, E. (2016). Behavioural and psychological symptoms in dementia and the challenges for family carers: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 208(5), 429-434.
- Greenwood, C. E., Tam, C., Chan, M., Young, K. W., Binns, M. A., & Van Reekum, R. (2005). Behavioral disturbances, not cognitive deterioration, are associated with altered food selection in seniors with Alzheimer's disease. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(4), 499-505.
- Gupta, M., Dasgupta, A., Khwaja, G. A., Chowdhury, D., Patidar, Y., & Batra, A. (2013). The profile of behavioral and psychological symptoms in vascular cognitive impairment with and without dementia. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 16(4), 599.
- Haw, C., Yorston, G., & Stubbs, J. (2009). Guidelines on antipsychotics for dementia: are we losing our minds?. *Psychiatric Bulletin*, 33(2), 57-60.
- Kales, H. C., Gitlin, L. N., & Lyketsos, C. G. (2015). Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *bmj*, 350(7), h369.
- Kar, N. (2009). Behavioral and psychological symptoms of dementia and their management. *Indian journal of psychiatry*, 51(Suppl1), S77.
- Madhavakara, (2012). Rogavinischaya / Madhava Nidana, Unmada nidana, 20/18-25, commentary 'Madhukosha' by Vijayarakshita & Shrikanthadatta, edited by Dr. Brahmananda tripathi, Varanasi: Chaukhamba surbharati prakashan; 1st edition, 487-492.
- Mamidi, P., & Gupta, K. (2015). Guru, vridha, rishi and siddha grahonmaada: Geschwind syndrome?. *International Journal of Yoga-Philosophy, Psychology and Parapsychology*, 3(2), 40.
- Manoochchri, M., & Huey, E. D. (2012). Diagnosis and management of behavioral issues in frontotemporal dementia. *Current neurology and neuroscience reports*, 12(5), 528-536.
- McGlashan, T. H., & Fenton, W. S. (1991). Classical subtypes for schizophrenia: literature review for DSM-IV. *Schizophrenia Bulletin*, 17(4), 609-632.
- Mushtaq, R., Pinto, C., Tarfarosh, S. F. A., Hussain, A., Shoib, S., Shah, T., ... & Arif, T. (2016). A Comparison of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) in Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease-A Study from South East Asia (Kashmir, India). *Cureus*, 8(5).
- Ortiz, B. B., Araújo Filho, G. M. D., Neto, A., de Alencar, A. G., Medeiros, D., & Bressan, R. A. (2013). Is disorganized schizophrenia a predictor of treatment resistance? Evidence from an observational study. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(4), 432-434.
- Mamidi, P., & Gupta, K. (2015). Obsessive compulsive disorder--'Sangama graha': An ayurvedic view. *J Pharm Sci Innov*, 4, 156-64.
- Schultz, S. H., North, S. W., & Shields, C. G. (2007). Schizophrenia: a review. *Am Fam Physician*, 75(12), 1821-1829.
- Sushruta, (2009). Sushruta samhita, commentary by Dalhana. Uttara tantra, Amanusha upasarga pratishedha adhyaya, 60/7-16, edited by vaidya Jadavji Trikamji Acharya and Narayana Ram Acharya. Varanasi: Chaukhamba orientalia, 794-795.
- Tampi, R. R., Williamson, D., Muralee, S., Mittal, V., McEnerney, N., Thomas, J., & Cash, M. (2011). Behavioral and psychological symptoms of dementia: part I—epidemiology, neurobiology, heritability, and evaluation. *Clin Geriatr*, 19(5), 41-6.
- Templer, D. I., & Veleber, D. M. (1982). The decline of hebephrenic schizophrenia. *Journal of Orthomolecular Psychiatry*.
- Vaidya, B. H. (2005). Vagbhata Ashtanga Hridaya, Commentary by Arunadatta and Hemadri, Uttara tantra, Bhoota vigyaneeyam adhyaya, 4/36-38, edited by Bhishagacharya Harishastri Paradkara Vaidya. Varanasi: Chowkhamba Sanskrit series office; Ninth edition, 792.
- Vridha, Vagbhata. (2012). Ashtanga Sangraha, commentary by Indu, Uttara tantra, Bhoota vigyaneeyam adhyaya, 7/21, edited by Dr. Shivprasad sharma. Varanasi: Chowkhamba Sanskrit series office; Third edition, 670.

Year (Yıl) : 2018
Volume (Cilt) : 5
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.5455/JNBS.1528724422

Received/Geliş 11.06.2018
Accepted/Kabul 25.06.2018
JNBS, 2018, 5(2):102-105

PROBİYOTİKLERİN TH17 HÜCRELERİ ARACILIĞIYLA MULTİPL SKLEROZ (MS) HASTALIĞINA TERAPÖTİK ETKİLERİ

THERAPEUTIC EFFECTS OF PROBIOTICS ON MULTIPLE SCLEROSIS (MS) DISEASES VIA TH17 CELLS

Gizem Gürel¹, Belkis Atasever Arslan^{1*}

Özet

MS'in hastaya özgü hastalık gelişimi ve ortaya çıkan semptomlar heterojenlik gösterdiğinden hastalığı teşhis etmek ve tedavi yöntemini bulmak oldukça zor olmaktadır. T lenfositler ve MS hastalarının MSS lezyonlarındaki ürünleri gibi bağışıklık hücrelerinin bolluğu, MS'in immün aracı bir bozukluk olduğu görüşünü desteklemektedir. Th17 hücrelerinin EAE ve MS'in immünopatogeneğinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Th17 hücreleri Th1 ve Th2'den bağımsız bir hücre alt grubudur. Kararlı durumdaki Th17 hücreleri konakçı savunması için önemli olmasına rağmen patojenik Th17 hücreleri birçok hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır. Th17 hücreleri IL-17 sitokinini salgılamasıyla bilinmektedir. IL-17 salgılayan hücreler MS ve diğer birçok hastalıkta tespit edilmiştir. Ayrıca MS hastalarından alınan beyin omurilik sıvısında IL-17 seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur. Probiyotik bakterilerin insan sağlığı açısından önemli olduğu ve terapötik özellikleri olduğu bilinmektedir. Yapılan çoğu çalışmada Th17 ilişkili hastalıklarda probiyotiklerin proinflamatuvar IL-17 üretimini ve aktivasyonunu inhibe etme yeteneğine sahip olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: mikrobiyota, probiyotikler, multipl skleroz (MS), Th17 hücresi

Abstract

MS-specific disease progression and emerging symptoms are heterogeneous, it is difficult to diagnose and find treatment. The abundance of immune cells, such as products of T lymphocytes and MS patients with CNS lesions, supports the view that MS is an immunomodulatory disorder. Th17 cells appear to play an important role in the immunopathogenesis of EAE and MS. Th17 cells are a subset of cells independent of Th1 and Th2. Although the Th17 cells in steady state are important for host defense, pathogenic Th17 cells play a role in the development of many diseases. Th17 cells are known to secrete IL-17 cytokines. IL-17 secreting cells have been identified in MS and many other diseases. In addition, IL-17 levels were found to be high in cerebrospinal fluid from MS patients. Probiotic bacteria are known to be important in terms of human health and have therapeutic properties. Many studies have suggested that probiotics have the ability to inhibit proinflammatory IL-17 production and activation in Th17-related diseases.

Keywords: microbiota, probiotics, multiple sclerosis (MS), Th17 cells

¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar: Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Telefon: 90.216 400 22 22, Fax: 90 216 530 06 15, E-mail: belkisatasever.arslan@uskudar.edu.tr

1. Giriş

Multipl skleroz merkezi sinir sisteminde meydana gelen demiyelinizasyon sonucu ortaya çıkan kronik immün aracılı bir hastalıktır (Compston ve Coles, 2008). Hastalık yaklaşık olarak 20-40 yaşları arasında ve genellikle kadınlarda görülmektedir. Aynı zamanda epigenetik, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (Mansilla ve ark., 2012). Dünyada 2.1 milyondan fazla kişiyi etkilediği bilinmektedir (<https://www.nationalmssociety.org/>). İmmün sistem hücreleri, özellikle de CD4+ T hücrelerinin MS'de açıkça rol oynadığı bilinmektedir (Libbey ve ark., 2014).

CD4+ T yardımcı (Th) hücreleri, Th1 ve Th2 alt kümeleri olarak tanımlanmış olmasına rağmen, son yıllarda yeni Th CD4+ T hücresi alt kümeleri olduğu ortaya çıkmıştır. (Guéry ve Hugues, 2015). Th17 hücreleri de ilk olarak 2005 yılında Th1 ve Th2 alt kümelerinden bağımsız bir Th hücre soyu olarak karakterize edilmiştir (Harrington ve ark., 2005; Park ve ark., 2005). Th17 hücreleri, IL-17F, IL-21, GM-CSF ve IL-22 üretmelerine rağmen, IL-17 (IL-17A da adlandırılır) üretimi ile tanımlanmaktadır (Korn ve ark., 2009).

Klinik çalışmalarda, bazı hastalıklarda çeşitli türdeki probiyotiklerin iyileştirici etkisi ortaya konulmuştur. Probiyotikler, fermente süt ürünleri (yoğurt, kefir, peynir, kefir), ekşi mayalı ekmek, turşu, şarap, boza, sirke, vb. gibi yeterli miktarda tüketildiklerinde konakçı sağlığı ve fizyolojisi üzerinde olumlu etkiler sağlayan canlı mikroorganizma içeren gıdalardır. Probiyotikler antitoksijenik, antimikrobiyal, anti-inflamatuar etkileri, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, immün sistemin modülasyonu gibi direkt enzimatik ve metabolik etkileri sonucunda, metabolik parametrelerde iyileşme sağlamaktadır (Altuntas ve ark., 2017).

MSS miyelin veya diğer antijenlere karşı uygun olmayan bir bağışıklık T hücre aracılı yanıtının, yani T yardımcı Tip 1 ve T yardımcı Tip 17 (Th1, Th17)'nin MS'e neden olduğu düşünülmektedir (Turturici ve ark., 2014). MS hastalarının kanında rastlanan otoreaktif T hücreleri kan beyin bariyerini geçebilir. Bu sayede MSS'e ulaşabilir ve demiyelinizasyona neden olup aksonal hasarı artırabilir (Ngono ve ark., 2012). Bu konudaki en yaygın hipotez, T hücrelerinin periferiklenfoid organlarda aktive edildiği ve bu sayede kan beyin bariyerini geçebildiği görüşüdür (Turturici ve ark., 2014). Bu durumda başlangıçta MSS hasarına neden olan faktörü tetiklediği düşünülmektedir.

2. MS ve T hücreleri

İmmün sistem hücreleri, özellikle de CD4+ T hücrelerinin MS'de açıkça rol oynadığı bilinmektedir (Libbey ve ark., 2014). Birçok immünolojik veriyegöre, CD4+ T hücrelerinin, multipl sklerozun indükleyicisi olduğu düşünülmektedir. HLA-DR15 haplotipinin MS'de proinflamatuar fenotipi olan miyelin spesifik CD4+ T hücrelerinin frekansının artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Sawcer ve ark., 2011). Bu durum da daha yüksek antijen bağlama kuvveti oluşmasında etki göstermektedir (Bielekova ve ark., 2004).

Efektör CD4+ T yardımcı hücreleri (Th), proinflamatuar

(Th1) ve anti-proinflamatuar (Th2) olmak üzere ikiye ayrılıp birbirinden farklı rollerde görev alırlar. Th1 polarizasyonu, IL-12 tarafından kolaylaştırılır ve IFN- γ , TNF- α , TNF- β ve IL-2'nin salgılanması ile karakterize edilir. Th2, Th1'den farklı olarak IL-4 tarafından desteklenip aynı zamanda IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) içeren anti-inflamatuar sitokinlerin salgılanması ile karakterize edilmektedir (Abbas ve ark., 1996; Murphy ve Reiner, 2002).

IL-17 üreten Th17 hücreleri farklı bir CD4+ T hücre alt popülasyonunun belirlenmesi, MS'de Th1/Th2 ekseninin tekrar gözden geçirilmesine neden olmuştur. Th17 hücreleri IL-1, IL-16, IL-21, IL-23, TGF- β gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Ayrıca Th17 hücreleri bunların dışında IL-21, IL-9 ve TNF- α 'nın yanı sıra IL-17A, IL-17F ve IL-22 üretimiyle de karakterizedir (Mallucci ve ark., 2015).

3. CD4+ T yardımcı hücresi (Th)-17

Th17 hücreleri, IL-17F, IL-21, GM-CSF ve IL-22 (Gur ve ark., 2017) üretmelerine rağmen, IL-17 (IL-17A olarak da adlandırılır) üretimi ile tanımlanmaktadır (Korn ve ark., 2009). Kararlı durumdaki Th17 hücreleri konakçı savunması için kritik öneme sahiptir fakat patojenik Th17 hücreleri birçok hastalıkta iltihabın gelişiminde rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasıyla Th17 hücreleri arasında da karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. Th17 hücrelerinin kararlı durumda mı olacağı yoksa inflamasyona mı yol açacağı konakçı koşullarına bağlıdır. Bağırsak bakterileri her iki Th17 hücre tipiyle de etkileşime girmektedir (Şekil 5). Kararlı durumdaki Th17 hücrelerinin patojenik Th17 hücrelerine dönüşmesinde bağırsaktaki bazı bakterilerin rolü olduğu düşünülmektedir (Kamada ve ark., 2013).

4. Th17 hücreleri ve Multipl Skleroz (MS)

T hücrelerinin ve inflammatuar sitokinlerin MS lezyon patogeneğinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Sospedra ve Martin, 2005). Bu nedenle, beyindeki patolojik olarak farklı alanlar, mononükleer hücre infiltratlarının derecesine ve miyelin kılıflarının tahrip edilme derecesine bağlı olarak akut, kronik aktif ve inaktif lezyonlar olarak karakterize edilebilmektedir (Tzartos ve ark., 2008).

IL-17 salgılayan hücreler MS'de ve romatoid artritte ayrıca inflammatuar bağırsak hastalığında tespit edilmiştir. MS'de artmış mononükleer hücrelerin, periferik kanda IL-17 mRNA'yı, özellikle alevlenmeler sırasında- beyin omurilik sıvısındaki IL-17 mRNA'yı eksprese eden hücrelerin daha yüksek bir oranda ifade edildiği gösterilmiştir. Ayrıca, IL-17 seviyeleri, özellikle optikospinal MS hastalarından alınan beyin omurilik sıvısı örneklerinde yüksek miktarda olduğu görülmüştür (Ishizu ve ark., 2005). Ek olarak, farklı MS lezyonlarının erken mikrodizi analizleri, özellikle daha kronik lezyonlarda IL-17 mRNA transkriptlerinin artmış seviyeleri gözlenmiştir (Lock ve ark., 2002).

5. Probiyotikler

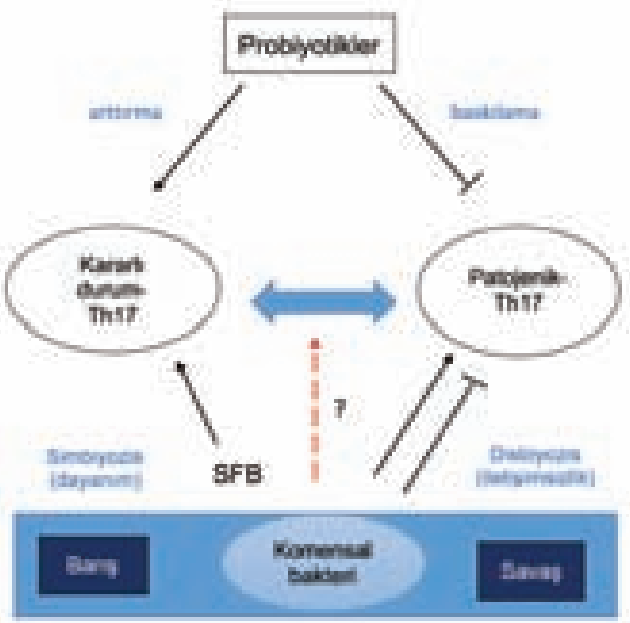
Fermente süt ürünleri (yoğurt, kefir, peynir, kefir), Ekşi mayalı ekmek, turşu, şarap, boza, sirke, vb.

gibi yeterli miktarda tüketildiklerinde konakçı sağlığı ve fizyolojisi üzerinde olumlu etkiler sağlayan canlı mikroorganizma içeren gıdalardır. Probiyotikler antitoksijenik, antimikrobiyal, anti-inflamatuar etkileri, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, immün sistemin modülasyonu gibi direkt enzimatik ve metabolik etkileri sonucunda, metabolik parametrelerde iyileşme sağlamaktadır (Altuntas ve ark., 2017). Günümüzde piyasada çok çeşitli probiyotikler bulunmaktadır ve bunlar genellikle bağırsaklık sisteminin özelliklerini iyileştirmenin yanı sıra gastrointestinal rahatsızlıkları da hedeflemek için tüketilmektedir (La Fata ve ark., 2018).

Probiyotik organizmalar, konağın mikrobiyal patojenlere karşı spesifik olmayan direncini uyarır ve böylece yok etmeye yardımcı olurlar. Probiyotik bakteriler bağırsak mikrobiyal ortamını ve bağırsağın geçirgenlik bariyerini stabilize ederek inflammatuar sürece karşı koyabilmektedir (Ashraf ve ark., 2014). Probiyotiklerin intestinal inflamasyondaki koruyucu anti-inflamatuar etkilerini açıklamak için birden çok etki mekanizması önerilmiştir. Bunlar arasında Th-17 aktivitesinin ve toll benzeri reseptör ailesi gibi pattern tanıma reseptörleri aracılığıyla sinyalleme ile Th-17 aktivitesinin ve IL-17 üretiminin bastırılması yer almaktadır (Tanabe, 2013).

6. Th17 hücreleri ve probiyotikler

Yapılan çoğu çalışmada Th17 ilişkili hastalıklarda probiyotiklerin anti-inflamatuar etkilerinin, proinflammatuar IL-17 üretiminin azalmasının bir sonucu olup olmadığı açıklanmaya çalışılmıştır. Bu yeni anlayışı destekleyen çalışmalara bakıldığında, Treg ve/veya Th1 alt gruplarını geliştirme yeteneğine sahip olan probiyotik suşların, TH17/IL-17 aktivitesini inhibe etme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Bu sayede Th17 hücrelerinin modülasyonu şu anda potansiyel olarak pozitif farmakolojik sonuç olarak görülmektedir (Tanabe, 2013).



Şekil 1. Th17 hücrelerine odaklanarak, intestinal homeostaz için probiyotik/kommensal bakterilerin olumlu rolü.

Kararlı durumdaki Th17 hücreleri konakçı savunması için kritik öneme sahiptir fakat patojenik Th17 hücreleri birçok hastalıkta iltihabın gelişiminde rol oynamaktadır. Faydalı probiyotik bakteriler, patojenik Th17 hücrelerini baskımlarken aynı zamanda kararlı durumdaki Th17 hücrelerini uyarırlar. Kommensal bakteriler ve Th17 hücreleri arasındaki ilişki konakçı koşullarına bağlıdır. Segmentli filamentli bakteriler (SFB), ince bağırsakta Th17 hücrelerinin birikimini indükler. Genel olarak, komensal bakteriler konak ile etkileşime girer ve bu olay sembiyoz (barış) olarak adlandırılmaktadır. Normal dengeli durumun bozulması ise disbiyoz (savaş) yani kronik inflamasyona yol açmaktadır (Şekil 1) (Tanabe, 2013).

7. Sonuç

Multipl skleroz (MS), otoimmünetiyolojiye bağlı en yaygın kronik enflamasyonlu merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığıdır. MS'in kişiye özgü hastalık gelişimi ve ortaya çıkan semptomlar heterojenlik gösterdiğinden hastalığı teşhis etmek ve tedavi yöntemini bulmak oldukça zor olmaktadır.

Th17 hücrelerinin ise EAE ve MS'in immünotopogenezinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. MS hastalarında Th17 hücrelerinin dolayısıyla da IL-17 sitokin düzeyinin arttığı bilinmektedir. Bunun etkisinin anlaşılabilmesi için IL-17 sitokinleri baskılanarak daha detaylı moleküler mekanizmalara bakmak yararlı olacaktır. Th17 hücrelerine yönelik çalışmalar bu hastalığın tedavisi için önemli olabilir.

Aynı zamanda bazı probiyotik bakteriler, pro-inflamatuar Th17 aktivitesini ve IL-17'nin aşırı üretimini baskılamaktadır. Henüz bu konuda klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Probiyotiklerin Th17 hücrelerindeki baskılayıcı etkisinin in vitro ve in vivo olarak daha spesifik araştırılması gerekmektedir. Buna göre de nasıl baskılandığının anlaşılması ve etken moleküllerin anlaşılması için önemli olacaktır. MS'in altında yatan mekanizma hala tam olarak belirlenememiştir. MS'in moleküler ve mekanik temelini rolünün anlaşılmasıyla hastalık hakkında daha fazla bilgi aydınlatacaktır.

Kaynakça

- Abbas, A.K., Murphy, K.M., and Sher, A. (1996). Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 383, 787-793.
- Alkan, Ş. (2017). İmmün Sistem ve Barsak Mikrobiyotası. *J Biotechnol and Strategic Health Research*, 1, 7-16.
- Altuntas, Y. (2017). Microbiota and Metabolic Syndrome. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*.
- Ashraf, R., & Shah, N. P. (2014). Immune System Stimulation by Probiotic Microorganisms. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 54(7), 938-956.
- Belkaid, Y., Hand T. (2014). Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell*. 2014 March 27; 157(1): 121-141. doi:10.1016/j.cell.2014.03.011.
- Bielekova, B., Sung, M. H., Kadom, N., Simon, R., McFarland, H., & Martin, R. (2004). Expansion and functional relevance of high-avidity myelin-specific CD4+ T cells in multiple sclerosis. *The Journal of Immunology*, 172(6), 3893-3904.
- Compston, A., and Coles, A. (2008). Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis* 372, 1502-1517.
- Guéry, L., & Hugues, S. (2015). Th17 cell plasticity and functions in cancer immunity. *BioMed research international*, 2015.

Gur, H., Ozen, F., Can Saylan, C., & Atasever-Arslan, B. (2017). Dinutuximab in the Treatment of High-Risk Neuroblastoma in Children. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, 9, 1179559X17719106.

Harrington, L. E., Hatton, R. D., Mangan, P. R., Turner, H., Murphy, T. L., Murphy, K. M., & Weaver, C. T. (2005). Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature immunology*, 6(11), 1123.

Ishizu, T., Osoegawa, M., Mei, F. J., Kikuchi, H., Tanaka, M., Takakura, Y., ... & Kira, J. I. (2005). Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in optospinal multiple sclerosis. *Brain*, 128(5), 988-1002.

Kamada, N., Seo, S. U., Chen, G. Y., & Núñez, G. (2013). Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 13(5), 321.

Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2009). IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology*, 27, 485-517.

La Fata, G., Weber, P., & Mohajeri, M. H. (2018). Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 10(1), 11-21.

Libbey, J. E., Lane, T. E., & Fujinami, R. S. (2014). Axonal pathology and demyelination in viral models of multiple sclerosis. *Discovery medicine*, 18(97), 79.

Lock, C., Hermans, G., Pedotti, R., Brendolan, A., Schadt, E., Garren, H., ... & Klonowski, P. (2002). Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nature medicine*, 8(5), 500.

Mallucci, G., Peruzzotti-Jametti, L., Bernstock, J. D., & Pluchino, S. (2015). The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis. *Progress in neurobiology*, 127, 1-22.

Mansilla, M. J., Montalban, X., & Espejo, C. (2012). Heat shock protein 70: roles in multiple sclerosis. *Molecular Medicine*, 18(1), 1018.

Miyake, S., Kim, S., Suda, W., Oshima, K., Nakamura, M., Matsuoka, T., ... & Morita, H. (2015). Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters. *PLoS One*, 10(9), e0137429.

Murphy, K. M., & Reiner, S. L. (2002). Decision making in the immune system: the lineage decisions of helper T cells. *Nature Reviews Immunology*, 2(12), 933.

Ngono, A. E., Pettré, S., Salou, M., Bahbouhi, B., Soullilou, J. P., Brouard, S., & Laplaud, D. A. (2012). Frequency of circulating autoreactive T cells committed to myelin determinants in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Clinical immunology*, 144(2), 117-126.

Park, H., Li, Z., Yang, X. O., Chang, S. H., Nurieva, R., Wang, Y. H., ... & Dong, C. (2005). A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nature immunology*, 6(11), 1133.

Sospedra, M., & Martin, R. (2005). Immunology of multiple sclerosis. *Annu. Rev. Immunol.*, 23, 683-747.

Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C. C., Patsopoulos, N. A., Moutsianas, L., ... & Edkins, S. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 476(7359), 214.

Tanabe, S. (2013). The effect of probiotics and gut microbiota on Th17 cells. *International reviews of immunology*, 32(5-6), 511-525.

Turturici, G., Tinnirello, R., Sconzo, G., Asea, A., Savettieri, G., Ragonese, P., & Geraci, F. (2014). Positive or negative involvement of heat shock proteins in multiple sclerosis pathogenesis: an overview. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 73(12), 1092-1106.

Tzartos, J. S., Friese, M. A., Craner, M. J., Palace, J., Newcombe, J., Esiri, M. M., & Fugger, L. (2008). Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *The American journal of pathology*, 172(1), 146-155.

Year (Yıl) : 2018
Volume (Cilt) : 5
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.5455/JNBS.1528834696

Received/Geliş 21.05.2018
Accepted/Kabul 25.06.2018
JNBS, 2018, 5(2):106-114

TECAVÜZE İLİŞKİN SUÇLAYICI TUTUMLAR VE TECAVÜZ MITLERİNİN FARKLI DEĞİŞKENLER AÇISINDAN İNCELENMESİ ATTRIBUTION OF BLAME IN RAPE AND EXAMINATION OF RAPE MYTHS IN TERMS OF DIFFERENT VARIABLES

Ferihan Yancı¹, Firdevs Alioğlu^{2*}, Aslıhan Polat³

Özet

Cinsel şiddet; mağdurun iradesi dışında gerçekleşen her türlü cinsel eylem olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel, psikolojik ve sosyal etkileri bakımından en travmatik olayların başında gelir. Hukuk sisteminde faili cezalandırmaya yönelik hükümler düzenlenmiş olmakla birlikte, toplumun mağdura yönelik pek çok önyargı ve mit kullandığı görülmektedir. Cinsel saldırı, mağdurda birçok ruhsal hastalığa zemin hazırlamasının yanında, mağdura yönelik suçlayıcı tutumların, mağdurda tekrarlayan bir travmatik etkiye neden olabileceği riski taşıması, tecavüz mitlerinin iyi bir şekilde değerlendirilmesinin önemi göstermektedir. Tecavüz mitleri, önyargı barındıran, yanlış inançlardır ve doğrudan mağduru hedef almaktadır. Tecavüzün meşrulaştırılmasının, suç ve suçlunun görece olumlu algılanması, alınacak ceza oranını düşürülebilmesi ve eril cinsel şiddetin devam etmesine kadar büyük riskleri bulunmaktadır. Mağduru suçlama eğilimi, iyileşme ve rehabilitasyon sürecini sekteye uğratmakla birlikte, mağdurun hak aramasının, adli mercilere ve sağlık kuruluşlarına başvurusunun önünü kapatabilmektedir. Adil Dünya İnancı yüksek olan kişilerin, tecavüzü meşrulaştırma eğilimlerinin daha fazla olduğuna ilişkin pek çok çalışma bulunmaktadır. Dünyanın adil bir yer olduğuna ve herkesin hak ettiğini yaşadığına inanmak, tecavüze uğrayan kişinin bunu hak etmiş olmasına gerekçeler bulmayı da beraberinde getirmektedir. Bu makale ile, literatür yeniden gözden geçirilerek, mağdura yönelik suçlayıcı tutumların olumsuz sonuçlarının kadın hakları ve ruh sağlığı perspektifinden ele alınması ve bu konuda ülkemizdeki az sayıda çalışmaya ek olarak, bu alanda farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: cinsel saldırı, cinsel şiddet, tecavüz mitleri, adil dünya inancı, travma

Abstract

Sexual violence has been defined as all kinds of sexual acts against the will of the victim. It is considered as one of the most traumatic experiences with regards to its physical, psychological and social effect. Although in the legal system, the laws are enforced to penalize the perpetrator, in society, people have a number of stereotypes and myths against the victim. While sexual assault already triggers many mental illnesses on the victim; accusing attitudes towards the victim generates a great risk for repetitive traumatic effect. Thus, it is drastically important to investigate rape myths. Rape myths are biased false beliefs and directly target the victim. They create a large amount of risks to legitimize rapes, to perceive crime and perpetrators relatively positive, to decrease the amount of penalty, and to encourage masculine sexual violence. Accusing the victim restrains the victim from applying to judicial authorities and medical institutions to seek for his/her rights, along with disrupting the healing and rehabilitation process of the victim. A number of studies demonstrated that individuals with high just world belief were more likely to legitimize rapes. Believing that the world is a just place and everybody gets what they deserve leads to look for reasons, that is, rape victims deserve what happened to them. This study aims to review the literature on sexual violence, to focus on the negative consequences of the accusing attitudes towards the victim in terms of woman's right and mental health and to increase the awareness of this issue as an addition to the limited number of studies in Turkey.

Keywords: sexual violence, sexual assault, rape myths, just world belief, trauma

¹Adli Tıp Kurumu, Gözlem İhtisas Dairesi, İstanbul

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Psikiyatri AD, Kocaeli

³Kocaeli Üniversitesi Toplum Ruh Sağlığı Birimi, Kocaeli

*Sorumlu Yazar: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Psikiyatri AD, Kocaeli E-mail: f.a.aliyeva@gmail.com, Telefon: 90 05386373259

1. Giriş

"Vahşete verilen olağan tepki, onu akıldan çıkarıp atmaktır. Bununla birlikte vahşet gömülmeyi reddeder."

"Failin tarafını tutmak çok caziptir. Her fail seyircinin hiçbir şey yapmamasını bekler. Kurbanı aksine seyirciden acının yükünü paylaşmasını bekler. Kurban harekete geçme, söz verme ve unutulmama talep eder."

Cinsel saldırı, Türk Ceza Kanununun (2004) Cinsel Dokunulmazlığa Karşı Suçlar bölümünde yer alır ve 102. maddesinde cinsel davranışlarla bir kimsenin vücut dokunulmazlığının ihlal edildiği bir suç türü olarak tanımlanır. Cinsel saldırı davranışı rıza dışında sarılmak, öpmek, ellemek gibi eylemlerden, vücuda organ ya da sair bir cisim sokulması suretiyle yapılan tecavüz eylemine kadar geniş bir kapsamda değerlendirilmektedir. Cinsel saldırı sırasında kişinin beden bütünlüğü ve bazı durumlarda hayatı tehlikeye girmiş ve kişi yoğun bir heyecan ve korku yaşamıştır. Saldırıya uğrayan kişi bu dönem içerisinde hayatı üzerindeki kontrolü kaybeder (Gölge, 2005). Tüm bu yönleriyle cinsel şiddetin ağır varyasyonları bir tür vahşet olarak tanımlanabilir. Yaşanan vahşeti unutmamak, eğer iyi bir sağaltım yapılmamış, toplumla birlikte anlaşılmamış ve vahşeti gerçekleştiren/ler cezalandırılmamışsa acı vermeye devam eder. Bu yönleriyle Judith Herman'ın Travma ve İyileşme (1992) isimli kitabından alıntılanan yukarıdaki sözler oldukça anlamlıdır.

Cinsel saldırı gibi travmatik olaylar, yaşanan bu olayla son bulmayıp, karşılaşılan olumsuzluklar olaydan sonra da devam etmekte, etkileri katlanarak kalıcı ruhsal ve sosyal sonuçlara neden olabilmektedir (Şenol ve ark., 2016). Cinsel şiddete maruz kalan kişilerde depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), cinsel işlev bozuklukları, kendine zarar verme, intihar düşünceleri ve teşebbüsleri yaygın olarak görülmektedir (Gölge, 2005, Şenol ve ark., 2016). Buna ek olarak; cinsel şiddetin barındırdığı değişkenlere ilişkin seyircilerin/gözlemcilerin (küçük/büyük sosyal gruplar, yetkili organlar vb.) attığı tutumlar, mağdurların ikincil bir mağduriyet yaşamalarına, değersizleştirilmelerine ve itibarsızlaştırılmalarına neden olabilmektedir. Bununla birlikte cinselleştirilmiş şiddetin olduğu bu eylemlerde hegamonik hiyerarşi ve ataerkil sistem beslenmekte ve şiddeti uygulayan/lar ve şiddet eylemi etkisizleştirilerek failin sorumluluğu ve fiilin boyutu azımsanabilmektedir. Kadına atfedilen suçluluk ve yüklenen sorumluluk arttıkça, kadının sağlık kuruluşlarına ya da adli mercilere başvurmasının önü kapanabilmekte ve adli mercilere bildirim yapılsa bile bu durum, suçun ve suçlunun görece daha meşru algılanmasına, dolayısıyla alınacak cezanın düşmesine neden olabilmektedir. Ayrıca kadına yönelik suçlayıcı tutum, cinsel şiddetin sürmesine ve hatta artmasına hizmet etmektedir. Tecavüz eylemi meşrulaştıkça ve tecavüz kavramı duruma ve bağlama göre hafife alındıkça, cinsel ilişkiye girebilmek için zor kullanma daha kabul edilebilir olarak algılanarak, istenmeyen cinsel ilişkinin sonuçları göz ardı edilebilir (Krahe, 2000).

Son zamanlarda yapılan pek çok araştırma göstermiştir ki; cinsel saldırıya maruz kalan mağdurlar seyirciler

tarafından yoğun bir biçimde sorgulanmakta hatta suçlanmakta, failin yaptığı eylem içinse gerekçeler aranarak saldırı meşrulaştırılabilmektedir (Grubb ve Harrower 2008; Grubb ve Turner, 2012; Bruggen ve Grubb, 2014; Bendixen ve ark., 2014). Ayrıca bu durum mağdur cephesinde pek çok olumsuz sonuç doğurabilmektedir. Örneğin; toplum tarafından yargılanıp yaftalanacağını düşünen mağdur kendisini çok daha yalnız ve değersiz hissedebilir, hak aramak için başvuru yapmaktan kaçınabilir. Yapılan pek çok araştırma tecavüz mağdurlarının, diğer şiddet mağdurlarına oranla mağduriyetlerini daha fazla gizleme eğiliminde olduklarını, suçu adli mercilere bildirim oranlarının daha düşük olduğunu göstermektedir. Böylece saldırgan, kurbanın kendisini çok daha çaresiz hissederek güvende hissetmeyeceğini, dolayısıyla suçun rapor edilmeyeceğini ya da sosyal algıların da etkisiyle eyleminin cezasız kalacağını düşünebilmektedir. Ayrıca mağdurun kendisini suçlama ve yaşadığı saldırıyı gizleme eğilimi tecavüz mitlerinin bir sonucu olmakla birlikte, sürmesinde de oldukça etkilidir. Toplumsal algıların bu şekilde sürmesi adli mercilerin cinsel şiddete ilişkin suçları yeterince iyi araştırmamasına da zemin hazırlayabilmektedir (Frese ve ark., 2004). Ayrıca mağdurlar saldırıyı meşrulaştıracak türde mitlerden etkilenerek kendisini suçlama eğilimi içine girip saldırıdan kendisini sorumlu görebilirler. Bu durum mağdurun yeniden örselenmesine ve iyileşme sürecinin sekteye uğramasına sebep olabilir. Yaşanan travmatik olaya ilişkin kendisini suçlu hissetme eğilimi; depresyon, TSSB, olumsuz benlik saygısı, sosyal kaygılar ve intihar düşünceleri ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur (Kubany ve ark., 1995).

Tamamlanmış bir cinsel saldırıya maruz kalan kişiler, teşebbüs aşamasında kalmış bir cinsel saldırı yaşayanlar ve cinsel şiddet olgusuna tanık olmuş üçüncü tarafların, failin motivasyonunu ve tarafların suçluluk düzeylerini nasıl bölüştürdüklerine bakılan bir araştırmada (Perillouxve ark., 2014); mağdurların kendilerine üçüncü taraflara oranla daha fazla suçlayıcı atıflarda bulundukları (bu atıflar; "kurban madde etkisi altındaydı, kendisini kötü duruma düşürdü, yeterince diremedi, faile karışık mesajlar verdi, faile fazla güvendi" gibi) görülmüştür. Ayrıca mağdurların, üçüncü taraflara kıyasla faile daha az sorumluluk vererek faili daha güçlü ve cinsel motivasyonu daha yüksek olarak değerlendirdikleri bulgulanmıştır. Bu çalışma bu yönleriyle, çevrenin tecavüz olayında mağdura ve faile yükledikleri sorumluluğun değişebileceğini, mağdurun tecavüz olayında kendisine dış kaynaklardan daha çok suçlayıcı davranabildiğini, mağdurun kendisini bu derece suçlama eğiliminin üzerinde durulması gerektiğini, akran desteğinin önemini ve tanık olanların kendisini düşündüğü kadar suçlamayabileceğine dair görüşlerin terapötik süreçte işe yarayabileceğini önermesi açısından önemlidir. Grubb ve Harrower (2008), kendilerini mağdura benzeten katılımcıların mağduru incitmekten ve suçlamaktan kaçınarak "taciz failini" daha fazla suçlama eğiliminde olduklarına ilişkin araştırmalar bulunduğunu belirtmektedir. Bruggen ve Grubb (2014), kadınların erkeklere oranla tecavüz mağduru ile daha fazla benzer duygular hissettiğini, tecavüzcü ile benzer hissetmenin ise erkek katılımcılarda daha fazla olduğunu aktarmaktadır.

2. Tecavüz Mitleri

Burt (1980), tecavüz mitlerini; tecavüz, tecavüzcü ve tecavüz mağduruna yönelik önyargı barındıran, kalıplaşmış ya da yanlış inançlar olarak tanımlamıştır. Eker ve Erdener'e göre (2011), tecavüz mitleri bireysel inançlar olmanın ötesinde birer sosyal norm işlevi taşımaktadır. Tecavüz mitlerini kabul etme, cinsiyet rollerine ilişkin kalıpyargılar, cinsel muhafazakarlık ve kişilerarası şiddetin kabulü ile ilişkilidir. Kurbanı nasıl davranılması gerektiğini dolaylı ya da doğrudan etkilemektedir (Hayes ve ark., 2013). Bu kültürel mitolojiler sonuçları bakımından ortak bir şeye hizmet etmektedir; o da erkeğin cinsel saldırganlığının sürmesi. Cinsel şiddet, oldukça geniş bir spektrumda ortaya çıkmaktadır ve oluşturduğu fiziksel ve ruhsal tahribat bakımından tecavüz bu eylemlerin en ağır olarak değerlendirilebilir (Çoklar ve Gülgün, 2015). Erkeklerin tecavüz mitlerini kabul ederek kadınlara yönelik cinsel şiddeti yok saymak, önemsizleştirmek veya haklı kılmak için zemin yarattıkları görülmektedir (Payne ve ark., 1999; Bohner ve ark., 2005). Saldırının gerçekleştiği bağlam, gerçekleşme biçimi ya da fail ile mağdur arasındaki ilişki türü gibi pek çok değişkene göre farklı atıflara neden olabilmektedir. Tecavüz her ne kadar kişide yarattığı hasar bakımından kişisel bir mağduriyet gibi algılsa da, tecavüze zemin hazırlayan faktörler, oluş biçimi ve eylem sonrası sergilenen tutumlar bakımından kişisel olmanın ötesinde toplumsal bağlantıları olan bir fiildir; cinsiyet ilişkilerinden ve güç/iktidar kavramlarından etkilenmektedir.

Tecavüz mitlerinin yoğun olarak kullanıldığı pek çok cinsel şiddet vakasında kabul edilen mitlerin birçoğu gerçeğe aykırı olmakla birlikte bazılarını çürütmek olanaksızdır ve bu mitleri kabul edenler cinsel şiddetin sürmesine, tecavüzün etkisizleştirilmesine ve mağdurun damgalanmasına hizmet eder (Eker ve Erdener, 2011). Mağdurun cinsiyeti, cinsel yönelimi, fail ile olan tanışıklığı gibi pek çok değişken de mitlerin kabulünde ve mağdurun suçlanmasında önemlidir. Son yapılan birçok araştırma fail ile kurbanın birbirlerini daha önceden tanıyıp tanımadığının mağduru suçlama ve eylemi meşrulaştırarak, failin sorumluluğunu azaltma üzerine bir etkiye sahip olup olmadığına odaklanmıştır. Özellikle tanıtık bir kişi tarafından tecavüze uğrayan kişilere, yabancı bir saldırgan tarafından tecavüze uğrayanlara oranla daha fazla sorumluluk yüklenerek, bu kişiler daha fazla suçlanmakta ve başlarına gelen olaydan daha az travmatize oldukları düşünülmektedir. Örneğin sarhoş olan ya da kısa etek giyen bir kişinin bir erkek ile randevulaştığında o erkeği kışkırtmış olabileceği ve saldırıda yeterince travmatize olmamış olabileceği, ya da eşi tarafından cinsel ilişkiye zorlanan bir kadının eşinin cinsel saldırısından, yabancı bir kişinin cinsel saldırısına oranla daha az travmatize olabileceği düşünülmektedir. Oysaki bu inanç bir yanıltır ve literatürde yer alan bir çok çalışma tanıtık tecavüzüne maruz kalan kişilerin de yabancı tecavüzü kurbanları kadar travma belirtileri geliştirmeye eğilimli olabileceklerini göstermiştir (Frese ve ark., 2004). Tecavüze ilişkin mitlerin kabulü arttıkça mağdur daha fazla sorumlu tutulup suçlanmakta, faile yüklenen sorumluluk ise azalmaktadır.

Çoklar ve Meşe'nin (2015) Illinois Tecavüz Mitlerini Kabul Ölçeği Uyarılama çalışmasında kullanılan alt ölçeklerdeki tecavüz mitlerine ilişkin başlıklara örnek verilecek olursa; "Kadın arandı/kışkırttı" (Açık saçık kıyafetler giyen kadınlar, bir erkek onları cinsel ilişkiye zorladığında şaşırmamalıdır), "Bunu kadın istedi (Kadınların çoğu bunu kabul etmeseler de; kadınlar genellikle cinsel ilişkide fiziksel olarak zorlanmayı tahrik edici bulurlar)", "Erkek bunu yapmayı istemezdi" (Erkekler kadını sekse zorlama niyetinde değildirler, ama bazen cinsel olarak çok fazla tahrik olmuşlardır), "Tecavüz sıradan bir olaydır" (Kadınlar tecavüzün kendilerini ne kadar etkilediğini abartma eğilimindedirler), "Kadın yalan söylüyordur" (Tecavüz suçlamaları, çoğunlukla erkekleri geri getirmenin bir yolu olarak kullanılır), "Tecavüz sapkın bir olaydır" (Orta sınıftan/orta halli, hoş erkekler hemen hemen hiç tecavüz etmezler), "Bu gerçek bir tecavüz değildir" (Eğer tecavüzcünün bir silahı yoksa, bunu gerçekten "tecavüz" olarak tanımlayamazsınız).

Hayes, Lorenz ve Bell (2013) erkeklerin kadınlara oranla tecavüz mitlerini daha çok kabul ettiklerini bulmuşlardır. Yine birçok çalışmada, erkeklerin kadınlara oranla mağdura daha çok negatif atıf yaptıkları, mağduru daha çok suçladıkları ve tecavüzcüye daha az sorumluluk yükledikleri, kadınların ise tecavüz mağduru tecavüzden daha az sorumlu tuttıkları ve tecavüz mitlerini erkeklere göre daha az kabul ettikleri ileri sürülmektedir (Margolin ve ark., 1989; Whatley ve Riggio, 1993; Gray ve ark., 1993; Davies ve McCartney, 2003; Kassing ve Prieto, 2003; Wakelin ve Long, 2003; Anderson ve Lyons, 2005; Hockett ve ark., 2009; Hayes ve ark., 2013). Ek olarak Hockett ve arkadaşları (2009) erkeklerin daha fazla cinsel önyargılara sahip olduklarını ve daha fazla tutucu olduklarını, buna karşın empati yapma becerisi bakımından kadınlardan daha düşük beceriye sahip olduklarını bulgulamışlardır. Gray ve arkadaşları (1993), kadınların mağduru suçlama oranını erkeklere oranla daha düşük bulmuşlardır, buna ek olarak; cinsel mağduriyet öyküsü olan kadınlarda risk alma davranışı ile mağduru suçlama arasında negatif ilişki bulunmuş, geçmişte cinsel saldırganlık öyküsü olan erkeklerin risk alma davranışı ile mağduru suçlama arasında pozitif ilişki bulunmuş, herhangi bir cinsel mağduriyeti olmayan kadın ve cinsel saldırganlık öyküsü olmayan erkeklerde ise mağduru suçlama olumsuz ilişkili olarak bulgulanmıştır. Ayrıca yine aynı çalışmada alkol tüketimi ile tecavüz mitlerinin kabulü arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Erkek bireylerde alkol tüketimi arttıkça tecavüz mitlerini kabul etme oranının arttığı, kadınlarda ise alkol tüketimi arttıkça tecavüz mitlerini kabul etme oranının azaldığı vurgulanmıştır.

Norveç'te yapılan bir çalışmada, Bendixen ve arkadaşları (2014), İskandinav ülkelerinde cinsiyet eşitliğinin dünyada ileri bir yerde olduğu savını, tecavüz mitlerinin kabulü bakımından test etmişlerdir. Araştırmacılar, Kuzey Amerika'ya oranla Norveç'te tecavüz mağdurlarına yüklenen sorumluluk düzeyinde kadınlar ve erkekler arasında daha düşük düzeyde bir fark olacağını düşünmüşlerdir ancak sonuçlara bakıldığında; Norveç'te

de erkeklerin tecavüz mağdurlarına kadınlara oranla daha fazla sorumluluk yükledikleri bulgulanmıştır. Yine aynı çalışmada; tecavüz mitlerinin eğitim düzeyi ile negatif yönde bir ilişkisi olduğu, eğitim düzeyi arttıkça tecavüz mitlerinin kabulünün azaldığı ortaya konmuştur. Ayrıca tecavüz mitlerinin kabulünde yaşın anlamlı bir faktör olmadığı, genç ve yaşlı katılımcılarda tecavüz mitlerini kabulünde anlamlı bir fark bulunmadığı vurgulanmıştır.

Tecavüz mitlerinin kabulü arttıkça, cinsel taciz kurbanına atfedilen suçlama isteğinin de büyüdüğü görülmektedir (Kooper, 1996). Tecavüz mitlerini kabul eden bireylerin, geleneksel cinsiyet rollerine daha fazla sahip çıktıkları ve kurbanı yükledikleri sorumluluğun ve suçlayıcılık düzeylerinin daha fazla olduğu görülmektedir. Grubb ve Turner (2012) gözden geçirme çalışmalarında, geleneksel cinsiyet rollerine sahip kadınların, bu role sahip olmayan kadınlara oranla kurbanı suçlama eğilimlerinin daha fazla olduğunu, erkeklerin ise, geleneksel cinsiyet rollerini ihlal eden; örneğin saldırdıktan önce alkol alan kadınları daha fazla suçlama ve sorumlu bulma eğiliminde olduklarına ilişkin çok sayıda çalışma aktarmaktadır. Schwartz ve Leggett'e göre (1999) mağdurun davranışlarından dolayı onu suçlamak; örneğin alkol almış olması yaşadığı cinsel şiddetten en azından kısmen sorumlu tutulması için yetebilmektedir. Mağdur tecavüze günün geç saatlerinde uğramışsa tecavüzden daha fazla sorumlu tutulmakta, ayrıca geç saatlerde tanımadığı biri tarafından tecavüze uğramışsa mağdura daha fazla sorumluluk yüklenmektedir (Bolt ve Caswell, 1981). Yine başka bir çalışmada tecavüzden önce mağdurun saldırgana karşı olan davranışlarının ya da mağdurun bulunduğu bağlamın mağdurun sorumluluğu hakkında karar vermede etkili olduğu belirtilmektedir. Örneğin; katılımcılara verilen senaryoda flört ettiği kişiyi evine davet eden yani "aktif" olarak değerlendirilen mağdurlara, parkta yürürken ya da uykuda "pasif" halde iken tecavüze maruz kalan mağdurlara oranla daha fazla sorumluluk yüklenmiştir (Bendixen ve ark., 2014).

Cinsel kimlik üzerine yapılan çalışmalarda, heteroseksüel erkeklerin, kadın ve homoseksüel erkeklere oranla tecavüz mitlerini daha fazla kabul ettiği, daha fazla mağdur karşıtı oldukları, kadınlar ile homoseksüel erkekler karşılaştırıldığında ise; kadınların daha fazla mağdur karşıtı oldukları, yine bunlara ek olarak erkeklerin kadınlara oranla mağduru daha fazla suçladıkları çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur (Davies ve McCartney, 2003; Bolt ve Caswell, 2005). Homofobi skorları yüksek çıkan bireylerin, tecavüz mağduru erkekleri tecavüz mağduru kadınlara oranla tecavüzden daha fazla sorumlu tuttıkları ve daha çok suçladıkları, ayrıca erkek mağdurun homoseksüel olduğu koşulda, heteroseksüel olduğu koşula oranla tecavüzden daha fazla sorumlu tutulduğu bulgulanmıştır (Burt ve DeMello, 2003). Başka bir araştırmada ise heteroseksüel kadın mağdur, erkek mağdura ve lezbiyen mağdura göre tecavüz konusunda daha bilinçsiz görülmekte, homoseksüel erkek mağdur ise heteroseksüel erkeğe ve lezbiyen kadına göre daha çok suçlanmaktadır (Wakelin ve Long, 2003). Mitchell ve arkadaşları (1999) cinsel yönelimi manipüle ettikleri

çalışmalarında; katılımcılardan, mağdurun sorumluluğu, aldığı haz ve yaşadığı travmaya ilişkin bir değerlendirme yapmaları istemiş ve cinsel yönelim farklılıkları açısından anlamlı bir fark olup olmadığına bakılmıştır. Çalışmada kullanılan senaryoların birinde mağdur heteroseksüel bir erkek, bir diğerinde ise homoseksüel bir erkek olarak tarif edilmiştir. Elde edilen sonuçlar yine literatürle uyumlu olarak, eşcinsel mağdura daha fazla sorumluluk yükleme, saldırıdan daha fazla zevk aldığını ve daha az travma yaşadığını düşünme şeklindedir. Erkek katılımcılar kadın katılımcılara oranla tecavüz mağduruna daha fazla sorumluluk ve daha fazla zevk oranı beyan etmişlerdir.

Kassing ve Prieto (2003), erkek tecavüz mağdurları ile çalışacak olan danışmanların eğitimi üzerine yürüttükleri çalışmalarında; katılımcı olan kadın ve erkek danışman stajyerlerin her ikisinin de, erkek mağdurdan daha büyük oranda eylem odaklı direnç beklediğini bulgulanmışlardır. Eğer bir tecavüz mağduru, saldırgana direnç için yeterince çaba göstermemişse, meydana gelen tecavüzden en azından bir miktar sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte pek çok tecavüz mağduru erkek, saldırı sırasında hayatlarının tehlikede olduğunu hissettiklerini, yoğun korku, çaresizlik ve şok duygusu yaşadıklarını ve saldırı esnasında bir kayıtsızlık duygusu içine girdiklerini rapor etmektedirler. Çalışmada bu durum toplumsal cinsiyet rollerine dair beklentiler açısından tartışılmıştır. Bu tür bulgular birlikte değerlendirildiğinde; heteroseksist bakış açısına sahip bireylerin daha fazla cinsiyetçi tutum sergiledikleri, kalıplaşmış cinsiyet rollerini ve tecavüz mitlerini daha fazla kabul ettikleri ve erk olgusuna bağlı kalarak mağdura daha fazla sorumluluk ve suçlama atfettikleri düşünülebilir. Pascale ve Lester'ın (1999) maskülenite ve feminite skorlarına göre mağdura karşı tutumları incelediği çalışmalarında ise literatürün tersine; feminite skorları yüksek olan kadın ve erkek bireylerin tecavüz mağdurlarını tecavüzden daha fazla sorumlu tuttuğu bulgulanmış, maskülenite ve tecavüz mağduruna sorumluluk yükleme puanları arasında ise bir ilişki bulunamamıştır.

Tecavüz mitleri ırka yönelik de olabilmektedir. Donovan'ın (2007) yapmış olduğu araştırma Amerikalı beyazlarla yürütülmüş olup, mağdurun ırkının belirtilmediği ve muhtemel ırkının sorulduğu araştırmada, tecavüzcünün siyahi olması durumunda hem erkek hem kadın katılımcıların anlamlı bir çoğunluğu mağdurun siyahi bir kadına oranla beyaz bir kadın olacağı, tecavüzcünün beyaz olması durumunda da bu oranın değişmediği ve mağdurun beyaz olma olasılığının daha fazla bulgalandığı belirtilmiştir.

Idisis, David ve Nachum (2007) terapist olan ve terapist olmayan bireylerle yaptıkları çalışmalarında terapistlerin terapist olmayanlara göre tecavüz olayını daha şiddetli olarak yargıladıklarını ortaya koymuşlardır. Ayrıca yine aynı araştırmada kadınların tecavüz mağdurunun cinsiyeti kadın olduğunda mağduru daha az suçladıklarını; erkeklerin ise mağdurun cinsiyeti erkek olduğunda mağduru daha az suçladıklarını bulmuşlardır.

Yürütülen pek çok çalışmada; mağdura atfedilen suçlama ve yüklenen sorumluluk, katılımcılara verilen senaryo

örnekleri üzerinden değerlendirmeler yapmaları istenerek ölçülmektedir. Bir olayı "tecavüz" olarak nitelendirmenin senaryonun verilmiş biçimine göre değiştiği görülmüştür. Bir çok çalışmada, tipik bir tecavüz olayı, tanınmayan birisi tarafından, karanlık ya da ıssız bir mekanda, pusu kurularak ve fiziksel güç kullanılarak, kurbanın istenenleri yapmak zorunda bırakıldığı cinsel saldırı olarak tasvir edilmektedir. Bazı tecavüz olayları ise gözlemcilerce "gerçek" bir tecavüz olarak algılanmamaktadır. Örneğin; iki tarafın da eskiden tanışıyor olması, fiziksel tehditten farklı olarak sözel baskı yapılması, evlilik içi cinsel zorlamalar pek çok insan için gerçek bir tecavüz değildir. Tecavüz mitlerini onaylayanların daha sınırlı bir tecavüz tanımlarının olduğu ve yabancı birinin cinsel saldırısını gerçek tecavüz olarak görme eğiliminde oldukları görülmektedir. Ayrıca gerçek bir tecavüz gibi algılanmayan cinsel saldırılarda kişiler mağdurun gerçek bir tecavüz olayına oranla daha az zarar gördüğünü ve daha az örselendiğini düşünebilmektedir (Krahe, 2000).

3. Saldırgan ile Olan İlişkinin Türü

Saldırgan ile geçmişte olan tanışıklığın kurbanın başına gelenleri ne derece hak edip etmediğini belirleme konusunda seyircilere fikir verici yanı büyüktür. Tanımadığı bir saldırgan tarafından cinsel şiddete maruz kalan biri ile tanıdığı birisi tarafından cinsel şiddete maruz kalan birine olan suçlayıcı atıflar ve sorumluluk oranları değişebilmektedir. Bununla birlikte artık bilinmektedir ki; cinsel saldırıların büyük bir çoğunluğu mağdurun tanıdığı biri tarafından gerçekleştirilmekte ve hatta pek çok kadın partneri tarafından saldırıya uğramaktadır (Gölge, 2005). Pek çok çalışmada; gözlemciler mağdurun saldırgan ile olan ilişkisinin manipüle edildiği kısa senaryolar okutulurken (yabancı tecavüzü -stranger rape-, tanıdık tecavüzü -acquainted rape-, flört/randevu tecavüzü -date rape- ve evlilik içi tecavüz -marital rape-gibi) gözlemcilerin mağdur ve saldırganla atfettikleri suçlama ve sorumluluk oranlarına bakılmıştır (Smith ve ark., 1976; Bolt ve Caswell, 1981; Frese ve ark., 2004; Strömwall ve ark., 2012). Araştırmaların çoğunda "tecavüz" kelimesi kullanılmaktan kaçınılarak kelimenin toplumsal anlamını ve bireysel önyargıları elimine etmek amaçlanmıştır (Davies ve McCartney, 2003; Frese ve ark., 2004; Strömwall ve ark., 2012; Qi ve ark. 2016). Yapılan pek çok çalışmada saldırganla daha önceden tanışık olan mağdurlara tecavüz için daha fazla sorumluluk verme eğilimi görülmüştür. Mağdur ve saldırgan arasındaki ilişkinin 4 farklı manipülasyonunun kullanıldığı bir çalışmada yer alan kısa öykülerden ilkinde; fail mağdura tamamen yabancıdır (-stranger-), ikincisinde mağdurun bir arkadaşın arkadaşısıdır (-acquainted-), üçüncü koşulda erkek arkadaşısıdır (-dating-) ve dördüncü koşulda ise kocasıdır (-married-). Bütün senaryolarda katılımcılara, mağdurun evinde bir parti düzenlediği, sonrasında kendisini cinsel eylemler yapan bir adamla yalnız bulduğu, saldırganla net bir şekilde "hayır" dediği, ancak saldırganın kendisine karşı fiziksel güç kullandığı aktarılmıştır. Senaryoyu okuduktan sonra katılımcılardan mağdur ve failin sorumluluk ve suçluluk oranlarını ve olayın gerçek

bir tecavüz olayı olup olmadığını tayin etmeleri istenmiştir. Strömwall ve arkadaşlarının (2012) İsveç'te yürüttükleri bu çalışmada faile mağdurdan daha fazla sorumluluk yüklendiği bulgulanmıştır. Ayrıca çalışmadaki bir ilginç bulgu da, yabancı tecavüzündeki mağdurun daha fazla suçlanmasıdır.

Frese ve arkadaşları (2004) yürüttükleri çalışmada; tanıdık tecavüzü, yabancı tecavüzü ve evlilik içi tecavüz senaryoları üzerinden katılımcıların tecavüz mitlerini kabulünü ve toplumsal algılamada durumsal faktörlerin rolünü incelemişlerdir. Katılımcılara 3 farklı cinsel saldırı tipi tariflenmiştir. Bu senaryolardan ilki tanıdık tecavüzüne ilişkindir ve katılımcılara "Bir partiden sarhoş ve kısa etek giymiş olarak ayrılan genç bir kadına çok yakından tanımadığı bir adamın eşlik ettiğini ve bu adam tarafından zor kullanılarak cinsel ilişkiye zorlandığını düşünün" denmiştir. İkincisi evlilik içi tecavüze ilişkindir ve katılımcılara "Eve sarhoş gelen kocasıyla cinsel ilişkiye girmek istemeyen genç bir kadının zor kullanılarak cinsel ilişkiye zorlandığını düşünün" şeklindedir. Üçüncüsü ise yabancı tecavüzüne örnektir ve katılımcılara "Gece evine geldiğinde evin girişinde tanımadığı bir adam tarafından bıçakla tehdit edilerek ve zor kullanılarak cinsel ilişkiye zorlandığını düşünün" şeklindedir. Senaryoları okuduktan sonra mağdurun sorumluluğu, failin sorumluluğu, yaşanan travmanın yoğunluğu ve suçu polise bildirme olasılığı üzerinden 4 farklı tayin yapmaları istenmiştir. Tecavüz mitlerinin kabulü arttıkça mağdura verilen sorumluluk artmakta, mağdurun yaşadığı travmanın şiddeti ve polise bildirmesini önerme olasılığı ise azalmaktadır. Saldırganla verilen sorumluluk ile tecavüz mitlerinin kabulü arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır. Mağdurun suçlanması tanıdık tecavüzünde en yüksek orandadır, evlilik içi tecavüz ve yabancı tecavüzünde ise tecavüzcü ile mağdura verilen sorumluluk benzer oranda algılanmaktadır. Faile verilen sorumluluk ise yabancı tecavüzünde en yüksek, tanıdık tecavüzünde ise en düşük seviyede bulgulanmıştır. Bu sonuç, mağduru tanıyan bir saldırganın, mağdur reddetse ya da dirense de bunu dinlememe hakkı olduğu gibi bir algının varlığı şeklinde yorumlanmıştır. Yaşanan travmanın boyutu yabancı tecavüzünde artmış, tanınan bir adam tarafından saldırıya uğramak ise daha az travmatize edici olarak değerlendirilmiştir. Tecavüz mitlerinin kabulü düşük olduğunda bile tanıdık tecavüzü senaryosunda mağdura verilen sorumluluk artmaktadır ve mağdurun sarhoş olduğu ve kısa etek giydiğine ilişkin bilgilerin bu sorumluluğu arttırarak mağdura kışkırtıcı bir atıf yapmalarına sebep olduğu görülmektedir. Yine aynı kişiler, bu tür bir tecavüzün yabancı tecavüzünden daha az bir travmatik etkiye sahip olduğunu ve polise bildirilmesinin daha az muhtemel olduğunu düşünmektedirler.

Yine başka bir çalışmada Bell ve arkadaşları (1994) tecavüzcünün tanıdık olması durumunda, hem kadın hem de erkeklerin mağdur ile daha az benzer duygular hissettiklerini, ayrıca mağduru daha fazla suçlama eğilimlerinin olduğunu ortaya koymuştur. Tecavüzcü ile benzer hissetmenin erkeklerde daha fazla olduğu vurgulanmıştır. Saldırganın önceden tanınan birisi olması durumunda mağdura saldırıyı öngörebilme ve tedbir alma

sorumluluğu verildiği ya da bazı koşullarda mağdurun net bir "hayır" demediği, yeterince direnç sergilemediği ya da cinsel saldırı için zemin hazırladığı gibi mağdura yönelik suçlayıcı tutumlar kullanıldığı görülmektedir (Bruggen ve Grubb, 2014). Mağduru suçlama ve tecavüz olayını şüpheli görme eğilim, suçtan zarar gören kişilerin kendisini tanımlama biçimini de etkilemektedir. Yalnızca yabancı bir kişinin fiziksel bir güç kullanarak saldırması "gerçek bir tecavüz" olarak kabul edilirse bunun dışında kalan cinsel zorlamalar (tanıdık tecavüzü, partner tecavüzü, evlilik içi tecavüz gibi) tecavüz olarak nitelendirilmez ve önemsiz olarak algılanarak, zaman içinde şüpheli tecavüz olarak algılanmaya başlayabilir (Krahe, 2000).

Yalnızca erkek katılımcılarla yürütülen bir diğer çalışmada, üniversite öğrencisi olan ve cezaevinde tutuklu olan 2 farklı grup erkeğe 2 farklı senaryo okutulmuş ve senaryolardan birinde saldırgan tanıtılan birisi olarak, diğerinde ise mağdurun daha önceden tanımadığı birisi olarak tarif edilmiştir. Üniversite öğrencilerinin saldırganın yabancı mı yoksa bir tanıdık mı olduğuna bakmaksızın mağduru eşit derecede suçladığı, ancak tutukluların saldırganın yabancı olduğu durumda tanıdık olduğu duruma oranla mağduru daha fazla suçladıkları bulgulanmıştır. Çalışmanın bulgularını araştırmacılar -"kadınlar yakından tanıdıkları biri ile de yabancı biri ile de aynı oranda dikkatli olmalıdır" gibi bir sonuç çıkabilir- şeklinde yorumlamış, öğrencilerin bu tutumunun yaşa bağlı olabileceği, tutukluların yaşlarının daha büyük olmasının sonuçları etkilemiş olabileceği şeklinde tartışmışlardır. Bulgular sonucunda üniversitelerde öğrencilerin bu alanda bilinçlendirilmesi adına programlar geliştirme için önerilere yer verilmiştir (Kormos ve Brooks, 1994).

Smith ve arkadaşları (1976) farklı mesleklerle sahip tecavüz mağdurlarının saldırganı tanıdıkları ve tanımadıkları koşulları senaryolaştırdıkları çalışmalarında, meslek gruplarının ve tanıma/tanınamama değişkenlerinin mağduru suçlama düzeyine etkisini incelenmişlerdir. Mağdurlara ait öykülerden ilkinde mağdur üstsüz bir dansçı, ikincisinde sosyal hizmet uzmanı, üçüncüsünde ise katolik bir rahibedir. Mesleklerin seçiminde toplumsal atıflar ve tecavüz mitlerine uygunluk düşünülerek üstsüz dansçı ve rahibe örnekleri özellikle iki uçta kullanılmıştır. Öykülerin bir versiyonunda; kurban saldırganı geçmişte hiç tanıımıyordu ve iş çıkışı evine dönerken bir parkta bu saldırganın cinsel saldırısına uğramıştır. Diğer versiyonunda ise; kurban saldırganla geçmişte iş ortamında yüzeysel bir iletişim kurma düzeyinde tanıştı ve iş çıkışı evine dönerken bir parkta bu saldırganın cinsel saldırısına uğramıştır. 6 farklı tecavüz senaryosu oluşturularak, katılımcılara random şekilde yalnızca bir hikaye okutulmuştur. Sonrasında katılımcılara; mağdurun sorumluluk düzeyi, dikkatsizlik düzeyi, olaydaki şans faktörü, mağdurun saldırıyı kışkırtma/teşvik etme olasılığı, mağdur hakkında hissettikleri, saldırganın sorumluluk düzeyi, saldırganın suçluluğu kanıtlanırsa önerecekleri ceza oranı ve mağdur ile ne kadar özdeşim kurduklarına ilişkin 8 soru sorulmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarında beklenmeyen bir şekilde, mağdura saldırganı tanımadığı durumda, tanıdığı duruma oranla daha fazla sorumluluk

yüklendiği bulgulanmıştır. Beklendiği gibi; saldırgan ile tanışık olunan durumda en fazla sorumluluğun ve teşvik ediciliğin dansçıya, en az sorumluluk ve teşvik ediciliğin ise rahibeye verildiği görülmüştür; kışkırtıcılık/teşvik etme olasılığının sorumlulukla anlamlı ilişki içinde olduğu bulgulanmıştır. Dikkatsizlik düzeyi, hem saldırganın tanındığı hem de tanınmadığı koşulda sorumluluk düzeyi ile olumlu korelasyonlu bulgulanmıştır. Katılımcıların anlamlı bir çoğunluğu beklenildiği gibi rahibe ile özdeşim kurmuşlardır. Bu çalışma, eski bir çalışma olmakla birlikte, tecavüze ilişkin suçlayıcı tutumların ve tecavüz mitlerinin farklı değişkenler açısından incelenmesi adına pek çok yeni araştırma için ufuk açıcı niteliktedir.

Tanıdık tecavüzüne ait bir senaryo kullanılarak esrar kullanımının manipüle edildiği bir çalışmada; mağdura yüklenen sorumluluk ve atfedilen suçlama düzeylerinin katılımcılarının cinsiyetleri açısından bir farklılık gösterip göstermediğine bakılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında; esrar kullanmış olan failin, kullanmamış olana oranla cinsel saldırıdan daha az sorumlu tutulduğu, daha az suçlandığı ve saldırıda daha meşru görüldüğü, mağdurun esrar kullandığı durumda ise, kullanmadığı duruma oranla daha fazla sorumlu tutulduğu ve daha çok suçlandığı, sonuç olarak tüm bulguların failin lehine olduğu görülmüştür. Cinsiyetler arası farklılığa bakıldığında; erkeklerin kadınlara oranla, faili daha az sorumlu tuttuğu ve daha az suçlu bulduğu, mağduru daha sorumlu ve suçlu buldukları, saldırıyı ise daha meşru gördükleri bulgulanmıştır. Alkol kullanımına ilişkin olarak kullanılan bir diğer kısa öyküde ise alkol kullanımının esrar içme ile benzer algılanıp algılanmadığı test edilmiş; alkol kullanımında da benzer şekilde failin lehine bir atıfsal çifte standart bulgulanmıştır (Qi ve ark., 2016).

Özetle; tecavüz mitlerinin erkeğin kadına yönelik cinsel şiddetini haklı çıkaran ve fail olan erkeği korumaya yönelik bir işlevi vardır. Tecavüz mitlerinin kabulünde cinsiyet farklılıklarının olduğu; tecavüz mitlerini reddetme oranının erkeklere göre kadınlarda daha fazla olduğu, cinsel saldırı mağdurunu suçlama eğiliminin ise erkeklerde daha fazla olduğuna ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

4. Adil Dünya İnancı

Adil dünya inancı, Lerner tarafından (1965) ortaya atılan bir teoridir ve kabaca kişilerin başlarına geleni hak ettikleri ve neyi hak ediyorlarsa onu elde ettiklerine inanmak isteme eğilimi anlamına gelmektedir. Dünyanın adil olduğu, iyilerin başına iyi, kötülerin başına ise kötü olayların geldiğine inanma eğilimi, olayları meşrulaştırmaya, geleceği daha iyi tahayyül edebilmeye ve yaşanan olayları daha katlanılabilir hale getirmeye yardımcı olur (Nebioğlu 2015). İçinde yaşanan dünyanın insanlar tarafından ne denli adil bir yer olduğuna dair sosyal ve kültürel kavramları içerir. İnsanlar geleceğe ilişkin daha güven ve umut dolu duygular hissedebilmek ve günlük yaşamlarını güven duygusu içerisinde sürdürebilmek için dünyanın adil bir yer olduğuna inanmak isterler (Lerner, 1980). Bu teoriye göre insanlar, talihsiz kurbanın başına gelen olumsuzluklara aslında kurbanın kendisinin neden

olduğuna inanma eğilimindedirler ve bu eğilim kişilerin kendilerini olumsuz sonuçlardan korumak için kendilerine bir irade yükleme güdüsünden gelmektedir (Göregenli, 2012).

Adil dünya inancı teorisine göre; adaletsizlikle sonuçlanan olaylar kişinin adil dünya inancını tehdit eder ve kişinin bilişleri arasında uyumsuzluk oluşmasına yol açar. Bu uyumsuzluğu gidermek için kişi acı çeken, masum bir kurbanı gördüğünde ya acı çekmenin gerçekte aslında olmadığı veya abartıldığını düşünmek ya da kurbanın bu olayın sorumlusu olduğuna inanmak gibi psikolojik stratejilere başvuracaktır (Göregenli, 2012). Mağduru suçlama ya da yaşanan olaydan sorumlu tutma eğilimi adil dünya inancının bir yordayıcısıdır (Hayes ve ark., 2013). Whatley ve Riggio (1993) adil dünya inancı yüksek bireylerin düşük bireylere oranla mağduru daha çok suçladıklarını bulmuşlardır. Yine benzer şekilde Kleinke ve Meyer (1990), adil dünya inancı yüksek olan erkeklerin, düşük adil dünya inancına sahip erkeklerle oranla tecavüz kurbanını daha olumsuz değerlendirdiklerini bulmuşlardır.

Strömwall ve arkadaşları (2012) adil dünya inancı yüksek olan katılımcıların, faili eylemlerinden dolayı daha az, mağduru ise daha fazla suçlama eğiliminde olduklarını bulgulamıştır. Dahası, adil dünya inancı yüksek olan katılımcılar tanidik senaryosunda belirtilen olayı daha düşük derecede tecavüz olarak değerlendirmişlerdir. Mevcut araştırmadaki adil dünya inancı yüksek olan kadın katılımcılar, senaryoda tanımlanan kadının yabancı tecavüz durumunda tecavüzcüyle yalnız kalmaması gerektiğini düşünmektedirler. Dolayısıyla bu kadınlarca yapılan suçlamaların temelinde mağdur olma riskine kendi kendilerini maruz bıraktıkları düşüncesinin yatıyor olabileceği aktarılmıştır.

Literatürde adil dünya inancı, bazı araştırmalarda bireysel (kişisel) ve genel adil dünya inancı olarak iki yönlü incelenmiştir; Bireysel adil dünya inancı; 'dünya bana ne kadar adil?', genel adil dünya inancı; 'dünya diğerlerine ne kadar adil?' sorusunun cevabını vermektedir. Yapılan analizler, bireylerin kişisel dünyalarını, genel adil dünya inancına oranla daha az tesadüfî, daha fazla adil ve daha iyi olarak gördüklerine işaret etmektedir (Kılınc ve Torun, 2011). Hayes ve arkadaşları (2013) çalışmalarında, genel adil dünya inancı yüksek olan kişilerin, bireysel adil dünya inancı yüksek olan kişilere oranla tecavüz mitlerini daha çok kabul ettiklerini ortaya koymuşlardır. Eğer izlenen olayda kurbanı yardım mümkün değilse bireyler apaçık ortada olan acıyı en aza indirmek için kurbanı küçümseme ve onu suçlama yoluyla bilişsel adaptasyon stratejileri geliştirecektir (Lerner ve Miller, 1978). Bu durum bireysel ruh sağlığı üzerinde koruyucu bir bariyer olmakla birlikte toplumsal anlamda pek çok olumsuzluğu beraberinde getirecektir. İnsanlar ezilen, şiddet gören, işkenceye uğrayan, yani bir yönüyle mağdur edilen kişilerin/toplulukların yaşadıkları zulmü hafife alacak, görmezden gelecek, yok sayacak, bu durumsa şiddetin meşrulaşmasına ve hatta sürmesine zemin hazırlayacaktır.

5. Feminist Yaklaşım

Feminist yaklaşım; tecavüzü kişisel olmaktan öte,

toplumsal bağlantıları olan, cinsellik değil bir tür şiddet olarak değerlendirmektedir. Bu şiddet erildir ve kadına yöneliktir, kadının fiziksel ve cinsel varlığını baskı altına almayı, onları sindirerek, sürekli korku içinde tutmayı amaçlar (Özdemir, 2010). Tecavüz konusu, fuhuş ya da kürtaj gibi kadın hakları adına uzun yıllardır mücadele konusu olan meselelerin kapsayıcılığı ve birleştiriciliğinden çok daha ileri düzeydedir. Kadınların fiziksel ve cinsel varlıklarına yönelik temel bir ihlaldır ve kadınlara özgü bir kırılmalı sembolize eder, bu bağlamda pek çok diğer kadın meselesine göre daha çok örgütlenilmiş ve destek almıştır. Özdemir'e göre (2010) tecavüz olgusu, statü, değer ve inanç gibi değişkenlerden öte bir etkisi olduğu için bunlardan etkilenme düzeyi çok düşüktür. Rozee ve Koss'a göre (2001) feminist yaklaşım, kadına yönelik şiddetin analizini yaparken, kadının masum erkeği ayartan kişi olduğu görüşünü değiştirmiş, kadına karşı şiddet suçunun işlenmesinde, erkeklerin eylemlerinden ötürü sorumlu tutulmaları gerektiği anlayışını ortaya koymuştur (Akt. Yalçın, 2016). Bir erkeğin, kadın izin vermeden bedenine müdahalede bulunması kadının suçu olduğunda, erkeğin yaptığı eyleme yönelik yaptırımların ortadan kalkmasına ek olarak asıl cezayı kadının travmatik yaşantı şeklinde yıllarca sürdürmesi beklenir. Feminist terapide genel olarak, kadın üzerinde yüzyıllardır oluşturulmuş olan cinsiyetçi kalıpları ve mitleri kırmak suretiyle bilinç yükseltme çalışmaları yaparak, kadınların psikolojik sorunlarının kişisel olmadığı ve kadının toplum içinde gördüğü baskıdan bağımsız ele alınamayacağını vurgulamak amaçlanır. Temel amacı; ağrı uyandıran sosyal gerçekliklere karşı farkındalık kazandırmak, sakinleştirmekten ziyade engel olmak ve uyum sağlamaktan ziyade güçlendirmektir (Eyüpoğlu, 2008).

6. Sonuç

Cinsel şiddetin mağduru olan en büyük özne kadındır. Tecavüz mitleri, yüzyıllardır kadınlar aleyhine işleyen ve ısrarla bırakılmayan yanlış inançlardır ve erkek egemen zihniyete hizmet ettiği apaçıktır. Tecavüz mağdurlarına karşı olan düşmanlıktan kaynak alır ve sonuçları itibarıyla kadın suçlanır, kadın sorumlu tutulur, tecavüz olgusunun inandırıcılığı sorgulanarak hafife alınır ya da yok sayılır; böylece tecavüz meşrulaştırılır. Bunların sonucu olarak, failin yaptığı eylem daha meşru görülür, mağdurun dikkatsizliği ya da kıskırtıcılığı üzerinden suçlanması, faile haklı gerekçeler bulmayı getirir ve böylece kişiler adil dünya inancını da işleterek gerçek suçluyu bulmuşlardır; KADIN! Tüm bu yönleriyle tecavüz olgusunda, kadına yöneltilen suçlayıcı atıfların ve yüklenen sorumluluğun araştırılması pek çok yönüyle önemlidir. Tanıdıkları birisi tarafından cinsel saldırıya uğrayanlara atfedilen suçlamanın, tanımadıkları birisi tarafından cinsel saldırıya uğrayanlara göre daha fazla olması, kadının ayartıcı, baştan çıkarıcı bir varlık olduğu mitinden beslenmektedir. Aynı zamanda kadına, tanıdığı birine karşı daha temkinli olma ve her zaman tetikte olarak, davranışlarını ona göre yönlendirme sorumluluğunu da verir. Tüm bunlar kadına pek çok yönüyle fazladan sorumluluk ve dar alanlar sunmaktadır. Ayrıca cinsel deneyimi olmayan ya da görece az olan

(bakireler, rahibeler vb.) kişilerin, cinsel deneyimi fazla olan ya da saygınlığı olmayan mesleklerde çalışan kişilere (evli kadın, üstsüz dansçı vb.) oranla cinsel saldırıdan daha az yara aldıkları ve daha az örselendiklerine dair inancın tecavüz mitlerinden beslenmekte olduğu ve adil dünya inancı ile ilişkili olduğu görülmüşse de yürütülen çalışmalarda bu kişilerin de benzer ruhsal zorlantılar geliştirebildiği bulgulanmıştır. Bununla birlikte yine bir mit olarak; tecavüze uğrayan kişilerin oldukça yüz kızartıcı bir eyleme maruz kaldıkları ve bu yarayı ömürleri boyunca taşımaları gerektiğine dair olan inanç da yaygındır. Böylece, suçun soruşturulması sırasında, saldırıdan sonra meydana gelen ruhsal bozukluklar birer kanıt niteliği taşımakta ve kadının geliştirdiği ruhsal zorlantılar tecavüzün varlığının birer delili olarak görülmektedir. Ancak kişiler her zaman her travmatik olaya benzer tepkiler geliştirmezler. Ayrıca kişilerde var olan dayanıklılık (resilience) düzeyleri de farklı olabilmektedir. Benzer demografik, sosyo-ekonomik ve kültürel düzeye sahip kişiler benzer eylemlerden aynı yaraları almayabilir. Fakat bunun bir delil olarak değerlendiriliyor olması, kadının ruhsal sorunlar yaşadığını kanıtlama ya da bu sorunlarla baş etmiş olsa bile sürdürme zorunluluğunu da beraberinde getirmektedir. Her ne kadar ülkemizdeki yeni düzenleme ile cinsel saldırılar sonucu meydana gelen "ruh sağlığının bozulması" durumunda, cezai mü-eyyidede artış sağlayan kanun normu iptal edilmiş olsa da (TCK Değişiklik 2014) halen ruhsal zorlanmaların toplumsal beklenirliği devam etmektedir. Kadını suçlu hissettirmeye yönelik algıların sorgulanması, bu tür suçlamaların toplumun cinsiyetçi mitlerinden kaynaklandığının bilinir hale gelmesi, kadının suçluluk duygularından arınabilmesi adına önemlidir. Bu bağlamda mitlerin iyi değerlendirilmesinin ve toplumsal bir farkındalık oluşturularak ortadan kaldırılmasının hem toplum ruh sağlığı hem de kadının özgürleşmesi adına büyük katkıları olacağı düşünülmektedir.

Kaynakça

- Anderson, I., & Lyons, A. (2005). The effect of victims' social support on attributions of blame in female and male rape. *Journal of Applied Social Psychology*, 35(7), 1400-1417.
- Bell, S. T., Kuriloff, P. J., & Lottes, I. (1994). Understanding attributions of blame in stranger rape and date rape situations: An examination of gender, race, identification, and students' social perceptions of rape victims 1. *Journal of Applied Social Psychology*, 24(19), 1719-1734.
- Bendixen, M., Henriksen, M., & Nøstdahl, R. K. (2014). Attitudes toward rape and attribution of responsibility to rape victims in a Norwegian community sample. *Nordic Psychology*, 66(3), 168-186.
- Bohner, G., Jarvis, C. I., Eyssel, F., & Siebler, F. (2005). The causal impact of rape myth acceptance on men's rape proclivity: Comparing sexually coercive and noncoercive men. *European Journal of Social Psychology*, 35(6), 819-828.
- Bolt, M., & Caswell, J. (1981). Attribution of responsibility to a rape victim. *The Journal of Social Psychology*, 114(1), 137-138.
- van der Bruggen, M., & Grubb, A. (2014). A review of the literature relating to rape victim blaming: An analysis of the impact of observer and victim characteristics on attribution of blame in rape cases. *Aggression and violent behavior*, 19(5), 523-531.
- Burt, M. R. (1980). Cultural myths and supports for rape. *Journal of personality and social psychology*, 38(2), 217.
- Burt, D. L., & DeMello, L. R. (2003). Attribution of rape blame as a function of victim gender and sexuality, and perceived similarity to the victim. *Journal of Homosexuality*, 43(2), 39-57.
- Çoklar, I., & Meşe, G. (2014). Illinois Tecavüz Mitlerini Kabul Ölçeği Kısa Formunu Türkçe'ye Uyarlama Çalışması. *Psikoloji Çalışmaları/Studies in Psychology*, 34(2), 53-64.
- Davies, M., & McCartney, S. (2003). Effects of gender and sexuality on judgements of victim blame and rape myth acceptance in a depicted male rape. *Journal of Community & Applied Social Psychology*, 13(5), 391-398.
- Donovan, R. A. (2007). To blame or not to blame: Influences of target race and observer sex on rape blame attribution. *Journal of Interpersonal Violence*, 22(6), 722-736.
- Eker, T., & Erdener, E. (2011). Tecavüze İlişkin Kültürel Mitler ve Mitlerin Kabul Edilmesine Etki Eden Faktörler. *Türk Psikoloji Yazıları*, 14(28), 60.
- Eyüpoğlu, H. (2008). Cinsel taciz ve travma: Eleştirel bir deneyim aktarımı. *Eleştirel Psikoloji Bülteni*, 1, 53-63.
- Frese, B., Moya, M., & Megías, J. L. (2004). Social perception of rape: How rape myth acceptance modulates the influence of situational factors. *Journal of interpersonal violence*, 19(2), 143-161.
- Gölge, Z. B. (2005). Cinsel Travma sonrası olufan ruhsal sorunlar. *Nöropsikiyatri Arflivi*, 42, 19-28.
- Göregenli M (2012) Şiddet ve İşkencenin Mesrulaştırılması Sürecinin Sosyal Psikolojik Arka Planı,
- Gray, N. B., Palileo, G. J., & Johnson, G. D. (1993). Explaining rape victim blame: A test of attribution theory. *Sociological Spectrum*, 13(4), 377-392.
- Grubb, A., & Harrower, J. (2008). Attribution of blame in cases of rape: An analysis of participant gender, type of rape and perceived similarity to the victim. *Aggression and Violent Behavior*, 13(5), 396-405.
- Grubb, A., & Turner, E. (2012). Attribution of blame in rape cases: A review of the impact of rape myth acceptance, gender role conformity and substance use on victim blaming. *Aggression and Violent Behavior*, 17(5), 443-452.
- Hayes, R. M., Lorenz, K., & Bell, K. A. (2013). Victim blaming others: Rape myth acceptance and the just world belief. *Feminist Criminology*, 8(3), 202-220.
- Herman J. (1992) Travma ve İyileşme: Şiddetin Sonuçları; Ev İç İstismardan Siyasi Teröre (Çev: Tosun T) İstanbul Literatür Yayınları, İstanbul, 2007, s.1.
- Hockett, J. M., Saucier, D. A., Hoffman, B. H., Smith, S. J., & Craig, A. W. (2009). Oppression through acceptance? Predicting rape myth acceptance and attitudes toward rape victims. *Violence against women*, 15(8), 877-897.
- Idisis, Y., Ben-David, S., & Ben-Nachum, E. (2007). Attribution of blame to rape victims among therapists and non-therapists. *Behavioral Sciences & the Law*, 25(1), 103-120.
- Kassing, L. R., & Prieto, L. R. (2003). The Rape Myth and Blame-Based Beliefs of Counselors-in-Training Toward Male Victims of Rape. *Journal of Counseling & Development*, 81(4), 455-461.
- Kiling, S., & Torun, F. (2011). Adil Dünya İnancı/Belief in a Just World. *Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar*, 3(1), 1.
- Kleinke, C. L., & Meyer, C. (1990). Evaluation of rape victim by men and women with high and low belief in a just world. *Psychology of women Quarterly*, 14(3), 343-353.
- Kopper, B. A. (1996). Gender, gender identity, rape myth acceptance, and time of initial resistance on the perception of acquaintance rape blame and avoidability. *Sex Roles*, 34(1-2), 81-93.
- Kormos, K. C., & Brooks, C. I. (1994). Acquaintance rape: Attributions of victim blame by college students and prison inmates as a function of relationship status of victim and assailant. *Psychological reports*, 74(2), 545-546.
- Krahé, B. (2000). Heterosexual Aggression. *The developmental social psychology of gender*, 273.
- Öcel, H. Cinsel Senaryolar (Şemalar) ve Heteroseksüel Saldırganlık*-Özet Çeviri. *Türk Psikoloji Bülteni*, 59.
- Kubany, E. S., Abueg, F. R., Owens, J. A., Brennan, J. M., Kaplan, A. S., & Watson, S. B. (1995). Initial examination of a multidimensional model of trauma-related guilt: Applications to combat veterans and battered women. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 17(4), 353-376.
- Lerner, M. J. (1965). Evaluation of performance as a function of performer's reward and attractiveness. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1(4), 355.
- Lerner, M. J. (1965). Evaluation of performance as a function of performer's reward and attractiveness. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1(4), 355.
- Lerner, M. J. (1980). The belief in a just world. In *The Belief in a just World* (pp. 9-30). Springer, Boston, MA.
- Margolin, L., Miller, M., & Moran, P. B. (1989). When a kiss is not just a kiss: Relating violations of consent in kissing to rape myth acceptance. *Sex Roles*, 20(5-6), 231-243.

Mitchell, D., Hirschman, R., & Nagayama Hall, G. C. (1999). Attributions of victim responsibility, pleasure, and trauma in male rape. *Journal of Sex Research*, 36(4), 369-373.

Nebioğlu, G. (2015) Farklı Cinsiyet Kimliği ve Cinsel Yönelimler ile Adil Dünya İnancı Arasındaki İlişki, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi.

Özdemir, O. (2010). Tecavüzü, Hegemonik Erkeklik Zemininden Kavramak.... *Fe dergi*, 2(2), 75-90.

Pascale, M., & Lester, D. (1999). The blame attributed to rape victims. *Psychological reports*, 84(3), 880-880.

Payne, D. L., Lonsway, K. A., & Fitzgerald, L. F. (1999). Rape myth acceptance: Exploration of its structure and its measurement using the Illinois Rape Myth Acceptance Scale. *Journal of Research in Personality*, 33(1), 27-68.

Perilloux, C., Duntley, J. D., & Buss, D. M. (2014). Blame attribution in sexual victimization. *Personality and individual differences*, 63, 81-86.

Qi, S. J., Starfelt, L. C., & White, K. M. (2016). Attributions of responsibility, blame and justifiability to a perpetrator and victim in an acquaintance rape scenario: the influence of Marijuana intoxication. *Journal of Sexual Aggression*, 22(1), 20-35.

Rozee, P. D., & Koss, M. P. (2001). Rape: A century of resistance. *Psychology of Women Quarterly*, 25(4), 295-311.

Schwartz, M. D., & Leggett, M. S. (1999). Bad dates or emotional trauma? The aftermath of campus sexual assault. *Violence against women*, 5(3), 251-271.

Smith, R. E., Keating, J. P., Hester, R. K., & Mitchell, H. E. (1976). Role and justice considerations in the attribution of responsibility to a rape victim. *Journal of Research in Personality*, 10(3), 346-357.

Strömwall, L. A., Alfredsson, H., & Landström, S. (2013). Blame attributions and rape: Effects of belief in a just world and relationship level. *Legal and Criminological Psychology*, 18(2), 254-261.

Şenol, E., Meral, O., Sertöz, Ö. Ö., Altıntoprak, A. E., Coşkunol, H., & Güler, H. (2016). Cinsel Saldırı Olguları İçin Düzenlenen Adli Psikiyatrik Raporların İncelenmesi. *The Bulletin of Legal Medicine*, 21(3), 159-166.

Türk Ceza Kanunu. Kanun Numarası: 5237, Kabul Tarihi: 26.09.2004, Yayımlandığı Resmi Gazete Tarihi: 12.10.2004, Yayımlandığı Resmi Gazete Sayısı: 25611.

Türk Ceza Kanunu İle Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun. Kanun Numarası: 6545, Kabul Tarihi: 18.06.2014, Yayımlandığı Resmi Gazete Tarihi: 28.06.2014, Yayımlandığı Resmi Gazete Sayısı: 29044.

Wakelin, A., & Long, K. M. (2003). Effects of victim gender and sexuality on attributions of blame to rape victims. *Sex Roles*, 49(9-10), 477-487.

Whatley, M. A., & Riggio, R. E. (1993). Gender differences in attributions of blame for male rape victims. *Journal of Interpersonal Violence*, 8(4), 502-511.

Yalçın MA (2016) Cinsel Saldırı Suçu Mağduru Kadınlara Karşı Toplumsal Tutumlar, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi.

Year (Yıl) : 2018
 Volume (Cilt) : 5
 Issue Number (Sayı) : 2
 Doi : 10.5455/JNBS.1529926619

Received/Geliş 25.06.2018
 Accepted/Kabul 25.06.2018
 JNBS, 2018, 5(2):115-123

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA AKSONAL TRANSPORT

AXONAL TRANSPORT IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Özgür Yurtkap¹, Belkis Atasever Arslan^{1*}

Özet

Bir akson boyunca organellerin hücre içi taşınması, bir nöronun bakımı ve işlevi için çok önemlidir. Anterograd aksonal transport, lokal enerji gereksinimleri için distal sinaps ve mitokondriye protein ve lipidlerin sağlanmasında bir role sahiptir, buna karşın retrograd transport, yanlış katlanmış ve toplanmış proteinlerin aksondan ve distal trofik sinyallerin somaya intraselüler taşınmasında görev alır. Aksonal taşınım, taşıma mekanizmasının çeşitli bileşenlerine yapılan değişikliklerden etkilenebilir. Burada, belirli nörodejeneratif hastalıkların patogeneze katkıda bulunabilecek aksonal transport defektleri hakkındaki mevcut bilgileri gözden geçiriyoruz.

Anahtar Kelimeler: dinein, kinezin, aksonal transport, retrograd aksonal transport, anterograd aksonal transport, hızlı ve yavaş aksonal transport

Abstract

The transport of organelles through an axon into the cell is very important for the maintenance and function of a neuron. Anterograde axonal transport plays a role in the supply of distal synapse and mitochondrial proteins and lipids for local energy requirements, and is involved in intracellular transport of retrograde transport, misfolded and aggregated proteins from the axon and distal trophic sites to the somatic. Axonal transport can be affected by changes to various components of the transport mechanism. Here we review the available information about axonal transport defects that may contribute to the pathogenesis of certain neurodegenerative diseases.

Keywords: dinein, kinesin, axonal transport, retrograd axonal transport, anterograde axonal transport, slow and fast axonal transport

¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar: Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi,

E-mail: belkisatasever.arslan@uskudar.edu.tr Telefon: +90.216 400 22 22, Fax: +90 216 474 12 56

1. Giriş

Aksonal transport hücrelerin yüksek polaritesi ve büyüklüğü sebebiyle nöronlarda önemli bir süreçtir. Bir metreden uzun aksonlara sahip spinal motor nöronları, hücre gövdeleri ve akson ucu arasında etkili bir iletişime sahiptir. Aksonal transport, proteinler, lipidler ve mitokondri ile sağlanan aksolları ve sinir terminallerini tutar ve toksik agregatların birikmesini önlemek için geri dönüştürülmüş veya yanlış katlanmış proteinleri temizler. Ayrıca hücre içi nöral iletim için çok önemlidir ve nöronun, trofik sinyallere veya stres hakaretlerine etkili bir şekilde yanıt vermesine izin verir. Dolayısıyla aksonal transportun bozulması, birçok nörodejeneratif hastalığın ortaya çıkmasında önemli role sahiptir. (Perlson ve ark., 2010).

Mikrotübüller, hücre iskeletinin ana bileşenidir. Tüp şeklinde bir yapıya sahiptirler (çap olarak 25 nm) ve birçok α - ve β -tubulin heterodimerlerinden oluşurlar, hücre içinde sürekli olarak polimerizasyona ve sentrozomda depolimerizasyona maruz kalırlar. Mikrotübüller aksollarda polarize edilir: daha yavaş büyüyen eksi ucu hücre gövdesine bakarken, daha hızlı büyüyen artı ucu akson uçlarına doğru yönelir (Roy ve ark., 2000). Polarize olan mikrotübüllerin stabilizasyonundan Tau gibi mikrotübül ile ilişkili proteinler sorumludur. Aksondaki mikrotübüller, çeşitli kargoların çeşitli motor proteinleri tarafından taşınabileceği yollar oluşturur. Aksollardaki mikrotübüller boyunca taşınan kargolar, hızlı hareketler, duraklamalar ve hızlı hareket periyotları sergileyerek ve spontan değişim göstererek hareket eder (Wang ve ark., 2000). Nörofilamanlar gibi filamentli kargolar, uzun süreli dinlenme ve hareketleri esas olarak anterograd yönde (hücre gövdesine doğru), saniyede 0.23 μ m'de gösterir. Aksine, lizozomlar gibi vesiküler yükler sık sık duraklama ve yön değiştirme anahtarları ve otofagozomlar gibi diğer vesiküler yapılar, saniyede 0.46 μ m'de retrograd bir doğrultuda (hücre gövdesinden uzakta) hareketler sergiler. Böylece, belirli bir yükün ortalama taşınma hızı, kargoya harcanan zamana bağlıdır (Maday ve ark., 2012). Nörofilaman proteinler, aksollar önceden mevcut nörofilament yapılardan yoksun olduğunda daha hızlı bir nakil hızında hareket ederler. İskelet bileşenlerinin aksonal taşınmasını engelleyen önemli belirleyicilerinden biri aksollardaki durağan iskelet ağının yoğunluğudur. Mitokondri ve lizozomların taşınması aynı zamanda hücre iskeleti organizasyona bağımlıdır (Millecamps ve ark., 2007).

Akson transportu membrana bağlı organelleri (vesiküller ve mitokondri) hareket ettirmek için sorumlu olan hızlı aksonal transport ve sitoplazmik proteinlerin (ve hücre iskeleti proteinlerinin (mikrotübüller ve nörofilamentler) hareketini yönlendiren yavaş aksonal transport olmak üzere ikiye ayrılır. Çeşitli kargolar, ATP'nin enerji sağlaması için gereken moleküler motorlar tarafından mikrotübül ağı boyunca güçlendirilir (Perrot ve Julien, 2009).

Kinezinlerin anterograd doğrultuda mikrotübül ağı boyunca kargoları yönlendiren ana moleküler motorlar olduğu görülürken, sitoplazmik dinein komplekslerinin retrograd mikrotübül bazlı transport

yaparlar. Mikrotübüllerin ve nörofilamentlerin yavaş aksonal transportunda rol oynayan spesifik moleküler motorlar henüz tam olarak tanımlanmamıştır, ancak knock-out farelerden alınan kinezin-1 nöronları içeren çalışmalar, bu kinezinin anterograd motor olduğunu göstermiştir(Xia ve ark., 2003). Zar bağlı organellerin (mitokondri, endozomlar ve lizozomlar gibi) taşınması daha karakterizedir ve büyük ölçüde kinezin ve dinein motor proteinleri tarafından gerçekleştirilir. Kinezin-1, iki kinezin ağır zincirinden ve iki kinezin hafif oluşur (Uchida ve ark., 2009). Her bir kinezin ağır zinciri, mikrotübüllere ve ATP'ye, bir boyun bağlayıcısına, dimerizasyonda yer alan bir α -sarmal sapa ve kargoları bağlamak için bir kinezin hafif zinciri ile birleşen bir kuyruğa bağlanan bir küresel motor alan içerir.

Memelilerde farklı kinezin ağır zinciri alt ünitelerini kodlayan üç gen vardır (KIF5A, KIF5B ve KIF5C). KIF5B tüm hücre tiplerinde eksprese edilirken KIF5A ve KIF5C sadece nöronlarda eksprese edilir(Hirokawa ve ark., 2010). Motor alanın mikrotübüllere ve kuyruk bölgelerine yüklere bağlandıktan sonra, kinezin-1, mikrotübül boyunca yürür ve kargoların taşınmasını sağlar. Mikrotübüllere bağlı kalan kinezin ön kafası, ATP'yi hidrolize eder ve ayrık arka başını mikrotübül artı ucuna doğru hareket ettirir. Kinezin-1'in mikrotübüllere bağlanması, tübülün asetilasyonu ile desteklenir. Kinezin-1'in mikrotübüllere bağlanması, tübülün asetilasyonu ile desteklenirken, kinezin-1'e yüklerin eklenmesi, somadaki adaptör proteinleri tarafından geliştirilebilir(N. Hirokawa ve Noda, 2008). Bu adaptör proteinler arasında; kinezin hafif zincirlerine bağlanan, aksollara doğrudan kargo yapan c-Jun N-terminal kinezin(JNK)- ilişkili protein 1 ve kinezin ağır zincirine bağlanan, dentritlere kargo sağlayan glutamat reseptör ilişkili protein 1 yer almaktadır(Reed ve ark., 2006).

Sitoplazmik dinein 1, iki katalitik ağır zincir, iki ara zincir, dört hafif ara zincir ve birkaç hafif zincir içeren çok kanallı bir komplekstir. Dinein ağır zincirleri (sitoplazmik dinein 1 ağır zincir 1 (DYNC1H1)), ATPaz aktivitesi gösterebilen globüler motor alanlarına sahiptir; Bu alanlar, sarmal saplarıyla mikrotübüllere ve uzun kuyrukları boyunca orta ve hafif zincirlere bağlanırlar(Verhey ve ark., 2001). Kargo taşıma sırasında, bir sapı mikrotübüllere bağlı kalırken diğeri mikrotübüle ayrılır ve yeniden bağlanır, bu da dinein kompleksinin, kinezin gibi, uzun mesafeler boyunca yürütmesine izin verir. Yükün, ara ve hafif dinein zincirlerine bağlanması, kargo bağlanması için bir çubuk alanı ve iki küresel mikrotübül bağlayıcı bölgeye sahip bir çıkıntı kolunu içeren bir çoklu protein kompleksi olan dinaktin ile modüle edilir(Setou ve ark., 2002; Eschbach ve Dupuis, 2011).

Miyozin Va, sinir terminallerinde zenginleştirilmiş aktin filamentleri boyunca kargoların taşınmasında görev alır. Miyozin Va, aktin- ve ATP-bağlanma bölgeleri içeren iki baş motor etki alanı, kalmodulin'e bağlanan iki α -sarmal bölümü ve yükleri bağlayan iki glomerüler kuyruk bölgesidir(Schroer, 2004). Çeşitli çalışmalardan elde edilen kanıtlar miyozin Va'nin mikrotübül aracılı

aksonal transporta da katılabileceğini göstermektedir. Bu motor proteini, kinezin hafif zincirleri ile direkt olarak, kuyruk alanı üzerinden mikrotübüller ve kafa motor alanı üzerinden nörofilaman hafif zincir (NFL) ile etkileşime girebilir. Miyozin Va-null farelerinden alınan nöronlar, bu süreçte miyozin Va için eşsiz bir rol sağlayan daha yavaş retrograd aksonal transportu gösterdi(Cao, 2003). Bu çalışmalar, miyozin Va'nın mikrotübül ve aktin bazlı transport mekanizmalarını birleştirmede çok önemli bir rol oynadığını ve kargoların mikrotübül ve nörofilaman ağları boyunca dağılımını düzenleyebileceğini düşündürmektedir(Hammer ve Sellers, 2012).

Karşılıklı motorların koordinasyonu motor proteinlerin veya kargoların fosforilasyonu ile modüle edildiği gösterilmiştir (Rao ve ark., 2002). Serin kalıntıları üzerindeki kinezin fosforilasyonu, kültüre edilmiş hücrelerde kargo bağlanması ile ilişkilidir, ancak kinezinin veziküllerden salınması, kinezin hafif zincirinin, hızlı anterograd taşınmasının bir inhibitörü olarak hareket eden glikojen sentaz kinaz β (GSK3 β) fosforilasyonu ile ilişkilidir(Rao ve ark., 2011). GSK3 β 'ün kendisi, RAC α serin / treonin-protein kinazı (AKT1; protein kinaz B olarak da bilinir) 26 ve bazı protein kinaz C (PKC) izoformlarını içeren birçok yoldan fosforilasyon ile inhibe edilir. Tersine, GSK3 β aktivasyonu için yollar GSK3 β serin kalıntılarında fosfatın giderilmesi için fosfataz gerektirir (Lalli ve ark., 2003). GSK3 β aktivasyonu ile, sikline bağımlı kinaz 5'in (CDK5) inhibisyonu, spesifik olarak anterograd aksonal taşınmayı azaltır, ancak retrograd aksonal taşınmayı etkilemez. CDK5'in inhibisyonunun, protein fosfataz 1'i (PP1) aktive etmesi ve sonuç olarak, GSK3 β 'nin kinezinin kargolardan salınmasına yol açtığı görülmüştür(Ali ve ark., 2007). Yüklerin fosforilasyonu ayrıca, moleküler motorlardan salınımlarını arttırarak aksonal taşınmayı düzenler. Ayrıca, dinein ve kinezin aracılı transportun, tau gibi aksonlardaki mikrotübül ile ilişkili proteinlerin lokal gradientleri veya mikrotübül translayon sonrası modifikasyonu ile modüle edilmektedir(G. Morfini, 2002). Aksonun proksimal segmentinde düşük tau konsantrasyonu kinezin aracılı transportu kolaylaştırıp, akson terminalindeki yüksek tau konsantrasyonunun ise dinein aracılı transportu kolaylaştırmaktadır(Ivaska ve ark., 2002). Tau, kinezinin mikrotübüllerden ayrılmasını uyarır ve GTP-tübülün açısından zengin mikrotübüller boyunca kinezin ile kat edilen mesafeyi kısıtlarken, GDP-tubulin'den oluşan mikrotübüller boyunca kinezin hızını arttırabilir. Tau ve Tau delesyonunun ekspresyonunun hızlı veya yavaş aksonal transporta etkisi kesin olarak doğrulanmamıştır. Translayon sonrası değişikliklerle ilgili olarak da, Lys40'daki tubulin asetilasyonunun, kinezin-1'in mikrotübüllere alınmasını arttırdığı ve nöronal hücrelerde JIP1'in anterograd taşınmasını teşvik ettiği gösterilmiştir(Morfini ve ark., 2004). Hücresel prion proteini (PrPC) içeren veziküllerin aksonal taşınmasını inceleyen yeni bir çalışma, anterograd ve retrograd motor alt birimlerinin bileşiminin anterograd-yönlendirmeli, retrograd-yönlendirmeli ve durağan PrPC içeren kesecikler içinde aynı olduğunu göstermiştir (Ackerley ve ark., 2003;Shea, 2004).

2. Nörodejeneratif Hastalıklarda Aksonal Transport

Nörodejeneratif hastalıklarda genellikle hücre iskeleti bileşenleri ve mitokondri gibi aksonlar boyunca taşınan bazı kargolar, aksonda birikebilir. İn vitro ve in vivo olarak mikrotübül bazlı aksonal taşınımı değerlendirmek için bu tür çalışmalarda çeşitli yöntemler kullanılmıştır.

2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı beyin dokusunda amiloid plakların ve nörofibriler yumakların varlığı ile karakterize edilmiştir. Amiloid plaklar, amiloid prekürsör proteininin (APP) β -sekretaz ve γ sekretaz olarak tanımlandığı şekilde bölünmesiyle üretilen amiloid- β peptidin birikintilerinden oluşan, presenilin 1 (PS1) veya PS2'nin katalitik alt birim olduğu bir çoklu alt üniteli protein kompleksidir(Hardy, 2006). Buna karşılık, nörofibriler yumaklar, hiperfosforile edilmiş tau'ların birleşmesiyle oluşur (Stokien ve ark., 2005). APP'deki mutasyon ve dublikasyonlar ile presenilin genlerindeki mutasyonlar, Alzheimer hastalığının erken başlangıçlı ve ailesel formlarından sorumlu iken, Tau kodlayan genlerdeki mutasyonlar Parkinsonizm ile frontotemporal demans da dahil olmak üzere taupatilere neden olabilir. Birçok çalışma Alzheimer hastalığında bulunan APP, tau, PS1 ve amiloid patolojik formlarının çeşitli mekanizmalar ile hızlı aksonal taşınmayı etkilediğini göstermektedir(Salehi ve ark., 2006).

Transjenik farelerde aşırı eksprese edilen yabani tip ya da APP, PS1 ve tau, mutant farelerde amiloid- β ya da filamentli tau birikmesinden önce aksonal şişkinlik olduğunu göstermiştir ve bu tür eksiklikler Alzheimer hastalığında erken safhada meydana geldiğini göstermiştir (Lazarov ve ark., 2007). Toksik amiloid- β peptidinin üretildiği APP işlemi, aksonal transportu sırasında meydana gelip ve aksonal blokaj ile uyarılır. Transjenik swAPP farelerinden hazırlanan kortikal nöronlarda KLC1'in tükenmesiyle anterograd aksonal taşınmanın bozulması APP retrograd transportunda bir artışa ve aksonal şişmede amiloid- β 'nin artışına neden olur(Lazarov, 2005). Amiloid- β 'nin kendisi de hızlı aksonal taşıma hatalarına neden olabilmektedir. Kültürlenmiş hipokampal nöronlarda, amiloid- β , aktin polimerizasyonu ve toplanmasını teşvik ederek veziküllerin aksonal taşınmasını bozar; bu etkiler ilerleyici ve geri dönüşümsüzdür. Ayrıca mitokondriyal transportu inhibe ettiği de gösterilmiştir. Bu etkinin GSK3 β aktivasyonunu üzerinde NMDA-tipi glutamat reseptör-bağımlı bir mekanizmayla gerçekleştiği gösterilmiştir (Rui ve ark., 2006).

Tau'nun motorlara etkisi bir tartışma konusudur. Monomerik tau, kinezin motor proteinlerinin mikrotübüllere ilk bağlanmasını bloke ederek ve mikrotübüller boyunca kinezin motilitesini inhibe ederek çeşitli kargoların - APP dahil - anterograd taşınmasını engelleyebilir(Decker ve ark., 2010). Diğer çalışmalar tau'nun mikrotübüllere bağlanmasının kinezin veya sitoplazmik dinein bazlı motiliteyi doğrudan etkilemediğini gösterilmiştir (Stamer ve ark., 2002). Yabani tip tau'nun bazı izoformlarını aşırı ifade eden farelerde nöropatoloji ve nakil eksikliği olmadığını göstermiştir. Bu da tau'nun sadece yüksek

seviyelerde aşırı eksprese edildiğinde veya izoform kompozisyonu veya fosforilasyon durumu önemli ölçüde değiştiğinde aksonal transportu engelleyebileceğini düşündürmektedir. Tau'nun GSK3 β veya CDK5-p25 kinaz ile hiperfosforilasyonu, mikrotübüllere olan ilgisini ve mikrotübül düzeneğini destekleme yeteneğini azaltır ve mikrotübülleri organize dizilere in vitro stabilize etme yeteneğini modüle eder(Morfini ve ark., 2007).

Alzheimer hastalarında nörofibriler yumaklarla nöronlarda tubulin asetilasyonu ve mikrotübül stabilizasyonunda güçlü bir azalma olmaktadır. Bu nedenle, bu bozuklukta, hiperfosforile tau aksonal mikrotübülleri destabilize edebilir ve iskeletin geri dönüşü olmayan hasarına neden olabilir, sonuç olarak da nöronal dejenerasyona neden olur (LaPointe ve ark., 2009).

2.2. Poliglutamin Hastalıkları

Poliglutamin (polyQ) hastalıkları yetişkin başlangıçlı nörodejeneratif bozukluklar olarak kalıtlıdır. Bunlar, belirli genlerdeki bir CAG bölgesinin genişlemesinden kaynaklanmakta olup, nöronal popülasyonların kaybına yol açmaktadır. PolyQ yolunun uzunluğu semptom başlangıç yaşı ile ilişkilidir(Kanaan ve ark., 2011). Hem Huntington hastalığı hem de spinal ve bulbar müsküler atrofi (SBMA; ayrıca Kennedy hastalığı olarak da bilinir) - iyi bilinen iki polyQ hastalığı - aksonal taşıma kusurları ile ilişkilidir.

Huntington hastalığı, kas koordinasyonsuzluğu, kognitif düşüş ve demans ile karakterizedir. Gen huntingtin (HTT) 'nin kodlama bölgesinde tekrarlanan CAG sayısı 36'nın üzerindeyse polyQ HTT olarak adlandırılır(Caviston ve ark., 2011). PolyQ HTT eksprese eden farelerde striatal ve kortikal nöronların karakteristik dejenerasyonu aksonal patolojiden önce gelir ve polyQ HTT'nin aksonal kümeleri kültüre edilmiş nöronlarda ve *Drosophila melanogaster*'de aksonal transportu fiziksel olarak bozduğu gösterilmiştir. Ek olarak, vezikül birikmesine yol açan aksonal transport bozukluğu, kalamar dev aksoplazması, *D. melanogaster* ve transgenik fareler dahil olmak üzere, poliQ HTT'yi eksprese eden birçok deney sisteminde belgelenmiştir(Twelvetrees ve ark., 2010).

HTT'nin bir bağlanma ortağı, HTT ile ilişkili protein 1'dir (HAP1). HTT ayrıca doğrudan dinein ara zincirlerine bağlanabilir ve çift yönlü kesecik motilitesini kolaylaştırabilir. HTT, HAP1 ve dinaktin, endozomların ve lizozomların dinein aracılı hücre içi taşıma işlemlerine ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörün(BDNF) retrograd taşınmasında rol alır. Bu nedenle, nörotropik desteğin kaybı, lizozomal ürünlerin temizlenmesinde bir kusur ve / veya beyinde bozulmuş sinaptik inhibisyon Huntington hastalığında nörotoksistiteye neden olabilir(Colin ve ark., 2008). HTT, HAP1 ve kinezin, A tipi GABA reseptörlerinin sinapslara taşınmasına aracılık eder ve HTT mutasyona uğradığında bu taşıma bozunuma uğramış olur. HTT, HAP1, dinein-dinaktin ve kinezin içeren bir kompleksin veziküller üzerine monte edildiğini ve hücrede iki yönlü taşımayı sağlamaktadır. HTT'nin fosforilasyonu, HTT'nin mikrotübüller boyunca veziküler hareketin yönünü

kontrol etmek için bir anahtar olarak hareket edebileceği düşünülebilir. Bunun sebebi de anterograd vezikül motilitesi olarak gösterilebilir(Choudhary ve ark., 2009).

Tübülün asetilasyonu, α -tubulin'in N-terminalinde Lys40'da meydana gelen tersine çevrilebilir bir translayon sonrası modifikasyondur. Bu modifikasyon, yukarıda belirtildiği gibi, kinezinin mikrotübüllere kenetlenmesini kolaylaştırır ve histon deasetilaz-6 da bu yolağa yardım etmiş olur. Huntington hastalığı olan hastalarda beyin dokusunda tübülün asetilasyonunun azaldığı görülmüştür. HDAC6 inhibitörleri ile farmakolojik tedavi, α -tubulin asetilasyonunu, dinein ve kinezin-1'in mikrotübüllere alınmasını ve BDNF içeren veziküllerin taşınmasını artırır(Dompierre ve ark., 2007). Bununla birlikte, HDAC6 delesyonu, tübülün asetilasyonunu artırır, ancak Huntington hastalığının bir fare modelinde BDNF'nin korteksten striatuma taşıma etkinliğini ve hastalık ilerlemesini etkilemediği görülmüştür (Bobrowska ve ark., 2011). PoliQ HTT JNK3 ile etkisi orta seviyededir. Sadece nöronlarda ifade edilen JNK3'ün aktivasyonu ve her yerde ifade edilebilen JNK1'in aktive edilememesi, Huntington hastalığının başlangıcından önceki erken safhada gözlenmiştir. JNK3, kinezin-1 motor alanında korunmuş bir serin kalıntısını fosforile eder ve sonuç olarak, mikrotübüller için kinezin-1'in bağlanma afinitesini azaltır. Düşük motor nöron dejenerasyonu ile karakterize bir nörodejeneratif hastalık olan SBMA(Spinal ve Bulbar Kas Atrofisi)'ya sahip erkek hastalar bazen bulbar defektleri (dizartri ve disfaji) ile ilişkili progresif kas atrofi ile de karşı karşıya kalabilmektedirler(Iwata, Riley ve ark., 2005). Androjen reseptörü (AR), androjenlerin bağlanmasını takiben nükleusa translokasyon yapan bir transkripsiyon faktörüdür. PolyQ AR ekspresyonu transfekte hücrelerde anormal mitokondriyal ve kinezin dağılımına neden olduğu ve JNK3-stres-aktif protein kinaz 1b aktivasyonunun, kalamar aksoplazmında hızlı aksonal taşımayı inhibe ettiği gösterilmiştir (G. A. Morfini ve ark., 2009). Genişlemiş bir poliQ trakt ile insan AR'sini eksprese eden fareler, motor nöronlarda, fosforlanmamış nörofilaman ağır zincir (NFH) seviyelerinin azaldığını ve distal motor nöron uçlarında nörofilamanların arttığı gösterilmiştir (G. Morfini ve ark., 2006).

2.3. Hereditör Spastik Parapleji (Hsp)

Hereditör spastik parapleji (HSP), klinik olarak heterojen geçişli üst motor nöron hastalığı olup, ilerleyen spastisite ve piramidal güçsüzlük ile karakterizedir. Bu semptomlar, diğer nörolojik belirtilerin varlığında (komplike HSP) ve yokluğunda(saf HSP) ortaya çıkar. HSP'lerde, kortikospinal yollarda ve dorsal kolonlarda ölmekte olan aksonal dejenerasyon meydana gelir(Stevanin ve ark., 2008). Çok sayıda HSP ile ilişkili gen, aksonal transport ve hücre içi trafiğe dahil olan proteinleri kodlar, bu da uzun motor nöron aksonlarının bu süreçlerdeki değişikliklere karşı savunmasızlığının altını çizer. Arızalı hücre içi taşıma doğrudan motor nöron dejenerasyonunu tetikleyebilir. SPAST'de (SPG4 olarak da bilinir), spastini kodlayan gen mutasyonları, HSP'nin otozomal dominant formlarının% 40'ından sorumludur(Dion ve ark., 2009).

Noktasal mutasyonlar ve SPAST'ın büyük delesyonları, HSP ile ilişkilendirilmiştir, bu da mutant spastinin baskın bir negatif etkiye sahip olduğunu veya işlev kaybı olduğunu gösterir. İlerleyen aksonal şişkinlik ve organel ve nörofilamentlerin birikimi aksonal taşınımında bir bozukluk olduğunu işaret eder(Beetz ve ark., 2006). Spastin, mikrotübül etkileşimli ve endozomal hareketlilik domaini, diğer mikrotübül etkileşimli bölgeler ve çeşitli hücrel aktivitelere sahip bir ATPaz içerir. Spastin ayrıca mikrotübül dinamiklerini de düzenler. Yabancı tip spastin tubulin-tubulin etkileşimlerini destabilize ederek mikrotübüllere bağlanır. Mikrotübüllerin aksonal taşınması için ayrışma şarttır ve mikrotübül homeostazisi için ayrışma ve demetlemenin hassas bir şekilde düzenlenmesi önemlidir. Mutant spastin azaltılmış mikrotübül-ayırıcı aktiviteye sahiptir ve aksonal mikrotübüller üzerinde yanlış lokalize edilir, bu da mitokondrinin daha sonra yanlış bir şekilde ayrılmasına neden olur(Tarrade ve ark., 2006). Mutant spastin, mikrotübüller boyunca kinezin aracılı transportu engeller. Spastin temelli kesilmenin katkısı bilinmemektedir ve HSP ile ilişkili spastin formları, aksonal transportu, moleküler motor proteinlerini düzenleyen kinazların ve fosfatazların aktivasyonunu içeren yeni bir fonksiyon kazancı, mikrotübülden bağımsız mekanizma yoluyla aksonal transportu inhibe etmektedir(Roll-Mecak ve Vale, 2008).

Bazı HSP bağlantılı proteinler endozom hareketliliğinde rol oynamaktadır. Spastin, transport III kompleksi için gerekli olan endozomal ayırma kompleksiyle ilişkili bir protein olan yüklü multiselüler gövde proteini 1b (CHMP1B) ile etkileşir. Mutant spastin, düzgün CHMP1B fonksiyonunu bozabilir. HSP mutasyonları ayrıca ATL1 ve Çinko parmaklı FYVE domain içeren 27 (ZFVE27); Bu genler, diğer iki spastin ortağı olan atlastin 1 ve protrudin kodlar(Salinas ve ark., 2005). Mutant atlastin 1 ve protrudin, normal spastin biyolojisini ve önleyici endozomal fonksiyonu etkileyerek HSP'ye neden olabilir. Endozom hareketliliğinde rol oynayan diğer HSP-bağlantılı proteinler arasında spastizin, spartin, maspardin, magnezyum taşıyıcısı NIPA1 ve reseptör ekspresyonunu artırıcı protein 1 bulunur. Bu HSP-bağlantılı proteinlerin hepsi endozomlu taşımalar ile ilgilidir, bu süreç üst motor nöron sağkalımı için çok önemlidir(Solowska ve ark., 2008). HSP de aksonal transport defektinin rolü ile ilgili olarak spastisite, kognitif bozukluk, alt motor nöron dejenerasyonları ve şiddetli nöropati ile ilişkili klinik olarak komplike bir HSP formu bulunmuştur. HSP'nin bu formu SPG11'deki mutasyonlar ve SPG11'e bağlı hastalığın pleomorfik membranöz materyalin bir birikimi olduğu ve uzun mesafeli nöronların hatalı aksonal transportuna yol açtığı gösterilmiştir(Reid ve ark., 2005). KIF5A'daki mutasyonlar, HSP'nin dominant formlarında karakterize olmuştur. Bunların çoğu, proteinin motor alanını etkileyen yanlış mutasyonlardır. KIF5A'nın mutant varyantları ya mikrotübül afinitesinde bir azalmaya sahiptir ya da nakil hızında bir azalma sergiler ve koşullu nakavt farelerinde Kif5a'nın postnatal bozulması, nörofilament aksonal transport, hayvan felci ve nörodejenerasyonda bir azalmaya yol açar(Stevanin, Azzedine, ve ark., 2008). KIF5A'daki bir mutasyon da Charcot Marie-Tooth

hastalığı tip 2 (CMT2) olan bir hastada bulunmuştur. HSP ve CMT2'nin KIF5A ile ilişkili formları, aynı gendeki mutasyonlardan kaynaklanan aşırı uzun fenotipler olabilir ve uzun aksonları olan nöronları etkileyen bu hastalıklar arasındaki bir çeşit süreklilik sınırlarını temsil eder. Üç HSP-bağlantılı gen - REEP1, HSP60 ve SPG7 - proteinleri mitokondriyal fonksiyonlarla kodlar(Hehr ve ark., 2007). SPG7 tarafından kodlanan paraplegin eksik fareler, nörofilamentler ve organelleri içeren aksonal sferoidler geliştirmeden önce distal aksonlarda hipertrofik mitokondri biriktirir ve bu hayvanların hem yavaş hem de hızlı anterograd aksonal transportun bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (Ebbing ve ark., 2008).

2.4. Amniyotik Lateral Skleroz

En yaygın erişkin başlangıçlı motor nöron hastalığı olan amiyotrofik lateral skleroz (ALS), kortikal, bulber ve spinal motor nöronların dejenerasyonu ile karakterizedir. Bu dejenerasyon, progresif kas zayıflığı, felç ve sonuçta solunum yetmezliğine yol açan spastisiteye neden olur. ALS'li hastalarda motor aksonların ilk segmentinde şişme meydana gelir ve bu şişlikler veziküller, lizozomlar, mitokondri ve ara filamentler içerir. Bu durumlar da aksonal transportta bozukluklara işaret etmektedir(Gros-Louis ve ark., 2004). Eksitotoksiste, aksonal transporta etki eden en önemli olgu olarak bilinmektedir. Glutamat, JNK, p38 (ayrıca adaptör molekül crk olarak da bilinir) ve CDK5-p25 kinazı aktive edebilir ve nörofilament yan kol alanlarının artmış fosforilasyonu yoluyla birincil nöronlarda floresan etiketli nörofilamentlerin aksonal taşınmasını yavaşlatabilir. Ayrıca, KHC'nin (JNK aktivasyonu ile) ve kinezin hafif zincirinin (p38 ile) fosforilasyonu, sırasıyla kinezinin mikrotübüllere ve kargolara bağlanmasını inhibe eder. Nörofilaman yan kol fosforilasyonu artmış nörofilaman duraklaması ile sonuçlanır. Nörofilament proteinlerin anormal fosforilasyonu, ALS için bir duyarlılık faktörü olabilir(Lariviere ve Julien, 2004).

Bazı sporadik ALS vakalarında NEFH'nin (NFH'yi kodlayan) fosforilasyon tekrarı alanındaki kodon delesyonları ve eklemeleri tanımlanmıştır. Nörofilament alt birimlerinin stokiyometrisindeki değişiklikler ve mikrotübül düzensizliği, hatalı aksonal transporta neden olur. Farelerde vahşi tip NFL, NFH, periferin veya mutant NFL'nin aşırı ekspresyonu, nöron filamentlerinin motor nöron disfonksiyonuna, aksonal atrofisine ve perikaryal birikimlerine neden olur(Stéphanie Millecamps ve ark., 2006). TAR DNA-bağlayıcı protein 43'ü (TDP43) kodlayan gende ALS'ye bağlı mutasyonları eksprese eden transgenik farelerin, bir NFL eksikliği ile birlikte periferin ekspresyonunun bir artan regülasyonu sergiledikleri bulunmuştur. Ara filament organizasyonundaki bu değişikliklerin daha önce mitokondri kesintisiz retrograd taşınmasına neden olmaktadır. TDP43, NEFL mRNA'nın 3' UTR bölgesine bağlanır, stres granülleri ve NEFL mRNA içeren işleme gövdeleri ile lokalize edilir ve periferinin ekleme varyant seviyelerini düzenler, orta filament proteinlerinin mRNA işleminde rol oynar. Süperoksit dismutaz 1'deki (SOD1) mutasyonlar, ailesel ve sporadik ALS'ye neden olabilir(Swarup ve ark., 2011). SOD1'in bir

mutant formunu (G93A, G37R veya G85R mutasyonu olan varyantları) aşırı ifade eden transgenik fareler, ALS benzeri bir hastalık geliştirir ve bu hayvanlarda klinik semptomların başlangıcından önce yavaş aksonal transportu bozduğu gösterilmiştir. Nörofilaman aksonal transportun yavaşlatılmasında rol oynayabilecek SOD1G37R ve SOD1G93A mutant farelerde çeşitli kinaz tipleri (p38 ve CDK5-p25 kinaz dahil olmak üzere) aktive edildiği gösterilmiştir. SOD1G93A farelerinin kültürlenmiş motor nöronları üzerinde zaman aralıklı mikroskopi, mitokondriyal transportun anterograd yönde azaldığını ancak retrograd yönde artış olur ve aksonlardaki mitokondri sayısında %50'lik bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur (Volkening ve ark., 2009).

Dinein-dinaktin kompleksinin bozulması, motor nöron fonksiyonunu etkiler. Fare motor nöronlarında DCTN2'nin postnatal transgenik aşırı ekspresyonu, retrograd transportun selektif bozukluğuna bağlı nörodejenerasyona neden olduğu ve DCTN1'deki mutasyonların vokal kord paralizisinin başlangıcında belirli bir kalıtsal, yavaş ilerleyen motor nöron hastalığı ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Devos ve ark., 2007).

2.5. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile karakterizedir, bu da rijidite, titreme ve rahatsızlıklara neden olur. Hastalığın tipik ayırt edici lezyonları hiperfosforile α -sinüklein'den oluşan Lewy vücut kapanımlarıdır. α -sinüklein (SNCA) kodlayan gendeki mutasyonlar, ailesel otozomal dominant Parkinson hastalığına neden olur ve α -sinüklein transportunun bozulması, bu proteinin hastalığın ailesel ve sporadik formlarında birikmesine katkıda bulunabilir (Zhu ve Sheng, 2011). Kültüre edilmiş nöronlarda aksonal transport analizi, bu proteinin aksonal hareketini yavaşlatarak α -sinükleinin kalıcı fosforilasyonunu taklit eden hastalık mutasyonları veya nokta mutasyonları ile ilişkili yanlış anlamalı mutasyonların ortaya çıktığını ortaya koymaktadır. Parkinson hastalığının ailesel formları ile ilişkili diğer üç gen, aksonal transport için enerji sağlayan mitokondri fonksiyonunun sürdürülmesine dahil olan proteinleri kodlar; PARF2, protein DJ-1'i kodlayan serin / treonin-protein kinaz PINK1 ve PARK7 kodlayan E3 ubiquitin-protein ligaz parkini, PINK1'i kodlayan PARK2 (Marinkovic ve ark., 2012). 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP), metaboliti 1 metil-4-fenilpiridinyum (MPP⁺) veya pestisit rotenon gibi nörotoksinlerin neden olduğu kompleksteki mitokondriyal bozukluk, Parkinsonizm'i indükleyebilir. MPP⁺, dinein aracılı retrogradı artırır ve kaspaz 3 ve PKC δ aktivasyonu yoluyla izole kalamar aksoplazmasında veziküllerin kinezine bağımlı anterograd taşınmasını azaltır. Bu ulaşım bozukluklarına presinaptik terminallerdeki sinaptik membranöz organellerin kaybı eşlik ettiği için, değiştirilmiş sinaptik işlevden ve Parkinson hastalığında ortaya çıkan geri tepme patolojisinin birincil nedenlerinden sorumlu oldukları ileri sürülmüştür (Kieran ve ark., 2005).

3. Sonuç

Birçok nörodejeneratif hastalık, yetişkin başlangıçlı, farklı nöronlarda spesifik proteinlerin ilerleyen birikimleri ile karakterizedir. Bu tür protein birikimlerinin aksonal taşıma kusurlarının sebebi veya sonucu olup olmadığı bir tartışma konusudur. Aksonal ulaşımındaki rahatsızlıklar nörodejenerasyona katkıda bulunan temel patolojik olaylardır. Ancak, aksonal taşıma bozuklukları ve dejenerasyon arasındaki nedensel ilişki belirsizliğini koruyor (Laird ve ark., 2008). Aksonal transporta dahil olduğu bilinen proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların tanımlanması, hatalı hücre içi transportun doğrudan nörodejenerasyonu tetikleyebileceği görüşünü kuvvetle desteklemektedir. Bazı kimyasallara kronik maruziyetin aksonal taşıma bozukluklarını ve sonraki nörodejenerasyonu teşvik edilebilir. Örneğin, çeşitli endüstriyel bileşikler nörofilaman proteinlerin aksonal taşınmasını nörofilamanlar ve protein çapraz bağlanması ile doğrudan etkileşime sokarak, bu proteinlerin yanlış fosforilasyonu veya nörofilaman kargolarının elektrik yükünü değiştirerek bozabilir (Chevalier-Larsen ve ark., 2008). $\beta\beta$ 'iminodipropionitril (IDPN) ve alüminyum tuzları, proksimal aksonal genişlemelere ve aksonal transportun gecikmesine neden olurken, 2,5-heksanedion ve karbon disülfür endüstriyel çözücüler gibi diğerleri, nörofilament proteinlerinin hızlandırılmış taşınmasıyla distal nörofilament birikimleri üretir. Organel transportunu bozan mekanizmalar, ALS fare modellerinde akson dejenerasyonunu başlatanlardan farklıdır ve bu nedenle organel transport defisitlerinin bu hastalıkta akson dejenerasyonuna neden olmaktan çok hızlandırır (Teuling ve ark., 2008). Aksonal transporttaki kusurlar, toplanmış proteinlerin birikmesinin bir sonucu olabilir ve / veya nörodejenerasyonda minimal bir role sahip olabilir. Bazı bozukluklar bir dizi aksonal taşıma bozukluğu ile ilişkilidir (Devon ve ark., 2006).

Bazı durumlarda, aynı gen içindeki farklı mutasyonlar (örneğin, DCTN1'dekiler) farklı nöronal türleri (yani, DCTN1 mutasyonları için motor nöronları veya dopaminerjik nöronları) etkileyebilir (Arnold ve ark., 2011). Aslında, DCTN1'in CAP-Gly bölgesinde farklı DCTN1 mutasyonları bulunmasına ve mikrotübül bağlanmasında benzer düşüşlere neden olmasına rağmen, klinik ve patolojik olarak farklı nörodejeneratif bozukluklara (düşük motor nöron hastalığı veya Perry sendromu) yol açarlar. Bu mutasyonların aksonal transport fonksiyonu üzerindeki ince farkları, bu farklı nörodejeneratif hastalıklarda farklı nöron popülasyonlarının selektif savunmasızlığının altında olabileceği için çözümünün önemli olduğu düşünülmektedir (Farrer ve ark., 2009).

Aksonal taşıma bozuklukları sinerjik olarak etki edebilecek çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Motor proteinlerindeki işlev kaybı mutasyonları, belirli nöronal popülasyonların dejenerasyonuna yol açabilir ve motor nöron hastalıklarına veya Perry sendromuna yol açabilir. Bununla birlikte, bu tür mutasyonlar nadirdir ve Alzheimer, Parkinson ve polyQ-genleşme hastalıkları gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarla bağlantılı değildir. Değiştirilmiş kinaz aktiviteleri ALS, Huntington, SBMA ve Alzheimer hastalığında aksonal taşınmayı tehlikeye atabilir

ve düzensizleştirebilir(Chu ve ark., 2012).

Mutant veya yanlış katlanmış proteinlerin aksonal taşıma mekanizmasının bileşenleri ile doğrudan etkileşimleri, motor-kargo bağlanmasını etkileyerek, bir nöropatiye yol açabilir. Vesiküllerin durmasına bağlı aksonda kümeler oluşumu, nöronal fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği gösterilmiştir (Peethumongsin ve ark., 2010). Toksik proteinlerin diğer hedefleri, hücresel enerjinin kaynağı olan mitokondrilerdir. Enerjik bozulmaya yol açan mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, diğer kargoların aksonal taşınmasını ciddi şekilde etkileyebilir (Lee ve ark., 2011). Bununla birlikte, mitokondriyal hasarı, ALS'de motor nöron kaybına neden olmaktadır. Hücresel bileşenlerin degradasyonu ve geri dönüşümünü içeren otofaji, aksonal transport eksikliğinde de rol oynayabilir. Lizozomal proteolizinin ya katepsin aktivitesinin inhibisyonu ya da lizozomal asidifikasyonun bastırılması yoluyla bozulması, distrofik nöritik şişliklerde biriken endozomların, lizozomların ve otolizozomların aksonal taşınmasını yavaşlatmaktadır. Bu nedenle, nöronal lizozomal proteolizin Alzheimer hastalığında aksonal transport defisitlerinin temelini oluşturduğu ve diğer nörodejeneratif hastalıklar için önemli olabileceği öne sürülmüştür(Swarup ve ark., 2011).

Aksonal transport ve RNA'nın metabolizması arasındaki etkileşim daha fazla dikkat çekmektedir. Bu süreçlerdeki işlev bozukluğu yakın zamanda ALS'nin altında yatan mekanizma için çekici bir hipotez haline gelmiştir. C9ORF72'nin kodlayıcı olmayan bölgesinde tekrarlanan genişleme, ALS'nin ve frontotemporal demansın majör genetik sebebidir. Ek olarak, TDP43 ve FUS RNA bağlayıcı proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar ALS vakalarının alt kümelerinden sorumludur(Vanderweyde ve ark., 2012). TARDBP genomik fragmentlerini aşırı eksprese eden transgenik fareler, NFL seviyesinde ve ALS benzeri periferin birikimlerinde yaşla ilişkili bir azalma sergilemişlerdir ve her ikisi de nükleer faktör κ B (NF κ B) aktivasyonunun inhibisyonu ile hafifletilebilmiştir. TDP43 ve FUS, RNA translasyonunu modüle etmek için stres granülleri altında oluşturulan bir tür RNA granülü olan stres granülleri ile toplanır ve birleşir (Savas ve ark., 2010). Tau doğrudan RNA ile etkileşime girebilir ve HTT'nin RNA granül taşınmasında rol oynar. CMT gibi aksonal transport eksikliğine bağlı hastalıklarda, HDAC6 inhibitörleri ile tubulin asetilasyonunu arttırmaya yönelik farmakolojik yaklaşımlar bulunmaktadır Protein kinazların aktivitelerini hedef alan ilaçlar gibi diğer farmakolojik yaklaşımlar, aksonal taşıma kusurlarının düzeltilmesi ve zayıflatıcı nörodejenerasyon uygulamalarına sahip olabilirler. Tau gibi proteinlerin gen ekspresyonunun ve aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynayan mekanizmaları hedef alan yeni ilaç moleküllerin keşfedilmesi, nörodejeneratif hastalıkların erken sürecinde önemli rol oynayan aksonal transport bozukluklarının tedavisinde umut ışığı olacak potansiyele sahiptir.

Kaynakça

Ackerley, S., Thornhill, P., Grierson, A. J., Brownlee, J., Anderton, B. H., Leigh, P. N., ... Miller, C. C. J. (2003). Neurofilament heavy chain side arm

phosphorylation regulates axonal transport of neurofilaments. *Journal of Cell Biology*, 161(3), 489–495.

Ali, M. Y., Kremntsova, E. B., Kennedy, G. G., Mahaffy, R., Pollard, T. D., Trybus, K. M., & Warshaw, D. M. (2007). Myosin Va maneuvers through actin intersections and diffuses along microtubules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(11), 4332–4336.

Arnold, B., Cassady, S. J., VanLaar, V. S., & Berman, S. B. (2011). Integrating multiple aspects of mitochondrial dynamics in neurons: Age-related differences and dynamic changes in a chronic rotenone model. *Neurobiology of Disease*, 41(1), 189–200.

Beetz, C., Nygren, A. O. H., Schickel, J., Auer-Grumbach, M., Bürk, K., Heide, G., ... Deufel, T. (2006). High frequency of partial SPAST deletions in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neurology*, 67(11), 1926–1930.

Bobrowska, A., Paganetti, P., Matthias, P., & Bates, G. P. (2011). Hdac6 knock-out increases tubulin acetylation but does not modify disease progression in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *PLoS ONE*, 6(6).

Cao, T. T. (2003). Myosin-Va Binds to and Mechanochemically Couples Microtubules to Actin Filaments. *Molecular Biology of the Cell*, 15(1), 151–161.

Caviston, J. P., Zajac, A. L., Tokito, M., & Holzbaur, E. L. F. (2011). Huntingtin coordinates the dynein-mediated dynamic positioning of endosomes and lysosomes. *Molecular Biology of the Cell*, 22(4), 478–492.

Chevalier-Larsen, E. S., Wallace, K. E., Pennise, C. R., & Holzbaur, E. L. F. (2008). Lysosomal proliferation and distal degeneration in motor neurons expressing the G59S mutation in the p150Glued subunit of dynactin. *Human Molecular Genetics*, 17(13), 1946–1955.

Choudhary, C., Kumar, C., Gnad, F., Nielsen, M. L., Rehman, M., Walther, T. C., ... Mann, M. (2009). Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science*, 325(5942), 834–840.

Chu, Y., Morfini, G. A., Langhamer, L. B., He, Y., Brady, S. T., & Kordower, J. H. (2012). Alterations in axonal transport motor proteins in sporadic and experimental Parkinson's disease. *Brain*, 135(7), 2058–2073.

Colin, E., Zala, D., Liot, G., Rangone, H., Borrell-Pagès, M., Li, X. J., ... Humbert, S. (2008). Huntingtin phosphorylation acts as a molecular switch for anterograde/retrograde transport in neurons. *EMBO Journal*, 27(15), 2124–2134.

De vos, K. J., Chapman, A. L., Tennant, M. E., Manser, C., Tudor, E. L., Lau, K. F., ... Grierson, A. J. (2007). Familial amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants perturb fast axonal transport to reduce axonal mitochondria content. *Human Molecular Genetics*, 16(22), 2720–2728.

Decker, H., Lo, K. Y., Unger, S. M., Ferreira, S. T., & Silverman, M. A. (2010). Amyloid-beta peptide oligomers disrupt axonal transport through an NMDA receptor-dependent mechanism that is mediated by glycogen synthase kinase 3 β in primary cultured hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience*, 30(27), 9166–9171.

Devon, R. S., Orban, P. C., Gerrow, K., Barbieri, M. A., Schwab, C., Cao, L. P., ... Hayden, M. R. (2006). Als2-deficient mice exhibit disturbances in endosome trafficking associated with motor behavioral abnormalities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(25), 9595–9600.

Dion, P. A., Daoud, H., & Rouleau, G. A. (2009). Genetics of motor neuron disorders: New insights into pathogenic mechanisms. *Nature Reviews Genetics*.

Dompiere, J. P., Godin, J. D., Charrin, B. C., Cordelieres, F. P., King, S. J., Humbert, S., & Saudou, F. (2007). Histone Deacetylase 6 Inhibition Compensates for the Transport Deficit in Huntington's Disease by Increasing Tubulin Acetylation. *Journal of Neuroscience*, 27(13), 3571–3583.

Ebbing, B., Mann, K., Starosta, A., Jaud, J., Schöls, L., Schüle, R., & Woehlke, G. (2008). Effect of spastic paraplegia mutations in KIF5A kinesin on transport activity. *Human Molecular Genetics*, 17(9), 1245–1252.

Eschbach, J., & Dupuis, L. (2011). Cytoplasmic dynein in neurodegeneration. *Pharmacology and Therapeutics*, 130(3), 348–363.

Farrer, M. J., Hulihan, M. M., Kachergus, J. M., Dächsel, J. C., Stoessl, A. J., Grantier, L. L., ... Wszolek, Z. K. (2009). DCTN1 mutations in Perry syndrome. *Nature Genetics*, 41(2), 163–165.

Gros-Louis, F., Kriz, J., Kabashi, E., McDearmid, J., Millicamps, S., Urushitani, M., ... Rouleau, G. A. (2008). Als2 mRNA splicing variants detected in KO mice rescue severe motor dysfunction phenotype in Als2 knock-down zebrafish. *Human Molecular Genetics*, 17(17), 2691–2702.

Gros-Louis, F., Larivière, R., Gowing, G., Laurent, S., Camu, W., Bouchard, J. P., ... Julien, J. P. (2004). A frameshift deletion in peripherin gene associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Biological Chemistry*, 279(44), 45951–45956.

Hammer, J. A., & Sellers, J. R. (2012). Walking to work: Roles for class

v myosins as cargo transporters. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.

Hardy, J. (2006). A Hundred Years of Alzheimer's Disease Research. *Neuron*.

Hehr, U., Bauer, P., Winner, B., Schule, R., Olmez, A., Koehler, W., ... Winkler, J. (2007). Long-term course and mutational spectrum of spatacsin-linked spastic paraplegia. *Annals of Neurology*, 62(6), 656–665.

Hirokawa, N., Niwa, S., & Tanaka, Y. (2010). Molecular motors in neurons: Transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease. *Neuron*.

Hirokawa, N., & Noda, Y. (2008). Intracellular Transport and Kinesin Superfamily Proteins, KIFs: Structure, Function, and Dynamics. *Physiological Reviews*, 88(3), 1089–1118.

Ivaska, J., Nissinen, L., Immonen, N., Eriksson, J. E., Kähäri, V.-M., & Heino, J. (2002). Integrin $\alpha 2 \beta 1$ Promotes Activation of Protein Phosphatase 2A and Dephosphorylation of Akt and Glycogen Synthase Kinase $\beta 3$. *Molecular and Cellular Biology*, 22(5), 1352–1359.

Iwata, A., Riley, B. E., Johnston, J. A., & Kopito, R. R. (2005). HDAC6 and microtubules are required for autophagic degradation of aggregated Huntingtin. *Journal of Biological Chemistry*, 280(48), 40282–40292.

Kanaan, N. M., Morfini, G. A., LaPointe, N. E., Pigino, G. F., Patterson, K. R., Song, Y., ... Binder, L. I. (2011). Pathogenic Forms of Tau Inhibit Kinesin-Dependent Axonal Transport through a Mechanism Involving Activation of Axonal Phosphotransferases. *Journal of Neuroscience*, 31(27), 9858–9868.

Kieran, D., Hafezparast, M., Bohnert, S., Dick, J. R. T., Martin, J., Schiavo, G., ... Greensmith, L. (2005). A mutation in dynein rescues axonal transport defects and extends the life span of ALS mice. *Journal of Cell Biology*, 169(4), 561–567.

Laird, F. M., Farah, M. H., Ackerley, S., Hoke, A., Maragakis, N., Rothstein, J. D., ... Wong, P. C. (2008). Motor Neuron Disease Occurring in a Mutant Dynactin Mouse Model Is Characterized by Defects in Vesicular Trafficking. *Journal of Neuroscience*, 28(9), 1997–2005.

Lalli, G., Gschmeissner, S., & Schiavo, G. (2003). Myosin Va and microtubule-based motors are required for fast axonal retrograde transport of tetanus toxin in motor neurons. *J Cell Sci*, 116(Pt 22), 4639–4650.

LaPointe, N. E., Morfini, G., Pigino, G., Gaisina, I. N., Kozikowski, A. P., Binder, L. I., & Brady, S. T. (2009). The amino terminus of tau inhibits kinesin-dependent axonal transport: Implications for filament toxicity. *Journal of Neuroscience Research*, 87(2), 440–451.

Lariviere, R. C., & Julien, J.-P. (2004). Functions of intermediate filaments in neuronal development and disease. *Journal of Neurobiology*, 58(1), 131–148.

Lazarov, O. (2005). Axonal Transport, Amyloid Precursor Protein, Kinesin-1, and the Processing Apparatus: Revisited. *Journal of Neuroscience*, 25(9), 2386–2395.

Lazarov, O., Morfini, G. A., Pigino, G., Gadadhar, A., Chen, X., Robinson, J., ... Sisodia, S. S. (2007). Impairments in Fast Axonal Transport and Motor Neuron Deficits in Transgenic Mice Expressing Familial Alzheimer's Disease-Linked Mutant Presenilin 1. *Journal of Neuroscience*, 27(26), 7011–7020.

Lee, S., Sato, Y., & Nixon, R. A. (2011). Lysosomal Proteolysis Inhibition Selectively Disrupts Axonal Transport of Degradative Organelles and Causes an Alzheimer's-Like Axonal Dystrophy. *Journal of Neuroscience*, 31(21), 7817–7830.

Maday, S., Wallace, K. E., & Holzbaur, E. L. F. (2012). Autophagosomes initiate distally and mature during transport toward the cell soma in primary neurons. *Journal of Cell Biology*, 196(4), 407–417.

Marinkovic, P., Reuter, M. S., Brill, M. S., Godinho, L., Kerschensteiner, M., & Misgeld, T. (2012). Axonal transport deficits and degeneration can evolve independently in mouse models of amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(11), 4296–4301.

Millecamps, S., Gowing, G., Corti, O., Mallet, J., & Julien, J.-P. (2007). Conditional NF-L Transgene Expression in Mice for In Vivo Analysis of Turnover and Transport Rate of Neurofilaments. *Journal of Neuroscience*, 27(18), 4947–4956.

Millecamps, S., Robertson, J., Lariviere, R., Mallet, J., & Julien, J. P. (2006). Defective axonal transport of neurofilament proteins in neurons overexpressing peripheral. *Journal of Neurochemistry*, 98(3), 926–938.

Morfini, G. (2002). Glycogen synthase kinase 3 phosphorylates kinesin light chains and negatively regulates kinesin-based motility. *EMBO Journal*, 21(3), 281–293.

Morfini, G. A., You, Y. M., Pollema, S. L., Kaminska, A., Liu, K., Yoshioka, K., ... Brady, S. T. (2009). Pathogenic huntingtin inhibits fast axonal transport by activating JNK3 and phosphorylating kinesin. *Nature Neuroscience*, 12(7), 864–871.

Morfini, G., Pigino, G., Mizuno, N., Kikkawa, M., & Brady, S. T. (2007). Tau binding to microtubules does not directly affect microtubule-based vesicle

motility. In *Journal of Neuroscience Research* (Vol. 85, pp. 2620–2630).

Morfini, G., Pigino, G., Szebenyi, G., You, Y., Pollema, S., & Brady, S. T. (2006). JNK mediates pathogenic effects of polyglutamine-expanded androgen receptor on fast axonal transport. *Nature Neuroscience*, 9(7), 907–916.

Morfini, G., Szebenyi, G., Brown, H., Pant, H. C., Pigino, G., DeBoer, S., ... Brady, S. T. (2004). A novel CDK5-dependent pathway for regulating GSK3 activity and kinesin-driven motility in neurons. *EMBO Journal*, 23(11), 2235–2245.

Peethumnongsin, E., Yang, L., Kallhoff-Muñoz, V., Hu, L., Takashima, A., Pautler, R. G., & Zheng, H. (2010). Convergence of Presenilin- and Tau-Mediated Pathways on Axonal Trafficking and Neuronal Function. *The Journal of Neuroscience*, 30(40), 13409–13418.

Perlson, E., Maday, S., Fu, M. meng, Moughamian, A. J., & Holzbaur, E. L. F. (2010). Retrograde axonal transport: Pathways to cell death? *Trends in Neurosciences*.

Perrot, R., & Julien, J.-P. (2009). Real-time imaging reveals defects of fast axonal transport induced by disorganization of intermediate filaments. *The FASEB Journal*, 23(9), 3213–3225.

Rao, M. V., Engle, L. J., Mohan, P. S., Yuan, A., Qiu, D., Cataldo, A., ... Nixon, R. A. (2002). Myosin Va binding to neurofilaments is essential for correct myosin Va distribution and transport and neurofilament density. *Journal of Cell Biology*, 159(2), 279–289.

Rao, M. V., Mohan, P. S., Kumar, A., Yuan, A., Montagna, L., Campbell, J., ... Nixon, R. A. (2011). The myosin Va head domain binds to the neurofilament-L rod and modulates endoplasmic reticulum (ER) content and distribution within axons. *PLoS ONE*, 6(2).

Reed, N. A., Cai, D., Blasius, T. L., Jih, G. T., Meyhofer, E., Gaertig, J., & Verhey, K. J. (2006). Microtubule Acetylation Promotes Kinesin-1 Binding and Transport. *Current Biology*, 16(21), 2166–2172.

Reid, E., Connell, J., Edwards, T. L., Duley, S., Brown, S. E., & Sanderson, C. M. (2005). The hereditary spastic paraplegia protein spastin interacts with the ESCRT-III complex-associated endosomal protein CHMP-1B. *Human Molecular Genetics*, 14(1), 19–38.

Roll-Mecak, A., & Vale, R. D. (2008). Structural basis of microtubule severing by the hereditary spastic paraplegia protein spastin. *Nature*, 451(7176), 363–367.

Roy, S., Coffee, P., Smith, G., Liem, R. K. H., Brady, S. T., & Black, M. M. (2000). Neurofilaments are transported rapidly but intermittently in axons: implications for slow axonal transport. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(18), 6849–6861.

Rui, Y., Tiwari, P., Xie, Z., & Zheng, J. Q. (2006). Acute Impairment of Mitochondrial Trafficking by beta-Amyloid Peptides in Hippocampal Neurons. *Journal of Neuroscience*, 26(41), 10480–10487.

Salehi, A., Delcroix, J. D., Belichenko, P. V., Zhan, K., Wu, C., Valletta, J. S., ... Mobley, W. C. (2006). Increased App Expression in a Mouse Model of Down's Syndrome Disrupts NGF Transport and Causes Cholinergic Neuron Degeneration. *Neuron*, 51(1), 29–42.

Salinas, S., Carazo-Salas, R. E., Proukakis, C., Cooper, J. M., Weston, A. E., Schiavo, G., & Warner, T. T. (2005). Human spastin has multiple microtubule-related functions. *Journal of Neurochemistry*, 95(5), 1411–1420.

Savas, J. N., Ma, B., Deinhardt, K., Culver, B. P., Restituito, S., Wu, L., ... Tanese, N. (2010). A role for Huntingtin disease protein in dendritic RNA granules. *Journal of Biological Chemistry*, 285(17), 13142–13153.

Schroer, T. A. (2004). DYNACTIN. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 20(1), 759–779.

Setou, M., Seog, D. H., Tanaka, Y., Kanai, Y., Takei, Y., Kawagishi, M., & Hirokawa, N. (2002). Glutamate-receptor-interacting protein GRIP1 directly steers kinesin to dendrites. *Nature*, 417(6884), 83–87.

Shea, T. B. (2004). Cdk5 regulates axonal transport and phosphorylation of neurofilaments in cultured neurons. *Journal of Cell Science*, 117(6), 933–941.

Solowska, J. M., Morfini, G., Fahnkar, A., Himes, B. T., Brady, S. T., Huang, D., & Baas, P. W. (2008). Quantitative and Functional Analyses of Spastin in the Nervous System: Implications for Hereditary Spastic Paraplegia. *Journal of Neuroscience*, 28(9), 2147–2157.

Stamer, K., Vogel, R., Thies, E., Mandelkow, E., & Mandelkow, E. M. (2002). Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress. *Journal of Cell Biology*, 156(6), 1051–1063.

Stevanin, G., Azzedine, H., Denora, P., Boukhris, A., Tazir, M., Lossos, A., ... Durr, A. (2008). Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain*, 131(3), 772–784.

Stevanin, G., Ruberg, M., & Brice, A. (2008). Recent advances in the genetics of spastic paraplegias. *Current Neurology and Neuroscience Reports*.

Stokin, G. B., Lillo, C., Falzone, T. L., Brusch, R. G., Rockenstein, E., Mount, S. L., ... Goldstein, L. S. B. (2005). Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's diseases. *Science*, 307(5713), 1282–1288.

Swarup, V., Phaneuf, D., Bareil, C., Robertson, J., Rouleau, G. A., Kriz, J., & Julien, J. P. (2011). Pathological hallmarks of amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal lobar degeneration in transgenic mice produced with TDP-43 genomic fragments. *Brain*, 134(9), 2610–2626.

Swarup, V., Phaneuf, D., Dupré, N., Petri, S., Strong, M., Kriz, J., & Julien, J.-P. (2011). Deregulation of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis triggers nuclear factor κ B-mediated pathogenic pathways. *The Journal of Experimental Medicine*, 208(12), 2429–2447.

Tarrade, A., Fassier, C., Courageot, S., Charvin, D., Vitte, J., Peris, L., ... Melki, J. (2006). A mutation of spastin is responsible for swellings and impairment of transport in a region of axon characterized by changes in microtubule composition. *Human Molecular Genetics*, 15(24), 3544–3558.

Teuling, E., van Dis, V., Wulf, P. S., Haasdijk, E. D., Akhmanova, A., Hoogenraad, C. C., & Jaarsma, D. (2008). A novel mouse model with impaired dynein/dynactin function develops amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-like features in motor neurons and improves lifespan in SOD1-ALS mice. *Human Molecular Genetics*, 17(18), 2849–2862.

Twelvetrees, A. E., Yuen, E. Y., Arancibia-Carcamo, I. L., MacAskill, A. F., Rostaing, P., Lumb, M. J., ... Kittler, J. T. (2010). Delivery of GABAARs to Synapses Is Mediated by HAP1-KIF5 and Disrupted by Mutant Huntingtin. *Neuron*, 65(1), 53–65.

Uchida, A., Alami, N. H., & Brown, A. (2009). Tight Functional Coupling of Kinesin-1A and Dynein Motors in the Bidirectional Transport of Neurofilaments. *Molecular Biology of the Cell*, 20(23), 4997–5006.

Vanderweyde, T., Yu, H., Varnum, M., Liu-Yesucevitz, L., Citro, A., Ikezu, T., ... Wolozin, B. (2012). Contrasting Pathology of the Stress Granule Proteins TIA-1 and G3BP in Tauopathies. *Journal of Neuroscience*, 32(24), 8270–8283.

Verhey, K. J., Meyer, D., Deehan, R., Blenis, J., Schnapp, B. J., Rapoport, T. A., & Margolis, B. (2001). Cargo of kinesin identified as JIP scaffolding proteins and associated signaling molecules. *Journal of Cell Biology*, 152(5), 959–970.

Volkening, K., Leystra-Lantz, C., Yang, W., Jaffee, H., & Strong, M. J. (2009). Tar DNA binding protein of 43 kDa (TDP-43), 14-3-3 proteins and copper/zinc superoxide dismutase (SOD1) interact to modulate NFL mRNA stability. Implications for altered RNA processing in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Brain Research*, 1305, 168–182.

Wang, L., Ho, C. L., Sun, D., Liem, R. K. H., & Brown, A. (2000). Rapid movement of axonal neurofilaments interrupted by prolonged pauses. *Nature Cell Biology*, 2(3), 137–141.

Xia, C. H., Roberts, E. A., Her, L. S., Liu, X., Williams, D. S., Cleveland, D. W., & Goldstein, L. S. B. (2003). Abnormal neurofilament transport caused by targeted disruption of neuronal kinesin heavy chain KIF5A. *Journal of Cell Biology*, 161(1), 55–66.

Zhu, Y. B., & Sheng, Z. H. (2011). Increased axonal mitochondrial mobility does not slow amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-like disease in mutant SOD1 mice. *Journal of Biological Chemistry*, 286(26), 23432–23440.

Year (Yıl) : 2018
Volume (Cilt) : 5
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.5455/JNBS.1523202016

Received/Geliş 08.04.2018
Accepted/Kabul 14.05.2018
JNBS, 2018, 5(2):124-126

SUCCESSFUL ADMINISTRATION OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN A WOMAN WITH BULIMIA NERVOSA COMORBID WITH DEPRESSIVE DISORDER DEPRESİF BOZUKLUK VE KOMORBİD BULİMİA NERVOZA TANILARI OLAN BİR KADIN HASTADA TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIM TEDAVİSİNİN BAŞARILI KULLANIMI

Gökben Hızlı Sayar^{1*}, Hüseyin Ünübol¹, Oğuz Omay¹, Nevzat Tarhan¹

Abstract

Repetitive transcranial magnetic stimulation is an effective treatment option for treatment resistant depressive disorder. The presented case suggests that repetitive transcranial magnetic stimulation might be effective in inhibition of binge eating and purging behaviors. This case suggests that left dorsolateral prefrontal stimulation with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation could be a potential treatment option for bulimia nervosa comorbid with depressive disorder.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, eating disorder, bulimia nervosa

Özet

Transkranyal manyetik uyarım tedavisi, tedaviye dirençli depresif bozuklukta etkili bir tedavi seçeneğidir. Burada sunulan olgu transkranyal manyetik uyarım tedavisinin tıknırcasına yeme ve kusma nöbetlerinin önlenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu olgu depresif bozukluk ile komorbid izlenen bulimia nervosa olgularında sol dorsolateral prefrontal kortekse uygulanan yüksek frekanslı transkranyal manyetik uyarım tedavisinin potansiyel etkisine dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: transkranyal manyetik uyarım tedavisi, yeme bozukluğu, bulimia nervosa

¹İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

*Corresponding Author: Altunizade Mahallesi, Haluk Türksoy Sk. No:14 Üsküdar/İstanbul E-mail: gokben.hizlisayar@uskudar.edu.tr Mobile Phone: 530 2441316

1. Introduction

Eating disorders are severe mental disorders associated with multiple comorbidities and complications, with a lifetime prevalence of 5% in women (Hudson et al., 2007). Eating disorders are found to be commonly associated with depressive disorder (Araujo et al., 2010). Treatment options for these disorders are limited and treatment response is often inadequate.

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is an evolving technique that depends on modulation of cortical excitability. Although rTMS administered on dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is reported to be effective in treatment of depressive disorder, the number of studies investigating the efficacy of rTMS in eating disorders are limited (Van den Eynde et al., 2013).

This report presents a case of a bulimia nervosa comorbid with depressive disorder, whose symptoms improved abruptly after administration of rTMS to the left DLPFC.

2. Case

A 27-year-old woman, with a longstanding history of severe and refractory bulimia nervosa was seen at psychiatric outpatient clinic. She had first been diagnosed at 18 years of age with bulimia nervosa and has had binge eating episodes 5-7 times a week followed by self-induced vomiting after every episode for the last nine years. She also received a diagnosis of persistent depressive episode beginning two years ago. She had a history of untreated and self-resolved depression without psychotic features, five years ago. There was an increase in bulimia nervosa severity during the past and current depressive episodes. She stated that depressive symptoms decreased partially while she was on fluoxetine 40 mg/day, but after two months of treatment they recurred. She did not report any decrease in binge eating or self-induced vomiting during treatment with fluoxetine.

She did not have any other major psychiatric disorder or substance abuse. On her physical evaluation, poor dental hygiene associated with purging was observed. There were neither eating disorders, nor any other mental disorders in her family.

Severity and frequency of her binge eating and purging episodes had increased over the last 2 years, with the emergence of depressive symptoms. She had unsuccessful trials of fluoxetine, escitalopram, mianserine and sulpiride. Although she received cognitive behavioral therapy for 12 sessions a year ago, the severity of eating disorder had remained the same.

rTMS administration was planned to address her refractory depressive disorder. She scored 29 on the Hamilton Depression Rating Scale, 17 item version (HAMD-17) at the baseline measurement. Her weight was 75kg and body-mass index was 27.2. rTMS was delivered with a Magstim Super-Rapid Stimulator with the figure-of-eight-shaped coil to the left DLPFC as 25 Hz with an intensity of %110 motor threshold. The treatment schedule was five days a week, from Monday to Friday, for four weeks. The 25-Hz stimulation was administered as 2 seconds trains with 25-second intertrain intervals. A

session comprised of 1000 pulses; a total of 20 sessions were administered. Her antidepressant medication did not change as she was on fluoxetine 40 mg/day for the last 3 months. The patient tolerated the stimulation well and the only adverse effect was localized minor pain at the administration site on the first two sessions. Her HAMD-17 score decreased from 29 at baseline to 21 after 5 sessions, to 16 after 10 sessions, to 11 after 15 sessions and to 6 at the end of 20 sessions.

Surprisingly, after the first week of the rTMS treatment, the binge eating and purging behaviors decreased along with the depressive symptoms. She reported 4-5 binge eating and two purging episodes on the first week, two binge eating and one purging episode on the second week. She did not have any binge eating or purging episodes after that. By the third week of rTMS, a full remission of binge eating and purging episodes was observed. The treatment response was persistent at 12 weeks after the completion of treatment. Her depressive symptomatology also remained remitted during the 12 weeks follow-up period; her HAMD-17 score was 8 on the 12th week. Even though she reported a significant psychosocial stressor on the 6th week of the post-treatment period, she did not have any relapse of depression or eating disorder.

3. Discussion

The comorbid presence of depressive disorder and eating disorders are common. In this case, the patient was administered high-frequency rTMS for the treatment of treatment-resistant depression. We incidentally observed rapid remission of binge eating and purging episodes. This case suggests that DLPFC stimulation by rTMS could be a potential treatment option. Previous literature has denoted the beneficial treatment effects of rTMS on eating disorder symptoms, food craving, and body weight (Val-Laillet et al., 2015).

The exact mechanism of DLPFC stimulation in this instance of refractory bulimia nervosa is not known. However, prefrontal cortex has been shown to be involved in impulse control and self-control of behaviors. Prefrontal cortex was also reported as being activated during self-inhibition during food cravings (Kober et al., 2010). Prefrontal cortex may also be critical for the control of impulses associated with binge eating and purging. rTMS stimulation of prefrontal cortical area may be linked to the remission of eating disorder symptoms. Accordingly, recent studies noted decrease of nicotine and heroin cravings, following high-frequency rTMS of the left DLPFC (Pripfl et al., 2014).

Most studies using rTMS in eating disorders have TMS protocols administered on DLPFC (Van den Eynde et al., 2013; Hausmann et al., 2004). However, neuroimaging studies of various eating disorders also underline structural and functional abnormalities of anterior cingulate cortex and the dorsomedial prefrontal cortex (Fuglset et al., 2016). Dorsomedial prefrontal dysfunction may have a fundamental role in bulimia nervosa as it is a brain region associated with impulse control. Medial orbitofrontal pathology has also been found to be related to difficulties in food reward processing and self-regulation (Schafer et

al., 2010). All these results suggest that brain sites other than DLPFC might be efficient rTMS targets in case of eating disorders.

4. Conclusion

In conclusion, rTMS could offer a potential treatment option for eating disorders comorbid with depression. The presented case suggests that rTMS might be effective in inhibition of binge eating and purging behaviors. Randomized, sham-controlled trials would be helpful in establishing the optimum administration site and parameters in severe and treatment-resistant eating disorders.

Acknowledgments

We would like to thank the TMS technicians at the Üsküdar University NP Brain Hospital.

References

- Araujo D.M., Santos G.F., Nardi A.E. (2010) Binge eating disorder and depression: a systematic review. *World J Biol Psychiatry*, 11:199-207.
- Fuglset, T. S., Landrø, N. I., Reas, D. L., & Ro, O. (2016). Functional brain alterations in anorexia nervosa: a scoping review. *Journal of eating disorders*, 4(1), 32.
- Hausmann, A., Mangweth, B., Walpoth, M., Hoernagel, C., Kramer-Reinstadler, K., Rupp, C. I., & Hinterhuber, H. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the double-blind treatment of a depressed patient suffering from bulimia nervosa: a case report. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(3), 371-373.
- Hudson, J. I., Hiripi, E., Pope Jr, H. G., & Kessler, R. C. (2007). The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biological psychiatry*, 61(3), 348-358.
- Kober, H., Mende-Siedlecki, P., Kross, E. F., Weber, J., Mischel, W., Hart, C. L., & Ochsner, K. N. (2010). Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201007779.
- Pripfl, J., Tomova, L., Rieckens, I., & Lamm, C. (2014). Transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex decreases cue-induced nicotine craving and EEG delta power. *Brain stimulation*, 7(2), 226-233.
- Schäfer, A., Vaitl, D., & Schienle, A. (2010). Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Neuroimage*, 50(2), 639-643.
- Val-Laillet, D., Aarts, E., Weber, B., Ferrari, M., Quaresima, V., Stoeckel, L. E., ... & Stice, E. (2015). Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *NeuroImage: Clinical*, 8, 1-31.
- Van den Eynde F., Guillaume S., Broadbent H., Campbell I.C., Schmidt U. (2013) Repetitive transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa: a pilot study. *Eur Psychiatry*, 28:98-101. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.06.002

Year (Yıl) : 2018
 Volume (Cilt) : 5
 Issue Number (Sayı) : 2
 Doi : 10.5455/JNBS.1527282016

Received/Geliş 25.05.2018
 Accepted/Kabul 25.06.2018
 JNBS, 2018, 5(2):127-130

PSYCHOSIS AND MIDDLE CRANIAL FOSSA ARACHNOID CYST; CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

PSİKOZ VE ORTA KRANYAL FOSSA ARAKNOİD KİSTİ; DURUM RAPORU VE LİTERATÜR İNCELEMESİ

Sharafaldeen Bin Nafisah^{1*}

Abstract

Controversies emerged in linking middle cranial fossa-arachnoid cyst to psychosis. Despite the anatomical association between such cyst and psychosocial behaviour, still several features of the cyst itself hamper causation. Here, I report a case of a young female labeled refractory schizophrenia who presented with antipsychotic toxicity overlooking an arachnoid cyst in the middle cranial fossa. Due to the paucity of information in the literature on such association here I discuss further implications from a first medical encounter, from a patient's perspective and from a disposition perspective as well.

Keywords: psychosis, middle cranial fossa, arachnoid cyst

Özet

Orta kranial fossa-araknoid kistin psikozla ilişkisinde bazı uyumsuzluklar bulunmaktadır. Kist ve psikososyal davranışlar arasındaki anatomik ilişkiye rağmen, kistin bazı özellikleri hala nedensizliği engeller. Mevcut raporda, orta kranial fossada bir araknoid kisti olan antipsikotik toksisite ile başvuran genç bir kadının refrakter şizofreni olgusunu sunuyorum. Literatürdeki bu tür bağlantılar hakkındaki bilginin yetersizliği nedeniyle, ilk tıbbi müdahaleden başlayarak hastanın bakış açısından ve eğiliminden bu tartışmayı derinleştirmek istiyorum.

Anahtar Kelimeler: psikoz, orta kranial fossa, araknoid kisti

¹King Fahd Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

*Corresponding Author: King Fahd Medical City, Riyadh, 11375 Riyadh Saudi Arabia 395529 E-mail: dr.sharafaldeen@yahoo.com Phone: +966544443187

1. Introduction

Arachnoid cyst is a congenital abnormality that may or may not produce symptoms. As such, it is commonly diagnosed as an incidental middle cranial fossa finding in imaging. Yet, when they produce symptoms, it is usually in early childhood. The patient may present with headache or seizure or focal neurological deficit among other signs and symptoms of an increase in intracranial pressure (ICP) that result from mass effect, hemorrhage or cyst rupture (Greenbreg, 2010). Generally speaking, lesions effecting middle cranial fossa and in particular temporal lobe produces changes in auditory, visual and or perception in addition to distort feelings and emotions. Besides, in its extreme it can lead to a syndrome of Kluver and Bucy (Kiernan, 2012; Hoesen, 1995). Hence the anatomical association between psychosis and middle cranial fossa lesions, especially arachnoid cyst, is established, but its causation needs to be elucidated (Blackshaw & Bowen 1987; da Silva et al., 2007; Mironov et al., 2014; Bahk et al., 2002; Das et al., 2017; Vakis et al., 2006; Maner et al., 2014).

Psychosis in relation to middle cranial fossa arachnoid cyst resembles schizophrenia (Cargaleiro et al., 2013). It was also ascribed as obsessive compulsive behaviour, in addition the manifestation of delusions and hallucinations (Biswas et al., 2012). Such behavioural changes were not related to increase ICP. In an elaboration for the cause and effect of the cyst; it was noted that even if the middle cranial fossa-arachnoid cyst produced an increase in the ICP, antipsychotic drugs are also required, despite ICP reduction (Das et al., 2017; Vakis et al., 2006). Hence, the cyst-psychosis association should not be attributed to increased ICP. Moreover, psychosis disappeared once the cyst was removed in one patient (Baquero et al., 2014). This aligns with cases that were labelled as refractory psychosis without cyst removal (da Silva et al., 2007; Cargaleiro et al., 2013). On the contrary, those who started on antipsychotic drugs showed controlled symptoms and no resolution (Bahk et al., 2002). It is worth noted that psychosis has not been universally cited as one of the cyst's presentations and hence psychosis as a sole presentation is not an indication for surgical intervention highlighting the gap between the established anatomical association and causation.

Here, I report a case of a young female who presented with lithium toxicity after being diagnosed with refractory schizophrenia, despite overlooking an arachnoid cyst in the middle cranial fossa. Due to the paucity of information in the literature on such association here, I discuss the implications from a first medical encounter, from a patient's perspective and from a disposition perspective as well.

2. Case Report

2.1. Patient information

A 27-year-old female diagnosed with refractory schizophrenia was found unconscious at home; she then developed a tonic clonic seizure that lasted for less than

2 minutes in the ambulance. She arrived at the emergency department in the post-ictal state.

One year prior to presentation, her first medical encounter was a suicidal attempt by a corrosive material preceded by agitation and delusion. During her admission for an oropharyngeal and ocular burn, she was diagnosed with schizophrenia based on her delusions, paranoid ideation and hallucination in addition to uncontrolled agitation. Lithium and clozapine were started, and the patient was discharged. During the follow-up, the patient underwent several blood tests for monitoring side effects of those two drugs for which she developed agranulocytosis once.

One day to her current presentation, she developed ataxia and dysmetria triggered by nutritional fasting. The medications were administered by the patient's mother, and the patient had no access to those drugs.

2.2. Clinical findings

Her physical examination after the post-ictal revealed a Glasgow Coma Scale of 15/15, dysmetria to finger-nose-test and truncal ataxia in addition to myoclonus. She also demonstrated hyper-reflexia all over and clonus. There was no weakness, and no sensory deficit was noted.

2.3. Diagnostic assessment

Her complete blood count revealed a normal leukocyte count, and the other basic panel including electrolytes renal and liver profile was all within the normal range. Just upon arrival, she showed metabolic acidosis with high lactate that soon normalized from her recent seizure. The pregnancy test was negative.

2.4. Therapeutic intervention

She was prone to develop seizures from the use of clozapine. However, her constellation of symptoms suggested lithium toxicity given her fasting status and her ataxia. A brain computed tomography (CT) scan was ordered as she had undergone no previous brain CT scans. Her CT brain scan revealed an extra-axial well-defined CSF density-area involving the left middle cranial fossa measuring 1.7 × 2.8 cm, representing an arachnoid cyst without an evidence of increased ICP.

Figure (1) illustrates the CT brain scan images in different axial cuts.



Figure (1): CT brain, three Axial cuts A-C showing an arachnoid cyst of 1.7X 2.8 cm in the middle cranial fossa.

2.5. Follow-up and outcomes

She was treated with fluid and sodium polystyrene sulfonate (kexalyate) for the management of lithium toxicity. The patient offered no surgical intervention for cyst removal due to the dilemma of association between the cyst and her psychosis. She was admitted for a new-onset seizure from a metabolic cause, and for the treatment of lithium toxicity.

3. Discussion

The implication for the lack of established causation appears in two situations. First, an argument is noted against CT brain scans for a young with an acute psychosis. It was reported that structural causes were not common and that those incidental findings that ranged from 17.6 to 37% including arachnoid cysts not related to psychosis (Coentre et al., 2016; Strahl et al., 2010; Khandanpour et al., 2013). This may be explained in part by the congenital nature of the arachnoid cyst, and its asymptomatic phase. However, it is hard to overlook such association without monitoring for the size of the cyst before and after the psychosis manifested. This is difficult and require a baseline imaging showing an arachnoid cyst in a brain imaging done for another reason and without any other explanation for the psychosis in such patient. In addition, the manifestation of auditory hallucination in those patients is another reason that impeded causation. The reason is that it represents a functional-type of psychosis and therefore hint toward a psychiatric origin and not organic. On the whole a functional-type of psychosis when coupled with the juvenile age of presentation; two factors further contributing to the dilemma of cyst producing psychosis. Although this may hold true as a general rule, nonetheless it may also hint toward our lack of knowledge on how the cyst behaves beyond rupture or bleed.

Moreover, the relationship between the arachnoid cyst and seizure was another controversy. There is a possibility that arachnoid cyst produces epilepsy and afterwards causes psychiatric abnormalities secondary to epilepsy (Murthy, 2013). This epileptogenesis attributed to the ICP exerted by the cyst rather than its anatomical location (Koch, 1995). In addition, only a minority of those without an increase in ICP had their seizure foci near the cyst (Arroyo & Santamaria, 1997; Mackle & Wile, 2017). Consequently, such associational controversy would have its repercussion in hampering further investigation toward the cyst-seizure association whether an electroencephalogram (EEG) and or a Magnetic resonance imaging (MRI). It's worth to note that here in our case, the patient did not develop seizure prior to this presentation and hence her psychosis attributed to the cyst itself. Furthermore, the patient's seizure assumed secondary to lithium toxicity provoked by dehydration given her fasting status. She did not develop any seizure after hydration and after the start of lithium toxicity management.

Second, this case reveals that the rarity of some diseases impedes the establishment of well-designed studies

and, hence, hampers the movement from association to causation which in this case would hamper any surgical removal of the cyst.

At the time of this writing, this case, reports the smallest middle cranial fossa-arachnoid cyst that produces symptoms without any signs of increasing ICP. Such finding aligns with previously reported cases that have argued for the anatomical association between arachnoid middle cranial lobe cyst with psychosis rather than from increasing ICP (Das et al., 2017; Vakakis et al., 2006). Overall, the quality of the patient's life urges the need to use such association in the decision to operate, and the patient or the guardian should have the choice in such decision. A need for further studies to investigate the psychosocial behaviour of those patients after surgical removal of their cysts.

References

- Arroyo S, Santamaria J. (1997). What is the relationship between arachnoid cysts and seizure foci? *Epilepsia*; 38(10):1098-102.
- Bahk W, Pae C, Chae J, Jun T, Kim K. (2002). A case of brief psychosis associated with an arachnoid cyst. *Psychiatry And Clinical Neurosciences*; 56:203-205.
- Baquero G, Molero P, Pla J, Ortuño F. (2014). A schizophrenia-like psychotic disorder secondary to an arachnoid cyst remitted with neurosurgical treatment of the cyst. *The Open Neuroimaging Journal*; 8:1-4.
- Biswas PS, Sen D, Chaudhary S. (2012). Scientific Letter: Middle cranial fossa arachnoid cyst presenting with obsessive compulsive behaviour associated with psychosis – two cases. *African Journal of Psychiatry*; 15:59-60.
- Blackshaw S, Bowen R. (1987). A case of atypical psychosis associated with alexithymia and a left fronto-temporal lesion: possible correlations. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*; 32:688-692.
- Cargaleiro I, Oliveira-Maia A, Duarte P, Barahona-Corrêa B. (2013). Arachnoid cyst and psychosis: a case report. *European Psychiatry*; 28:1.
- Coentre R, Silva-Dos-Santos A, Talina M. (2016). Retrospective study on structural neuroimaging in first-episode psychosis. *PeerJ*; 4:e2069.
- da Silva J, Alves A, Talina M, Carreiro S, Guimarães J, Xavier M. (2007). Arachnoid cyst in a patient with psychosis: Case report. *Annals of General Psychiatry*; 6:16.
- Das S, Kartha A, Thoppil Purushothaman S, Rajan V. (2017) Arachnoid Cyst and Psychosis: The Troublemaker or Innocent Bystander. *Indian Journal of Psychological Medicine*; 39:194-195.
- Greenbreg M. (2010). Developmental Anomalies-Arachnoid Cyst In Greenbreg M. 7th Eds: *Handbook Of Neurosurgery*. New York: Thieme press.
- Hoesen G, (1995). Anatomy of the medial temporal lobe. *Magnetic Resonance Imaging*, 13: 1047-1055
- Khandanpour N, Hoggard N, Connolly D. (2013). The role of MRI and CT of the brain in first episodes of psychosis. *Clinical Radiology*; 68:245-250.
- Kiernan, J. A. (2012). Anatomy of the Temporal Lobe. *Epilepsy Research and Treatment*, 176157. <http://doi.org/10.1155/2012/176157>
- Koch CA, Voth D, Kraemer G, Schwarz M. (1995). Arachnoid cysts: does surgery improve epileptic seizures and headaches? *Neurosurg Rev*. 18:173-81.
- Mackle, T., & Wile, D. (2017). Arachnoid Cysts And Adult Onset Epilepsy. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*, 189(7), E280. <http://doi.org/10.1503/cmaj.160423>
- Maner F, Babalioglu M, Cetinkaya O, Ipekcioglu D, Ergen N, Yesil R, Üstün I, Bas O, Ulukaya S, Yerebakan M and Alici S. (2014). The Coexistence of Arachnoid Cyst with First Episode Psychosis: Four Cases. *J Neurol Disord*, 2:6
- Mironov A, John S, Auerbach J, Jamaledine G. (2014). Acute onset of psychosis in a patient with a left temporal lobe arachnoid cyst. *Case Reports In Medicine*; 2014:204025.
- Murthy J. (2013). Intracranial arachnoid cysts: Epileptic seizures. *Neurol India*; 61:343-4

Strahl B, Cheung Y, Stuckey S. (2010). Diagnostic yield of computed tomography of the brain in first episode psychosis. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology; 54:431-434.

Vakis A, Koutentakis D, Karabetsos D, Kalostos G. (2006). Psychosis-like syndrome associated with intermittent intracranial hypertension caused by a large arachnoid cyst of the left temporal lobe. British Journal of Neurosurgery; 20:156-159.



“TO HAVE A BETTER” FUTURE

WITH ÜSKÜDAR UNIVERSITY'S
MASTER'S AND DOCTORATE PROGRAMS

Recently Opened Master's and Doctorate Programs

Institute of Health Sciences

Master's Degree Programs

- Addiction Counselling and Rehabilitation (Thesis - Non Thesis)
- Child Development (Thesis - Non Thesis)
- Health Informatics (Thesis - Non Thesis)
- Health Management (Thesis - Non Thesis)
- Occupational Health and Safety (Thesis - Non Thesis)
- Neuroscience (Thesis - Non Thesis)
- Nursing (Thesis - Non Thesis)
- Physiotherapy and Rehabilitation (Thesis)
- Social Work (Thesis - Non Thesis)
- Speech and Language Therapy (Thesis)

Doctorate Degree Programs

- Health Management
- Speech and Language Therapy
- Molecular Neuroscience
- Neuroscience
- Nursing

Institute for Sufi Studies

Master's Degree Programs

- Sufi Culture and Literature (Thesis - Non Thesis)

Institute of Social Sciences

Master's Degree Programs

- Applied Psychology (Thesis - Non Thesis)
- Clinical Psychology (Thesis - Non Thesis)
- Media and Cultural Studies (Thesis - Non Thesis)
- Neuromarketing (Thesis - Non Thesis)
- New Media and Journalism (Thesis - Non Thesis)

Doctorate Degree Program

- Psychology

Institute of Addiction and Forensic Sciences

Master's Degree Programs

- Forensic Sciences (Thesis - Non Thesis)
- Criminal Justice (Thesis - Non Thesis)

Master's Degree Programs

- Forensic Sciences

Institute of Sciences

Master's Degree Programs

- Biotechnology (Thesis - Non Thesis)
- Bioengineering (Thesis - Non Thesis)
- Molecular Biology (Thesis - Non Thesis)



Fall Term online applications continue!



+90 216 400 22 22



Üsküdar University



uskudaruni_en

Turkey's Brain Base

www.uskudar.edu.tr/en



Medical Center
FENERYOLU - ETİLER

CHOOSE HEALTH

NP FENERYOLU MEDICAL CENTER

Physiotherapy and Rehabilitation Center
Adult Psychiatry Polyclinic
Child and Adolescent Psychiatry Polyclinic
Speech and Language Therapy Polyclinic
Otorhinolaryngology

NP ETİLER MEDICAL CENTER

Occupational Therapy and Sensory Integration Clinic
Child and Adolescent Psychiatry Polyclinic
Adult Psychiatry Polyclinic

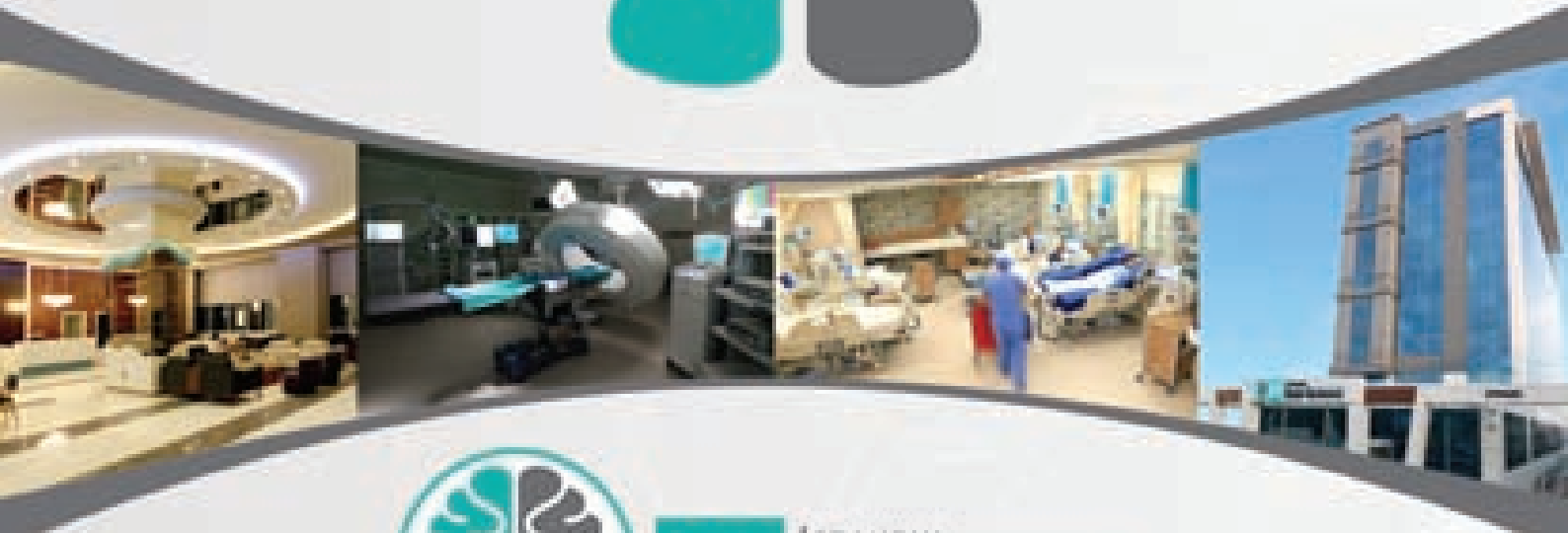
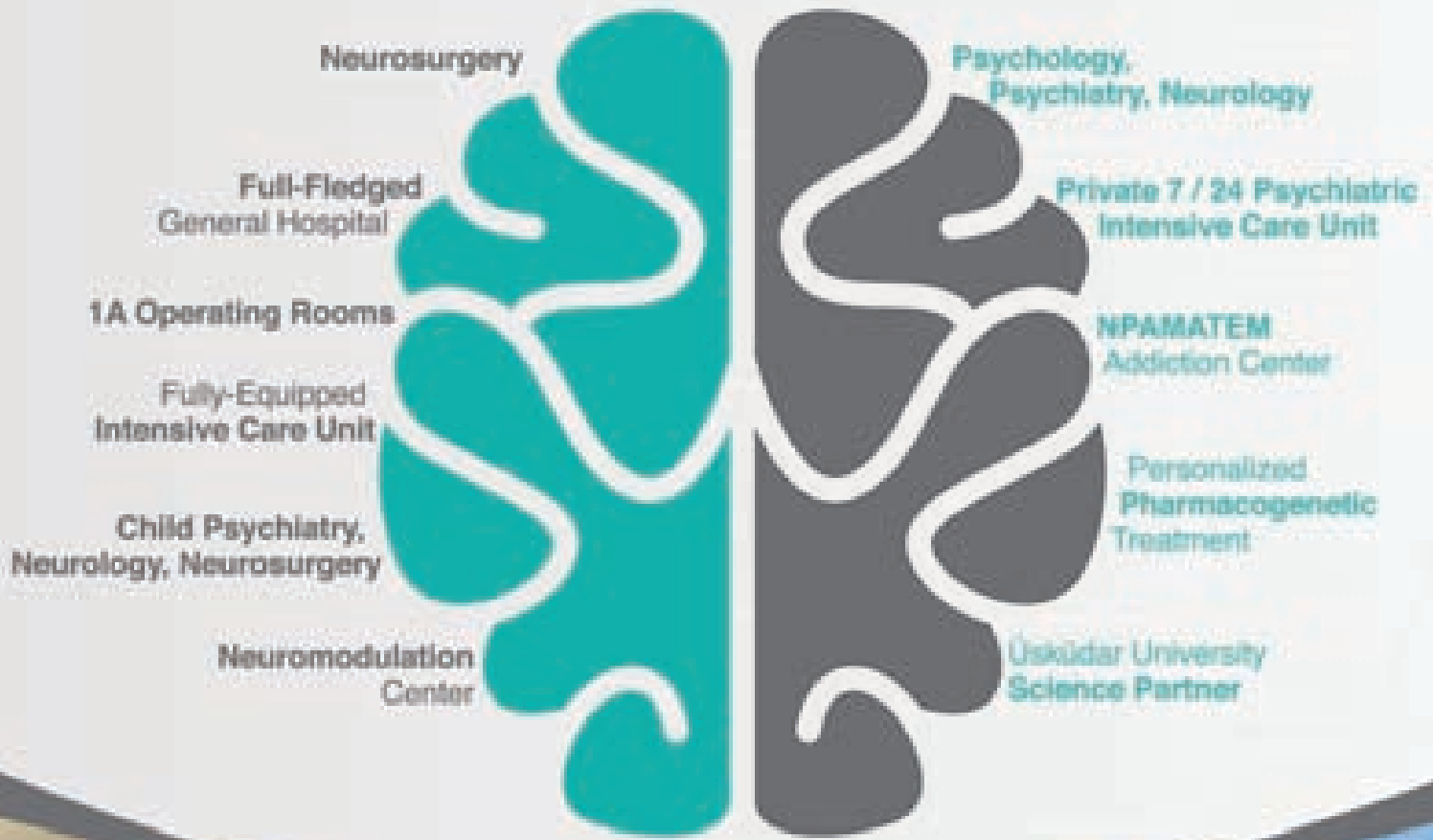


NP Istanbul
Brain Hospital



www.nptipmerkezi.com

Turkey's first and only brain hospital...



NP İSTANBUL
Brain Hospital
Neuropsychiatry | Addiction | Neurosurgery

We are inspired by the
brain to achieve excellence

 [npistanbulbrainhospital](https://www.facebook.com/npistanbulbrainhospital) www.npistanbul.com/en

Saray Mah. Ahmet Tevfik İleri Cad. No:18, 34768 Ümraniye / İstanbul TURKEY
T: +90 216 633 06 33 F: +90 216 634 12 50



Science Partner





**T.C.
ÜSKÜDAR
UNIVERSITY**

One more step in understanding human nature