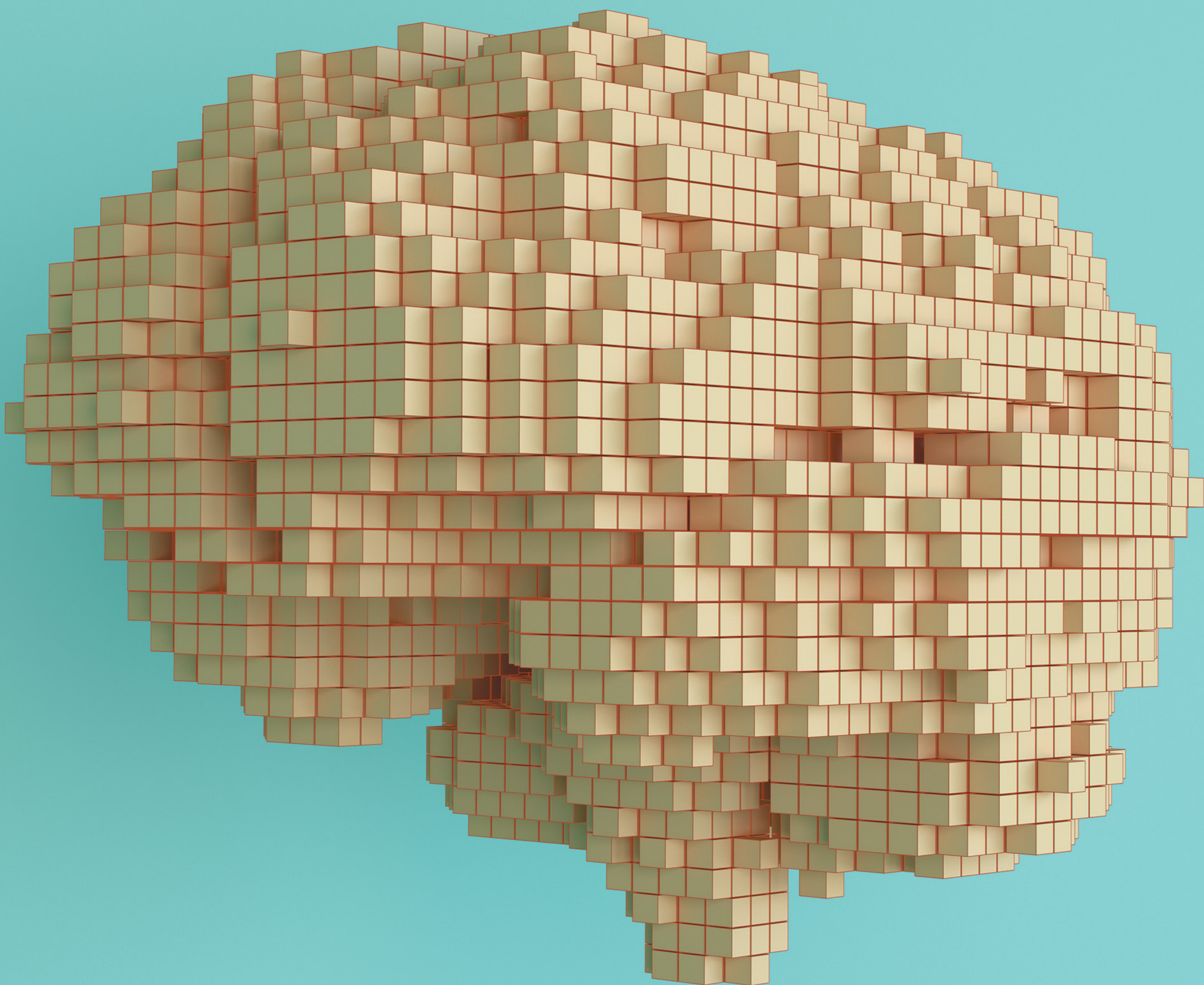
ISSN:2149-1909

THE JOURNAL OF NEUROBEHAVIORAL SCIENCES

(J Neuro Behav Sci)

Volume-Cilt: 7
Issue Number-Sayı: 2 (August - Ağustos)
Year-Yıl: 2020

NÖRODAVRANIŞ BİLİMLERİ DERGİSİ



Management System
ISO 9001:2008
TÜVRheinland CERTIFIED
www.tuv.com
ID 9105061290

Wolters Kluwer

JNBS Publication of Uskudar University

JNBS

THE JOURNAL OF NEUROBEHAVIORAL SCIENCES
NÖRODAVRANIŞ BİLİMLERİ DERGİSİ

Volume-Cilt: 7
Issue Number-Sayı: 2 (August-Ağustos)
Year-Yıl: 2020

Owner
On behalf of Uskudar University A. Furkan Tarhan

Sahibi
Üsküdar Üniversitesi adına A. Furkan Tarhan

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

Period / Periyot
Published 3 times a year (March-August-December) distributed free of charge.
Yılda 3 kere (Mart-Ağustos-Aralık) yayınlanır, ücretsiz dağıtılır.

IT / Teknik Servis
Hakan Özdemir

Printing office/Matbaa
Armoni Nuans Görsel Sanatlar İlt. Hiz. San. Tic. A.Ş.
Tavukçuyolu Cad. Palas Sok. No: 3 Y.Dudullu – Ümraniye
Tel: 0216 540 36 11 www.armoninuans.com

Print Date / Baskı Tarihi
August / Ağustos 2020

Graphic Design / Grafik Tasarım
Bülent Tellan

****The Journal of Neurobehavioral Sciences (JNBS) is a peer-reviewed open-access neuroscience journal without any publication fees.**
Nörodavranış 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

JNBS 2019 Published by Üsküdar University / 2019 Üsküdar Üniversitesi tarafından yayımlanmaktadır www.jnbs.org

www.jnbs.org
JNBS 2019 Published by Üsküdar University / 2019 Üsküdar Üniversitesi tarafından yayımlanmaktadır

Volume-Cilt: 7
Issue Number-Sayı: 2 (August-Ağustos)
Year-Yıl: 2020

JOURNAL OF NEUROBEHAVIORAL SCIENCES ADVISORY BOARD*

*In Alphabetical order.

JNBS

THE JOURNAL OF NEUROBEHAVIORAL SCIENCES
NÖRODAVRANIŞ BİLİMLERİ DERGİSİ

Volume-Cilt: 7
Issue Number-Sayı: 2 (August-Ağustos)
Year-Yıl: 2020

JOURNAL OF NEUROBEHAVIORAL SCIENCES DANIŞMA KURULU*

*Alfabetik sıralanmıştır.

JNBS 2019 Published by Üsküdar University / 2019 Üsküdar Üniversitesi tarafından yayımlanmaktadır www.jnbs.org

ABOUT THIS JOURNAL

The Journal of Neurobehavioral Sciences *(J Neuro Behav Sci)* 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/jnbsdergileri).

Aims & Scope

JNBS (J. Neuro. Behav. Sci) is a comprehensive scientific journal in the field of behavioral sciences. It covers many disciplines and systems (eg neurophysiological, neuroscience systems) with behavioral (eg cognitive neuroscience) and clinical aspects of molecules (eg molecular neuroscience, biochemistry), and computational methods in health.

The journal covers all areas of neuroscience with an emphasis on psychiatry and psychology as long as the target is to describe the neural mechanisms underlying normal or pathological behavior. Pre-clinical and clinical studies are equally acceptable for publication. In this context; the articles and treatment results of computational modeling methods of psychiatric and neurological disorders are also covered by the journal.

JNBS emphasis on psychiatric and neurological disorders. However, studies on normal human behavior are also considered. Animal studies and technical notes must have a clear relevance and applicability to human diseases. Case Reports including current neurological therapies or diagnostic methods are generally covered by JNBS.

Besides; The scope of JNBS is not limited to the above-mentioned cases, and publications produced from the interdisciplinary studies established in the following fields and with the behavioral sciences are included in the studies that can be published in JNBS.

- Cognitive neuroscience
- Psychology
- Psychiatric and neurological disorders
- Neurophysiology
- System neuroscience
- Molecular neuroscience
- Computational Neuroscience
- Neuromodulation, Neurolinguistic, Neuromarketing
- Biochemistry
- Computational and simulation methods and interdisciplinary applications in medicine
- Artificial Intelligence (AI) and interdisciplinary applications in medicine
- Brain imaging
- In vivo monitoring of electrical and biochemical activities of the brain
- Molecular Biology
- Genetics
- Bioinformatics
- Psychiatric Nursing

The average time from delivery to first decision is less than 30 days.

Accepted articles are published online on average on 40 working days prior to printing, and articles are published in print at 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)

HAKKIMIZDA

Nörodavranış Bilimleri Dergisi (The Journal of Neurobehavioral Sciences - J. Neuro. Behav. Sci), Üsküdar Üniversitesi'nin Nörobilimin tüm alanlarında yapılan orjinal çalışmalara yer veren resmi, bilimsel ve erişime açık yayınıdır. İletilen tüm metinler/ Makaleler seçkin araştırmacılardan oluşan ve değerli zamanlarını ayırarak dergimize katkıda bulunan yazı işleri kurulumuz tarafından detaylı olarak gözden geçirilir. Sizin gibi seçkin bilim insanlarını/ kişileri küresel bilim toplumunu desteklemek üzere nitelikli çalışmalarını metin/makale olarak yayınlamak için davet etmek bizim için bir onurdur.

Amaç ve Kapsam

JNBS (J. Neuro. Behav. Sci) dergisi davranış bilimleri temasında faaliyet gösteren geniş kapsamlı bir bilimsel dergidir.

Birçok disiplini ve sistemler yoluyla (örn. nörofizyolojik, sinirbilim sistemleri) davranışsal (örneğin bilişsel sinirbilim) ve klinik yönleriyle molekülleri (örn. moleküler sinirbilim, biyokimya), sağlıkta hesaplamalı yöntemleri kapsar.

Dergi, hedef normal veya patolojik davranışın altında yatan nöral mekanizmaları betimlemek olduğu müddetçe, psikiyatri ve psikolojiye bir vurgu ile sinirbilimin tüm alanlarını kapsamaktadır. Klinik öncesi ve klinik çalışmalar yayın için eşit derecede kabul edilir. Bu bağlamda; Psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların hesaplamalı modelleme yöntemleri hakkında yazılar ve tedavi sonuçları da dergi kapsamına girmektedir.

Dergi; psikiyatrik ve nörolojik bozukluklara özel önem vermektedir. Bununla beraber normal insan davranışı üzerine çalışmalar da dikkate alınmaktadır. Hayvanlar üzerine çalışmalar ve teknik notların insan hastalıklarıyla net bir alakası ve uygulanabilirliği olmalıdır. Güncel nörolojik tedaviler veya tanı yöntemlerini içeren Vaka Raporları genel olarak JNBS'nin kapsamındadır.

Bunun yanında; JNBS'nin kapsamı yukarıda belirtilen durumlar ile kısıtlanmamış olup aşağıda belirtilen alanlarda ve davranış bilimleri ile kurduğu disiplinler arası çalışmalardan üretilen yayınlar da JNBS de yayınlanabilecek çalışmalar kapsamına girmektedir.

- Bilişsel sinirbilim
- Psikoloji
- Psikiyatrik ve nörolojik bozukluklar
- Nörofizyoloji
- Sistem sinirbilimi
- Moleküler sinirbilim
- Hesaplamalı Sinirbilim
- Nöromodülasyon, Nörolinguistik, Nöropazarlama
- Biyokimya
- Tıpta hesaplama ve simülasyon yöntemleri ve disiplinlerarası uygulamaları
- Yapay Zeka (AI) ve tıpta disiplinlerarası uygulamalar
- Beyin görüntülemesi
- Beynin elektrik ve biyokimyasal faaliyetlerinin in vivo olarak izlenmesi
- Moleküler Biyoloji
- Genetik
- Biyoinformatik
- Psikiyatri hemşireliği

Teslimden ilk karara kadar geçen ortalama süre 30 günden azdır.

Kabul edilen makaleler ortalama olarak 40 iş gününde baskı öncesinde çevrimiçi olarak yayınlanır ve makaleler kabulden 3-6 ay sonra basılı olarak yayınlanır. Makale gönderimi hakkında bilgi için lütfen Yazarlar Kılavuzumuza bakın. Daha fazla bilgi veya yardıma ihtiyacınız olursa lütfen bize e-posta gönderin (jnbs@uskudar.edu.tr)

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).

Assoc. Prof. Dr. Huseyin Ozan Tekin, PhD
Co-Editor, Journal of Neurobehavioral Sciences
Department of Psychology

Uskudar 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.

Similarity Rate

The similarity of the submitted articles with the Ithenticate program is determined.

The similarity rate should be below 25%.

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;

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

*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.

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.

www.jnbs.org / 2019 Üsküdar Üniversitesi tarafından yayımlanmaktadır / 2019 Published by Üsküdar University JNBS

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.

Uskudar 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.)

<u>Reporting standards</u>

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.

<u>Data access and retention</u>

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.

<u>Originality and plagiarism</u>

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.

<u>Multiple, redundant or concurrent publication</u>

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.

<u>Acknowledgement of sources</u>

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.

<u>Authorship of the paper</u>

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

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

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,

JNBS 2019 Published by Üsküdar University / 2019 Üsküdar Üniversitesi tarafından yayımlanmaktadır www.jnbs.org

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

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.)

<u>Contribution to editorial decisions</u>

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.

<u>Promptness</u>

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.

<u>Confidentiality</u>

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.

<u>Standards of objectivity</u>

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

<u>Acknowledgement of sources</u>

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.

<u>Disclosure and conflict of interest</u>

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

Year (Yıl) : 2020
Volume (Cilt) : 7
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.4103/JNBS.JNBS_6_20

Received/Geliş 06.05.2020
Accepted/Kabul 23.07.2020
JNBS, 2020, 7(2):47-51

Jyoti Shah {ORCID: 0000-0002-2099-7608 }
Sureshwar Lal Karna {ORCID: 0000-0001-6133-8687 }
Himanshu Verma {ORCID: 0000-0002-0306-4961}

CONSTRUCTION OF WESTERN APHASIA BATTERY IN NEPALI: A PILOT STUDY

Jyoti Shah*[1], Sureshwar Lal Karna[2], Himanshu Verma[3]

Ethics committee approval: Its a pilot study at small level and doesn't involved any invasive procedure so didn't need ethical committe approval as such.

Abstract

Present study aims to construct the Western Aphasia Battery in Nepali language. Subjects for this study were 10 Nepali speaking adults in age range of 30 and above, out of which five were healthy and five were aphasics. The cortical quotient (CQ) was not included in the present study as many of our population were illiterate and examining them on the tests of reading and writing was not possible. The current study clearly shows that aphasic patients can be identified and classified into the types of aphasia and also severity of the language deficits can be obtained in terms of the AQ, by using Nepali WAB. The test gives detailed information about oral language abilities which further provides the baseline for therapy plan and recovery.

Keywords: aphasia, western aphasia battery-nepali, aphasia quotient

[1] Dept. of Audiology & Speech-Language Pathology, Ashtavakra Institute of Rehabilitation Sciences & Research, Rohini, Delhi.

[2] Chief of Audiology & Speech-Language Pathology Unit, Tribhuvan University Teaching Hospital, Nepal.

[3] Speech-Language Pathologist & Audiologist, Speech & Hearing Rehabilitation Unit, Dept of Otolaryngology, Post Graduate Institute of Medical Education & Research, Chandigarh.

* Sorumlu Yazar: [1] Dept. of Audiology & Speech-Language Pathology, Ashtavakra Institute of Rehabilitation Sciences & Research, Rohini, Delhi. e-mail: zyots282@gmail.com

1. Introduction

Aphasia is an acquired communication disorder caused by brain damage, characterized by an impairment of language modalities-speaking, reading, listening and writing. It is not the result of a sensory or motor deficit, a general intellectual deficit, confusion, or a psychiatric disorder (Goodglass et. al 1993). Aphasia syndrome can be classified in many ways. Most popular & clinically used classification is the Boston Classification, where aphasia is classified into following types: Broca's aphasia, Wernicke's aphasia, Global aphasia, Conduction aphasia, Anomic aphasia, and Transcortical aphasia.

Assessment is necessary to find out the exact degree, nature, severity & type of aphasia. It also indicates what aspects of language performance are most appropriate for treatment (Byng et al 1990). One of the widely used comprehensive test battery to diagnose degree, severity & type of aphasia is Western Aphasia Battery (WAB) given by Shewan & Kertesz in 1980. WAB designed to evaluate linguistic & non-linguistic both skills. A linguistic skill includes content, fluency, auditory comprehension, repetition, reading, writing, calculation and naming. Non-linguistic skill includes drawing, block design and praxis. The scoring system provides the following overall measure of severity: the Aphasia Quotient (AQ) & Cortical Quotient (CQ). AQ is a measure of language ability whereas CQ predict about the intellectual ability. WAB have eight subtests and the total scoring is out of 100 where data score below 93.8 are said to have aphasia, and score 93.8-97.0 are questionable and score above 97 are consider to be normal. These scores were derived from the 215 aphasics, 63 normal controls and 53 non-aphasic brains damaged patient (Kertesz, 1979).

These above scores were derived from English speaking population. As no language have same structure and syntax so it is not possible to have a common test to assess and classify a disorder for all the languages. So far WAB has been translated and developed in different languages e.g. Korean (Kim & Na, 2004); Cantonese (Yiu, 1992); Tagalog (Ozaeta C. & Kong A., 2012).

India is a multilingual country and has 780 languages including 350 major languages (Linguistic Survey of India, 2013). Till now there are limited number of tests available in Indian Languages. So far WAB has been developed in Telugu (Pallavi, 2010), Kannada (Maria & Shymala, 2010) Malayalam (Jenny, 1992), Bengali (Keshree et. al, 2013). However there is no standardized test available in Nepali till now to assess linguistics and non-linguistic skills for person with aphasia.

Nepali is the eastern pahari language of the Indo-Aryan language family. In some context Nepali is also known as Gorkhali or Parbatiya (Burghart, 1984). According to Appendix 1, chapter V of Census of India, 2011, Nepali language has 38 segmental phonemes which include 6 vowels. Report further stated that word level analysis of Nepali language revealed that a word contain at least one syllable and at the most four syllables.

India is a large country with enormous number of languages being spoken. There are 350 major languages in India. According to Indian constitution, there are several officially recognized languages and Nepali is one of them (Eighth Schedule of Indian Constitution, 1992). About 29,26,168 people speak Nepali language in India. Nepali is spoken mainly in Sikkim, hills of West Bengal, Assam, Darjeeling, Arunachal Pradesh and Himachal Pradesh (Census of India, 2011).

We cannot use a test in one language to assess all the different languages and therefore we need to develop them in all the different languages. Nepali is one among them where there is no standardized test to assess and classify aphasics.

AIM OF THE STUDY:

Present study aims to construct the Western Aphasia Battery in Nepali language (N-WAB) and to check for the construct validity of the test by testing the N-WAB on persons with aphasia.

2. Materials and Methods

It's a pilot study and doesn't involve any invasive procedures.

2.1. Subjects:

A total of 10 Nepali native speakers (age range: 39 to 82 years) participated in the present study. Among 10 subjects 5 were aphasics & 5 were healthy age matched controls. Subjects were selected irrespective of their age, sex, type or severity of the problem. In present study majority of subjects were illiterate or had very low education level as shown in Table 1. Among the 5 aphasics 3 were expressive aphasics tested 2 to 8 months post-onset, one global tested 2 months post-onset and one was a receptive aphasic tested 3 months post-onset. The CT scan or MRI reports, on the site of lesion were obtained during the initial investigation period (i.e. soon after the brain insult) as shown in Table 1. All subjects were selected from one of the hospital from Kathmandu, Nepal. All the aphasic participants were diagnosed by Neurologist and Speech-Language Pathologist on the basis of speech-language characteristics and radiological study.

Table 1. Aphasic Subject Details

S.No	Age	Sex	Educational Level	Site of lesion	Provisional Diagnosis	Period Post-Onset
1	82	M	-	Age related brain atrophy	Broca's	6 months
2	57	M	-	Lt. Parietal hemorrhage extending into ventricle	Global	2 months
3	41	F	10th Grade	Infraction in Lt. temporal parietal lobe	Wernicke's	3 months
4	65	M	7th Grade	CVA (Lt. parietal bleed)	Broca's	8 months
5	39	F	-	Infraction in the left posterior frontal gyrus	Broca's	2 months

Table 2 provides the demographic details of control group. Among 5, two were graduates and one was engineer. All subjects from control group undergone brain study and revealed normal brain study.

Table 2. Demographic Details of Control Group

S.No	Age	Sex	Educational Level	Site of lesion	Provisional Diagnosis	Period Post-Onset
1	48	M	Engineer	No Lesion	Normal	-
2	65	M	10th Grade	No Lesion	Normal	-
3	54	F	3rd Grade	No Lesion	Normal	-
4	36	M	Graduate	No Lesion	Normal	-
5	33	F	Graduate	No Lesion	Normal	-

2.2. Construction of Nepali WAB:

The English version of WAB has two parts. First part of the test examines oral language abilities, which include auditory comprehension and spoken expression. Scoring of this part provides the aphasia quotient (AQ).

Second part of the test examines performance quotient, which includes reading and writing, praxis, calculation and construction. For present study, the second part of the test is not included because many of our population were illiterate and examining them on the tests of reading and writing was not possible. Further tests such as the Raven's color progressive matrix as standardized data are not available for Indian population. So the cortical quotient (CQ), which calculates the combined scores on language and performance subtests, will not be included in the present N-WAB.

The N-WAB was developed similar to the original WAB. In N-WAB each subtest was developed in Nepali. These materials were a translation of the English WAB. These translations were done using Birslin methodology of cross-cultural translation (1970). During adaptation of WAB in Nepali language some items were modified based on the grammatical forms to suit the linguistic profile of Nepali language and the cultural context. The constructed test was rated by 3 speech-language pathologists and 2 linguists on the basis of familiarity and culturally suitable. Less familiar and less culturally suitable words were replaced by more familiar and more culturally suitable words. However, the complexity of the original stimuli was maintained as far as practicable.

The Nepali version of WAB has four major subsections corresponding to the areas that have been most important in identifying aphasia syndrome.

i. Spontaneous Speech
ii. Auditory Verbal Comprehension
iii. Repetition
iv. Naming

Section I- Spontaneous Speech

This section was designed to check fluency and the information content of the spontaneous speech. Patient was asked some general questions and also to describe the picture presented to him/her. Scoring was done for information content and fluency separately. Scores ranged from 0 to 10. Zero for 'no information' and ten for 'correct response' to all questions and picture description. Similarly for fluency zero was for 'non-fluent speech' (i.e. no words or short meaningless utterances) and ten for 'normal fluency'. Total score for spontaneous speech was 20.

Section II- Auditory Verbal Comprehension

This section was designed to check the auditory comprehension and consists of three subsections. Those are Yes/No questions, auditory word recognition and oral commands. In first subsection some questions were asked to the subjects and he/she was instructed to answer as 'Yes' or 'No'. If he/she had difficulty in responding verbally than Yes/No gestures were accepted. Each correct response was given 3 points and maximum score was 60.

In the second subsection, subjects were asked to point out the real or drawn objects. Each correct response was scored '1' and the maximum score was 60. In the third subsection subject was asked to execute the commands and each command was scored according to its complexity. Maximum score for this subsection was 80. All scores of the three subsections were then added up. The total score for this section was 200.

Section III- Repetition

In this section patient was asked to repeat a few words and sentences. Each response was scored on the basis of its complexity as given in the test material. One point was cut for errors in order of word sequence or for each literal paraphasia. Total score for this section was 100.

Section IV- Naming

This section has four subsections- Object Naming, Word Fluency, Sentence Completion, and Responsive Speech.

In the first subsection subject was asked to name the objects presented in front of him/her. Maximum of 20 second was given for each item. Three points was given for each correct response, 2 points for recognizable phonemic paraphasia and 1 point if a phonemic or tactile cue was required. The maximum score in this subsection was 60. In the second subsection subject was asked to name as many animals as he/she can in 1 minute. 1 point for each animal named, even if distorted by literal paraphasia. The maximum score was 20 for this subsection. In the third subsection the patient was asked to complete the incomplete sentences given by the clinician. Two points was scored for correct responses and 1 point was cut for phonemic paraphasia. The maximum score was 10 for this subsection. In the fourth subsection subject was asked some questions and scored 2 points for each acceptable response, 1 point was cut for phonemic paraphasia and the maximum score in this subsection was 10.

2.3. Procedure

The Detailed case history included demographic details and medical history was taken. This included the etiology, onset, radiological reports, neurological reports and other medical reports. The subjects were instructed in their mother tongue (Nepali) before administration of the test. The set of instructions are listed in each section for patient and as well as for examiner. Subject's response for each item administered was recorder in the individual response sheets.

Then scoring was done as given in the score sheet. On

JNBS 2019 Published by Üsküdar University / 2019 Üsküdar Üniversitesi tarafından yayımlanmaktadır www.jnbs.org

the basis of the scores, the subjects can be differentially diagnosed and classified as Global, Broca's, Wernicke's, Isolation, Transcortical Motor, Transcortical Sensory, Conduction or Anomic aphasia.

2.4. Data Analysis:

Statistical analysis was done using SPSS 20.00 version to find out whether the WAB in Nepali could differentiate aphasics from the normal subjects. The mean, standard deviation and percentile scores were computed using descriptive analysis. To find out the significance level between the groups independent sample t-test was computed for all four subsections of WAB.

3. Results

Nepali version of WAB was administered in all 10 subjects. The WAB scores obtained for both groups were as given in Table 3. The mean and standard deviation were computed for all subsections: fluency, auditory comprehension, repetition and naming.

Table 3. WAB Scores of all Participants

S.No	Information Content	Fluency	Auditory Comprehension	Repetition	Naming	WAB Score AQ	Type of aphasia
1	3	0	5.05	2.8	6.1	33.9	Broca's
2	2	2	3.4	1.0	2.0	20.8	Global
3	5	6	6.1	3.0	8.2	52.6	Wernicke's
4	4	2	5.45	3.2	4.5	38.3	Broca's
5	3	2	6.95	1.0	4.7	35.3	Broca's
6	10	10	10	10	9.5	99	Normal
7	10	10	9.9	9.8	9.3	98	Normal
8	10	10	10	9.8	9.5	98.6	Normal
9	10	10	10	10	9.6	99.2	Normal
10	10	10	10	10	9.8	99.6	Normal

t-test was computed for all four subsections of WAB between the aphasic's subjects and control groups. The result showed significant difference between normal adults and aphasic performance on given tasks as shown in Table 4. Our result support the findings of other studies of adaption of WAB in other languages such as Malayalam (Jenny, 1992), Telugu (Pallavi, 2010), Kannada (Maria & Shymala, 2010), and Bengali (Keshree et. al, 2013).

Table 4. : Demonstrating Mean, S.D. and 't' values for control v/s aphasics performance on test

Subsections of WAB	Subjects	Mean	S.D.	't' value
Fluency	Control	10	0	0.001
	Aphasics	2.4	2.19	
Auditory Comprehension	Control	9.98	0.04	0.001
	Aphasics	5.39	1.13	
Repetition	Control	9.92	0.10	0.00
	Aphasics	2.2	1.10	
Naming	Control	9.54	0.18	0.01
	Aphasics	5.1	2.27	

Aphasic Quotient (AQ) for both the groups was calculated and t-test was computed to measure the significance level between both the groups as given in Table 5.

Table 5: Comparison of AQ score between both the groups

Subjects	Mean	S.D.	't' value
Control	98.88	0.61	0.0002
Aphasics	36.18	12.32	ii

Overall findings reveal that control group has much better AQ than aphasics. Aphasic group showed larger standard deviation as a broad spectrum of aphasic patients were taken irrespective of their type and severity. Similar findings were reported by other studies related to adaption of WAB in other languages Korean (Kim & Na, 2004), Kannada (Maria & Shymala, 2010), and Bengali (Keshree e al, 2013).

4. Conclusion

The current study clearly shows that aphasic patients can be identified and classified into the types of aphasia and also severity of the language deficits can be obtained in terms of the AQ, by using Nepali WAB. The test gives detailed information about oral language abilities which further provides the baseline for therapy plan and recovery.

Limitations of the study:

a. The test doesn't include performance quotient which includes reading and writing, praxis, calculation and construction because we don't have adequate valid norms for test such as the RCPM and large number of our population are illiterate.

b. Standard normative data could not be established due to small sample size.

Future direction:

a. Need to be administered on large group of brain damaged population to get sensitivity and specificity of the test.

b. Performance Quotient need to be included in the test battery.

Patient informed consent : Informed consent was obtained.

Ethics committee approval : It's a pilot study and doesn't involve any invasive procedures.

Conflict of interest : There is no conflicts of interest to declare.

Financial support : No funding was received.

Author contribution area and rate:

Mrs Jyoti Shah: Formulate plan of the study, Data collection, Execution of data on excel sheet and wrote the manuscript

Mr. Sureshwar Lal karna: Data collection and help in data analysis

Mr. Himanshu Verma: wrote the manuscript, collection of review of literature and Data analysis

References:

Brislin, R.W. (1970). Back-translation for cross-cultural research. Journal of Cross- Cultural Psychology, 1, 185-216. doi: 10.1177/135910457000100301.

Byng, S. C., Kay, J., Edmundson, A., & Scott, C. (1990). Aphasia tests reconsidered. Aphasiology, 4(1), 67–91. doi: 10.1080/02687039008249055.

Census of India (2011). Retrived from https://censusindia.gov.in/2011Census/C-16_25062018_NEW.pdf.

Census of India (2011). Chapter V. Retrived from https://www.censusindia.gov.in/2011-documents/lsi/LSI_Sikkim_Part%20-II/Chapter_V.pdf.

Goodglass, H. (1993). Foundations of neuropsychology. Understanding aphasia. Academic Press.

Languages Included in the Eighth Schedule of Indian Constitution (1992). Retrived From https://rajbhasha.gov.in/en/languages-included-eighth-schedule-indian-constitution.

Jenny, E. P. (1992). A Test of Aphasia in Malayalam. Unpublished master's dissertation, University of Mysore, India.

Kertesz, A. (1979). Aphasia and Associated Disorders: Taxonomy, Localization and Recovery. New York: Grune & Stratton Inc.

Keshree, N. K., Kumar, S., Basu, S., Chakrabarty, M., & Kishore, T. (2013). Adaptation of the Western Aphasia Battery in Bangla. Psychology of Language and Communication, 17(2), 189–201. doi: 10.2478/plc-2013-0012.

Kim, H., Na, D. L. (2004). Normative Data on the Korean Version of the Western Aphasia Battery, Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 26:8, 1011-1020. doi: 10.1080/13803390490515397

Linguistic Survey of India, (2013). Retrieved from http://lsi.gov.in/MTSI_APP/(S(v0mqjfme4h4eqk2av4czqsz2))/default.aspx.

Maria, G. T., Shyamala K. C. (2010). Children acquired aphasia screening test in Kannada (CAAST-K). Student Research at AIISH, Vol. VII, Part – B- Speech – Language Pathology. 88-100.

Ozaeta, C., Kong, A. (2012). Development of the Tagalog Version of the Western Aphasia Battery-Revised: A Preliminary Report. Procedia - Social and Behavioral Sciences, 61,174-176 doi: 10.1016/j.sbspro.2012.10.134.

Pallavi, M. (2010). Development of Western Aphasia Battery in Telugu. Unpublished master dissertation, University of Mysore, India

Shewan & Kertesz (1980). Reliability and Validity Characteristics of the Western Aphasia Battery. Journal of Speech and Hearing Disorders. 45, 309-324. doi: 10.1044/jshd.4503.308.

Yiu, E., M-L. (1992). Linguistic assessment of Chinese-speaking aphasics: Development of a Cantonese aphasia battery. Journal of Neurolinguistics, 7(4), 379–424. doi: 10.1016/0911-6044(92)90025-R.

ORIGINAL ARTICLE-ARAŞTIRMA

Year (Yıl) : 2020
Volume (Cilt) : 7
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.4103/JNBS.JNBS_7_20

Received/Geliş 14.05.2020
Accepted/Kabul 16.06.2020
JNBS, 2020, 7(2):52-59

Umay Uslu {ORCID:0000-0002-3035-0728}
Habib Erensoy{ORCID: 0000-0002-4278-2739}
Kumru Şenyaşar Meterelliyoz {ORCID: 0000-0003-2829-7531}
Hasan Mervan Aytaç {ORCID: 0000-0002-1053-6808}
Tonguç Demir Berkol {ORCID: 0000-0003-4341-6826}

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞA SAHİP HASTALAR İLE SAĞLIKLI BİREYLER ARASINDAKİ ALEKSİTİMİ DÜZEY FARKLILIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF ALEXITHYMIA LEVEL DIFFERENCES ASSOCIATED WITH OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER PATIENTS AND HEALTHY PEOPLE

Umay Uslu[1], Habib Erensoy[1], Kumru Şenyaşar Meterelliyoz[2], Hasan Mervan Aytaç[3], Tonguç Demir Berkol[2]

Etik kurul onayı: T.C Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 25/04/2018 tarih B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06/2018/588 sayılı etik kurul onayı mevcuttur.

Öz

Çalışmamızda OKB hastaları ile sağlıklı bireylerin aleksitimi düzeyleri karşılaştırılıp aralarında anlamlı bir fark olup olmadığı incelenmiştir. Bununla birlikte kişilerin bazı sosyodemografik özelliklerinin de OKB ve aleksitimi düzeyleri üzerinde etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmaya, İstanbul ilindeki Üsküdar Üniversitesi NP Feneryolu Tıp Merkezi'nde tanı almış ve tedavileri halen devam eden, yaşları 18-45 aralığında olan 25'i kadın 15'i erkek olmak üzere 40 gönüllü OKB hastası ile İstanbul ilinde yaşayan rastgele seçilmiş, herhangi bir psikiyatrik tanısı bulunmayan, yaşları 18-45 aralığında olan 25'i kadın 15'i erkek olmak üzere 40 gönüllü sağlıklı birey katılmıştır. Katılımcılar öncelikle çalışma ve kişisel bilgilerin gizliliği konusunda bilgilendirilmiştir. Araştırmada elde edilecek verileri toplamak amacıyla, 80 katılımcıya, "Sosyodemografik Veri Formu, Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ-20) ve Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği ve Semptom Listesi (Y-BOCS)" uygulanmıştır. Bu ölçeklerden elde edilen veriler ise SSPS v.21 (Statistical Package for Social Sciences) programı ile istatistiksel analize tabi tutulmuştur. Sürekli değişkenlerin normallik dağılımı Skewness-Kurtosis değerlerinin -1.5 ve +1.5 aralığında oluşuna göre değerlendirilmiştir. OKB tanılı hastalarla sağlıklı kontrollerin ölçeklerden aldıkları puanların karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi yürütülmüştür. Sosyodemografik değişkenler bakımından yürütülen gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem Mann Whintey U testi yürütülmüştür. Ölçeklerden alınan puanlar arasındaki korelasyon değerleri ise puanların normal dağılıyor olması nedeniyle Pearson korelasyon analizi ile yürütülmüştür.

Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre; OKB hastalarının aleksitimi düzeyleri sağlıklı bireylerin aleksitimi düzeylerine göre

[1] Üsküdar Üniversitesi, Psikiyatri Birimi, İstanbul, Türkiye

[2] Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

[3] Malazgirt Devlet Hastanesi, Psikiyatri Birimi, Muş, Türkiye

* Sorumlu Yazar: [2]Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye 0212 4091515 kumrusenyasar@gmail.com

anlamlı bir biçimde daha yüksek bulunmuştur. OKB hastalarının TAÖ-20'nin alt boyutları olan duygu ifadesinde zorluk puanları ile duygu tanımlamada zorluk puanları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Aleksitimi, obsesif kompulsif bozukluk, OKB

Abstract

In this study, we compared the levels of alexithymia in healthy individuals with OCD patients and investigated whether there is a significant difference between them. Furthermore, some of the sociodemographic characteristics of the subjects were also examined to determine whether they had an effect on OCD and alexithymia levels. 40 volunteer OCD patients, 25 of whom were women and 15 men, aged 18-45 years, who were diagnosed at the NP Feneryolu Medical Center of Üsküdar University, Istanbul, and who were randomly selected and living in Istanbul, 40 volunteer healthy individuals, 25 of whom are women and 15 of whom are men and whose ages are between 18 and 45, are attended to this study. Participants were first informed about the privacy of work and personal information. "Sociodemographic Data Form, Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) and Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and Symptom List (Y-BOCS)" were applied to all 80 participants in order to collect the data obtained in the study. The data obtained from these scales were subjected to statistical analysis with the SSPS v.21 (Statistical Package for Social Sciences) program. The normality distribution of continuous variables was evaluated according to the occurrence of Skewness-Kurtosis values in the range of -1.5 and +1.5. An independent sample t-test was conducted to compare the scores of healthy controls and OCD patients. Independent sample Mann Whintey U test was performed among the groups in terms of demographic variables. Correlation values between the scores obtained from the scales were analyzed by Pearson correlation analysis because the scores were normally distributed.

According to the results of this study; a significant difference was found between the levels of alexithymia of healthy individuals and OCD patients. The levels of alexithymia in OCD patients were significantly higher than those of healthy individuals. Apart from this, there was a significant positive correlation between the difficulty describing feelings scores of OCD patients and the their difficulty identifying feelings scores of the TAS-20 subscales. In addition, a number of suggestions have been added in order to make contribution to the literature of this research which is also included in similar studies.

Keywords: *alexithymia, obsessive compulsive disorder, OCD*

1. Giriş

İnsanın en önemli özelliklerinden biri düşündüklerini ve hissettiklerini sözel ifade edebilişi ve diğer kişilerle iletişim kurabilmesidir. Bazı kişiler duyguları fark edebilmek ve onları ifade etme konusunda sorun yaşayabilirler. Kişiler arası iletişimde duyguların farkedilmesi ve söze dökülebilmesi sağlıklı iletişim için önemlidir (Koçak, 2002).

Aleksitimi kişinin duyguları tanımasında ve ifade edilmesinde zorluk olarak tanımlanmıştır (Sifneos ve ark., 1977). Aleksitimik kişiler duyguları farketmede yaşadıkları güçlükten dolayı duygu ve düşünceleri arasında bağ kurmakta zorlanabildikleri belirtilmiştir (Sifneos ve ark., 1988). Aleksitimi çeşitli psikiyatrik hastalıklara sıklıkla ilişkili bulunmuştur (Fogley ve ark., 2017). Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) kişiyi rahatsız eden zihne istem dışı gelen düşünce imaj ve veya dürtülerle ile bu sıkıntı hissi ve rahatsızlıktan kurtulmak amacıyla yapılan tekrarlayan davranışsal veya zihinsel süreçler ile karakterize bir bozukluktur (Association, 2013).

OKB'de istemdışı gelen düşünce ya da imajdan çok kişinin bu duruma atfettiği değer ve yorumun kişiyi sıkıntıyı uğrattığı belirtilmektedir (Beck ve ark., 1985). OKB'nin oluşumunda ve sürmesinde duygu düzenleme sürecinde yaşanan zorluklar ön plana çıktığı düşünülmektedir (Kring & Sloan, 2009).

De Berardis ve ark. (2005), 112 OKB hastası ile yapmış oldukları çalışmada, obsesif kompulsif bozuklukta aleksitiminin %20 ile 40 arasında görülebileceğini ve iç görü azlığı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Grabe ve ark. (2006), obsesif kompulsif bozuklukta aleksitimi düzeyini incelemek için bir aile çalışması yapmışlardır. Bunun için Alman olan OKB'ye sahip 82 vaka ve 169 birinci dereceden akraba ile 76 sağlıklı kontrol grubu bireyleri ve 144 birinci dereceden akrabanın verilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın bulgularına göre ise, aleksitimi düzeylerinin aileler üzerindeki OKB risk faktörünü yansıtmadığı sonucu çıkmıştır. Ancak buna rağmen OKB ve aleksitimi düzey ilişkisine bakıldığında OKB'nin yüksek aleksitimi düzeyi ile anlamlı bir biçimde ilişkili olduğu belirlenmiştir (Grabe ve ark., 2006).

Literatür incelemeleri sonucunda özellikle Türkiye içinde aleksitimi ve obsesif kompulsif bozukluk ilişkisi ile doğrudan ilgili çok fazla çalışma yapılmadığı görülmüştür. Bu nedenle bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu da kullanılarak OKB ile aleksitimi düzey ilişkisinin literatüre katkısı amaçlanmıştır.

2. Yöntem

Çalışmamızın amacı OKB hastaları ve sağlıklı bireylerin Yale-Brown ölçeğindeki skorlarını göz önünde bulundurarak, bu iki gruptaki bireylerin Toronto Aleksitimi Ölçeği sonuçlarına göre aleksitimi skorlarını karşılaştırıp ilişki olup olmadığını incelemektir. Üsküdar Üniversitesinden 25.04.2018 tarihinde 588 numara ile alınan etik kurul onamı sonrasında çalışmaya başlanmıştır.

İstanbul'daki Üsküdar Üniversitesi NP Feneryolu Tıp Merkezi'nde tanı almış 18-45 yaş aralığında çalışmaya gönüllü olmuş OKB tanısı ile izlenen ve tedaviye devam eden gönüllü katılımcılar ve "random" yöntemiyle seçilmiş olan, İstanbul'da yaşayan, 18-45 yaş aralığındaki çalışmaya katılımda gönüllü psikiyatrik hastalığı olmayan katılımcılar çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu araştırmada veri toplamak amacı ile örneklemdeki kişilere uygulanmak adına, "Sosyodemografik Veri Formu", "Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOCS)" ve "Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ-20)" kullanılmıştır.

2.1. Sosyodemografik Veri Formu:

Kişisel bilgileri elde etmek amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanmış, 18 soruluk bir formdur. Bu form sayesinde araştırmaya katılan bireylerin yaşları, medeni durumları, çocuk sahibi olma durumları, gelir düzeyleri, meslekleri, varsa kronik hastalıkları, yaşadıkları yer ve yetiştirilme biçimleri ile ilgili temel bilgiler edinilmiştir.

2.2. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği ve Semptom Listesi (Y-BOCS):

Y-BOCS, OKB belirtileri olan hastalardaki obsesyonların ve kompulsiyonların çeşitlerini ve derecesini ölçmek amacı ile kullanılan bir ölçektir. Toplam 19 maddesi vardır. Bunlardan ilk 5'i obsesyonları, sonraki 5'i ise kompulsiyonları ölçüyor olup geriye kalan 9 madde ölçeği uygulayan uzman tarafından yapılmaktadır. Ölçeğin toplam puanını ilk 10 maddenin toplamı belirler (Goodman ve ark., 1989). Bu ölçeğe dair yapılmış olan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasının Türkçe versiyonu 1995 yılında Tek ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Tek ve ark., 1995).

2.3. Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ-20):

Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ), ilk olarak 1985 senesinde, Taylor ve ark. (1985) tarafından, kişilerde aleksitimik özellikler olup olmadığını tespit etmek için tasarlanmıştır. 26 maddeden ve 4 faktörden oluşmuş olan bu ilk versiyonu ayrıca 4 alt kapsamdan meydana gelmiştir.

Sonrasında yapılan çeşitli çalışmalar doğrultusunda oluşturulan değişiklikler sonucu ölçek 26 maddeden 20 maddeye, 4 alt kapsamdan 3 alt kapsama dönüştürülüp sadeleştirilmiş ve ismi de TAÖ-20 olarak Bagby ve arkadaşları tarafından 1994 yılında değiştirilmiştir (Bagby ve ark., 1994 a, b; Taylor ve ark., 1985).

Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ-20)'nin Türkçe diline olan uyarlanmasını Güleç ve arkadaşları gerçekleştirmişlerdir (Güleç & Köse, 2009).

2.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS v.21 (Statistical Package for Social Sciences) programı ile istatistiksel analize tabi tutulmuştur. Sürekli değişkenlerin normallik dağılımı Tabachnick ve Fidel'in önerdiği gibi Skewness-Kurtosis değerlerinin -1.5 ve +1.5 aralığında oluşuna göre değerlendirilmiş olup katılımcıların Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği ve Semptom Kontrol Listesinden aldıkları puanlarla Toronto Aleksitimi Ölçeğinden aldıkları puanların normal dağılım gösterdiği tespit edilmiştir (Tabachnick & Fidell, 2013). Bu nedenle OKB tanılı hastalarla sağlıklı kontrollerin ölçeklerden aldıkları puanların karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi yürütülmüştür. OKB tanılı hastaların ve kontrol grubunun sosyodemografik özelikleri bakımından dağılımları ve kategoriye düşen katılımcı sayısının az olması nedeniyle, sosyodemografik değişkenler bakımından yürütülen gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem Mann Whintey U testi yürütülmüştür. Ölçeklerden alınan puanlar arasındaki korelasyon değerleri ise puanların normal dağılıyor olması nedeniyle Pearson korelasyon analizi ile uygulanmıştır.

3. Bulgular

Araştırmanın örneklemi yaşları 18-45 arasında değişen n=40 OKB tanılı hastalar (yaş ort=30.30; ss=8.812) ve n=40 sağlıklı kontrol grubu (yaş ort=30.90; ss=7.407) olmak üzere, toplamda n=80 katılımcıdan (yaş ort=30.60; ss=8.094) oluşmaktadır.

3.1. OKB Tanılı Hastalarla Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Özelliklerine İlişkin Bulgular

OKB tanılı hastalarla sağlıklı kontrollerin cinsiyetlere dağılımları birbirlerine eşittir. OKB tanılı hastaların %62.5'i kadın ve %37.5'i erkektir. Aynı şekilde sağlıklı kontrollerin %62.5'i kadın ve %37.5'i erkektir.

Kadın katılımcıların yaş ortalaması 30.54 (ss=8.700), erkek katılımcıların yaş ortalaması 30.70 (ss=7.111) olup, toplamda katılımcıların yaş ortalamaları 30.60 (ss=8.094) bulunmuştur. OKB tanılı hastaların yaş ortalaması 30.30 (ss=8.812) ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması 30.90 (ss=7.407) olup, toplamda katılımcıların yaş ortalamaları 30.60 (ss=8.094) bulunmuştur.

OKB tanılı bireylerin %30'u evli, %70'i bekardır. Sağlıklı kontrollerin %27.5'i evli, %65'i bekar ve %7.5'i boşanmıştır. OKB tanılı bireyler ile sağlıklı kontrollerin cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, birlikte yaşadıkları kişiler, çocuk varlığı, gelir durumu ve çalışma süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

OKB tanılı hastalarla sağlıklı kontrollerin çalışma durumu dağılımları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Sağlıklı kontrollerin %67.5'i bir işte çalışırken, OKB tanılı bireylerin %42.5'i bir işte çalışmaktadır. Bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

3.2. OKB Tanılı Hastalarla Sağlıklı Kontrollerin OKB Belirtileri ve Aleksitimi Düzeyleri Bakımından Karşılaştırılması

OKB tanılı kişiler ile sağlıklı kontrollerin Yale-Brown Kompulsiyon Ölçeği ve Semptom Kontrol Listesinden (Y-BOCS) aldıkları ortalama puanlar arasında anlamlı fark bulunmuştur [$t=20.716$; $p=.000$]. OKB tanılı bireylerin Y-BOCS puan ortalamaları (ort=23.75) sağlıklı kontrollerin ortalamalarından (ort=4.40) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

OKB grubu ile sağlıklı kontrol grubunu Toronto Aleksitimi Ölçeğinden aldıkları toplam puan ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p<0.05$). OKB tanılı hastaların aleksitimi ortalamaları (ort=57.30) sağlıklı kontrollerin ortalamalarından (ort=50.90) anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.05$).

OKB tanılı hastalarla sağlıklı kontrollerin Toronto Aleksitimi Ölçeğin Duygu İfadesinde Zorluk ve Duygu Tanımlamada Zorluk alt ölçeğinden aldıkları ortalama puanlar arasında anlamlı fark bulunmuş ve OKB grubundan daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). OKB tanılı hastalarla sağlıklı kontrollerin Toronto Aleksitimi Ölçeğin Dışarıdan Yönlendirilmiş Düşünme alt ölçeğinden aldıkları ortalama puanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0.05$). OKB ve sağlıklı kontrol grubunun ölçek puanları açısından değerlendirilmesi Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. OKB Tanılı Hastalarla Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Özelliklerine İlişkin Frekans Dağılımları, Yüzdelikleri ve Ki-Kare Bulguları

			OKB	Sağlıklı Kontrol	Toplam	χ2	p
Cinsiyet	Kadın	n	25	25	50	.000	1.000
		%	62.5	62.5	62.5		
	Erkek	n	15	15	30		
		%	37.5	37.5	37.5		
Medeni Durum	Evli	n	12	11	23	3.118	.210
		%	30.0	27.5	28.8		
	Bekar	n	28	26	54		
		%	70.0	65.0	67.5		
	Boşanmış	n	0	3	3		
		%	0.0	7.5	3.8		
Birlikte Yaşam	Yalnız	n	3	5	8	2.788	.594
		%	7.5	12.5	10.0		
	Sadece eşle	n	5	2	7		
		%	12.5	5.0	8.8		
	Eş ve çocuklarla	n	5	8	13		
		%	12.5	20.0	16.3		
	Anne ve babayla	n	22	19	41		
		%	55.0	47.5	51.3		
	Diğer	n	5	6	11		
		%	12.5	15.0	13.8		
Eğitim Durumu	İlköğretim	n	0	1	1	6.348	.096
		%	0.0	2.5	1.3		
	Lise	n	5	1	6		
		%	12.5	2.5	7.5		
	Önlisans ve Lisans	n	34	33	67		
		%	85.0	82.5	83.8		
	Diğer	n	1	5	6		
		%	2.5	12.5	7.5		
Çocuk Varlığı	Var	n	6	11	17	1.867	.172
		%	15.0	27.5	21.3		
	Yok	n	34	29	63		
		%	85.0	72.5	78.8		
Gelir Durumu	500 TL altında	n	2	0	2	4.303	.231
		%	5.0	0.0	2.5		
	500-1000 TL	n	5	3	8		
		%	12.5	7.5	10.0		
	1000-1500 TL	n	6	3	9		
		%	15.0	7.5	11.3		
	2000 TL ve üzerinde	n	27	34	61		
		%	67.5	85.0	76.3		
Çalışma Durumu	Çalışıyor	n	17	27	44	5.051	.025*
		%	42.5	67.5	55.0		
	Çalışmıyor	n	23	13	36		
		%	57.5	32.5	45.0		
Çalışma Süresi	1 yıldan az	n	20	16	36	1.608	.658
		%	50.0	40.0	45.0		
	1-5 yıl arası	n	6	10	16		
		%	15.0	25.0	20.0		
	5-10 yıl arası	n	4	5	9		
		%	10.0	12.5	11.3		
	11 yıl ve üzeri	n	10	9	19		
		%	25.0	22.5	23.8		

Tablo 2. OKB Tanılı Hastalarla Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Özelliklerine İlişkin Frekans Dağılımları, Yüzdelikleri ve Ki-Kare Bulguları

	Grup	N	ORT	SS	t	P
Y-BOCS Puanı	OKB	40	23.75	5.093	20.716	.000*
	Sağlıklı Kontrol	40	4.40	2.994		
TAÖ-20 Toplam Puanı	OKB	40	57.30	8.262	3.992	.000*
	Sağlıklı Kontrol	40	50.90	5.878		
TAÖ-20 Duygu ifadesinde zorluk	OKB	40	17.95	6.473	4.723	.000*
	Sağlıklı Kontrol	40	12.35	3.786		
TAÖ-20 Duygu tanımlamada zorluk	OKB	40	13.95	2.908	2.482	.015*
	Sağlıklı Kontrol	40	12.45	2.480		
TAÖ-20 Dışarıdan yönlendirilmiş düşünme	OKB	40	25.40	3.685	-.846	.400
	Sağlıklı Kontrol	40	26.10	3.720		

*p<.05

Tablo 3. OKB Tanılı Hastaların ve Sağlıklı Kontrollerin, Cinsiyetlerine Göre Klinik Ölçek Puanlarının Mann Whitney U Testi Bulguları

Grup		Cinsiyet	N	ORT	SS	z	P
OKB	Y-BOCS Puanı	Kadın	25	25.12	5.418	-2.018	.044*
		Erkek	15	21.47	3.603		
	TAÖ-20 Toplam Puanı	Kadın	25	57.44	7.428	-.014	.989
		Erkek	15	57.07	9.772		
	TAÖ-20 Duygu ifadesinde zorluk	Kadın	25	18.44	6.488	-.406	.685
		Erkek	15	17.13	6.589		
	TAÖ-20 Duygu tanımlamada zorluk	Kadın	25	13.88	3.046	-.014	.989
		Erkek	15	14.07	2.764		
	TAÖ-20 Dışarıdan yönlendirilmiş düşünme	Kadın	25	25.12	3.678	-.450	.653
		Erkek	15	25.87	3.777		
Sağlıklı Kontrol	Y-BOCS Puanı	Kadın	25	4.56	2.599	-.704	.482
		Erkek	15	4.13	3.642		
	TAÖ-20 Toplam Puanı	Kadın	25	50.76	5.286	-.365	.715
		Erkek	15	51.13	6.947		
	TAÖ-20 Duygu ifadesinde zorluk	Kadın	25	13.24	4.013	-1.785	.074
		Erkek	15	10.87	2.924		
	TAÖ-20 Duygu tanımlamada zorluk	Kadın	25	11.88	2.279	-1.805	.071
		Erkek	15	13.40	2.586		
	TAÖ-20 Dışarıdan yönlendirilmiş düşünme	Kadın	25	25.64	2.871	-1.110	.267
		Erkek	15	26.87	4.838		

*p<.05

3.3. OKB Tanılı Hastalarla Sağlıklı Kontrollerin OKB Belirtileri ve Aleksitimi Düzeylerinin Sosyodemografik Değişkenler Bakımından Karşılaştırılması

OKB tanılı bireylerin cinsiyetlerine göre Y-BOCS ortalama puanları arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05). OKB tanılı kadınların OKB toplam puan ortalamaları (ort=25.12) erkek OKB hastalarının ortalamalarından (ort=21.47) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda ise cinsiyet bakımından Y-BOCS puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grupta da aleksitimi toplam ve alt grup puanları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p>0.05). Tablo 3'te gösterilmiştir.

OKB tanılı bireylerin ve sağlıklı kontrollerin çalışma durumlarına göre Toronto Aleksitimi Ölçeği duygu ifadesinde zorluk alt ölçeğinden aldıkları ortalama puanlar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05). Çalışmayan OKB tanılı bireylerin ve sağlıklı kontrollerin duygu ifadesinde zorluk ortalamaları puanları daha yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da Toronto Aleksitimi Ölçeğinin diğer alt grup puanları ve Y-BOCS ortalama puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) ve bulgular tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. OKB Tanılı Hastaların ve Sağlıklı Kontrollerin, Çalışma Durumlarına Göre Klinik Ölçek Puanlarının Mann Whitney U Testi Bulguları

Grup		Çalışma Durumu	N	ORT	SS	z	P
OKB	Y-BOCS Puanı	Çalışıyor	17	23.12	4.729	-.631	.528
		Çalışmıyor	23	24.22	5.402		
	TAÖ-20 Toplam Puanı	Çalışıyor	17	55.53	9.919	-1.454	.146
		Çalışmıyor	23	58.61	6.727		
	TAÖ-20 Duygu ifadesinde zorluk	Çalışıyor	17	15.53	6.893	-2.055	.040*
		Çalışmıyor	23	19.74	5.643		
	TAÖ-20 Duygu tanımlamada zorluk	Çalışıyor	17	13.82	3.206	-.193	.847
		Çalışmıyor	23	14.04	2.738		
	TAÖ-20 Dışarıdan yönlendirilmiş düşünme	Çalışıyor	17	26.18	3.644	-1.295	.195
		Çalışmıyor	23	24.83	3.688		
Sağlıklı Kontrol	Y-BOCS Puanı	Çalışıyor	27	4.11	3.178	-1.105	.269
		Çalışmıyor	13	5.00	2.582		
	TAÖ-20 Alek-sitimi Toplam Puanı	Çalışıyor	27	50.22	5.700	-1.420	.156
		Çalışmıyor	13	52.31	6.223		
	TAÖ-20 Duygu ifadesinde zorluk	Çalışıyor	27	11.15	2.957	-2.688	.007*
		Çalışmıyor	13	14.85	4.200		
	TAÖ-20 Duygu tanımlamada zorluk	Çalışıyor	27	12.44	2.391	-.510	.610
		Çalışmıyor	13	12.46	2.757		
	TAÖ-20 Dışarıdan yönlendirilmiş düşünme	Çalışıyor	27	26.63	4.078	-1.656	.098
		Çalışmıyor	13	25.00	2.646		

*p<.05

3.4. OKB Tanılı Hastalarla Sağlıklı Kontrollerin Aleksitimi Düzeyleri ile OKB Düzeyleri Arasındaki İlişkiler

OKB tanılı bireylerin semptom düzeyleri ile aleksitimi düzeyleri, duygu ifadesinde zorluk düzeyleri, duygu tanımlamada zorluk düzeyleri ve dışarıdan yönlendirilmiş düşünme düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Aynı şekilde sağlıklı kontrol grubunda OKB düzeyleri ile aleksitimi düzeyleri, duygu ifadesinde zorluk düzeyleri, duygu tanımlamada zorluk düzeyleri ve dışarıdan yönlendirilmiş düşünme düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p>0.05).

OKB tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin Toronto Aleksitimi Ölçeğinin alt ölçekleri arasındaki Pearson korelasyon analizi bulguları incelendiğinde, OKB grubunda aleksitimi toplam puanı ile duygu ifadesinde zorluk ve duygu tanımada zorluk puanları arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise aleksitimi toplam puanı ile tüm alt gruplar arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır (p<0.05). Bulgular tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. OKB tanılı hastalarla sağlıklı kontrollerin klinik ölçek puanları arasındaki Pearson korelasyon analizi bulguları

Grup		1	2	3	4
OKB	1. Y-BOCS Puanı				
	2.TAÖ-20 Toplam Puanı	.013			
	3. TAÖ-20 Duygu İfadesinde Zorluk	.000	.840**		
	4.TAÖ-20 Duygu İfadesinde Zorluk	-.020	.718**	.513**	
	5. TAÖ-20 Dışarıdan Yönlen-dirilmiş Düşünme	.046	.200	-.278	-.082
Sağlıklı Kontrol	1. Y-BOCS Puanı				
	2.TAÖ-20 Toplam Puanı	.018			
	3. TAÖ-20 Duygu İfadesinde Zorluk	.193	.537**		
	4.TAÖ-20 Duygu İfadesinde Zorluk	-.122	.677**	.130	
	5. TAÖ-20 Dışarıdan Yönlen-dirilmiş Düşünme	-.087	.582**	-.256	.270

**p<.01

4. Tartışma

Bu çalışmada OKB hastaları ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin obsesif belirti düzeyleri ile sosyodemografik özellikleri ve aleksitimi düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir.

Araştırmanın katılımcılarından OKB grubundaki bireylerin sayısı 40, sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin sayısı da 40 olmak üzere toplam örneklem sayısı 80 olarak belirlenmiştir. 40 OKB hastasının 25'i kadın, 15'i erkek; 40 sağlıklı bireyin ise yine 25'i kadın, 15'i erkek olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle cinsiyet özelliği kapsamında bakıldığında kadın OKB hastalarının sayısı ile kadın sağlıklı bireylerin sayısı arasında fark bulunmamıştır. Aynı şekilde erkek OKB hastalarının sayısı ile de erkek sağlıklı bireylerin sayısı arasında hiçbir fark bulunmadığı için 2 grup karşılaştırılırken cinsiyet özelliği karıştırıcı bir faktör olmamıştır. OKB hastaları ve sağlıklı bireylerin sahip olduğu diğer sosyodemografik özelliklere bakıldığında da aynı biçimde yaş, medeni durum, birlikte yaşam, çocuk sahibi olma durumu, eğitim durumu ve gelir düzeyi değişkenlerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Cinsiyet faktöründe olduğu gibi bu diğer özelliklerin de karıştırıcı bir etki taşımadığı saptanmıştır ve bu durum çalışmamızın gücünü artırmaktadır.

Ancak, her iki grubunda şu anki çalışma durumlarına bakıldığında, sağlıklı bireylerin çalışıyor olma düzeyi ile OKB'li bireylerin çalışıyor olma düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu sonuca göre sağlıklı bireylerin şu anki çalışıyor olma oranı anlamlı bir şekilde OKB'li bireylere göre daha fazladır. OKB kronik gidişli, kişinin aile sosyal ve mesleki işlevselliğini olumsuz etkileyen bir bozukluktur (Hollander & Benzaquen, 1996). Ülkemizde yapılan bir çalışmada obsesif kompulsif belirtilerin şiddeti ile yaşam kalitesi arasında ilişki olduğu sağlıklı kontrollere göre OKB tanılı bireylerde psikolojik ve sosyal alt gruplarda anlamlı düşüklük olduğu saptanmıştır (Kıvırcık ve ark., 2005). Çalışmamızda OKB tanılı bireylerin sağlıklı kontrollere göre çalışma oranının düşük olması literatür ile uyumlu olarak işlevsellik kaybından kaynaklı olduğu düşünülebilir.

OKB tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği ve Semptom Listesi (Y-BOCS) ve Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ-20)'nden aldığı skorlar doğrultusundaki OKB ve aleksitimi düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Bunun sonucunda OKB hastalarının aleksitimi düzeyleri sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin aleksitimi düzeylerinden anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur.

Daeyoung ve arkadaşları tarafından OKB ve aleksitimi düzey ilişkisini araştıran bir çalışmada ise 45 OKB hastası ve 45 sağlıklı birey katılmış ve bu katılımcıların OKB semptom şiddetlerine, aleksitimi, kaygı ve depresyon düzeyleri incelenmiştir. Sonucunda ise OKB hastalarının aleksitimi skorları sağlıklı bireylere oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Özellikle cinsel ve dini obsesyonlar ile aleksitimi düzeyi arasında özel ve belirli bir bağ olduğunu göstermesi bakımından önemlidir (Roh ve ark., 2011).

Carpenter ve Chung'un (2011), yaptıkları bir çalışmada, aleksitimi toplam ve alt grup puanlarının OKB grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca OKB grubunda aleksitiminin OKB semptom düzeyi ve semptom sayısı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. De Berardis ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, OKB'li bireylerde aleksitimi düzeyi yüksek olanlarda semptomların daha yüksek olduğu ve aleksitiminin OKB'li bireylerde suicid düşünceleri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (De Berardis ve ark., 2015). Çalışmamızda OKB grubunda sağlıklı kontrollere göre aleksitimi düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olması literatürü desteklemektedir.

Pozza ve ark. (2015), yaptığı başka bir araştırmada ise, İtalya'da yaşayan 425 kişilik bir topluluğun hem aleksitimi düzeyleri hem OKB düzeyleri ölçülmüştür. Ölçeklerden elde edilen veriler sonucunda, toplam aleksitimi puanları ile toplam OKB puanları arasında anlamlı orta düzeyde korelasyon elde edilmiştir. Buna ek olarak, çalışmaya katılan bireylerin TAÖ-20'nin alt boyutlarından biri olan 'duyguyu tanımlamada güçlük' ve puanları ile toplam OKB puanları, istifleme ve kontrol etme OKB semptomlarının puanları arasında da anlamlı orta korelasyonlar elde edilmiştir. Son olarak da TAÖ-20'nin alt boyutlarından biri olan 'duyguyu ifadede zorluk' puanları ile OKB toplam puanları arasında yine anlamlı orta düzeyde korelasyon elde edilmiştir. Çalışmamızda OKB grubunda aleksitimik özellikler sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunsa da OKB grubunda OKB belirtilerinin düzeyi ile aleksitimi düzeyleri arasında literatürden farklı olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç örneklem grubumuzun küçüklüğü ile ilişkili olabilir.

OKB belirtilerinin ve aleksitimi düzeylerinin sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılmasına bakıldığında, OKB tanılı kadın hastaların OKB belirti düzeyleri erkek hastalarınınkinden anlamlı bir şekilde yüksek bulunurken, sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin OKB belirti düzeylerinin cinsiyete göre farklılaşmadığı tespit edilmiştir. OKB erişkinlerde cinsiyet farklılıkları konusunu değerlendiren çalışmalarda erişkinlerde kadınlarda daha sık olduğunu belirtilmiştir. Ancak kadın erkek oranları arasında fark olmadığını da belirten çalışmalar da mevcuttur (Degonda ve ark., 1993; Deniz ve ark., 2005; Weisman ve ark., 1994).

OKB'de cinsiyet farklılıkları konusunu araştıran bir çalışmada OKB semptomlarının ve tedavi olma girişimlerinin erkek OKB hastalarında kadınlarınkine oranla daha yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir (Altıntaş & Özçürümez, 2015). Örneklemimizin küçük olması ve katılımcıların tek merkezden seçilmiş olmasının, sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olmamasında etkili olabileceği düşünülmüştür. Aleksitimi düzeylerinin toplam puan ve alt gruplarına bakıldığında cinsiyete göre anlamlı bir fark bulunmamıştır.

OKB tanılı hastalar ile sağlıklı bireylerin çalışma durumlarına göre Y-BOCS ve TAÖ-20 ölçeklerinden aldıkları puanlar incelendiğinde, hem OKB hastalarında hem de sağlıklı bireylerde TAÖ-20'nin alt boyutlarından biri olan duygu ifadesinde zorlukta anlamlılık bulunmuştur. Bu sonuca göre, çalışmayan bireylerin duygu ifadesinde zorluk düzeyleri hem OKB hastalarında hem de sağlıklı bireylerde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aleksitimik bireyler incelendiğinde kişiler arası ilişkilerinde yüzeyel olduğu ancak sosyal yaşama kendi ruhsal gerçekliklerini yansıtmadan çatışmalardan kaçınarak uyum sağladıkları belirtilmektedir (Özkorumak ve ark., 2006). Kişilerin duyguları tanımadaki güçlükleri arttığında, sosyal ortamlarda anksiyete ile zorluk yaşayabilirler. Sosyal hayatta yaşanan bu zorluklar kişilerin sosyal destek ortamlarından faydalanmalarında güçlükler yaratmaktadır (Hintistan ve ark., 2012; Karakaş ve ark., 2016). Hem sağlıklı kontrolde hem de OKB grubunda duyguların ifadesinde zorluk düzeyleri ile çalışma durumu arasındaki ilişki aleksitiminin getirdiği sosyal uyum zorluklarıyla ilişkili olabilir. Ancak çalışan bireylerde yapılan araştırmalara bakıldığında Karlıdağ ve arkadaşları tarafından yüksek örneklem sayısına sahip bir çalışmada, katılımcıların mesleki ünvanları ve işlerinde çalışma süreleri ile aleksitimi düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadığı belirtilmiştir (Karlıdağ ve ark., 2001).

Bu çalışma, OKB tanılı hastalar ile sağlıklı bireyler arasındaki aleksitimi düzey farklılıklarının karşılaştırılması ve aralarındaki ilişkinin tespit edilmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmamızda OKB grubunda çalışma oranın sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu, obsesif belirtilerin ve aleksitimi toplam ve alt grup puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. OKB tanılı kadınların belirti düzeyleri erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. Hem OKB grubunda hem de sağlıklı kontrol grubunda obsesif belirtilerin şiddeti ile aleksitimi puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda verilerin tek bir merkezden toplanması ve örneklemin küçüklüğü araştırmamızın kısıtlılıklarındandır. Daha geniş örnekleme sahip ve farklı tedavi kuruluşları ile ortak yapılacak çalışmaların yapılması tüm evreni yansıtabilmesi açısından önemlidir. Çalışmamız kesitsel olarak durumu tanımlaması kısıtlılıklarımızdandır. Prospektif izlem çalışmaları ile tanı ve tedavi sürecindeki değişim ve aleksitimi üzerindeki etkileri incelenebilir. Seçilen örneklemdeki iki grupta da kadın birey sayıları erkeklerin sayılarına oranla daha fazladır. Yapılacak gelecek çalışmalarda cinsiyet özelliklerine göre eşit dağılım yapılması daha verimli sonuçların elde edilmesini sağlayabilir.

Onam bilgisi : Bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

Etik kurul onayı : T.C Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 25/04/2018 tarih B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06/2018/588 sayılı etik kurul onayı mevcuttur.

Çıkar çatışması : Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek : Finansal destek bulunmamaktadır.

Yazar katkı alanı ve oranı :

Umay Uslu (%40) 1-2-3-4-5-6-7-8

Habib Erensoy (%25) 1-2-3-5-6-7-8

Kumru Şenyaşar Meterelliyoz (%15) 6-7-8

Hasan Mervan Aytaç (%10) 6-7-8

Tonguç Demir Berkol (%10) 6-7-8

1.Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturmak

2. Sonuçlara ulaşılmasını sağlayacak yöntemi tasarlamak

3. Araştırmanın/çalışmanın yürütülmesini organize etmek, ilerlemesini gözetmek ve sorumluluğunu almak

4.Hastaların takibi, ilgili biyolojik materyallerin toplanması, verilerin düzenlenmesi ve raporlanması, deneylerin yapılması için sorumluluk almak

5. Bulguların mantıklı bir şekilde değerlendirilerek sonuçlandırılmasında sorumluluk almak

6. Çalışma için gerekli kaynak taramasında sorumluluk almak

7. Çalışmanın tamamının ya da önemli bölümlerinin yazılmasında sorumluluk almak

8. Çalışmanın teslim edilmesinden önce, dil ve yazınsal düzeltmelerden bağımsız olarak bilimsel anlamda çalışmayı yeniden değerlendirmek

Bu makale aynı başlıklı yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

Referanslar

Altıntaş, E., & Özçürümez, G. (2015). Evaluation of Obsessive-Compulsive Disorder Patients According to Gender Differences. Çukurova Medical Journal, 40(3), 409–417.

Association, A. P. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. BMC Medicine, 17, 133–137.

Bagby, M. R., Parker, J. D. A., Taylor, G. J. (1994). The twenty-item Toronto Alexithymia Scale-I: Item selection and cross-validation of the factor structure. Journal of Psychosomatic Research, 38, 23-32.

Bagby, M. R., 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, 33-40 doi: 10.1016/0022-3999(94)90006-X.

Beck, A. T., Emery, G., & Greenberg, R. L. (1985). Anxious disorders and Phobias: A cognitive perspective. New York: Basic Book. Inc., Publishers.

Carpenter, L., & Chung, M. C. (2011). Childhood trauma in obsessive compulsive disorder: the roles of alexithymia and attachment. Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice, 84(4), 367–388. doi: 10.1111/j.2044-8341.2010.02003.x.

De Berardis, D., Campanella, D., Gambi, F., Sepede, G., Salini, G., Carano, A. (2005). Insight and alexithymia in adult outpatients with obsessive–compulsive disorder. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 255(5), 350–358. doi: 10.1007/s00406-005-0573-y.

De Berardis, D., Serroni, N., Campanella, D., Rapini, G., Olivieri, L., Feliziani, B. (2015). Alexithymia, responsibility attitudes and suicide ideation among outpatients with obsessive-compulsive disorder: an exploratory study. Comprehensive Psychiatry, 58, 82–87. doi: 10.1016/j.comppsych.2014.12.016.

Degonda, M., Wyss, M., & Angst, J. (1993). The Zurich Study: XVIII. Obsessive-compulsive disorders and syndromes in the general population. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 243 (1):16-22. doi: 10.1007/BF02191519.

Deniz, F. (2005). Manisa il merkezinde obsesif kompulsif bozukluk yaygınlığının ve ilişkili etmenlerin belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Celal Bayar Üniversitesi, Manisa.

Fogley, R., Warman, D., & Lysaker, P. H. (2014). Alexithymia in schizophrenia: Associations with neurocognition and emotional distress. Psychiatry Research, 218(1–2), 1–6. doi: 10.1016/j.psychres.2014.04.020.

Ghorbani, F., Khosravani, V., Bastan, F. S., & Ardakani, R. J. (2017). The alexithymia, emotion regulation, emotion regulation difficulties, positive and negative affects, and suicidal risk in alcohol-dependent outpatients. Psychiatry Research, 252, 223–230. doi: 10.1016/j.psychres.2017.03.005.

Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L. (1989). The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability. Archives of General Psychiatry, 46(11), 1006–1011. doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810110048007.

Grabe, H. J., Ruhrmann, S., Ettelt, S., Müller, A., Buhtz, F., Hochrein, A. (2006). Alexithymia in obsessive-compulsive disorder–results from a family study. Psychotherapy and Psychosomatics, 75(5), 312–318.

Güleç, H., Köse, S., Yazıcı, M., Çıtak, S. (2009). Yirmi soruluk Toronto Aleksimi Ölçeği'nin Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirliğinin incelenmesi. Journal of Clinical Psychopharmacology, 19(3), 213–219.

Hintistan, S. (2012). Alexithymia. Gümüşhane University Journal of Health Sciences, 1, 333–346.

Hollander, E., Benzaquen, S. D. (1996). Is there a distinct OCD spectrum?

CNS Spectrums, 1(1), 17–26. doi: 10.1017/S1092852900000651.

Karakaş, S. A. S. İ., Karabulutlu, E. Y., Akyıl, R. Ç., Erdem, N., & Turan, G. B. (2016). Hipertansiyon ve astım hastalarında aleksitimi ve sosyal desteğin incelenmesi. Journal of Psychiatric Nursing, 7(2), 68–74. doi: 10.5505/phd.2016.40085.

Karlıdağ, R., Ünal, S., Yoloğlu, S. (2001). Hekimlerde tükenmişlik düzeylerinin aleksitimi düzeyleriyle ilişkisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2(3), 153–160.

Khosravani, V., Ardestani, M. S., Bastan, F. S., & Kamali, Z. (2017). The relationship between alexithymia and symptom dimensions in patients with obsessive-compulsive disorder. Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders, 14, 127–133. doi: 10.1016/j.jocrd.2017.04.001.

Kıvırcık, A., Alptekin, B. B., Akvardar, K., Y., & Kitiş, A. (2005). Obsesif kompulsif bozuklukta yaşam kalitesi: Bilişsel işlevler ve klinik bulgular ile ilişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi, 16(1), 13–19.

Koçak, R. (2002). Aleksitimi: Kuramsal Çerçeve Tedavi Yaklaşımları ve İlgili Araştırmalar. Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Dergisi, 35(1), 183–212.

Kring, A. M., Sloan, D. M. (2009). Emotion regulation and psychopathology: A transdiagnostic approach to etiology and treatment. Guilford Press.

Özkorumak, E., Güleç, H., Köse, S., Borckardt, J., Sayar, K. (2006). Depresyon Hastalarında Tıp Dışı Yardım Arama Davranışı: Aleksitimi Bir Etken Olabilir mi? Klinik Psikiyatri, 9(4), 161–169.

Pozza, A., Giaquinta, N., & Dèttore, D. (2015). The contribution of alexithymia to obsessive-compulsive disorder symptoms dimensions: an investigation in a large community sample in Italy. Psychiatry Journal. doi: 10.1155/2015/707850.

Roh, D., Kim, W.-J., & Kim, C.-H. (2011). Alexithymia in obsessive-compulsive disorder: clinical correlates and symptom dimensions. The Journal of Nervous and Mental Disease, 199(9), 690–695.

Sifneos, P E. (1988). Alexithymia and its relationship to hemispheric specialization, affect, and creativity. Psychiatric Clinics, 11(3), 287–292. doi: 10.1016/S0193-953X(18)30480-5.

Sifneos, Peter E, Apfel-Savitz, R., & Frankel, F. H. (1977). The phenomenon of 'alexithymia. Psychotherapy and Psychosomatics, 28(1–4), 47–57. doi: 10.1159/000287043.

Tabachnick, B., & Fidell, L. (2013). Using Multivariate Statistics, 6th International edition (cover) edn. Boston.

Taylor, G. J., Ryan, D., & Bagby, M. (1985). Toward the development of a new self-report alexithymia scale. Psychotherapy and Psychosomatics, 44(4), 191–199. doi: 10.1159/000287912.

Tek, C., Uluğ, B., Rezaki, B. G., Tanriverdi, N., Mercan, S., Demir, B. et. al. (1995). Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale in Turkish: reliability and validity. Acta Psychiatrica Scandinavica, 91(6), 410–413.

Weisman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Greenwald, S., Hwu, H.-G., Lee, C. K. (1994). The cross national epidemiology of obsessive-compulsive disorder. Journal of Clinical Psychiatry, 55(3), 5–10. doi: 10.1080/16506070510041185.

JNBS 2019 Published by Üsküdar University / 2019 Üsküdar Üniversitesi tarafından yayımlanmaktadır www.jnbs.org

ORIGINAL ARTICLE-ARAŞTIRMA

Year (Yıl) : 2020
Volume (Cilt) : 7
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.4103/JNBS.JNBS_11_20

Received/Geliş 28.05.2020
Accepted/Kabul 14.07.2020
JNBS, 2020, 7(2):60-64

Ali Taşkıran {ORCID: 0000-0002-0578-5711}
Emel Serdaroğlu Kaşıkçı {ORCID: 0000-0003-1566-5788}
Korkut Furkan Şahin {ORCID: 0000-0002-3665-9339}
Burcu Çevreli {ORCID: 0000-0001-6337-4999}
Tayfun Gözler{ORCID: 0000-0001-8548-8516}
Muhsin Konuk {ORCID: 0000-0002-6651-718X}

EFFECTS OF HIGHBUSH CRANBERRY (*VIBURNUM OPULUS*) ON HYPERGLYCEMIA AND OXIDATIVE DAMAGE IN THE KIDNEY OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RATS

Ali Taşkıran[1] , Emel Serdaroğlu Kaşıkçı*[1], Korkut Furkan Şahin[1], Burcu Çevreli[2], Tayfun Gözler[1], Muhsin Konuk[1]

Ethics committee approval: The ethics committee approval has been obtained from T. C. Üsküdar University Animal Experiments Local Ethics Committee (Ü.Ü HAYDEK) report number of 2018-18 (02 Oct 2018).

Abstract

In this study, it was aimed to investigate the effects of highbush cranberry (*Viburnum opulus*, GILA) fruit extract on blood glucose levels and kidney tissue homogenates of diabetes-modeled rats by injection of Streptozotocin (STZ). Blood glucose levels of rats were measured in tail blood using a glucose meter. Glucose determination was done 48 hours after STZ injection. For this, 32 Wistar albino rats were employed. The rats were divided into 4 groups; Control, STZ, STZ+GILA, and GILA with containing 8 animals each. After 12 weeks, they were sacrificed. During the study periods, blood glucose levels were measured periodically and kidney tissue parameters were measured in their homogenates after sacrificing the rats. The measured parameters were Glutathion (GSH), Malondialdehyde (MDA), and Total Antioxidant Status (TAS). The results obtained from the study were analyzed by using SPSS for Windows software, and p<0.05 was assigned as statistically significant value. The findings of the study showed that GILA consumption could help diabetic people to prevent possible nephropathy due to its potent antioxidant features.

Keywords: *viburnum opulus,* diabetes, kidney, oxidative damage, rat

[1] Uskudar University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Molecular Biology and Genetics, Uskudar, Istanbul, Turkey,

[2] Neuropsychopharmacology Research and Application Center, Üsküdar University, İstanbul, Turkey.

*Sorumlu Yazar: [1] Uskudar University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Molecular Biology and Genetics, Uskudar, Istanbul, Turkey, e-mail: emel.serdaroglukasikci@uskudar.edu.tr

1. Introduction

Diabetes mellitus (DM) is one of the common chronic metabolic diseases and develops a lack of or nonfunctional insulin secretion from β cells of the pancreas. Its characterization can be exemplified as a disorder of both glucose and lipid metabolism. The occurrence of Hyperglycemia is the most special indication (Asmat et al., 2016).

The complications of DM could be expressed as macro and microvascular problems. Macro-vascular problems occur due to atherosclerosis and can be exemplified as myocardial infarcts, peripheral vascular disease, and cerebrovascular problems. General microvascular problems are retinopathy, nephropathy, and neuropathy. Microvascular complications cause irreversible alteration in the tissue and organs when occurred. Nephropathy is an example of that develop kidney failure (Atasoy et al., 2015, Chawla et al., 2016, Domingueti et al., 2016).

It is well-known that the reactive oxygen species (ROS) formation increases under diabetes conditions. The ROS products attack biomolecules (lipids, carbohydrates, proteins, and DNA) and damage them. This event is called cellular oxidative damage (Moussa et al., 2008, Çoban et al., 2015, Newsholme et al., 2016, Volpe et al., 2018). A literature survey indicates that STZ is the most used chemical agent to form a diabetes model in experimental animals. The target of STZ is the DNA molecules of the pancreatic β cells. STZ causes to the death of beta cells by alkylating their DNA molecules (Bedoya et al., 1996, Dandona et al., 1996)

Dietary recommendations are essential in the treatment of diabetes. However, the best dietary treatment for diabetic patients is still not entirely clear. Dietary research to prevent disease may include evaluating foods containing specific nutrients or non-nutrient chemicals, or a combination of both (Emekli-Alturfan et al., 2008). The purpose of the diet is to normalize changes in the metabolism of patients with diabetes, such as hyperglycemia and hyperlipidemia. Another perspective to diet therapy is to minimize long-term complications of diabetes mellitus, such as neuropathy, retinopathy, nephropathy and atherosclerotic vascular diseases (Iso et al., 2006, Emekli-Alturfan et al., 2007, Emekli-Alturfan et al., 2008). Antioxidants protect the cells via stopping or delaying the oxidative effect of the ROS. Some studies reported that flavonoids have an anti-diabetic effect (Emekli-Alturfan et al., 2008, Ghasemzadeh et al., 2010). It was earlier reported that Highbush cranberry (*Viburnum opulus*) (GILA) has an anticancer, antimicrobial and antioxidant effect due to its phenolic contents (Yunusova et al., 2004, Kraujalyte et al., 2013, Boyacı et al., 2016, Yilmaz et al., 2019).

In this study, it was aimed to study the effect of GILA in diabetic animal models formed by administrating STZ. For this, the study was designed to evaluate glutathione (GSH), Malonyldialdehyde (MDA) and total antioxidant capacity (TAS) levels in kidney tissue homogenate of the animals tested.

2. Materials and Methods

The ethics committee approval has been obtained from T. C. Üsküdar University Animal Experiments Local Ethics Committee (Ü.Ü HAYDEK) report number of 2018-18 (02 Oct 2018).

2.1. Chemicals

STZ and other chemicals were obtained from Sigma-Aldrich, USA.

2.2. *Viburnum opulus* Extract

Viburnum opulus extract was obtained from IMMU-NAT® (Muğla, Turkey, PSN: 011018-125-008). Ingredients of *Viburnum opulus*: highbush cranberry liquid extract, thickening agent-glycerol (plant product), preservative agent-potassium sorbate, antioxidant-ascorbic acid.

2.3. Animals

Wistar albino rats aged 12 weeks and weighing 200-240 g were used in this study. The rats were housed in a temperature and light controlled rooms (12 h dark-light cycles, 22 º C ± 2, and humidity 60 % ± 5). All animals were free to access water and pellet food and experiments were performed according to the national laws and guidelines. The protocol used in this study was approved by the Committee on the Ethics of Animal Experiments of Üsküdar University (Istanbul, Turkey) (Ethic Number 2018-18).

2.4. Induction of Experimental Diabetes

Rats were given a single dose of 60 mg/kg intraperitoneally (i.p.) dissolved STZ injection in freshly prepared citrate buffer (0.05 M, pH: 4.5). Only citrate buffer was applied to the Control group. Diabetes formation was determined 2 days after STZ injection by measuring serum glucose concentrations and rats with a glucose level higher than 400 mg/dL were included in the diabetic group. Blood glucose levels of rats were measured in tail blood using a glucose meter. Glucose determination was done 48 hours after STZ injection.

2.5 Experimental Design

In this study, 32 rats were divided into four groups, with eight in each group as:

Control: Rats were subjected to once daily with citrate buffer

STZ: Rats were subjected to once-daily STZ (60 mg/kg) (i.p.)

GILA: Rats were subjected to once-daily GILA 1 ml/day (300 mg/kg) by oral gavage once a day

STZ + GILA: Rats were subjected to once-daily STZ (60 mg/kg) by i.p. and GILA (300 mg/kg) by oral gavage once a day

2.6. Blood and kidney tissue collection

At the end of the 20 days, the rats were killed under anesthesia by i.p. of ketamine HCl (80 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg) and were then sacrificed by the withdrawal of blood via a cardiac puncture.

Fasting blood glucose levels were measured by using a glucose meter (Clever Chek-TD-4231).

Kidney tissue samples were gently washed saline solution (0.9 %) and homogenized in chilled phosphate buffer (pH:7.4). The homogenates were then centrifuged at 10.000 × g for 5 min at 4°C. The supernatants were used for determining the GSH, MDA, and TAS levels.

2.7. Determination of GSH Levels

The level of GSH in homogenized kidney tissue samples was measured by using 5,5′- dithiobis (2-nitrobenzoic acid) on a spectrophotometer at 412 nm wavelength by following the methods of Beutler et al (1963).

2.8. Determination of MDA Levels

MDA levels in kidney homogenates were estimated based on the analysis of lipid peroxidation (LPO) levels. LPO was estimated by measuring the level of MDA by the thiobarbituric acid test as explained by Coban et al (2015).

2.9. Determination of TAS Levels

The assay is calibrated with a stable antioxidant standard solution which is traditionally named as Trolox Equivalent that is a vitamin E analog. TAS in the kidney tissue was measured using the TAS Assay Kit (Rel Assay Diagnostics) by following the method of Erel (2003).

2.10. Statistical Analysis

Experimental results are presented as mean ± SD. Data were analyzed using the SPSS software package (20th version, IBM, New York, USA). One-way ANOVAs followed by post-hoc Bonferroni tests were used for statistical analysis and $P< 0.05$ values were considered as significantly different.

3. Results

In this study, we aimed to evaluate the effect of highbush cranberry (*Viburnum opulus*, GILA) fruit extract on blood glucose levels and kidney tissue of the rats that they became diabetics after administrating Streptozotocin (STZ).

As seen in Fig 1, the glucose levels were significantly higher in the STZ group when compared to Control ($P<0.001$). Similarly, STZ+GILA group's glucose levels were found to be significantly high when compared to GILA group's data ($P<0.001$). However, there was a non-significant decrease in serum glucose levels in the STZ + GILA group compared to the STZ group statistically (Fig 1).

When we look at the kidney tissue parameters: The GSH levels increased significantly in GILA when compared to control ($P<0.001$). The same parameter in both STZ+GILA and GILA also increased significantly in comparison to STZ as $P=0.030$ ve $P<0.001$, respectively (Fig. 2-a).

While the MDA levels increased significantly in the STZ group compared to the Control group ($P=0.015$), the same parameter decreased significantly ($P<0.001$) in both STZ+GILA and GILA when compared to STZ (Fig 2-b).

The GILA group's TAS levels significantly increased in comparison to Control ($P=0.006$). When we compared the STZ group with both STZ+GILA and GILA groups, TAS level increased remarkably in both groups with $P=0.040$ and $P<0.001$, respectively (Fig 2-c).

4. Discussion

Both oxidative stress and ROS formation are the spoilage of the balance between oxidants and the antioxidant system of the living organisms. This was shown by some studies in diabetes modeled rats by using STZ and the characteristics were a decrease of enzymic/non-enzymic antioxidants and an increase of lipid peroxidation (Vincent et al., 2004, Emekli-Alturfan et al., 2008, Kashihara et al., 2010). In this study, we observed that the fasting glucose levels of the STZ group were significantly high compared to the Control group ($p<0.001$). Similarly, this finding, the same parameter was also significantly higher in STZ+GILA in comparison to GILA group.

Halliwell (2012) reported that polyphenol, carotenoid, and tocopherol rich diet could not be reducing the systemic damage due to the pro-oxidant activity of ascorbic acid. Because transition metals in the catalyzing activities such as iron and copper are already present in gastric and intestinal contents. Therefore, the statistically low level of serum glucose in STZ+GILA comparing to STZ could be because of the presence of ascorbic acid and its pro-oxidant activity in the *Viburnum opulus* extract.

In a study by Zaklos-Szyda et al. *Viburnum opulus* has been shown to be a phenolic compound consisting of important antioxidants such as chlorogenic acid, procyanidins, cyanidin glycosides, quercetin. In the study, V opulus in CD36 knockout mice has been shown to reduce free fatty acid and glucose uptake by Caco-2 cells. Hence, it has been stated that V opulus phenolics may have effects on the regulation and delay mechanisms of the absorption rate of glucose and fatty acids by intestinal cells (Zaklos-Szyda et al., 2019).

Either exogenic or endogenic ROS production causes some important defects in a number of body systems. The most effective strategies to overcome the ROS productions are either direct (scavenging the free radicals) or indirect (increasing the antioxidant enzymes) or using the natural or synthetic antioxidant compounds (Gonzalez-Burgos & Gomez-Serranillos 2017) In this manner, GILA flowers and/or juices are widely used in traditional medicine due to its rich phenolics and vitamins. The GC-MS analysis showed roughly the chemical contents of GILA as having potent antioxidants such as monoterpenes: α-pinene 27.2%, β-pinene 27.3%, terpineol 11.1%, dl-limonene 5.5%; and sesquiterpenes: germacrene D 10.1% (Rop et al., 2010, Kraujalytė et al., 2013, Sarıözkan et al., 2017).

Recently, some natural antioxidants are used as well as the chemotherapeutics agents in cancer treatment. There are a number of studied shreds of evidence showing the anticancer properties of Phenolics as they have both antioxidant and anti-inflammatory effects. Ceylan et al. (2018) studied the effect of GILA juice on colon cancer. They reported that GILA juice increased both catalase and superoxide dismutase activity in both in vivo and in vitro, and reduced the MDA levels. As a result, they conclude that it had an anti-tumoral effect.

Our findings are in concordance with the findings of Sarıözkan et al. (2017) regarding the levels of GSH, TAS and MDA levels. In this way, in the GILA group's kidney homogenate, while the GSH and TAS levels are increasing the MDA levels decreased significantly, P<0.001, P=0.006, P=0.015, respectively when compared to control. Both GSH and TAS levels in STZ+GILA and GILA groups increased significantly when they compared to STZ group with the p values were P=0.030, P<0.001, and P=0.040, P<0.001, respectively. When we looked at the MDA levels, it decreased importantly as having the P<0.001 in both compared groups.

For the interpretation of these results, it thought that GILA fruit extract has a potent antioxidant activity. This could be because of its phenolic contents. As it is well known, the phenolics can convert the free radicals to the more stable compounds or increase the antioxidant enzyme activities. Whatever the reason is, they have good and positive effects on diabetes-modeled rats.

5. Conclusion

In our best knowledge, we did not come across any literature on GILA's effect on diabetes-modeled animals. Therefore, it is thought that GILA consumption would be very helpful in reducing the nephropathy in diabetics.

Patient informed consent : There is no need for patient informed consent.

Ethics committee approval : The ethics committee approval has been obtained from T. C. Üsküdar University Animal Experiments Local Ethics Committee (Ü.Ü HAYDEK) report number of 2018-18 (02 Oct 2018).

Conflict of interest : There is no conflicts of interest to declare.

Financial support : No funding was received.

Author contribution area and rate:

Ali Taşkıran %20

Emel Serdaroğlu Kaşıkçı %30

Korkut Furkan Şahin %10

Burcu Çevreli %20

Tayfun Gözler %10

Muhsin Konuk %10

References

Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. Saudi Pharmaceutical Journal, 24(5), 547-553. doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013.

Atasoy, A., Atay, A., Ahbab, S., et al. (2015). Diyabetik nefropatiye genel bir bakış. Haseki Tıp Bülteni, 53, 16-19. doi.org/10.4274/haseki.1913.

Bedoya, F. J., Solano, F., & Lucas, M. (1996). N-monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets. Experientia, 52(4), 344-347. doi.org/ 10.1007/bf01919538.

Beutler, E., Duron, O., Kelly, B.M. (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 61, 882-888. doi 10.1172/JCI112298.

Boyacı, H., Çöteli, E., & Karataş, F. (2016). Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) Meyvesindeki A, E Vitamini, Beta-Karoten, Likopen, Redükte ve Okside Glutatyon Miktarlarının Araştırılması. Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 9(2), 111-117. doi.org/10.18185/eufbed.59250.

Ceylan, D., Aksoy, A., Ertekin, T. et al. (2018). The effects of gilaburu (*Viburnum opulus*) juice on experimentally induced Ehrlich ascites tumor in mice. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 14(2), 314-320. doi.org/ 10.4103/0973-1482.181173.

Chawla, A., Chawla, R., & Jaggi, S. (2016). Microvasular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum?. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 20(4), 546. doi.org/10.4103%2F2230-8210.183480.

Çoban, J., Doğan-Ekici, I., Aydın, A. F. et al. (2015). Blueberry treatment decreased D-galactose-induced oxidative stress and brain damage in rats. Metabolic Brain Disease, 30(3), 793-802. doi/.org/10.1007/s11011-014-9643-z.

Dandona, P., Thusu, K., Cook, S. et al. (1996). Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. The Lancet, 347(8999), 444-445. doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90013-6.

Domingueti, C. P., Dusse, L. M. S. A., das Graças Carvalho, M. et al. (2016). Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. Journal of Diabetes and its Complications, 30(4), 738-745. doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018.

Emekli-Alturfan, E., Kasikci, E., & Yarat, A. (2007). Tissue factor activities of streptozotocin induced diabetic rat tissues and the effect of peanut consumption. Diabetes/metabolism Research and Reviews, 23(8), 653-658. doi.org/10.1002/dmr.757.

Emekli-Alturfan, E., Kasikci, E., & Yarat, A. (2008). Peanut (Arachis hypogaea) consumption improves Glutathione and HDL-cholesterol levels in experimental diabetes. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 22(2), 180-184. doi.org/10.1002/ptr.2281.

Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clinical Biochemistry, 37(4), 277-285. doi/.org/10.1016/j.clinbiochem. 2003.11.015.

Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z., & Rahmat, A. (2010). Antioxidant activities, total phenolics and flavonoids content in two varieties of Malaysia young ginger (Zingiber officinale Roscoe). Molecules, 15(6), 4324-4333. doi.org/ 10.3390/molecules15064324.

Gonzalez-Burgos, E., & Gomez-Serranillos, M. P. (2012). Terpene compounds in nature: a review of their potential antioxidant activity. Current Medicinal Chemistry, 19(31), 5319-5341.

Halliwell, B. (2012). The antioxidant paradox: less paradoxical now? British Journal of Clinical Pharmacology, 75(3), 637-644. doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04272.x

Iso, H., Date, C., Wakai, K. et al. (2006). The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. Annals of Internal Medicine, 144(8), 554-562. doi.org/10.763260003-4819-144-8-200604180-00005.

Kashihara, N., Haruna, Y., Kondeti, V. et al. (2010). Oxidative stress in diabetic nephropathy. Current Medicinal Chemistry, 17(34), 4256-4269. doi.org/10.2174/092986710793348581.

Kraujalytė, V., Venskutonis, P. R., Pukalskas, A. et al. (2013). Antioxidant properties and polyphenolic compositions of fruits from different European cranberrybush (*Viburnum opulus* L.) genotypes. Food Chemistry, 141(4), 3695-3702. doi/.org/10.1016/j.foodchem.2013.06.054.

Moussa, S. A. (2008). Oxidative stress in diabetes mellitus. Romanian Journal of Biophysics, 18(3), 225-236. doi.org/10.1.1.326.6470.

Newsholme, P., Cruzat, V. F., Keane, K. N. (2016). Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. Biochemical Journal, 473(24), 4527-4550. doi.org/10.1042/BCJ20160503C.

Rop, O., Reznicek, V., Valsikova, M. et al. (2010). Antioxidant properties of European cranberrybush fruit (*Viburnum opulus* var. edule). Molecules, 15(6), 4467-4477. doi.org/10.3390/molecules15064467.

Sarıözkan, S., Türk, G., Eken, A. (2017). Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) fruit extract alleviates testis and sperm damages induced by taxane-based chemotherapeutics. Biomedicine & Pharmacotherapy, 95, 1284-1294. doi/.org/ 10.1016/j.biopha.2017.09.057.

Vincent, A. M., Russell, J. W., Low, P. (2004). Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Endocrine Reviews, 25(4), 612-628. doi.org/ 10.1210/er.2003-0019.

Volpe, C. M. O., Villar-Delfino, P. H., dos Anjos, P. M. F. (2018). Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. Cell Death & Disease, 9(2), 1-9. doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013.

Yilmaz, S., Alpa, Ş., Nisari, M. (2019). Examining the antitumoral effect of cornelian cherry (Cornus mas) in ehrlich ascites tumor-induced mice. Journal of Cancer Research Therapy, 14(2):314-320. doi/.org/10.4103/0973-1482.181173.

Yunusova, S. G., Karimova, A. R., Tsyrlina, E. M. (2004). Change on storage of biological activity of *Viburnum opulus* seed components. Chemistry of Natural Compounds, 40(5), 423-426. doi.org/ 10.1007/ s10600-005-0004-3.

Zaklos-Szyda, M., Pawlik, N., Polka, D. (2019). *Viburnum opulus* fruit phenolic compounds as cytoprotective agents able to decreased free fatty acids and glucose uptake by Caco-2 cells. Antioxidants (Basel), 8(8):262. doi:10.3390/antiox8080262.

Year (Yıl) : 2020
Volume (Cilt) : 7
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.4103/JNBS.JNBS_8_20

Received/Geliş 16.05.2020
Accepted/Kabul 16.06.2020
JNBS, 2020, 7(2):65-69

Selin Yiğit {ORCID: 0000-0001-8073-0924 }
Tolga Polat{ORCID: 0000-0002-2064-6613}
Canan Sercan Doğan {ORCID: 0000-0002-2218-2234 }
Seçil Tunalı {ORCID: 0000-0002-4378-9684}
Rıdvan Ekmekçi {ORCID: 0000-0001-5085-5988}
Korkut Ulucan {ORCID: 0000-0002-1304-9386 }

PROFESYONEL VOLEYBOLCULARDA *SLC6A4* PROMOTÖR L/S POLİMORFİZMİNİN BELİRLENMESİ VE LİTERATÜR KARŞILAŞTIRILMASI

DETERMINATION OF SLC6A4 PROMOTER L/S POLYMORPHISM IN PROFESSIONAL VOLLEYBALL PLAYERS AND COMPARISON OF THE LITERATURE

Selin Yiğit[1], Tolga Polat[2], Canan Sercan Doğan[2], Seçil Tunalı[3], Rıdvan Ekmekçi[4], Korkut Ulucan[5]*

Etik kurul onayı: 61351342-/2019-11 sayılı etik kurul onayı T.C. Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından verilmiştir (24 Ocak 2019).

Öz

Çalışmamızda, voleybolcularda serotonin taşıyıcı protein geni (SLC6A4) promotör L/S polimorfizminin genotip ve allel dağılımlarını belirlemeyi ve literatürde bulunan önceki çalışmalar ile karşılaştırmayı hedefledik. Bu amaçla çalışmamıza 21 voleybolcu katıldı. Genotipleme işlemi, yanak içi epitel hücrelerinden DNA elde edildikten sonra PCR ile gerçekleştirilmiştir. Literatür taraması Google Akademik ve PUBMED veri tabanlarında "spor, sporcu, genetik, SLC6A4, spor genetiği, polimorfizm" anahtar kelimeler ve kombinasyonları ile yapılmıştır. Kohortumuzda LL, LS ve SS genotipleri sayı ve yüzde olarak sırasıyla 10 (%48), 7 (%33) ve 4 (%19) olarak bulundu. L ve S allel sayı ve yüzdeleri ise sırasıyla 27 (%64) ve 15 (%36) olarak bulunmuştur. Yapılan literatür araması ile 9 farklı çalışma kriterlerimize uygun bulunmuş ve bulgularımız ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, genotip dağılımı açısından SS genotipinin yüzdece düşük olması, diğer çalışmalar ve bizim bulgularımız ile ortaktır. Sadece bir çalışmada S alleli yüzdece daha fazla bulunmuştur. Son dönemlerde yapılan çalışmalar "S" allelinin anksiyete ile ilişkilendirildiğini göstermiştir. Çalışmamız, voleybolculardaki LL genotip ve L allelinin, SS genotip ve S allelinden yüzdece daha yüksek olduğunu gösteren ilk rapordur.

Anahtar Kelimeler: genetik, spor genetiği, serotonin, voleybol, polimorfizm

[1] Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nörobilim Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye

[2] Üsküdar Üniversitesi, Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye.

[3] Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Elektronörofizyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye.

[4] Pamukkale Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Spor Yöneticiliği Bölümü, Denizli, Türkiye.

[5] Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

*Sorumlu Yazar: [5] Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.
e-mail: korkutulucan@hotmail.com

JNBS 2019 Published by Üsküdar University / 2019 Üsküdar Üniversitesi tarafından yayımlanmaktadır www.jnbs.org

Abstract

We aimed to determine the genotype and allele distributions of the serotonin transporter protein gene (SLC6A4) promoter L/S polymorphism in volleyball players and compare it with the previous studies in the literature in this study. For this purpose, 21 volleyball players participated in our study. Genotyping was performed by PCR after DNAs were isolated from buccal cells. The literature review has been done in Google Scholar and PUBMED databases with the keywords and combinations of "sports, athletes, genetics, SLC6A4, sports genetics, polymorphism". In our cohort, LL, LS and SS genotypes were found in numbers and percentages as 10 (48%), 7 (33%) and 4 (19%), respectively. The respective L and S allele count numbers and percentages were 27 (64%) and 15 (36%). 9 different studies matched our criteria and compared with our findings with literature review. As a result, the low percentage of SS genotype in terms of genotype distribution was common with the previous studies and our findings. The S allele percentage was higher than our results just in one research. Recent studies have shown that the "S" allele is associated with anxiety. Our study was the first report to show that the LL genotype and L allele in volleyball players are higher than the SS genotype and S allele.

Keywords: *genetics, sport genetics, serotonin, voleyball, polymorphism*

1. Giriş

Atletik performansa etki eden genlerin işleyişini ve düzenlemelerini inceleyen spor genetiği yeni bir bilim dalı olarak kabul görmektedir ve her geçen gün önemi artmaktadır (Ulucan, 2016). Bireylerin hangi tip antrenman modellerinde başarı sağlayabileceğini öngörülmesinde anatomik, biyokimyasal ve fizyolojik veriler kadar genetik bilgiler de son derece önemlidir. Atletik performans için önemli olan kuvvet, güç, dayanıklılık, kas fibril boyut ve kompozisyonu, esneklik, sinir kas koordinasyonu gibi bileşenler bireylerin biyokimyası, fizyolojik özellikleri ve genetik yapıları ile doğrudan ilişkilidir (Altuntaş ve ark., 2020). Araştırmalar sportif performansın %66 oranında genetik ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Ulucan ve ark. 2014; Sercan ve ark., 2016). Spor genetiği alanındaki çalışmaları sportif aktiviteye etki eden serotoenerjik ve dopaminenerjik sistem gibi psikolojik duygu durumumuzu belirleyen genetik faktörlerin analiz edilmesi çalışmalarını da kapsamaktadır.

Voleybol uzun süreli düşük yoğunluklu aerobik egzersize ihtiyaç duyar. Bireysel ve takım oyunlarının çeşitliliği ile özel fiziksel yapı ve motorik özellikler gerektirir. Voleybolcular, diğer sporcular gibi, üstün performans elde etmek için yüksek derecede fiziksel, fizyolojik ve psikolojik parametrelere ihtiyaç duyarlar. Özellikle psikolojik yetkinliklerin sürdürülebilmesi sporcuların müsabaka sırasında konsantrasyonlarının devamlılığı açısından önemlidir (Yüksel ve ark., 2017).

Serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) merkezi ve periferal sinir sisteminde etkisini gösteren önemli bir nörotransmitterdir. Aynı zamanda canlı ve zinde hissettiren ve kaygıyı düzenleyen bir hormondur. Yetersizliği görülen bireylerde yorgunluk, sıkılganlık ve depresif bir ruh hali gözlenmektedir (Young, 2007). 5-HT, beyin sinapslarına salındıktan sonra, presinaptik nöronal membranlarda lokalize olmuş Na+ ve Cl- iyonlarına bağımlı yüksek afiniteli serotonin taşıyıcı (5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT, SERT, SLC6A4) protein molekülü ile sinaptik boşluktan etkin şekilde temizlenir (Stahl, 1998). SLC6A4 membran proteininin bu aktivitesi ile 5-HT'nin sinaptik etkinliği sonlandırılır ve yeniden kullanılmak üzere nörotransmiter havuz içine yeniden gönderilir. Bu yüzden, serotoninin geri alınımında ve serotonerjik fonksiyonun yürütülmesinde önemli role sahiptir. Stres, kaygı, agresyon gibi psikolojik parametreler sporcuların performansının belirlenmesinde etkili olmaktadır. Serotonin, dopamin, nitrik oksit gibi nörotransmiter maddeler ve onları metabolize eden genler sporcularda psikolojik faktörlerin etkisinin belirlenmesinde önem taşımaktadırlar ve birçok sporcu grubu üzerinde günümüze kadar çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Eken ve ark., 2018; Bahat ve ark., 2019; Tunalı ve ark., 2019).

Spor müsabakaları ise doğal olarak stres içerirler. Kişinin yeterliliği ve çevrenin beklentileri arasında görülen dengesizlik ve bu beklentilerin karşılanamamasının önemli sonuçları olduğuna dair algı, anksiyetenin artmasına yani stres durumunun oluşmasına sebep olmaktadır (Sanhueza ve ark., 2016). Sporcular antrenmanlarda ve sportif aktivitelerde; başarmaları gerektiğini hissetmeleri, takımda kalamayacakları düşüncesi, rekabet ve hayatlarındaki sıkı kontrol ve engellenmelerle başa çıkmak durumunda olduklarından anksiyete ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu çalışmamız da anksiyete ile ilişkili SLC6A4 geni promotör bölgesi L/S polimorfizminin Türk profesyonel bayan voleybolcularda araştırılması ve literatürde bulunan aynı gen bölgesi analizimi içeren diğer yayınlar ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

61351342-/2019-11 sayılı etik kurul onayı T.C. Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından verilmiştir (24 Ocak 2019).

2.1. Sporcuların belirlenmesi

Bu çalışmaya, İstanbul Sarıyer Bayan Voleybol Takımında aktif olarak oynayan 21 bayan voleybolcu dahil edilmiştir. Sporcular haftada 4 gün antrenmanların yanı sıra hafta sonu maç olacak şekilde haftada en az 12 saat aktif olarak egzersiz yapmaktadırlar. Sporcularımızın hiçbirinde ve birinci ve ikinci dereceli akrabalarında herhangi bir genetik hastalık bulunmamaktadır. Araştırmamız Helsinki Deklarasyonu-II (2019) protokolüne uygun olarak hazırlanmış, çalışmanın protokolü Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından onanmıştır. Çalışmamızda yer alan voleybolculara çalışmanın kapsamı ve içeriği hakkında "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği (BGOF)" ile bilgilendirme yapılmıştır. Voleybolcuların bilgileri dâhilinde yazılı onayları alınıp, onam formları imzalatılmıştır.

2.2. Literatür Taraması

Literatür taramasını Google Akademik ve PUBMED veri tabanlarında "spor, sporcu, genetik, SLC6A4, spor genetiği, polimorfizm" anahtar kelimeleri ve kombinasyonları ile taranmıştır. Çalışmamıza sadece SLC6A4 promotör L/S polimorfizmi dağılımları içeren yayınlar dahil edilmiştir.

2.3. SLC6A4 Promotör L/S Genotiplemesi

Çalışmamıza katılan sporcuların ağız içi epitel hücrelerinden DNA epitel hücre toplama çubukları ile epitel hücreler toplanmış, sonrasında DNA izolasyonları Invitrogen DNA İzolasyon Kiti (USA) kullanılarak yapılmıştır. Genotipleme için kullanılan primerler ve PZR koşulları daha önceki çalışmamızda belirtilmiştir (Ulucan ve ark., 2014). Kısaca; 100 ng DNA, 0.5 mM dNTP, 10 pmol primerler ve 2U Taq-polimeraz (Fermantas, Vilnus, Lithuanian) olmak üzere toplam 50 μL hacimde genotipleme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. PZR koşulları 95°C'de 3 dk. ön denatürasyon, toplam 35 döngü olacak şekilde 95°C'de 30 sn., 53°'de 45 sn., 72°C'de 1 dk. ve son döngü sonrasında 72°C'de 10 dk. final uzama şeklinde uygulanmıştır. Elde edilen amplikonlar etidyum bromürlü %2,5'luk agaroz jel elektroforezinde Ultraviyole (UV) ışık altında görüntülenmiştir.

3. Bulgular

Çalışmamıza katılan tüm sporcularımız başarı ile genotiplenmiştir. Voleybolcularımızın 10'u LL, 7'si LS ve 4'ü de SS genotipinde oldukları belirlenmiştir. Allel sayı ve yüzdeleri ise L ve S alleleri için sırası ile 27 (%64) ve 15 (%36) olarak sayılmıştır. Sporcularımızın genotip ve allel sayı dağılımları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Kohortumuzun genotip ve allel sayı ve yüzdeleri.

	Genotip Dağılımları			Allel Frekansı	
Allel	LL	LS	SS	L	S
Sayı (%)	10 (%48)	7 (%33)	4 (%19)	27 (%64)	15 (%36)

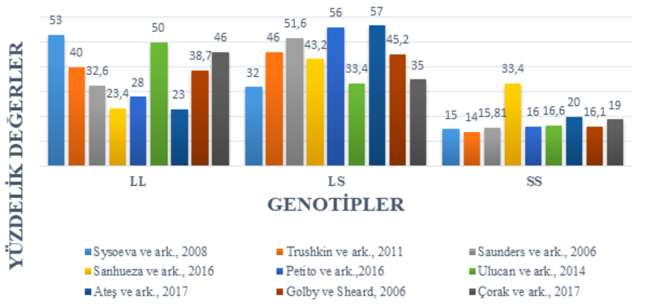
Literatürde belirlediğimiz anahtar kelimeler ile yaptığımız araştırma sonucunda kriterlerimize uyan 9 farklı araştırma bulunmuş ve bu çalışmalardaki SLC6A4 promotör L/S polimorfizm genotip sayı ve yüzdeleri ile çalışılmış spor branşları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Literatürdeki *SLC6A4* promotör L/S polimorfizminin sporculardaki dağılımı.

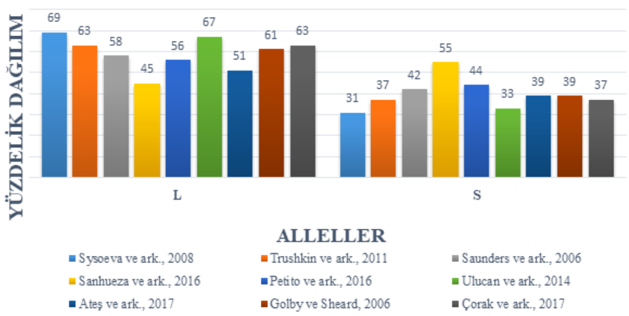
Branş (Katılımcı Sayısı)	Sonuç	Yazar-Yıl
Yüzücüler (n=62)	Bu çalışmadaki genotip dağılımları aşağıdaki gibidir; LL: %53, LS: %32, SS: %15	Sysoeva ve ark., 2008.
Kürekçi(n=72) Kayakçı (n=52) Bisikletçi (n=37) Biatlon (n=62)	Bu çalışmadaki genotip dağılımları aşağıdaki gibidir; LL: %40, LS: %46 SS: %14	Trushkin ve ark., 2011.
Ironman Triathlonları (n=411)	Bu çalışmadaki genotip dağılımları aşağıdaki gibidir; LL: %32,6, LS: %51,6 SS: %15,81	Saunders ve ark., 2006.
Uzun Mesafe Tri-atletleri (n=192)	Bu çalışmadaki genotip dağılımları aşağıdaki gibidir; LL: %23,4, LS: %43,2 SS: %33,4	Sanhueza ve ark., 2016.
Elit Atletler (n=130)	Bu çalışmadaki genotip dağılımları aşağıdaki gibidir; LL: %28, LS: %56 SS: %16	Petito ve ark., 2016.
Basketbolcular (n=24)	Bu çalışmadaki genotip dağılımları aşağıdaki gibidir; LL: %50, LS: %33,4 SS: %16,6	Ulucan ve ark., 2014.
Futbolcularda (n=44)	Bu çalışmadaki genotip dağılımları aşağıdaki gibidir; LL: %23, LS: %57 SS: %20	Ateş ve ark., 2017.
Yüzücüler (n=31)	Bu çalışmadaki genotip dağılımları aşağıdaki gibidir; LL: %38,7 LS: %45,2 SS: %16,1	Golby and Sheard, 2006.
Atlet (n=26)	Bu çalışmadaki genotip dağılımları aşağıdaki gibidir; LL: %46 LS: %35 SS: %19	Çorak ve ark., 2017.

Araştırmamıza dahil ettiğimiz çalışmalardaki genotip ve allel dağılım karşılaştırmaları Tablo 3 ve Tablo 4'te belirtilmiştir. Genotip dağılımlarında 9 çalışmanın 3'ünde LL genotipi baskın genotip iken 6'sında LS genotipi daha baskındır. Çalışmaların hiçbirinde SS genotipi baskın olarak bulunmamıştır. Allel dağılımlarında ise çalışmamıza alınan 9 çalışmanın 8'inde L alleli yüzdece daha fazla iken sadece 1 çalışmada S alleli yüzdece daha fazla bulunmuştur.

Tablo 3: Literatürdeki SLC6A4 Çalışmalarının Yüzdesel Genotip Dağılımları



Tablo 4: Literatürdeki SLC6A4 Çalışmalarının Yüzdesel Allel Dağılımları



4. Tartışma

5-HT, merkezi sinir sisteminin en önemli nörotransmitterlerindendir. Beyin kan akımı regülasyonu, uyku, ısı regülasyonu ve agresyon gibi birçok fizyolojik mekanizmada etkisi bulunmaktadır. 5-HT, triptofan aminoasidinden sentezlenir, sentezlenen 5-HT sinir uçlarında depo granüllerde depolanır ve sinirden gelen uyarı ile sinaptik aralığa boşalır. SLC6A4 geni, serotoninin pre-snaptik nörona geri alınımını düzenlediği için psikolojik ve psikiyatrik rahatsızlıkların etiyolojisinde yer aldığı yapılan çalışmalar ile bildirilmiştir.

Kohortumuzda LL, LS ve SS genotipleri sayı ve yüzde olarak sırasıyla 10 (%48), 7 (%33) ve 4 (%19) olarak bulunmuştur. L ve S allel sayı yüzdeleri ise sırasıyla 27 (%64) ve 15 (%36) olarak sayılmıştır. Bu çalışma, Türk voleybolcularındaki SLC6A4 L/S polimorfizmi ile gerçekleştirilen ilk çalışmadır. Bulgularımıza baktığımızda LL genotipinin yüzdesel olarak fazla olduğu diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (Sysoeva ve ark., 2008; Çorak ve ark., 2017; Ulucan ve ark.,2014). Literatürde karşılaştığımız bazı çalışmalarda ise LS genotip oranının diğer genotiplere oranla daha yüksek olduğunu göstermiştir (Truskin ve ark., 2011; Saunders ve ark., 2006; Sanhueza ve ark., 2016; Petito ve ark., 2016; Ateş ve ark., 2017; Golby ve Sheard, 2006). Gerek kohortumuzda gerek ise literatür taramamızda hiçbir çalışmada SS genotipinin yüzdece yüksek olduğu sonucuna ulaşılmamıştır. Allelik dağılımlara baktığımız zaman Kohortumuzda L allelinin S alleline kıyasla yüzdece daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuç diğer çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir (Sysoeva ve ark., 2008; Trushkin ve ark., 2011; Saunders ve ark., 2006; Petito ve ark., 2016; Ulucan ve ark., 2014; Ateş ve ark., 2017; Golby ve Sheard, 2006). Sadece Sanhueza ve ark. (2016) yaptığı çalışmada S alleli, L alleline kıyasla yüzdece daha yüksek olduğu bulunmuştur. Genotip sonuçlarının ve allel sonuçlarının farklılığının sebebi olarak çalışmanın yapıldığı popülasyon çeşitliliği ve genetik heterojenite gösterilebilir.

Sporcularda yapılan araştırmalarda, S allelininde daha fazla amigdala aktivitesi gösterildiği ve LL alleline göre daha az dürtü kontrolü sağlanabildiği, LL genotipinde performansın ve elit sporcu olabilme ihtimalinin yüksek olduğu, SS genotipinde stresin daha etkili olduğu açıklanmıştır (Klucken ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada erkek triatletler de SS genotipinin LL, LS genotipine oranla daha az olduğu belirtilmiştir (Saunders ve ark., 2006). Endurans atletler ve sedanter grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, LL genotipinin diğer genotiplere göre daha yüksek olduğu ve SS genotipine göre yorgunluk toleransının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Trushkin ve ark., 2011). SLC6A4 polimorfizminin incelendiği Şili'li triatletlerde LS genotipi diğer genotiplere kıyasla daha baskın bulunmuştur (Sanhueza ve ark., 2016). Benzer bir incelemede, sağlıklı Türk atletleri araştırılmış, kohortlarında L alleli %61, S alleli ise %39 olarak bulunmuştur. Genotip bakımından incelendiklerinde SS, LS ve LL genotipleri sırası ile %19, %35% ve %46 olarak bildirilmiştir (Çorak ve ark.,2017). Genç futbolcularda yapılan bir çalışmada ise 44 sporcu ile çalışılmış, futbolcularda L allelinin yüzdesini (%51) S allelinin yüzdesinden (%49) fazla olduğu bildirilmiştir (Ateş ve ark., 2017). Yüzücülerle yapılan bir araştırmada 86 bayan sporcu analiz edilmiş ve SS genotipinin LL ve LS genotiplerine oranla oranın daha az olduğu belirtilmiştir (Maliuchenko ve ark., 2007). Bizim çalışmamızın bulguları, bu çalışmaları destekler niteliktedir.

SLC6A4 polimorfizminin saldırganlığa olan etkisi, sedanter grup ile senkronize yüzücüler arasında incelenmiş, sedanter gruba oranla senkronize yüzücülerde LL genotipi daha yüksek, LS genotipi ise yüzdece daha düşük bulunmuştur (Sysoeva ve ark., 2008). Bir diğer çalışmada SS, SL ve LL genotipleri, 10-24 yaşları arasında 31 yüzücüde analiz edilmiş, LL genotipinin yüzücülerin psikolojik gelişimine önemli düzeyde etkisi olduğunu belirtmişlerdir (Golby ve ark., 2006). Benzer bir çalışma 24 Türk genç basketbolcu da gerçekleştirilmiş, erkeklerde S allelinin, bayanlarda L allelinin daha yüksek düzeyde olduğu belirtilmiştir (Ulucan ve ark., 2014).

SLC6A4 promotör L/S polimorfizmi ile dayanıklılık performansı ve anksiyete arsındaki ilişkinin incelendiği bir araştırmada İtalyan olimpiyat takımı hokey, basketbol ve futbol oyuncularından 133 sporcu ile çalışılmış, anksiyete bozukluğu ve nevrotik duygu durumun S alleli ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Petito ve ark., 2016).

Yapılan çalışmaklar 5-HT düzeyinin egzersiz ile değiştiği saptamıştır. Chauloff ve ark. (1987) tarafından bu konudaki en detaylı çalışma sıçanlar ile yapılmıştır. Sıçanlara 1-8 hafta süre ile fiziksel egzersiz yaptırılarak, dinlenme ve egzersiz sırasında 5-HT düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmalarında kısa süreli egzersizde 5-HT düzeyinin değişmediği, ancak triptofan seviyesinin arttığı, uzun süreli egzersizde 5-HT düzeyinin azaldığı, ancak 5-hidroksiindolasetikasit düzeyinin arttığı, sonuç olarak uzun süreli egzersizin 5-HT kullanımını arttırdığı gözlenmiştir.

Literatür çalışmaları göz önüne alındığında SLC6A4 L/S polimorfizmi ile ilgili çalışmaların gerektiği kadar olmadığı gözükmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmaların sonuçlarına göre SLC6A4 L/S polimorfizminin belirlenmesi, sporcularda karşılaşılan anksiyete ve duygu-durum bozuklukları için erken önlem alınmasına yardımcı olabilmektedir. Günümüzde modern tekniklerin kullanıldığı araştırmalar birçok duygu-durum bozukluğunun genetik temellerini açıklamakla birlikte epigenetik farklılıklar ve moleküler çalışmalardaki yöntemsel sınırlılıklar bilimsel verilerin analizini zorlaştırmaktadır. Bu açıdan atletik performansı ile ilişkili psikolojik faktörlere etkisi olan genlerin polimorfizmlerinin belirlenmesi, sporcular için bireye özgü antrenman programlarının oluşturulmasına olanak sağlayacaktır.

Onam bilgisi : Bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

Etik kurul onayı : 61351342-/2019-11 sayılı etik kurul onayı T.C. Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından verilmiştir (24 Ocak 2019).

Çıkar çatışması : Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek : Finansal destek bulunmamaktadır.

Yazar katkı alanı ve oranı:

Selin Yiğit: Yayının yazılması ve verilerin toplanması %30

Tolga Polat: Verilerin toplanması, genetik analizlerin tamamlanması ve hazırlanması %25

Canan Sercan: Genetik analizlerin tamamlanması %10

Seçil Tunalı: Verilerin toplanması %10

Rıdvan Ekmekçi: Fenotipik verlerin yorumlanması %5

Referanslar

Altuntaş, İ., Polat, T., Ulucan, K. (2020). mikroRNA'ların atletik performansa etkisi. Eurasian Research in Sport Science, 5(1), 103-109.

Ateş, Ö., Çorak, A., Kulaksız, H., Sercan, C., Kapıcı, S., Yüksel, İ., Ulucan, K. (2017). Sağlıklı Türk genç futbolcularda anksiyete ile ilişkili SLC6A4 geni promoter "S" ve "L" allellerini saptanması. The Journal of Neurobehavioral Sciences, 4(3), 95-98. doi: 10.5455/JNBS.1503660850.

Bahat, H. B., Kapıcı, S., Sercan, C., Tuna, G., Kaynar, Ö., Binici, F., Ulucan, K. (2019). Investigation of catechol -O-methyl transferase (COMT) rs4680 polymorphism in swimmers and skiers. The Journal of Neurobehavioral Sciences, 6(2), p:125-128.

Chaouloff, F., Laude D., Serrurier B. (1987). Brain serotonin response to exercise in the rat the influence of training duration. Biogenic Amines, 4, 99-106.

Çorak, A., Kapıcı, S., Sercan, C., Akkoç O., Ulucan K. (2017). A pilot study for determination of anxiety related promoter "S" and "L" alleles in healthy Turkish athletes. Cellular and Molecular Biology, 63(5), 29-31.

Eken, B. F., Akpınaroğlu, C., Arslan, K. S., Sercan, C., Ulucan, K. (2018). Genlerin sporda psikolojik faktörlerle ilişkisi. The Journal of Neurobehavioral Sciences, 5(1), 56-61. doi: 10.5455/JNBS.1516796381.

Golby, J., & Sheard, M. (2006). The relationship between genotype and positive psychological development in national-level swimmers. European Psychologist, 11, 143-148. doi: 10.1027/1016-9040.11.2.143.

Klucken T., Schweckendiek J., Blecker C., Walter B., Kuepper Y., Hennig J. (2015). The association between the 5-HTTLPR and neural correlates of fear conditioning and connectivity. Social Cognitive and Affective Neuroscience, 10, 700–707.

Maliuchenko, N. V., Sysoeva, O. V., Vediakov, A. M., Timofeeva, M. A., Portanova, G. V, Ivanitski, A. M., Tonevitski, A. G., & Kirpichnikov, M. P. (2007). Effect of 5HTT genetic polymorphism on aggression in athletes. Zhurnal Vysshei Nervnoi Deiatelnosti Imeni I P Pavlova, 57(3), 276-281.

Petito, A., Altamura, M., Iuso S., Padalino, F. A., Sessa, F, D'Andrea G., Margaglione M., Belloma, A. (2016). The Relationship between personality traits, the 5HTT polymorphisms, and the occurrence of anxiety and depressive symptoms in elite athletes. Plos One, 11(6): e0156601. doi: 10.1371/journal.pone.0156601.

Sanhueza J. A., Zambrano T., Bahamondes-Avila C., Salazar L. A. (2016). Association of anxiety-related polymorphisms with sports performance in chilean long distance triathletes: a pilot study. Journal of Sports Science and Medicine, 5: 554-561.

Saunders, C. J, Milander, L., Hew-Butler, T., Xenophontos, S. L., Cariolou, M. A., Anastassiades, L. C. (2006). Dipsogenic genes associated with weight changes during ironman triathlons. Human Molecular Genetics, 15, 2980–2987. doi: 10.1093/hmg/ddl240.

Sercan, C., Eken, B. F., Erel, Ş., Ülgüt, D., Kapıcı, S., Ulucan, K. (2016). Spor genetiği ve ACE gen ilişkisi. İnönü Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 3(2), 26-34.

Stahl, S. M. (1998). Basic psychoparmacology of antidepressant, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanism of action. The Journal of Clinical Psychiatry, 59(Suppl 4), 5-14.

Sysoeva, O. V., Maluchenko, N. V., Timofeeva, M. A., Portnova, G. V., Kulikova, M. A., Tonevitsky, A. G., Ivanitsky, A. M. (2008). Aggression and 5HTT polymorphism in females: Study of synchronized swimming and control groups. International Journal of Psychophysiology, 72, 173–178.

Trushkin, E. V., Timofeeva, M. A, Sysoeva, O. V., Davydov, Y. I., Knicker, A., Struder, H. (2011). Association of Gene 5-HTTLPR polymorphism with parameters of simple and complex reaction times and critical flicker frequency threshold in athletes during exhaustive exercise. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 150, 471- 447.

Tunalı, S., Yiğit, S., Sercan, C., Polat, T., Ekmekçi, R., Ulucan, K. (2019). Profesyonel Voleybolcularda Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) rs4680 polimorfizminin belirlenmesi. Eurasian Research in Sport Science, 4(1), 1-6.

Ulucan, K. (2016). Spor genetiği açısından türk sporcuların ACTN3 R577X polimorfizm literatür özeti. Clinical and Experimental Health Sciences, 6, 44-47.

Ulucan, K., Bayyurt, G. M., Konuk, M., Güney, A. I. (2014). Effect of alpha-actinin-3 gene on Turkish trained and untrained middle school children's sprinting performance: a pilot study. Biological Rhythm Research, 45(4), 509- 514.

Ulucan, K., Yalcin, S., Akbas, B., Konuk, M. (2014). Analysis of solute carrier family 6 member 4 gene promoter polymorphism in young Turkish basketball players. The Journal of Neurobehavioral Sciences; 1: 37-40.

Young, S. N. (2007). How to increase serotonin in the human brain without drugs, Rev. Psychiatry Neuroscience, 32 (6): 394–399.

Yüksel, İ., Kapıcı, S., Sercan, C., Kulaksız, H., Polat, T., Turan, G., Ulucan, K. (2017). Addiction related DRD2 rs1800497 polymorphism distribution in volleyball players and bodybuilders. The Journal of Neurobehavioral Sciences, 4(3), 122-125.

ORIGINAL ARTICLE-ARAŞTIRMA

Year (Yıl) : 2020
Volume (Cilt) : 7
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.4103/JNBS.JNBS_9_20

Received/Geliş 19.05.2020
Accepted/Kabul 21.07.2020
JNBS, 2020, 7(2):70-77

Ajibola Abdulrahamon Ishola{ORCID: 0000-0002-8208-9517}

EXPOSURE TO AFLATOXIN AND AGGRESSIVE BEHAVIOR AMONG WISTAR ALBINO RATS

Ajibola Abdulrahamon Ishola[1*]

Ethics committee approval: The research was a seminal paper for which no ethical is issued due to University being shut down due to Industrial action and Covid-19 pandemic

Abstract

The exposition of Aflatoxin B1 (AFB) in aggression-intruding behavior in Wistar rat were assessed. Rodents in the experimental group (Group A, n= 6) were orally infused with AFB diluted in dimethylsulfoxide administered 0.3mg/kg/day on days 1 12. Controls received distilled water similarly on days 1-12 days (Group B). For the observation, an intruder was introduced into the cage containing the residents who are experimental rats treated with Aflatoxin and rats in the control treated with distilled water. Records of observations of territorial aggressive behaviours exhibited by the experimental and control rats towards the inntruder were recorded. Each rat was given 3 trials of 5 minutes each. The study utilized the Randomized Blocked Two-Way ANOVA (factors time line × treatment) followed by a post-hoc analysis using Bonferroni correction to analyse the data and Statistical significance was set at $p < 0.05$. Results demonstrated that exposure to Aflatoxin significantly influenced aggressive behaviour among Wistar rats $F(1,322) = 29.89$, $p < 0.001$, $\eta 2= .09$. Aflatoxin-treated animals significantly exhibited more aggressive behaviour than animals treated with distilled water (Bonferonni= 4.04, $p<.001$). Exposure time to Aflatoxin interacted with treatment to significantly influence aggressive behaviour among Wistar rats $F(1,322) = 3.26$, $p < 0.001$, $\eta 2= .10$. Mean comparison reveals that there was no significant difference in aggressive behaviour of Aflatoxin treated and the distilled water treated rats from day 1-7. However, significant differences was observed from the 8th day onward to the 12th day. Aggressive behaviour increased by 10% as the chronic exposure increase more than seven days. It was concluded that aflatoxin induced toxicity in rodents influenced aggression as it exacerbates neuro-cognitive decline and brain bio-chemicals distortions leading to aggression behavior.

Keywords: aflatoxin toxicity, aggression-intruding behavior, neuro-cognitive, wistar rats

[1*] Department of Psychology, Faculty of the Social Sciences, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria. Email: ajibola_ishola@yahoo.co.uk

1. Introduction

Aggression is an innate social trait that animals uses to defend their own territory, maintain resources and improve the probability of successful mating, thus an adaptive behaviour. However, the behavior is no longer adaptive and is called maladaptive or pathologic aggression, when it is excessive, detrimental, disrupts the social order and its cost far outweigh its benefit. Unreasonable level of aggression in responses to incitement, indirect violence or non-threatening social cues have a detrimental effect on individuals and the community (Aleyasin, Flanigan & Russo, 2018). Unnecessarily high irritability and aggression are widely recognized as symptoms of many neuropsychiatric disorders, which can have an effect on the patients' quality of life and their caregivers (Aleyasin et al., 2018).

Aggressive behaviour is also identified as symptomology of Post-traumatic Stress Disorder (PTSD), Alzheimer's disease, depression, schizophrenia and substance abuse. Besides, excessive aggressive behavior poses a health risk to individuals and the community at large, treatments are restricted and largely ineffective (Aleyasin et al., 2018). Nevertheless, multifactorial underlying causes of human aggression include; policy, socioeconomic, cultural, medical and psychological factors. It has also become clear that some forms of aggression, such as impulsive aggression (which occurs during emotional excitement and provocation), have an underlying neurobiology that researchers were only beginning to comprehend (Liu et al., 2013). Intrinsic and extrinsic causes (for example, social and dietary effects, endocrine and neurophysiological regulation mechanisms) may create, induce and modulate an aggressive behaviour. Both of set of variables are related; in evolutionary adaptation processes they undoubtedly played important roles (Liu et al., 2013). Furthermore, in accordance with the modulated aggressiveness due to neurophysiological processes it is usually unclear how dietary variables such as cholesterol, tryptophan, fatty acids and neurotoxic substance, for example aflatoxins influenced aggressive behaviour.

Aflatixins belongs to the family of Mycotoxins; these are metabolites harmful to living creatures found in naturally occurring fungi. Aspergillus Flavis, Aspergillu Parasiticizus and aflatoxin B1 (AFB1) are among the known most effective teratogenic toxins, mutagens and cancer-causing fungi (Parmar, Sharma, Anerao & Roy, 2016). The strong concentration of aflatoxins in animal feeds have been identified to trigger pathological issues in animals and notable financial losses to farmers, domestic animals were identified to be the most vulnerable (Parmar et al., 2016). Aflatoxin is a leading feed borne toxins in many of the animal organisms, and has been implicated in the etiology of human liver cancer through multiple clinical research studies (Kihara et. al., 2000), and one of the most potent cancer-induced agents. In livestock, for instance, cow, chicken or pig, etc., household animals such as dogs, cats and goats have been associated with aflatoxicosis. Congenital deformities, skeletal abnormalities in the intrauterine development of wistar rats' babies were caused by exposure aflatoxins (Kihara et. al, 2000). (Aflatoxins). The effect of toxicology on human and animal activity in the last four decades has grown in understanding and the neuro-social implications. For example, before birth, it has been implicated in the behavioral and intellectual deficit in geo-spatial cognitive capacities of Wistar rat weanlings exposed to AFB (Kihara et al., 2000). Parmer et al. (2016) have also implicated Aflatoxins in the damage to neurobehavioral quality and synapses in chicks.

These study is premised on the growing concern that nutrition, which is essential for brain growth and functioning; is connected with aggression psychopathology (Brown, 2020). There is a strong indication that nutrition can modulate greater levels of violent and aggressive behaviour at the societal level based on studies from public health and neuroscience. In addition to major fatty acids in children, adolescents and adults, the regulation of the dietary intake of vitamin and mineral were found to significantly diminished aggressive behaviours throughout the developmental milestones (Brown, 2020). In studies on developmental milestones, early life nutrition was found to significantly modulate anti-social aggression and disruptive behaviour at age 3, disruptive and hostile behaviour during childhood and continues to play a major role young adults aggression (Brown, 2020; Liu et al., 2004). This finding is further supported by the fact that dietary stimulation of anti-social behaviour increased at age 3 to 17 years, and increased aggressive behaviour at age 23 years (Raine, 2003). This trend broadly confirms the hypothesis that food intake plays a significant role in the development of and remediation of biological and neurobiological induced violent behavior, and that at least part of the dietary intake affects aggression behaviour (Brown, 2020).

Children in Sub-saharan Africa including Nigeria, early in life are exposed to aflatoxins right from uterus through mothers' intake, Pre-weaning period, and after weaning to maize, peanut food and other foods high in aflatoxins (Mupunga, Mngqawa, & Katerere, 2017; McMillan et al., 2018). The bulk of these children are subject to elevated rates of aflatoxin during their lives, as most populations depend on subsistent farming and have little to no practices used to regulate the contamination of aflatoxins. Aflatoxin exposure have been associated with poor growth (underweight) and low immunity among children below age five years (Mupunga, Mngqawa, & Katerere, 2017; McMillan et al., 2018). Based on these, this study address the role of Aflatoxins in aggression behaviour and its implication for aggressive behaviour in humans exposed to its chronic dosage using the animal model.

Aflatoxins is currently being implicated in the aggression behavior in animal models. Aggression is a being studies in the pattern of territorial aggression. Territorial aggression which can be defined by individuals or by group preventing someone trespassing through individuals territory, as a norm for individuals of similar species, as the action organized toward the protection of a region; furthermore, the trait is established in animals that defend against and for intruders (Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary, 2007). It is a significant part of intra-explicit challenge that can enable animals to access and hold restricted resources that improve their endurance and wellness (Seebacher et al., 2013). Aggression is often utilized in the protection of region or offspring, and in light of the danger of conspecific assault (Miczek et al., 2001, 2002). Aggression additionally happens when animals vie for foods, water and different assets important for endurance and proliferation (Takahashi et al., 2012).

Excessive territorial aggressive behaviour have been explained in term of alteration in the functioning of variety of neurological regions where violence has its biological roots. It have been proposed that bio-chemical interaction at the various synapses interface acted in different ways to trigger the display or tempering of aggressive tendencies in animals. In any event, these sources have being linked to serotonin and glutamine neurotransmitters (Takahashi, Lee, Iwasato, Itohara, Arima, Bettler, Miczek, & Koide, 2015; Wlassoff, 2015). Some researches has also shown that activities in the synapses can have an intensive impact on people's social characteristics. In particular, it was demonstrated that irregular synapse activities may trigger aggressive behaviour (Morrison and Melloni, 2014; Seo, Patrick & Kennealy, 2008; Wlassoff, 2015; Zhao and Gammie, 2014). The serotonin inadequacy paradigm proposed that pleasant emotions, rational coordinated action and a pleasant social image are exhibited once present in optimal quantity. Serotonin, a "happiness hormone" as implicated is said to affect the physiological environment, nerve cells, emotional function and intellectual performance if inadequate may trigger aggression, negative feelings and disruptive behavior (Takahashi et al. 2015; Wlassoff 2015). Aggression is also linked to disruptions in the cycle of glutamate / GABA-glutamine neurotransmitters. Synapse of glutamate helps strengthen the sensory focal system (Takahashi et al, 2015; Wlassoff, 2015; Zhao & Gammie, 2014). The way this neurotransmitter works is that it reduces discouragement, stabilise emotional disposition and increased mental awareness. Glutamate infusion in animals ' brains was found to increase their levels of aggression against other mice when incited (Seo, Patrick & Kennealy, 2008: Wlassoff, 2015; Zhao & Gammie, 2014) (Morrison & Melloni, 2014). Wlassoff, 2015; Zhao & Gammie, 2014). Overabundance of glutamate in the body has been emphatically connected to uneasiness, mood swings, hyperactivity, and disorganisation that may trigger aggression in certain individuals. Aggression control is basic to diminished odds of an individual having psychological maladjustment (Wlassoff, 2015; Zhao & Gammie, 2014).

Be that as it may, there is minimal distributed information on the neurobehavioral impacts of AFB on social conduct in animals or in humans. Studying the effects of Aflatoxin on territorial aggression increase the understanding of its implication to human behavior, this is because most animal model and human studies usually arrive at similar results. Identifying the possible effect accompanying the consumption of food products contaminated with Aflatoxin unsuspectingly in the society is an effort towards combating the menace the toxin is causing in the society. Only one study of the functional effects of prenatal AFB exposure has been completed to date (Kihara et al, 2000). The present study, therefore, was conducted to determine the behavioral effects on the social behaviour in wistar rats. This study is of benefit being that researchers rely on animal research to uncover fundamental aggression elements such as factors fueling, mental quest for violence, activation and incentives towards gaining an understanding of the neurobiological processes underlying aggression. Through Psychotherapeutic studies into aggression, pathological hostility is being identified and controlled (Liu et al. 2013). Aggression have been correlated with disability in multiple cognitive functions, based on a decade of developments in study and the capacity to suppress desires, modulate actions, and recognize, for example, the consequences of actions. They are assumed to have been attributed to neurological and brain function injury, violence, impairments. Therefore the need for understanding the neurobiologic disability origins of violence in the brain and neuronal systems (Blake & Grafman 2004; Brainfacts.org, 2008). The usefulness of this scientific endeavor include expanded usage for therapeutic services (e.g., emergency, psychological and critical care) reducing cost of public safety, and of a larger interest to the criminal justice system relevant to neuroscience, psychiatry and psychology, because they include a broad variety of adverse consequences of brain malfunction (Liu et al, 2013). Thus, understanding the mechanism for Aflatoxins modulated aggression will provide information for treatment options and prevention of dietary induced aggression.

1.1. Hypotheses

1. Rats exposed to Aflatoxin will significantly exhibit more territorial aggressive behaviour than rats exposed to distilled water
2. Rats exposed to Aflatoxin treatment for longer days will significantly exhibit more territorial aggressive behaviour than rats exposed to Aflatoxin treatment for a shorter period.

2.Materials and Methods

The research was a seminal paper for which no ethical is issued due to University being shut down due to Industrial action and Covid-19 pandemic.

2.1. Design

The design used in this study is 2-Independent group randomized design.

2.2. Subjects

A total 16 male Albino rats (Rattus norvegicus) housed together in a North-Kent plastic breeding cages under constant and stable room temperature (24±2oC) and relative humidity of 50–60%, with a 12 hours light- 12 hours dark cycle were used for the study. The rats were between 5-6 weeks old (Mage = 5.23(SD=2.17) weeks). Food and water were available ad libitum.The rats were randomly divided into two groups comprising of 6 males as experimental group, 6 males as control group and 4 males as intruders for aggressive behaviour observations. 150-200 gm with a mean weight of 168.56 mg (S.D = 7.88) The animals were humanely handled in accordance with the protocol for Animal Care and Use Regulation Ethical Committee of the University of Ibadan, Ibadan, Nigeria.

2.3. Instruments

Distilled water administered orally as a placebo to the rats in the control group. Aflatoxin solution diluted with dimethyl sulfoxide (DMSO) was also administered orally to the experimental group. A blue, black and red marker for easy identification of the rats from control and experimental groups. Experimental cages (12 North-Kent Plastic cages (38cm x 25cm x 18cm) was used to house the rats. Each cage has the top and floor of stainless steel grid filled up with beddings). Stopwatch /Timer - for time keeping and recording and recording sheets.

2.4. Chemicals

Aflatoxin B1 were purchased from Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA. Ddimethyl sulf-oxide (DMSO) from same organisation was used to dissolve the AFB1 to a stock solution (25 mg/ml) and diluted to appropriate treatment concentrations. All the chemicals used, including solvents, were of high purity and analytical grade. Aflatoxin solution (0.3mg/kg) for each of the rat was prepared daily and orally administered based on the weight of each rat (for the daily weighing using weighing balance of rats).

2.5. Behavioral test:

Resident-intruder paradigm: This method involves a male rat, a system close to that in which animals are used and sometimes maintain and protect their territories, and serious fights, which are assumed to be natural fights, may occur in circumstances where inhabitants face an unknown male attacker on their territory and trigger aggressive behaviour (Barnett, 1975) The scenario may include searching (patrolling), approach, investigation, threats fighting, chasing, dominant posturing and urging inhabitants to behave aggression fully to intruders. The nature of the intruders, especially the size or hormone of the attackers and the previous experience of the occupant, differs between the attacking inhabitant and the adversary. The resident attacker design was also recognized as the intruding aggressive model. The frequency of aggressive behavior was included by de Almeida and Lucion (1997). It analyzed the frequency and duration of these behavioral actions and positions. For rats, the overall hostility level was determined as the maximum intensity number of tail rattle + chases + bites + cinches + rolling and tumbling fights + chasing + nasal contacts. The impact in displaying these seven aggressive behavioral elements of large individual differences was reduced in this approach (de Almeida et al. 2008).

2.6. Procedure

The research started with the acquisition of 16 male Albino rats weighing 180 to 200 grams from the animal house of the Faculty of Veterinary Medicine, University of Ibadan. They were housed in North Kent Plastic breeding cages in the veterinary animal research laboratory for two weeks to get acclimatized with the laboratory environment. The rats were randomly assigned into two groups of experimental and control and the intruder group. They were all marked with tail rings in different colours for identification purpose. Data collection for this research took a duration of 24 days of alternate day active treatment and observation making 12 days of active treatment. The rats were weighed on each day of treatment and administered with 0.3 mg/kg body weight of Aflatoxin solution for the experimental group and distilled water for the control. The rats were allowed a period of 30 minutes before observations to ensure the onset of the effect of the treatment.

For the observation, an experimental rat treated with Aflatoxin or control rat treated with distilled water were taken as the residents while an intruder was introduced into a cage containing the residents at interval. Four designated males rats that are neither in the control or experimental were utilized as intruders for aggressive behaviour observations of the residents. Records of observations of territorial aggressive behaviours exhibited by the experimental and control rats towards the intruder were recorded. Each rat was given 3 trials of 5 minutes each. Average records of aggressiveness was taken for each rat as record of aggressive behaviour for the experimental period. The rats were properly fed after each experimental process for 24 hours before the next experimental process. The treatment and observation process was repeated every other day for 12 days. The behavioral observation of interest for this research is the Resident-Intruder paradigm focusing on the behavior performed by the experimental rats as strongly dependent on the behavior performed by the intruder. Therefore, the following attributes of behaviours were recorded as aggression (tail rattle, chases, bites, cinches, rolling and tumbling fights, chasing, nasal contacts) and also salient aggressive acts such as aggressive posture and sideway threats.

After treatment, the rats were observed for aggressive behaviour. A statistical frequency Table was drawn that consists of a tally box, number of territorial aggressive displays, frequency, and duration. Thereafter a tally was ticked against the intruder rat exhibited aggressive cues towards the resident, this was done for each group (control and experimental), within the 0-5 minutes. The scores of each intruder male rat was gathered and at the end of the experiment for analysis.

2.7. Method of Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using the software package SPSS (version 20). Behavioral parameters of the RI test were analyzed using Randomized Blocked Two-Way ANOVA (factors time line × treatment) followed by a post-hoc analysis using Bonferroni correction. Data are presented as mean + standard error of the mean (s.e.m.). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

3. Results

The first hypothesis stated that Rats exposed to Aflatoxin will exhibit more aggression than rats treated with distilled water was tested using the Randomized Factorial ANOVA and the result presented in Table 1.

Table 1. Summary Factorial ANOVA table showing the influence exposure to Aflatoxin on aggression behaviour.

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	η^2
Treatment	1367.388	1	1367.388	29.886	.000	.085
Days	2336.319	11	212.393	4.642	.000	.137
Treatment * Days	1642.706	11	149.337	3.264	.000	.100
Error	14732.736	322	45.754			
Corrected Total	21222.989	347				

The result from Table 1, shows that exposure to Aflatoxin significantly influence the exhibition of more aggressive behaviour among Wistar rats $F(1,322) = 29.886$, $p < 0.001$, $\eta2= .09$.

Table 2. Summary Bonferonni mean comparison analysis showing the mean difference between rats exposed to Aflatoxin and those exposed to Distilled water.

Treatment	Mean	S.E	Bonfe Difference (I-J)	Sig.[b]
Experimental	9.821	.563	4.044*	.000.
Control	5.777	.563		

*. The mean difference is significant at the .05 level.

From the analysis, mean differences showed that Aflatoxin-treated animals significantly exhibited higher aggressive behaviour than animals treated with distilled water. The mean differences were significant (Bonferroni = 4.04, $p<.001$). The result demonstrated that aggressive behaviour increased by 8.5% with exposure to Aflatoxin among the animals treated with Aflatoxin compared to the control group. Based on this, hypothesis states that rats treated with Aflatoxin will significantly exhibit more territorial aggressiveness than rats treated with distilled water is accepted.

The second hypothesis stated that rats chronically exposed to Aflatoxin for longer period of time will significantly display more aggressive behaviour compared to Wistar rats treated with distilled water. This hypothesis was also tested using the Factorial ANOVA and the result presented in Table 1. The result from Table 1 shows that longer period or time of exposure to Aflatoxin significantly influence aggressive behaviour among Wistar rats $F(1,322) = 3.264$, $p < 0.001$, $\eta2= .10$.

Table 3. Bonferonni post Hoc analysis showing mean differences based on Treatment and period of days of exposure to Aflatoxin.

Days	Treatment		LSD	S.E	Sig
1.00	Experimental -	Control	3.278	2.255	.147
2.00	Experimental -	Control	-.444	2.255	.844
3.00	Experimental -	Control	2.056	2.255	.363
4.00	Experimental -	Control	1.611	2.255	.475
5.00	Experimental -	Control	-.889	2.255	.694
6.00	Experimental -	Control	-2.500	2.761	.366
7.00	Experimental -	Control	2.000	2.761	.469
8.00	Experimental -	Control	8.250*	2.761	.003
9.00	Experimental -	Control	4.667	2.761	.092
10.00	Experimental -	Control	7.250*	2.761	.009
11.00	Experimental -	Control	10.083*	2.761	.000
12.00	Experimental -	Control	13.167*	2.761	.000

*. The mean difference is significant at the .05 level.

The result of mean comparison of experimental to control group reveals that there was no significant difference in aggressive behaviour of Aflatoxin treated and the distilled water treated rats from day 1-7. However, significant differences were observed between Aflatoxin treated and the distilled water treated rats from the 8th day onward to the 12th day. Longer period of chronic exposure induced higher aggressive behaviour in the Aflatoxin treated rats. The result demonstrated that aggressive behaviour increased by 10%. The pattern of mean differences as the chronic exposure increases is presented in fig 1.

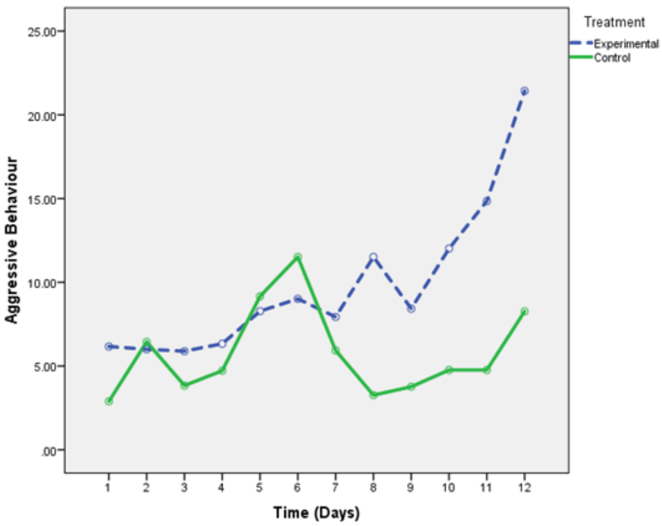


Figure 1. Interaction graph showing the interaction between time of exposure and treatment to Aflatoxin among Wister rats.

The line graph shows that longer period of chronic exposure induced higher aggressive behaviour in the Aflatoxin treated rats from the 8th – 12th days of the exposure. Based on this, hypothesis stated that rats chronically exposure to Aflatoxin for longer period of time significantly display more aggressive behaviour among Wistar rats treated with distilled water. Based on this, hypothesis stated that rats chronically exposure to Aflatoxin for longer period of time will significantly display more aggressive behaviour among Wistar rats treated with distilled water is thus accepted.

4. Discussion

The result demonstrated that aggressive behaviour increased with exposure to Aflatoxin among the animals treated with Aflatoxin compared to the control group. It was presumed that the neurotoxic effect of aflatoxin impacted on the emotion regulating areas within hypothalamic and limbic brain areas that modulates aggression. It is believed that the ability to evaluate the situation appropriately and react accordingly when confronted with an intruder was greatly hampered by neuro-cognitive decline and distortions of the brain bio-chemicals thus the excessive aggression. Thus increasing levels of neurot0xicity was associated with corresponding aggression to the environment. This findings is agreement with Kihara et al (2000) who has implicated prenatal exposure to AFB in behaviourial and cognitive deficit in pre-weaning offspring and geo -spatial abilities in the post-weaning offspring of Wistar rats. Also, Parmer et al. (2016) implicated Aflatoxins exposure in neurobehavioral toxicity and neurotransmitter disruption in chicks. Bbosa et al. (2012) have established that the mycotoxins and metabolites, particularly their aflatoxins and other substances, interfere with healthy functioning by creating a chemical and oxidative stress that induces carcinogenicity, speed up nerve cell death and inhibit protein production. In the field of brain chemistry and the work of mycotoxins, especially aflatoxins have been documented to be toxic. Neurological symptoms such as neurocognitive and altered sleep cycle and the symptoms of damage to the mind, such as discontent, muscle tremor, convulsions, loss of memory, epilepsy, idiocy, loss of muscle coordination and anomalous feelings, resultant from neurotransmitter deficiencies (Bbosa et al. 2012). In the same trend, Bahey et. al. (2015) has shown that the application of AFB1, causes multiple histopathological changes including cell degeneration, dilation of blood vascular and a significant decrease in frontal cortex thickness, and hippocampal pyramid cell layers. The amount of astrocyte production in the frontal cortex was significantly decreased without neuronal improvements. Stagkourakis et al (2018) clarify the role of Aflatoxins in violence. Stagkourakis et al (2018) have shown that rodents with the highest levels of aggression are also shown to have more activated neurons in the PMv of the hypothalamus, which is a significant emotional centre of euphoria, sadness and anger. Conversely, they are able to prevent an aggressive attack by deactivating PMv neurons. Brief PMv cell activation causing violence has been identified. They also reverse the "dominant/submissive" roles by deactivating PMv nerve cells in dominant rodents which made the dominant rodents become submissive and vice versa. The potential to shift to dominant / submissive PMv-area control means the ability to reduce or aggravate neuropathic behavior of the aflatoxis. Recent studies have shown that bilateral PMV lesions in female rats significantly reduced the sexual behavior of females and maternal attacks against male intruder (Ferriera & Hansen, 1986). Looking at these trends, it is demonstrated that diet high in Afaltoxins disrupts and crosses the brain-barrier and neurotransmitter activities leading to neuro-cognitive impairment and disturbances in brain bio-chemicals interaction. This has implication for aggressiveness and irritability in humans who consumes food high in Aflatoxin contamination after long exposure causing malnutrition, especially in children (Redmond et al., 2016).

5. Conclusion

Aggression behavior of resident Wistar rats in resident/intruder encounters was significantly influenced by prolong duration of exposure to aflatoxin. The number of aggression attacks and the length of the attacks increased substantially over time. As identified the neurotoxic effect of aflatoxin impacted on the emotion regulating areas within hypothalamic and limbic brain areas that modulates aggression. It is believed that the ability to evaluate the situation appropriately and react accordingly when confronted with an intruder was greatly hampered by neuro-cognitive decline and distortions of the brain bio-chemicals thus the excessive aggression. This study recognize the important role of biochemical factors in abnormal behavior. Toxic contamination of diet with aflatoxins have adverse, immediate and long-term effects on aggressive behaviour in rodents and by implication humans especially children.

This current research provides a communication pathways that can provide a clearer understanding of the association between nutritional intake, central nervous system and individual's psychological health status. Aside the fact that Aflatoxins leads to poor brain development and neurotoxicity of the central nervous system in childhood, it is established that it may be responsible for aggressiveness and irritability among children and infants. In increasing public health safety, there is need to promote Aflatoxin free and quality diet among children especially those under-five so as to considerably decrease violent and aggressive activity at the community level. At the clinical level, diet high in Afaltoxins, for example maize prepared meals may trigger aggressiveness and irritability in patients with psychiatric and behavioral disorders. Thus, quality diet low in Aflatoxins can reduce costs and improve patient results during hospitalization. These findings may lead to greater acceptance that neuro-toxins intake affect the incidence of irritability and aggressiveness in rodents and possibly humans among health practitioners and health care providers addressing aggression and psychological disorders.

Patient informed consent : There is no patient informed consent

Ethics committee approval : The research was a seminal paper for which no ethical is issued due to University being shut down due to Industrial action and Covid-19 pandemic.

Conflict of interest : There is no conflicts of interest to declare.

Financial support : No funding was received.

Author contribution area and rate: *100% authorship*

References

Abutarbush S. M. (2008). Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary, 3rd ed. The Canadian Veterinary Journal, 49(9), 906.

Aleyasin, H., Flanigan, M. E., & Russo, S. J. (2018). Neurocircuitry of aggression and aggression seeking behavior: nose poking into brain circuitry controlling aggression. Current opinion in neurobiology, 49, 184–191. doi: 10.1016/j.conb.2018.02.013

Bahey, N.G., Abd Elaziz, H.O., & Gadalla, K.K.E (2015)Toxic effect of aflatoxin B1 and the role of recovery on the rat cerebral cortex and hippocampus. Tissue and Cell, 47(6):559-566.

Baldissera, M. D., Souza, C. F., Zeppenfeld, C. C., Descovi, S. N., Moreira, K., da Rocha, M., da Veiga, M. L., da Silva, A. S., & Baldisserotto, B. (2018). Aflatoxin B1-contaminated diet disrupts the blood-brain barrier and affects fish behavior: Involvement of neurotransmitters in brain synaptosomes. Environmental toxicology and pharmacology, 60, 45–51. doi: 10.1016/j.etap.2018.04.003.

Barnett, S. A. (1975). The Rat: A Study in Behavior, University of Chicago Press, Chicago.

Bbosa, G.y., Kitya, S. D., Lubega, A., Ogwal-Okeng, J., Anokbonggo, W.W., & Kyegombe, D. B. (January 23rd 2013). Review of the Biological and Health Effects of Aflatoxins on Body Organs and Body Systems, Aflatoxins - Recent Advances and Future Prospects, Mehdi Razzaghi-Abyaneh, IntechOpen, DOI: 10.5772/51201. Available from:https://www.intechopen.com/books/aflatoxins-recent-advances-and-future-prospects/review-of-the-biological-and-health-effects-of-aflatoxins-on-body-organs-and-body-systems.

Blake, P., & Grafman, J. (2004). The neurobiology of aggression. The Lancet, 364, 12–13. doi:10.1016/s0140-6736(04)17622-8

Brainfacts.org (2008) Aggression and the Brain retrieved 20/6/2020 from https://www.brainfacts.org/archives/2008/aggression-and-the-brain

Brown, I. (2020) Editorial: Violence, Aggression and Our Food. Journal of Orthomolecular Medicine, 35 (1)

De Almeida, R. M. M., & Lucion, A. B. (1997). 8-OH-DPAT in the median raphe, dorsal periaqueductal gray and corticomedial amygdala nucleus decreases, but in the medial septal area it can increase maternal aggressive behavior in rats. Psychopharmacology, 134(4), 392–400. doi:10.1007/s002130050476.

De Almeida, R. M. M., Benini, Q., Betat, J. S., Hipólide, D. C., Miczek, K. A., & Svensson, A. I. (2007). Heightened aggression after chronic flunitrazepam in male rats: potential links to cortical and caudate–putamen-binding sites. Psychopharmacology, 197(2), 309–318. doi:10.1007/s00213-007-1031-5.

Kihara, T., Takuya Matsuo, Michiko Sakamoto, Yoshiko Yasuda, Yoshitame Yamamoto, Takashi Tanimura (2000) Effects of Prenatal Aflatoxin B1 Exposure on Behaviors of Rat Offspring, Toxicological Sciences, 53, (2):392–399, doi: 10.1093/toxsci/53.2.392

Liu, J., Lewis, G., & Evans, L. (2013). Understanding aggressive behaviour across the lifespan. Journal of psychiatric and mental health nursing, 20(2), 156–168. doi: 10.1111/j.1365-2850.2012.01902.x

Liu, J., Raine, A., Venables, P. H., & Mednick, S. A. (2004). Malnutrition at age 3 years and externalizing behavior problems at ages 8, 11, and 17 years. The American journal of psychiatry, 161(11), 2005–2013. doi: 10.1176/appi.ajp.161.11.2005.

McMillan, A., Renaud, J. B., Burgess, K. M. N., Orimadegun, A. E., Akinyinka, O. O., Allen, S. J., … Sumarah, M. W. (2018). Aflatoxin exposure in Nigerian children with severe acute malnutrition. Food and Chemical Toxicology, 111, 356–362. doi:10.1016/j.fct.2017.11.030.

Miczek, K. A., de Almeida, R. M. M. (2001). Oral drug self-administration in the home cage of mice: alcohol- heightened aggression and inhibition by the 5-HT1B agonist anpirtoline. Psychopharmacology, 157:421–429.

Miczek, K. A., Fish, E. W., DeBold, J. F., de Almeida, R. M. M. (2002). Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and γ-aminobutyric acid systems. Psychopharmacology, 163:434–458.

Miczek, K. A. , Maxson, S. C, Fish, E. W., Faccidomo, S. (2001) Aggressive behavioral phenotypes in mice. Behaviour Brain Research, 125:167–181.

Morrison, T. R., & Melloni, R. H. Jr (2014). The role of serotonin, vasopressin, and serotonin/vasopressin interactions in aggressive behavior. Current topics in behavioral neurosciences, 17, 189-228 PMID: 24496652

Mupunga, I., Mngqawa, P., & Katerere, D. R. (2017). Peanuts, Aflatoxins and Undernutrition in Children in Sub-Saharan Africa. Nutrients, 9(12), 1287. doi: 10.3390/nu9121287

Parmar, H., Sharma, P., Anerao, I., & Roy, H. 2016. Aflatoxin B1 induced developmental neurotoxicity in RIR egg. Advanced Applied Science Research, 7(1):23-27.

Raine, A. (2013). The anatomy of violence: The biological roots of crime. New York, NY: Pantheon Books.

Raine, A., Mellingen, K., Liu, J., Venables, P., & Mednick, S. A. (2003). Effects of environmental enrichment at ages 3-5 years on schizotypal personality and antisocial behavior at ages 17 and 23 years. The American journal of psychiatry, 160(9), 1627–1635. doi: 10.1176/appi.ajp.160.9.1627

Redmond, G., Skattebol, J., Saunders, P., Lietz, P., Zizzo, G., O'Grady, E. (2016). Are the Kids Alright? Young Australians in their Middle Years: Final Summary Report of the Australian Child Wellbeing Project. Flinders University, University of NSW, Australian Council for Educational Research. www.australianchildwellbeing.com.au.

Reznick, D., Callahan, H. and Llauredo, R. (1996). Maternal effects on offspring quality in poeciliid fishes. American Zoologist, 36, 147-156.

Seebacher, F. and Wilson, R. S. (2006). Fighting fit: thermal plasticity of metabolic function and fighting success in the crayfish Cherax destructor. Functional Ecology, 20, 1045-1053.

Seo, D., Patrick, C., & Kennealy, P. (2008). Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders Aggression and Violent Behavior, 13 (5), 383-395 DOI: 10.1016/j.avb.2008.06.003

Stagkourakis S, Spigolon G, Williams P, Protzmann J, Fisone G, & Broberger C. (2018). A neural network for intermale aggression to establish social hierarchy". Nature Neuroscience, online 25 May 2018, doi: 10.1038/s41593-018-0153-x.

Stanley, B., Molcho, A., Stanley, M., Winchel, R., Gameroff, M. J., Parsons, B., & Mann, J. J. (2000). Association of aggressive behavior with altered serotonergic function in patients who are not suicidal. The American journal of psychiatry, 157(4), 609–614. doi: 10.1176/appi.ajp.157.4.609

Takahashi, A., Lee, R., Iwasato, T., Itohara, S., Arima, H., Bettler, B., Miczek, K., & Koide, T. (2015). Glutamate Input in the Dorsal Raphe Nucleus As a Determinant of Escalated Aggression in Male Mice Journal of Neuroscience, 35 (16), 6452-6463 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2450-14.2015

Takahashi, A., Quadros, I. M., de Almeida R. M. M., & Miczek, K. A. (2011) Brain serotonin receptors and transporters: initiation vs. termination of escalated aggression. Psychopharmacology, 213:183–212. DOI 10.1007/s00213-010-2000-y.

Takahashi, T., Ota, K., Kohda, M. & Hori, M. (2012). Some evidence for different ecological pressures that constrain male and female body size. Hydrobiologia 684: 35– 44.

Wlassoff, V. (2015)The Role of Serotonin and Glutamine in Aggression. Neuroscience & Neurology, June 20, 2015 http://www.brainblogger.com/2015/06/20/the-role-of-serotonin-and-glutamine-in-aggression/

Xu, X. M., Chi, Q. S., Cao, J., & Zhao, Z. J. (2018). The effect of aggression I: The increases of metabolic cost and mobilization of fat reserves in male striped hamsters.ormBehav. Feb;98:55-62. doi: 10.1016/j.yhbeh.2017.12.015.

Zhao, C., & Gammie, S. (2014). Glutamate, GABA, and glutamine are synchronously upregulated in the mouse lateral septum during the postpartum period Brain Research, 1591, 53-62.

ORIGINAL ARTICLE-ARAŞTIRMA

Year (Yıl) : 2020
Volume (Cilt) : 7
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.4103/JNBS.JNBS_3_20

Received/Geliş 13.04.2020
Accepted/Kabul 20.07.2020
JNBS, 2020, 7(2):78-83

Adetunji Obadeji {ORCID: 0000-0003-4861-8646}
Lateef Olutoyin Oluwole {ORCID: 0000-0001-5322-3062}
Christopher Goson Piwuna {ORCID: 0000-0002-8915-1969}

FAMILIAL LIABILITY AND AGE OF ONSET AMONG PATIENTS WITH MAJOR MENTAL ILLNESS

Adetunji Obadeji[*1], Lateef Olutoyin Oluwole[1], Christopher Goson Piwuna[2]

Ethics committee approval: The ethics committee approval has been obtained from Ekiti State University Teaching Hospital with Ethics and Research committee report number of EKSUTH/A67/2019/09/019 (10 Oct 2019).

Abstract

Familial liability or susceptibility has been shown to increase the risk for psychotic disorders, however, little is known about familial liability (FL) among patients with major psychiatric disorders in Nigeria. This study aimed to determine the rate of FL and factors influencing the age of onset among patients with schizophrenia and bipolar disorders. This was a cross-sectional survey of patients with either diagnosis of bipolar disorder or schizophrenia based on ICD-10 criteria. Data were collected through a pretested socio-demographic questionnaire, incorporating age, duration of illness, the onset of illness, and family history (FH) of mental illness. Data were presented as tables, charts and bivariate analysis was performed to determine the relationship between variables. The level of significance was set at $P < 0.05$. Of the 235 participants, 66 (28.1%) had a FH of mental illness. The age of onset ranges from 12-70years with a mean of 30.1years (SD=11.1years) and majority 85 (36.2%), were within the age group 30-39 years and had developed the illness before the age of 30years (54.5%). The males were twice more likely to developed mental illness before the age of 30 compared with their female counterparts [OR=2.42, (CI = 1.40-4.25), (p=0.013)], likewise, the singles compared with the ever-married [OR=4.24, (CI=2.45-7.34), (p=0.000)]. Although nearly a third of the participants had a FL to mental illness, there was no association between age of onset and FH of mental illness. However, the males and the singles were more likely to have developed mental illness at an earlier age compared with their counterparts.

Keywords: Age of onset, bipolar disorder, familial liability, schizophrenia

[1] Department of Psychiatry, Faculty of Clinical Sciences, College of Medicine, Ekiti State University, Ado-Ekiti.

[2] Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Jos, Jos, Plateau State, Nigeria.

[3] Üsküdar University, Ph.D Associate Professor of Neuroscience FHSS Psychology R D Coordinator, Istanbul, Turkey.

*Sorumlu Yazar: [1] Department of Psychiatry, Faculty of Clinical Sciences, College of Medicine, Ekiti State University, Ado-Ekiti. e-mail: doctunjioba@yahoo.com

1. Introduction

Schizophrenia and bipolar disorder (BD) are major psychiatric disorders with familial disposition. As noted by many researchers, the presence of family history (FP) is a major risk factor for these disorders (Byrne et al., 2002; Kendler et al., 1997; Klein et al., 2003). Several factors increase the risk of mental disorders in the general population. Of these, studies from the western world have repeatedly reported the role of heredity in the risk for mental illness (Jeppesen et al., 2015; Laursen et al., 2005; Mortensen et al., 2010). Familial liability (FL) or predisposition increases the risk of psychotic disorders by about five-fold independent of environmental influence (Mortensen et al., 2010; van Os et al., 2003). However, the additive effect of both environmental and familial predispositions increases the risk of developing psychotic disorders further (van Os et al., 2003).

Although schizophrenia is strongly associated with schizophrenia and related disorders among first-degree relatives, the presence of other psychiatric diagnoses among first-degree relatives increases the individual's risk of schizophrenia (Mortensen et al., 2010). According to Mortensen et al, (2010), the risk due to FH schizophrenia only is 6.0%, however, the population attributable risk due to FH of mental illness, in general, is about six times this value, thus showing the impact of other psychiatric disorders in predisposition to schizophrenia.

The risk of offspring developing schizophrenia increases with increase in the number of parents with the history of mental illness, with both parents with history of schizophrenia, the risk increases to about four folds compared with just one of the parents with such history (Gottesman et al., 2010). Similarly, the risk of bipolar disorders increases to about five folds in offspring of couples with a history of bipolar disorder compared to where only one of the parents is affected (Gottesman et al., 2010). This suggests as FL increases, the risk of developing both schizophrenia and bipolar disorders increases. Nevertheless, the risk of developing schizophrenia due to the presence of family history of psychiatric disorders decreased as the age of onset increases (Byrne et al., 2002), and men were more at risk of both schizophrenia and bipolar disorders compared with women (Aleman et al., 2003; Kennedy et al., 2005; Ochoa et al., 2012).

Studies have shown that positive FH of mental illness is associated with poor prognostic factors including early-onset, increased frequencies of relapse or severity of episodes and substance misuse (Esterberg & Compton, 2012; Kao & Liu, 2010; Nuhu et al., 2016; Post et al., 2015). People with positive FH of bipolar disorder, recurrent depression, substance misuse, and other mental health difficulties are more likely to have an early age of onset of either schizophrenia or bipolar disorders (Esterberg & Compton, 2012). Patients with early-onset, on the other hand, were more likely to present with an increased level of cognitive impairment, impulsivity, and poor outcome (Kao & Liu, 2010; Ochoa et al., 2012). The severity of symptoms of illness may furthermore be influenced by the interaction between FH and gender (Esterberg & Compton, 2012).

In Nigeria, there are limited studies looking at the extent of FH among people with schizophrenia and bipolar disorders, and its relationship with age of onset. We, therefore, sought to determine the rate of occurrence of family liability, and identify factors associated with the age of onset as well as the relationship between positive family history and age of onset among patients with schizophrenia and bipolar disorder.

2. Materials and Methods

2.1. Study setting and design

This cross-sectional survey was carried out at the Psychiatric out-patient of the Ekiti State University Teaching Hospital (EKSUTH), located in Ekiti State, Nigeria. The Hospital provides tertiary health care for people of the State and environs. Besides providing care in various specialties and sub-specialties of Medicine, the hospital also provides mental health care for people of the state and its environs.

2.2. Study population and sampling

Participants were patients with either diagnosis bipolar disorders or schizophrenia based on ICD-10 criteria as evaluated by Consultant Psychiatrists attending the psychiatric out-patients of EKSUTH, Ado-Ekiti. In this study, consecutive patients with the diagnosis of either schizophrenia or bipolar affective disorders were recruited for the study through a convenient sampling technique. Data were collected over 3 months period, with the mind that majority of the patients would have been seen at the out-patient clinic (based on the duration of appointment usually given).

2.3. Instrument

Consecutive patients with the diagnosis of either schizophrenia or bipolar affective disorder were interviewed with pretested socio-demographic questionnaires, that incorporates the age, sex, duration of illness, the onset of illness and duration on medications. A family history of mental illness was also elicited with a pre-tested questionnaire on history of similar illness or other mental illness in the first- or second-degree relatives. Because of the low level of knowledge of mental illness by the participants and record-keeping generally, participants were not asked for specific psychiatric diagnoses, but a history of mental illness in the first- and second-degree relatives.

The functional recovery was assessed by the managing physician who responded to the question "*Considering your total clinical experience with this particular population of patients, how mentally ill is the patient at this time?* to assess extent wellness compared with healthy individuals or someone with mental illness on a 7-point Likert scale based on their experience with this population of patients (7 = among the most extremely ill patients, 6 = Severely ill, 5 = Markedly ill, 4 = Moderately ill, 3 Mildly ill, 2 = Borderline mentally ill, 1 = Normal, not at all ill, 0 = Not assessed).

The age of onset was dichotomized into two, using the mean age of onset as the cut-off. The first group was those who have developed the illness on or before the age of 30 years and those who developed the illness after the age of 30.

Inclusion and exclusion criteria

Patients younger than seventeen years or had not been receiving treatment for up to six months or had co-morbid mental illness were excluded from the study.

2.4. Ethical Considerations

The study protocol was approved by the Research and Ethics Committee of the EKSUTH, Ado-Ekiti. Written informed consent was obtained from all participants before the questionnaires were administered. The confidentiality of information provided by the participants was also ensured. (Number: EKSUTH/A67/2019/09/019 (10 Oct 2019))

2.5. Data analyses

Data were analysed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 25 (IBM Inc.). Descriptive statistics including mean, frequency tables, and charts were performed to determine the distribution of characteristics of the variables studied. Chi-square test as well as the odds ratios were performed to determine the relationship between family history of mental illness, socio-demographic variables, and age of onset. A p-value of ≤0.05 was adjudged significant.

3. Results

Table 1: Sociodemographic characteristics of the participants

Variables	Frequency	Percentage
Age group		
<19	2	0.9%
20-29	53	22.6%
30-39	85	36.2%
40-49	53	22.6%
50-59	30	12.8%
60 and above	12	5.1%
Gender		
Male	82	34.9%
Female	153	65.1%
Educational levels		
None	10	4.2%
Primary	26	11.1%
Secondary	70	29.8%
Tertiary	129	54.9%
Marital status		
Single	119	50.6%
Married	84	34.9%
Divorced/separated/widows	34	14.5%
Employment status		
Employed	120	51.1%
Unemployed	90	38.3%
Students	25	10.6%
Age of onset		
< 21	51	21.7%
>21	184	78.3%
< 30	128	54.5%
>30	107	45.5%

3.1. Socio-demographic variables

A total of 235 patients with either schizophrenia or bipolar affective disorders took part in the study. Their ages range between 17-75years with a mean of 38.5 years (SD=11.2years). The age of onset ranges from 12-70years with a mean of 30.1years (SD=11.1years). As shown in Table 1, the majority of participants 85 (36.2%) were within the age group 30-39 years (36.2%), followed by those between 20-29years (22.6%). Majority 128 (54.5%) developed the illness before the age of 30years while 49 (21.4%) on or before the age of 21 years. Most of the participants were females 153(61.5%), had tertiary education 129 (54.9%), single 119 (50.6%), and were employed 120 (51.1%).

3.2. Family history of illness and diagnoses

Table 2 shows the FH of illness and the diagnoses of the participants. A total of 203 (86.4%) had schizophrenia while the rest had Bipolar affective disorder. Sixty-six (28.1%) had a family history of mental illness.

Table 2: Family history and diagnoses

Variables	Frequency	Percentage
Family history		
No	169	71.9%
Yes	66	28.1%
Number of relations		
>1	8	12.1%
One	58	87.9%
Diagnoses		
Schizophrenia	203	86.4%
Bipolar disorders	32	13.6%

3.3. Patterns of family relationship with the probands

Figure 1 shows the pie-chart showing the family relationship with the probands. The majority of the participants 24 (32%) reported siblings as relative with the history of mental illness, followed by mother (18%), and cousins were the least.

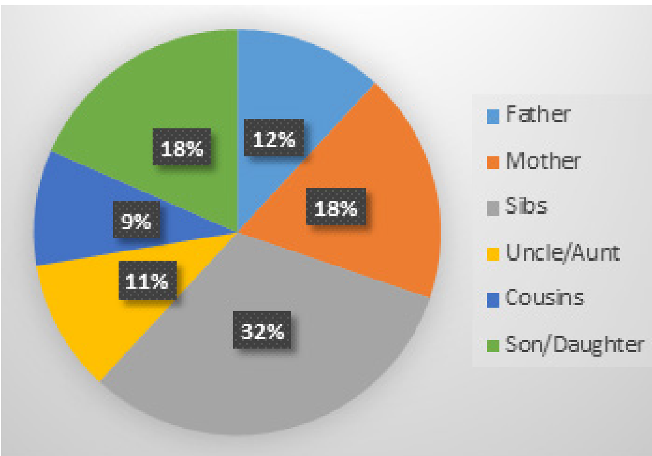


Figure 1: Pie chart showing patterns of family relationship

3.4. Relationships between the age of onset and participants' characteristics

Table 3 shows the relationship between age of onset and participants' characteristics. Compared with the females, the males were more likely to developed mental illness before the age of 30 [OR=2.42, (CI=1.40-4.25), (p=0.013)]. Similarly, the singles were over four times more likely to develop mental illness before the age of 30 compared with those that were ever married [OR=4.24, (CI=2.45-7.34)], (p=0.000)]. There was no statistically significant relationship between levels of education, participants' diagnosis, family history of mental illness, and age of onset of illness.

Table 3: Relationship between the age of onset and participants' characteristics

Variables	Age of onset			
	<30years	>30years	OR (95% CI)	P-value
Gender				
Male	56 (68.3)	26 (31.7)	2.42 (1.40-4.25)	0.013
Female	72 (47.1)	69 (52.9)		
Educational levels				
Primary and below	18 (50.0)	11 (50.0)		0.611
Secondary	36 (51.4)	34 (48.6)		
Tertiary	74 (57.4)	55 (42.6)		
Marital status				
Singles	85 (71.4)	34 (28.6)	4.24 (2.45-7.34)	0.000
Ever Married	43 (37.1)	73 (62.9)		
Family history				
No	94 (55.6)	95 (44.4)	1.18 (0.67-2.09)	0.570
Yes	34 (51.5)	32 (48.5)		
Diagnoses				
Schizophrenia	111 (54.7)	92 (45.3)	1.07 (0.50-2.25)	0.870
Bipolar disorders	17 (53.1)	13 (46.9)		

OR=Odds ratio

3.5. Age of onset and functional recovery/severity of illness

Figure 2 shows the relationship between age of onset and functional recovery/severity of illness. Compared with those with the onset of illness 30years and above, a higher number of those with the onset of illness below 30years were adjudged to be borderline to severely ill at the time of interview while a higher number of those who were rated normal had the onset of illness after the age of 30 years.

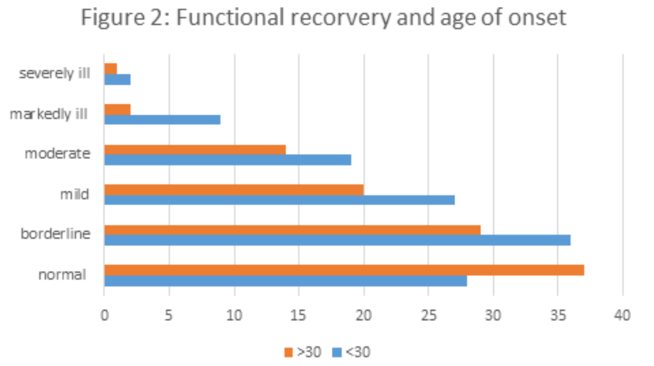


Figure 2: Relationship between functional recovery and age of onset

4. Discussion

Schizophrenia and bipolar disorders occur more frequently in first- and second-degree relatives of people with mental illness (Chou et al., 2017). In this study, nearly a third of the participants reported FH of mental illness suggesting a high genetic predisposition. A FH of schizophrenia for example, had been reported as the strongest single indicator for an individual with schizophrenic risk (Mortensen et al., 2010). The presence of an affected co-twin, first-degree, or second-degree relative increases the relative risk by about 2 to 38 times. (Chou et al., 2017) Similarly, the risks of schizophrenia and BD in offspring of couples with schizophrenia and the other with BD were 15.6% and 11.7% respectively as against 4.4% in offspring where only one of the parents is affected (Gottesman et al., 2010). Familial predisposition has been reported to increase the risk of psychotic disorder by about five-fold independent of environmental influence (Mortensen et al., 2010; van Os et al., 2003). This suggests the effect of heritability in predisposition to schizophrenia and BD.

In this study, participants' age of onset ranges from 12-70years with an average age of about 30 years, indicating most of the participants were relatively young. There was no significant difference in the age of onset of people with the diagnosis of schizophrenia and bipolar disorder. This suggests that both disorders show a relatively young age of onset. Again, over half of the participants had developed mental illness before the age of 30years while about one fifth before the age of 21 years, denoting most had a relatively early age of onset. Similar to other psychiatric illnesses, most individuals with schizophrenia and BD developed these disorders in late adolescence or early twenties, with a slightly later onset in females (Gogtay et al., 2011; Häfner et al., 1994). Several reasons have been deduced to explain this; the early adulthood represents a time of maturation and comes with its peculiar challenges (Pantelis et al., 2007; Wood et al., 2008). Studies have shown that patients with early-onset were more likely to show greater levels of cognitive impairment, a higher level of impulsivity as well as poor outcome (Kao & Liu, 2010; Ochoa et al., 2012). This may explain the lower-level functionality observed with most patients with early onset illness as noticed in this study.

The majority of the participants that were adjudged to have borderline to severe illness were more likely to have developed the illness before the age of 30 whereas those who were normal were more likely to have developed the illness after the age of 30. Studies have shown an association between age at onset and the outcomes (Immonen et al., 2017; Käkelä et al., 2014; Post et al., 2015). Patients who were relatively young at onset were more likely to have more hospitalizations, more negative symptoms, more relapses, and poorer social and occupational functioning (Immonen et al., 2017; Kao & Liu, 2010).

JNBS 2019 Published by Üsküdar University / 2019 Üsküdar Üniversitesi tarafından yayımlanmaktadır www.jnbs.org

In this study, relative to their female counterparts, the males were more likely to develop a mental illness at an earlier age similar to other findings (Gogtay et al., 2011; Ochoa et al., 2012). This is not limited to schizophrenia alone but to bipolar disorders as well (Aleman et al., 2003; Kennedy et al., 2005; Ochoa et al., 2012). Among patients with schizophrenia on the other hand, a meta-analysis showed that the presence of a FH of psychosis is associated with an earlier age at onset in both sexes, with male gender presenting with early onset in those without FH of mental illness (Esterberg et al., 2010). This is supported by a recent study focusing on illness course that reported no association between gender and age at onset after adjusting for severity of symptoms at presentation (Drake et al., 2016), suggesting early age at illness onset might be a pointer to increased genetic vulnerability with gender as a modifier. Nonetheless, the presence of accumulated trauma, obstetric complications, and cannabis use may explain the relatively lower the age at onset in males (Stepniak et al., 2014).

Among patients with bipolar disorders on the other hand, studies examining the relationship between age at onset and gender have produced varying results (Kawa et al., 2005; Kennedy et al., 2005; Raymont et al., 2003; Viguera et al., 2001). Significantly, men had been reported to present with earlier onset of first-episode mania and bipolar disorder compared to women (Kennedy et al., 2005; Raymont et al., 2003; Viguera et al., 2001) while others had reported men and women had similar age of onset but differ in the type of episode at onset and comorbidity pattern (Kawa et al., 2005).

Oftentimes, the onset symptoms of schizophrenia begin in the 2nd and 3rd decade of life, though the onset may be earlier or later, and may even extend to the 7th decade of life (Gogtay et al., 2011). This may explain the long-range of age-onset noted in the study. However, some authors had raised the possibility of those disorders occurring at the later end of life as other variants (Howard et al., 2000; Maglione et al., 2014).

Varying findings have been reported on the impact of the FL of mental illness (Esterberg & Compton, 2012; Ritsner et al., 2005; Ritsner et al., 2007). Positive first-degree FH of psychosis had been reported to be associated with younger age at onset (Esterberg & Compton, 2012; Hiker et al., 2017). However, there was no significant relationship between familial predisposition and age of onset in this population. Other environmental factors such as trauma, life adversity, obstetric complications which are likely to be more prevalent in this environment may explain this finding. Nevertheless, the risk of developing schizophrenia as a result of familial disposition decreased as the age of onset increases (Byrne et al., 2002). Furthermore, there was no significant difference in the age of onset of both schizophrenia and bipolar disorder, suggesting similar factors may influence the age at onset.

Compared with those that were ever married, participants who were single were more likely to have developed the illness before the age of 30. Marriage has been reported to be associated with reduced risk of early onset of most mental disorders in both males and females (Mojtabai et al., 2017; Scott et al., 2010). Nevertheless, individuals with major mental illness are at higher risk of marital dissolution, or less likely enter into new marriages (Scott et al., 2010). Although marriage acts as a protective factor, it may also act as a predisposing/precipitating factor for most psychiatric disorders (Mina, 2019). Nonetheless, longitudinal studies are needed to provide greater clarity on the temporal association between the age of onset of mental health symptoms and marital status.

A substantial number of participants had a family history of mental illness, mostly as siblings and parents. However, no association was found between age of onset and family history of mental illness, suggesting other factors may contribute to early onset. Males and singles were more likely to develop mental illness earlier compared with their females or ever married counterparts. Similarly, those with early age of onset were more likely to present with more severe form compared with those who developed the illness at an older age.

(Abbreviations: BD: Bipolar Disorder, FH: Family History, FL: Familial Liability, SPSS: Statistical Package for Social Sciences.)

Patient informed consent : Informed consent was obtained.

Ethics committee approval : The ethics committee approval has been obtained from Ekiti State University Teaching Hospital with Ethics and Research committee report number of EKSUTH/A67/2019/09/019 (10 Oct 2019).

Conflict of interest : There is no conflicts of interest to declare.

Financial support : No funding was received.

Author contribution subject and rate:

Adetunji Obadeji (%50): conception/design of the work, data acquisition, analysis interpretation and drafting and its critical revision for important intellectual content

Lateef Olutoyin Oluwole (%28): involved in refining the conception of the work, the interpretation of data for the work and revising it critically for important intellectual content.

Christopher Goson Piwuna (%22): involved in refining the conception of the work, the interpretation of data for the work and revising it critically for important intellectual content.

References

Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J.-P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: Evidence from meta-analysis. Archives of General Psychiatry, 60(6), 565–571. doi: 10.1001/archpsyc.60.6.565

Byrne, M., Agerbo, E., & Mortensen, P. B. (2002). Family history of psychiatric disorders and age at first contact in schizophrenia: An epidemiological study. The British Journal of Psychiatry. Supplement, 43, s19-25. doi: 10.1192/bjp.181.43.s19

Chou, I.-J., Kuo, C.-F., Huang, Y.-S., Grainge, M. J., Valdes, A. M., See, L.-C., Yu, K.-H., Luo, S.-F., Huang, L.-S., Tseng, W.-Y., Zhang, W., & Doherty, M. (2017). Familial Aggregation and Heritability of Schizophrenia and Co-aggregation of Psychiatric Illnesses in Affected Families. Schizophrenia Bulletin, 43(5), 1070–1078. doi: 10.1093/schbul/sbw159

Drake, R. J., Addington. J., Viswanathan, A. C. et al. (2016). How age and gender predict illness course in a first-episode nonaffective psychosis cohort. J Clin Psychiatry, 77(3):e283-e289. doi:10.4088/JCP.14m09369

Esterberg , M. L., Trotman, H. D., Holtzman, C., Compton, M. T., Walker, E. F. (2010). The impact of a family history of psychosis on age-at-onset and positive and negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res, 120(1-3):121-130. doi:10.1016/j.schres.2010.01.011

Esterberg, M., & Compton, M. (2012). Family history of psychosis negatively impacts age at onset, negative symptoms, and duration of untreated illness and psychosis in first-episode psychosis patients. Psychiatry Research, 197(0), 23–28. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.001

Gogtay, N., Vyas, N. S., Testa, R., Wood, S. J., & Pantelis, C. (2011). Age of Onset of Schizophrenia: Perspectives From Structural Neuroimaging Studies. Schizophrenia Bulletin, 37(3), 504–513. doi: 10.1093/schbul/sbr030

Gottesman, I. I., Laursen, T. M., Bertelsen, A., & Mortensen, P. B. (2010). Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. Archives of General Psychiatry, 67(3), 252–257. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.1

Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., Fätkenheuer, B., an der Heiden, W., Riecher-Rössler, A., Behrens, S., & Gattaz, W. F. (1994). The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. The British Journal of Psychiatry. Supplement, 23, 29–38.

Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytthe, A., Christensen, K., Werge, T. M., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2017). Is an Early Age at Illness Onset in Schizophrenia Associated With Increased Genetic Susceptibility? Analysis of Data From the Nationwide Danish Twin Register. EBioMedicine, 18, 320–326. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.002

Howard, R., Rabins, P. V., Seeman, M. V., Jeste, D. V., & Late-Onset, the I. (2000). Late-Onset Schizophrenia and Very-Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis: An International Consensus. American Journal of Psychiatry, 157(2), 172–178. doi: 10.1176/appi.ajp.157.2.172

Immonen, J., Jääskeläinen, E., Korpela, H., & Miettunen, J. (2017). Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Early Intervention in Psychiatry, 11(6), 453–460. doi: 10.1111/eip.12412

Jeppesen, P., Larsen, J. T., Clemmensen, L., Munkholm, A., Rimvall, M. K., Rask, C. U., van Os, J., Petersen, L., & Skovgaard, A. M. (2015). The CCC2000 Birth Cohort Study of Register-Based Family History of Mental Disorders and Psychotic Experiences in Offspring. Schizophrenia Bulletin, 41(5), 1084–1094. doi: 10.1093/schbul/sbu167

Käkelä, J., Panula, J., Oinas, E., Hirvonen, N., Jääskeläinen, E., & Miettunen, J. (2014). Family history of psychosis and social, occupational and global outcome in schizophrenia: A meta-analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica, 130(4), 269–278. doi: 10.1111/acps.12317

Kao, Y.-C., & Liu, Y.-P. (2010). Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. BMC Psychiatry, 10(1), 63. doi: 10.1186/1471-244X-10-63

Kawa, I., Carter, J. D., Joyce, P. R., Doughty, C. J., Frampton, C. M., Wells, J. E., Walsh, A. E. S., & Olds, R. J. (2005). Gender differences in bipolar disorder: Age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. Bipolar Disorders, 7(2), 119–125. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00180.x

Kendler, K. S., Davis, C. G., & Kessler, R. C. (1997). The familial aggregation of common psychiatric and substance use disorders in the National Comorbidity Survey: A family history study. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 170, 541–548. doi: 10.1192/bjp.170.6.541

Kennedy, N., Boydell, J., Kalidindi, S., Fearon, P., Jones, P. B., van Os, J., & Murray, R. M. (2005). Gender Differences in Incidence and Age at Onset of Mania and Bipolar Disorder Over a 35-Year Period in Camberwell, England. American Journal of Psychiatry, 162(2), 257–262. doi: 10.1176/appi.ajp.162.2.257

Klein, D. N., Lewinsohn, P. M., Rohde, P., Seeley, J. R., & Shankman, S. A. (2003). Family study of co-morbidity between major depressive disorder and anxiety disorders. Psychological Medicine, 33(4), 703–714. doi: 10.1017/s0033291703007487

Laursen, T. M., Labouriau, R., Licht, R. W., Bertelsen, A., Munk-Olsen, T., & Mortensen, P. B. (2005). Family History of Psychiatric Illness as a Risk Factor for Schizoaffective Disorder: A Danish Register-Based Cohort Study. Archives of General Psychiatry, 62(8), 841–848. doi: 10.1001/archpsyc.62.8.841

Maglione, J. E., Thomas, S. E., & Jeste, D. V. (2014). Late-Onset Schizophrenia: Do Recent Studies Support Categorizing LOS as a Subtype of Schizophrenia? Current Opinion in Psychiatry, 27(3), 173–178. doi: 10.1097/YCO.0000000000000049

Mina, S. (2019). Predictors of Marriage in Psychiatric Illness: A Review of Literature. Journal of Psychiatry and Psychiatric Disorders, 3(1), 14–22.

Mojtabai, R., Stuart, E. A., Hwang, I., Eaton, W. W., Sampson, N., & Kessler, R. C. (2017). Long-Term Effects of Mental disorders on Marital Outcomes In the National Comorbidity Survey Ten-Year Follow-up. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 52(10), 1217–1226. doi: 10.1007/s00127-017-1373-1

Mortensen, P. B., Pedersen, M. G., & Pedersen, C. B. (2010). Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: Which mental disorders are relevant? Psychological Medicine, 40(2), 201–210. doi: 10.1017/S0033291709990419

Nuhu, F. T., Eseigbe, E. E., Issa, B. A., & Gomina, M. O. (2016). Strong family history and early onset of schizophrenia: About 2 families in Northern Nigeria. The Pan African Medical Journal, 24, 282–282. PubMed. doi: 10.11604/pamj.2016.24.282.7568

Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J. (2012). Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. Schizophrenia Research and Treatment; Hindawi. doi: 10.1155/2012/916198

Pantelis, C., Velakoulis, D., Wood, S. J., Yücel, M., Yung, A. R., Phillips, L. J., Sun, D.-Q., & McGorry, P. D. (2007). Neuroimaging and emerging psychotic disorders: The Melbourne ultra-high risk studies. International Review of Psychiatry (Abingdon, England), 19(4), 371–381. doi: 10.1080/09540260701512079

Post, R. M., Altshuler, L., Kupka, R., McElroy, S. L., Frye, M. A., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., Keck, P. E., Leverich, G. S., & Nolen, W. A. (2015). Multigenerational Positive Family History of Psychiatric Disorders Is Associated With a Poor Prognosis in Bipolar Disorder. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 27(4), 304–310. doi: 10.1176/appi.neuropsych.14080204

Raymont, V., Bettany, D., & Frangou, S. (2003). The Maudsley bipolar disorder project. Clinical characteristics of bipolar disorder I in a Catchment area treatment sample. European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists, 18(1), 13–17. doi: 10.1016/s0924-9338(02)00009-3

Ritsner, M., Ratner, Y., Gibel, A., & Weizman, R. (2005). Familiality in a five-factor model of schizophrenia psychopathology: Findings from a 16-month follow-up study. Psychiatry Research, 136(2–3), 173–179. doi: 10.1016/j.psychres.2005.04.006

Ritsner, M. S., Ratner, Y., Gibel, A., & Weizman, R. (2007). Positive family history is associated with persistent elevated emotional distress in schizophrenia: Evidence from a 16-month follow-up study. Psychiatry Research, 153(3), 217–223. doi: 10.1016/j.psychres.2006.07.003

Scott, K. M., Wells, J. E., Angermeyer, M., Brugha, T. S., Bromet, E., Demyttenaere, K., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J. M., Jin, R., Karam, A. N., Kovess, V., Lara, C., Levinson, D., Ormel, J., Posada-Villa, J., Sampson, N., Takeshima, T., Zhang, M., & Kessler, R. C. (2010). Gender and the relationship between marital status and first onset of mood, anxiety and substance use disorders. Psychological Medicine, 40(9), 1495–1505.doi: 10.1017/S0033291709991942

Stepniak, B., Papiol, S., Hammer, C., et al. (2014). Accumulated environmental risk determining age at schizophrenia onset: a deep phenotyping-based study. Lancet Psychiatry, 1(6):444-453. doi:10.1016/S2215-0366(14)70379-7

Van Os, J., Hanssen, M., Bak, M., Bijl, R. V., & Vollebergh, W. (2003). Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? The American Journal of Psychiatry, 160(3), 477–482. doi: 10.1176/appi.ajp.160.3.477

Viguera, A. C., Baldessarini, R. J., & Tondo, L. (2001). Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: Comparison of women and men. Bipolar Disorders, 3(5), 245–252. doi: 10.1034/j.1399-5618.2001.30503.x

Wood, S. J., Pantelis, C., Velakoulis, D., Yücel, M., Fornito, A., & McGorry, P. D. (2008). Progressive changes in the development toward schizophrenia: Studies in subjects at increased symptomatic risk. Schizophrenia Bulletin, 34(2), 322–329. doi: 10.1093/schbul/sbm149

ORIGINAL ARTICLE-ARAŞTIRMA

Year (Yıl) : 2020
Volume (Cilt) : 7
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.4103/JNBS.JNBS_12_20

Received/Geliş 08.06.2020
Accepted/Kabul 17.07.2020
JNBS, 2020, 7(2):84-89

Hüseyin Bulut {ORCID: 0000-0002-6533-8411}
Berna Uluğ {ORCID: 0000-0001-7949-7344}

PANİK BOZUKLUĞU HASTALARINDA VE BİRİNCİ DERECE YAKINLARINDA ANKSİYETE DUYARLILIĞI VE PANİK AGORAFOBİ SPEKTRUMU BELİRTİLERİ

ANXIETY SENSITIVITY AND PANIC-AGORAPHOBIC SPECTRUM SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PANIC DISORDER AND THEIR FIRST DEGREE RELATIVES

Hüseyin Bulut [1]*, Berna Uluğ[2]

Etik kurul onayı: Etik kurul onayı gerekmemektedir.

Öz

Bu araştırmada panik bozukluğu tanısı konan hastalarda ve birinci derece yakınlarında anksiyete duyarlılığı ölçümlerinin ve panik-agorafobi spektrumu belirtilerinin incelenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bir üniversite tıp fakültesi hastanesi psikiyatri polikliniğinde panik bozukluğu tanısı konulan veya bu tanı ile izlenmekte olan 80 hasta ile bu hastaların birinci derece yakınları (80 hasta kardeşi) klinik değerlendirme sonrası çalışma kapsamına alınmışlardır. Hastalara sosyo-demografik bilgi formu, DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-1), Anksiyete Duyarlılık Ölçeği (ADÖ), Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği (DSKÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Panik-Agorafobi Ölçeği (PAÖ) ve Yaşamboyu Panik-Agorafobi Spektrumu Ölçeği (PASÖ-YB); kardeşlerine ise sosyo-demografik bilgi formu, SCID-1, ADÖ, DSKÖ, BDÖ, PASÖ-YB uygulanmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda, hastaların ADÖ puanlarının, kardeşlerinin puanlarından, istatistiksel olarak anlamı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Ayrıca hastalar PASÖYB ölçeğinden kardeşlere göre anlamlı derecede yüksek puan almışlardır ($p<0.01$). BDÖ puanı kovaryant olarak analize alındığında anksiyete duyarlılığı ve panik-agorafobi spektrumu belirtilerini gösterme açısından farklılık kaybolmamaktadır. Sonuç olarak panik bozukluğunda, birinci derece hasta yakınlarında endofenotipik özellikler olarak araştırılmış olan iki değişken olan anksiyete duyarlılığı ve spektrum belirtilerinin şiddet ve sıklık bakımından hasta grubundan farklı olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: panik bozukluğu, anksiyete, panik-agorafobi spektrumu, depresyon

[1] SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, İstanbul, Türkiye. Psikiyatri Uzmanı

[2]Hacettepe Üniversitesi, Psikiyatri Bölümü, İstanbul

Sorumlu yazar: [1] SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, İstanbul, Türkiye. Psikiyatri Uzmanı

e-mail: hubulut@yahoo.com

Abstract

The aim of the study was to investigate and compare anxiety sensitivity measurements and panic-agoraphobic spectrum symptoms in patients diagnosed with panic disorder and in their first degree relatives. Eighty patients who were on follow-up or recently diagnosed as panic disorder in a university faculty of medicine psychiatry department and their first degree relatives (80 siblings) were included after clinical evaluation. The patients were assessed with socio-demographic information form, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-1), Anxiety Sensitivity Index (ASI), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Depression Inventory (BDI), Panic-Agoraphobic Scale (PAS) and Lifetime Panic-Agoraphobic Spectrum Self Report (PAS-SR lifetime); and their siblings were assessed with socio-demographic information form, SCID-1, ASI, STAI, BDI, and PAS-SR lifetime. According to the results of the study, it was determined that the ASI scores of the patients were statistically significantly higher than the scores of their siblings (p<0.01). In addition, patients scored significantly higher on the PAS-SR lifetime scale than siblings (p<0.01). Inclusion of BDI scores in covariant analysis has made no change in the difference among study groups in level of anxiety sensitivity and degree of panic agoraphobic spectrum. As a conclusion, in this study, it was found that anxiety sensitivity and spectrum symptoms, which are two variables investigated as endophenotypic features in the first degree relatives in the panic disorder, differ from the patient group in terms of severity and frequency.

Keywords: panic disorder, anxiety, panic-agoraphobic spectrum, depression

1. Giriş

Çoğu klinisyen için panik bozukluğu fenomenolojik olarak iyi bilinen, kolayca tanı konulan bir bozukluktur. Panik bozukluğu hastalarıyla daha yoğun olarak uğraşanlar, hastalarda yüksek ek tanı oranlarının saptandığını, bozukluğun tekrarlayan özelliğinin olduğunu, tam düzelme oranlarının az olduğunu vurgulamaktadır (Apfeldorf ve ark., 2000). Araştırma bulgularına göre bozukluğun heterojen olabileceği, klinik gidişi pek çok faktörün etkilediği gösterilmiştir (Angst, 1998; Apfeldorf ve ark., 2000).

Panik bozukluğu hastalarının anksiyete düzeyleri, normal topluma göre yüksektir. Benzer olarak, yapılan çalışmalarda panik bozukluğu olan hastaların kardeşlerinde de anksiyete düzeylerinin genel topluma göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Panik bozukluğu hastalarında ve yakınlarındaki anksiyete duyarlılığı (AD) literatürde tartışılan ve çalışılan bir konudur (Perna ve ark., 1995; Van Beek N ve ark., 2003).

AD, anksiyete bozukluklarının ve özellikle de panik bozukluğunun gelişiminde önemli bir risk fakörüdür (McNally, 2002; Min-Kyoung ve ark., 2017). AD, anksiyete ile ilişkili belirtilerin zararlı sonuçları olduğuna dair inançlardan kaynaklanan ve bu belirtilere karşı duyulan korkudur. Genel kaygı belirtilerine yatkınlık olarak bilinen sürekli anksiyeteden farklı bir fenomen olarak tanımlanan AD bu belirtilere karşı aşırı bir duyarlılık ve tetikte olma halidir (Reiss, 1991; In Chul ve ark., 2019). AD'nin anksiyete bozuklukları için bir risk etkeni olduğu düşünülmektedir ve anksiyete belirtilerinin şiddeti ve süresi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Mantar ve ark., 2011). Yapılan çalışmalar AD'nin oluşabilecek panik ataklarını yordayabildiğini göstermektedir (Jurin, & Biqlbauer, 2018).

AD'nin, anksiyete tepkilerini artırdığı, böylece hoş olmayan uyaranlara karşı korku koşullanmasını kolaylaştırdığı düşünülmekte ve anksiyete bozukluklarının ve özellikle panik bozukluğunun gelişimi için bir risk etkeni hatta gerekli bir öge olduğuna inanılmaktadır. Kişi, duyumları, gerçekte olduklarından daha tehlikeli olarak ve yakında meydana gelecek kötü bir olayın belirtisi olarak yorumladığında, panik ataklarının ortaya çıkacağı belirtilmektedir (mesela kalp çarpıntısı, kalp krizinin işareti olarak algılandığında). Bununla birlikte anksiyete duyarlılığı teorisini geliştirenler, teoriyi paniğin bilişsel modeli ile karşılaştırırlar. AD'nin, duyumların yakındaki bir felaketin işaretleri olduğuna dair yanlış bir yorum olmayıp, anksiyete duyumlarına karşı aşırı bir korku tepkisi olduğunu vurgularlar (McNally, 1994).

Panik-agorafobi spektrumu kavramı (Cassano ve ark., 1997), geniş fenotiplerin yanı sıra güncel psikiyatrinin tanı sınıflarını da içermekte olup, DSM-IV (APA, 1994) ve ICD-10'daki (WHO, 2016) ana tanı kategorilerini, çekirdek yapıları ve bunlarla ilişkili tüm belirtileri ve davranışları dahil edecek şekilde tanımlanmıştır. Başka bir ifade ile DSM-IV'teki çekirdek belirtilerle sınırlı olmayıp, atipik belirtileri de içermektedir. DSM-IV ile 1. Eksen bozukluklarından ayrılan kişilik özellikleri de spektrum kavramının içinde ele alınmaktadır. Yani spektrum yaklaşımı, kategorik tanımdan çok daha geniş ve çeşitlilik gösteren bir belirti kümesini kapsamaktadır (Cassano ve ark., 1997; Cassano, 1998; Cassano ve ark., 1999; Bulut, 2015).

Bu çalışmada, panik bozukluğu olan hastaların ve birinci derece yakınlarının AD'nın ve panik-agorafobi spektrumu belirtilerinin araştırılması ve karşılaştırılması planlanmıştır.

Çalışma sonuçlarının, panik bozukluğu olan hastaların birinci derece yakınlarında AD ve özellikle panik-agorafobi spektrum belirtilerinin olup olmadığı konusuna ışık tutabileceği, böylece hasta yakınlarının şayet varsa panik bozukluğuna yatkınlığının saptanmış olmasının koruyucu çalışmalar bakımından faydalı olabileceği düşünülmektedir.

2. Materyal ve Metot

Bu makale, 164612 tez numarası ile Ulusal Tez Merkezi'nde kayıtlı aynı yazarlar tarafından, aynı başlıkla yazılmış tezden üretilmiştir.

Bir üniversite hastanesi psikiyatri polikliniğinde panik bozukluğu tanısı konulan veya bu tanı ile izlenmekte olan 80 hasta ile bu hastaların birinci derece yakınları (araştırmamızda 80 hasta kardeşi) klinik değerlendirme sonrası çalışma kapsamına alınmışlardır. Araştırma, kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır.

Araştırmaya alınma ölçütleri, 18 yaş veya üzerinde olmak, en az ilkokul mezunu olmak, verilen ölçekleri cevaplamaya engel olacak derecede bedensel ve zihinsel hastalığının bulunmaması, panik bozukluğu tanısı alan hastalarda ve çalışmaya davet edilen yakınlarında alkol ve madde bağımlılığı, psikotik bozukluk ve organik mental bozukluk olmaması, hastalarda ve kardeşlerinde yeti yitimine yol açacak bedensel sakatlığın olmaması olarak belirlenmiştir.

DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-1) ile panik bozukluğu tanısı ve varsa diğer ek tanıların olup olmadığı doğrulanmıştır. Ayrıca, panik bozukluğu tespit edilen 80 hastaya sosyo-demografik bilgi formu, Anksiyete Duyarlılık Ölçeği (ADÖ), Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği (DSKÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Panik-Agorafobi Ölçeği (PAÖ) ve Yaşamboyu Panik-Agorafobi Spektrumu Ölçeği (PASÖ-YB) uygulanmıştır. Bu hastaların birinci derece yakınları (her hastanın 1 kardeşi) polikliniğe davet edilmiştir. Toplam 80 panik bozukluğu birinci derece yakını değerlendirilmiştir. Katılacak olan hastalara araştırmadan beklenen tıbbi yarar, araştırmada izlenecek işlemler hakkında yazılı bilgi verilmiş ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Panik bozukluğu olanların birinci derece yakınlarına (kardeşler) sosyo-demografik bilgi formu, SCID-1, ADÖ, DSKÖ, BDÖ, PASÖ-YB uygulanmıştır.

2.1. Sosyo-Demografik Bilgi Formu:

Hastanın ve birinci derece yakınının yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, iş durumu, medeni durumu, yaşam koşulları (yalnız yaşıyor, ailesiyle yaşıyor, vb.), geçirilmiş psikiyatrik ya da organik bir hastalığı olup olmadığı, şu anda tedavi alıp almadığı, alıyorsa ne kadar süredir tedavi aldığı gibi sorular yer almaktadır.

2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-1; Structured Clinical Interview for DSM- IV Axis Disorders):

Majör DSM-IV Eksen I tanılarının konması için First ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş ve yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Tüm belirtiler, var veya yok şeklinde değerlendirilmektedir. Duygudurum belirtileri ve psikotik belirtilerin sorgulandığı bölümler sonrasında, uygun DSM-IV tanısı kodlanmaktadır. Klinik tabloda baskın olan tanı birinci sırada kodlanmakta, diğer mevcut eksen I tanıları ise ek tanı olarak belirtilmektedir. Uygulama ortalama 45 dakika sürmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Çorapçıoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır. SCID-1, bu çalışmada değerlendirmeye alınan hastaların ve birinci derece yakınlarının DSM-IV'e göre tanılarını koymak amacıyla kullanılmıştır.

2.3. Anksiyete Duyarlılığı Ölçeği (ADÖ):

Anksiyete duyarlılığının şiddetini belirlemek amacıyla kullanılır. Bireyin kendi kendine cevaplandırabileceği, 16 maddelik, 0-4 arası puanlanan, likert türünde bir ölçektir. Ölçekten alınan toplam puan fazlalığı anksiyete duyarlılığının şiddetini gösterir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ayvaşık tarafından yapılmıştır (2000).

2.4. Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği (DSKÖ):

1964 yılında Speilberger ve Gorsuch tarafından geliştirilmeye başlanmış olan ölçek ile hasta ve hasta olmayan bireylerdeki sürekli ve durumluk kaygı düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

Ölçeğin, her biri yirmi maddelik iki ayrı formu vardır:

- Durumluk Kaygı Ölçeği: Bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini belirler.

- Sürekli Kaygı Ölçeği: Bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak, kendini nasıl hissettiğini belirler.

Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Öner ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (1983).

2.5. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ):

Depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddetini belirlemek amacıyla kullanılır. Toplam 21 kendini değerlendirme ifadesi içermektedir. Dörtlü likert tipi ölçüm sağlamaktadır.

Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (1998).

2.6. Panik-Agorafobi Ölçeği (PAÖ):

Panik bozukluğu tanısı almış olanlarda panik ataklarını, fobik kaçınmayı, beklenti anksiyetesini, sosyal ilişkilerdeki kısıtlanmayı, bedensel hastalık inancını göz önüne alarak bölümler halinde derecelendirir.

Başlıklar ve kapsadıkları soru sayısı sırasıyla: Panik atağı özellikleri (3+ 1), agorafobi/kaçınma davranışı (3), beklenti anksiyetesi (2), yeti yitimi (3), sağlık konusunda endişe (2)'dir. Beşli likert tipi ölçüm uygulanmaktadır. Tural ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır (2000).

2.7. Yaşamboyu Panik-Agorafobi Spektrumu Ölçeği (PASÖ-YB):

SCI-PAS'dan (Structured Clinical Interwiev for Panic-Agoraphobic Spectrum) sonra, Shear ve ark. (2000) tarafından geliştirilmiş ve bu ölçeğin geçerlik ve güvenilirliği araştırılmıştır. PAS-SR 114 maddeden oluşmaktadır. Panik-agorafobi spektrumu tanımıyla uyumlu bir biçimde sekiz alandaki spektrum belirtilerinin yaşam boyu bulunup bulunmadığı değerlendirilmektedir. Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi sonucu, kesme noktası 46 olarak saptanmıştır. Bu noktanın (46 ve üzeri) duyarlılığı %91, özgüllüğü %80 olup, pozitif prediktif değeri %85'tir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Onur ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (2006).

Verilerin Değerlendirilmesi ve istatistikler

Verilerin analizi için "SPSS for Windows" istatistik paket programı kullanılmıştır. Gruplar arası ortalama değerlerin karşılaştırılmasında Student-t testi ve kovaryans analizi kullanılmıştır.

3. Bulgular

Araştırmaya katılan hastaların %30'u erkek, %70'i kadın; kardeşlerin ise %43.75'i erkek, %56.25'i kadındır. Hastaların yaş ortalaması 40.4 ± 11.8, kardeşlerin yaş ortalaması ise 41.2 ± 12.4'tür. Hasta grubunda 2 kişide migren, 1 kişide gerilim tipi baş ağrısı; kardeş grubunda ise 1 kişide vertigo ve 1 kişide migren tanısı bulunmaktadır.Hastaların %82 'si sürekli olarak psikotrop bir ilaç kullanırken, kardeşler ise bir psikotrop ilaç kullanmamaktadır. Panik bozukluğu türü olarak hastaların %50'sinde agorafobi ile birlikte panik bozukluğu, %50'sinde ise agorafobi olmadan panik bozukluğu tanıları mevcuttur. Hastalarda en sık mevcut olan psikiyatrik ek tanı %20.3 ile majör depresyondur. Panik bozukluğu olan hastaların kardeşlerinde en fazla görülen psikiyatrik hastalık %67.5 ile panik bozukluğu olmadan agorafobidir. Panik bozukluğu olan hastaların %70.1'i seçici serotonin geri alım inhibitörleri grubundan bir ilaç kullanmaktadır.

Araştırmaya katılan hasta ve kardeşlerin ADÖ ve DSKÖ'den aldıkları puanların ortalama ve standart sapmalarının dağılımı Tablo 1 de verilmiştir. Hasta ve kardeşlerinin ADÖ' den aldıkları puanlar istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılaşmıştır (t= 4,663, p= 0,000). Hastaların ve kardeşlerinin DSKÖ-durumluk ve sürekli anksiyete puanları arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Araştırmaya katılan hasta ve kardeşlerin ADÖ ve DSKÖ'den aldıkları puanların ortalama ve standart sapmalarının dağılımı

Ölçekler	Hasta (ort±SS)	Kardeş (ort±SS)	T
ADÖ	28,88 ± 14,33	18,99 ± 12,43	4,663*
DSKÖ-durumluk	42,6 ± 13,05	38,93 ± 12,9	1,780
DSKÖ-sürekli	45,70 ± 11,98	43,98 ± 8,38	1,095

*p=0,000

ADÖ: Anksiyete Duyarlılık Ölçeği **DSKÖ:** Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği

Hasta ve kardeşlerinin PASÖ-YB ölçeği puanları istatistiksel olarak farklıdır. Hastalar daha yüksek puan almışlardır (t= 6,98, p= 0,000) (Tablo 2).

Tablo 2. Araştırmaya katılan hasta ve kardeşlerin PASÖ-YB ölçeğinden aldıkları puanların ortalama ve standart sapmalarının dağılımı

Ölçek	Hasta (ort±SS)	Kardeş (ort±SS)	T
PASÖ-YB	49,99 ± 19,53	28,37 ± 19,67	6,98*

*p=0,000

PASÖ-YB: Yaşamboyu Panik-Agorafobi Spektrumu Ölçeği

Tablo 3'te görüldüğü gibi PASÖ-YB bütün alt boyutlarında hastalar kardeşlerinden anlamlı derecede yüksek puan almıştır. Anksiyeteye sıklıkla eşlik eden depresyonun, hasta ve kardeş grubunda anksiyete duyarlılığı ve panik agorafobi spektrum belirtileri bakımından görülen farklılıkların belirleyicisi olup olmadığının saptanması için, hasta ve kardeşlerinin ADÖ ve PASÖ-YB puanları karşılaştırılmış ve BDÖ puanı kovaryant olarak analize alınmıştır. Depresyon puanları kontrol edildiğinde de hasta ve kardeşlerinin ADÖ puanı birbirinden farklılaşmış ve hastalar kardeşlerinden daha yüksek puan almıştır (F (2,159)= 12,41 p= 0,000). Benzer şekilde hastaların PASÖ-YB puanları da kardeşlerininkinden yüksek bulunmuştur (F (2,159)= 40,01 p= 0,000). (Tablo 3)

Tablo 3. Araştırmaya katılan hasta ve kardeşlerin PASÖ-YB ölçeği alt boyutlarından aldıkları puanların ortalama ve standart sapmalarının dağılımı

	Hasta (ort±SS)	Kardeş (ort±SS)	T	P
Ayrılık duyarlılığı	6,43 ± 3,25	4,76 ± 3,45	3,13	0,002
Panik benzeri belirtiler	16,03 ± 5,68	9,29 ± 6,76	6,83	0,000
Stres duyarlılığı	1,29 ± 0,66	0,93 ± 0,82	3,07	0,002
İlaç ve madde duyarlılığı	2,63 ± 1,98	1,88 ± 2,10	2,32	0,022
Anksyeteli bekleyiş,beklenti anksiyetesi	3,23 ± 1,61	1,53 ± 1,53	6,86	0,000
Agorafobi	9,00 ± 5,50	5,96 ± 5,99	3,34	0,001
Hastalık fobisi ve hipokondriyazis	2,80 ± 1,83	1,91 ± 1,67	3,20	0,002
Sakinleşmeye yönelim, güvence duyarlılığı	8,29 ± 4,29	4,89 ± 5,30	4,46	0,000

PASÖ-YB: Yaşamboyu Panik-Agorafobi Spektrumu Ölçeği

4. Tartışma

Çalışmamızda, panik bozukluğu olan hastaların ve kardeşlerinin anksiyete duyarlılığını araştırdık. Bu amaçla hastalara ve kardeşlerine ADÖ ve DSKÖ uygulandı. Sonuçta, yazın bilgileriyle uyumlu olarak, hasta ve kardeşlerinin ADÖ'den aldıkları puanların istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılaştığı, hastaların daha yüksek puan aldıkları görüldü (t=4.663, p=0.000). Ancak hastaların ve kardeşlerinin DSKÖ anksiyete puanları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yazında, anksiyete duyarlılığı derecesini belirlemek için DSKÖ'nün kullanıldığı çalışmaların sayıca az olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum, belki de bu ölçeğin anksiyete derecesini belirlemede yetersiz kalmasıyla ilgili olabilir. Çalışmamızda, ADÖ dışında DSKÖ'nün de kullanılmış olması her iki ölçeğin bu açıdan karşılaştırılmasını da sağlamış ve çalışmayı zenginleştirmiştir. Hastalar, anksiyete belirtilerinden korkmaktadırlar ve bu belirtilere karşı hassastırlar. Hastaların bu özellikleri ADÖ ile gösterilebilmektedir.

Yakın tarihte geliştirilmiş olan panik-agorafobi spektrumu kavramı, son dönemlerde panik bozukluğu ile ilgili araştırmaların bu yöne kaymasını sağlamıştır (Cassano ve ark., 1997; Cassano, 1998; Cassano ve ark., 1999; Bulut, 2015). Eldeki veriler, panik bozukluğu olan hastaların bu spektrum belirtilerini gösterdiği yönünde olmakla birlikte bu konuda klinik çalışmaların yeterli olmadığı da görülmektedir. Dolayısı ile bu çalışmada panik bozukluğu olan hastaların kardeşlerinin anksiyete duyarlılığı açısından yüksek risk grubuna dahil olduğu ve bu yönde genetik bir yatkınlıklarının bulunduğu, bu nedenle bu grupta panik-agorafobi spektrumu belirtilerinin de sık olarak görüleceği yönündeki araştırma hipotezleri incelenmiştir.

Hasta ve kardeşlerine uygulanan PASÖ-YB'den elde edilen puanların değerlendirilmesi sonucunda; hasta ve kardeşlerinin PASÖ-YB' den aldıkları puanların istatistiksel olarak farklı olduğu, hastaların daha yüksek puan aldıkları gözlenmiştir ($t=6.98$, $p=0.000$). Yani spektrum belirtilerinin varlığı bakımından hastalar ve kardeşleri farklılaşmaktadır. Yazında, hasta yakınlarında panik-agorafobi spektrum belirtilerini inceleyen bir araştırma bulunamamıştır. Bu araştırma, bu gereksinimin karşılanması için planlanmış olup, gelecekteki araştırmalarda spektrum belirtilerinin endofenotip araştırma desenleri ile de incelenmesi ve hasta olmayan kardeşlerin hem hastalar hem de sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Yazın bilgileri gözden geçirildiğinde panik bozukluğu hastalarının, yüksek ek tanı oranına sahip oldukları belirtilmektedir. Panik bozukluğu hastalarında diğer anksiyete bozukluklarına ait ek tanı oranları yaygın anksiyete bozukluğu için %23-35, basit fobi için %16-33, sosyal fobi için %0-49, obsesif kompulsif bozukluk için %8-28, başka türlü adlandırılamayan anksiyete bozukluğu için %7 olarak bildirilmiştir (Hoffart ve ark., 1994; Vasile ve ark, 1997; Dunner, 2001). Çalışmamıza alınan panik bozukluğu hastalarında, %20.3 majör depresyon, %16.5 özgül fobi, %3.8 hipokondriyazis, %2.6 obsesif kompulsif bozukluk ek tanılarının varlığı görülmüştür. Hastalarda sosyal fobi ek tanısının olmaması dikkat çekici olup, özgül fobi ek tanı oranları yazın bilgisiyle uyumludur. Çalışma hastalarımızın hiçbirinde alkol ya da madde bağımlılığı tanıları mevcut değildi. Bu durum yazın bilgileriyle uyumlu görünmemektedir. Ancak, alkol ve madde bağımlılığının kültürel başka faktörlerle ve yaşam koşullarıyla da ilişkili olduğu düşünülürse, bizim çalışmamızdaki hasta grubunun %56'sının kadın olduğu ve araştırmanın yapıldığı dönemde özellikle maddelere erişimin kısıtlı olması durumu göz önüne alınırsa bu sonuç beklenebilir. Ancak, ilaç kullanıyor olmak, mevcut anksiyete duyarlılığını çok azaltıyor gibi görünmemektedir. İleride yapılacak çalışmalarda ilaç kullanan hasta grubuyla, ilaç kullanmayan hasta grubunun anksiyete duyarlılık düzeylerinin karşılaştırılması anksiyete duyarlılığı üzerinde ilaç tedavisinin etkisini ortaya koymak bakımından aydınlatıcı olacaktır.

Bu araştırmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Örneklemin dar olması bu araştırmanın başlıca kısıtlılığıdır. Hasta grubunun tamamı panik bozukluğu tanısı olan bireylerden oluşmaktadır; fakat hastalığın akut dönemde mi yoksa belirtilerin düzelmiş döneminde mi olduğu değerlendirmeye alınmamıştır. Bu durum psikometrik ölçümlerin sonuçlarında farklılık yaratabilir.

5. Sonuç

Bu çalışmada, panik bozukluğu olan hastaların ADÖ ile ölçülen anksiyete duyarlılığı hastalarda kardeşlere göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Hasta ve kardeşlerinde DSKÖ ile ölçülen durumluk-sürekli anksiyete düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Hastaların panik-agorafobi spektrumu belirtileri kardeşlere göre daha fazladır ve hastalar PASÖ-YB ölçeğinin tüm alt boyutlarında (toplam 8 alt boyutunda) kardeşlere göre anlamlı derecede yüksek puan almışlardır.

Panik bozukluğunda, birinci derece hasta yakınlarında endofenotipik özellikler olarak araştırılmış olan iki değişken olan anksiyete duyarlılığı ve spektrum belirtilerinin şiddet ve sıklık bakımından hasta grubundan farklı olduğu saptanmıştır.

Onam bilgisi : Bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

Etik kurul onayı : Etik kurul onayı gerekmemektedir.

Çıkar çatışması : Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek : Finansal destek bulunmamaktadır.

Yazar katkı alanı ve oranı :

Hüseyin Bulut %60, 1-2-3-4-5-6-7-8

Berna Uluğ %40, 1-2-3-5-7-8

1. Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturmak

2. Sonuçlara ulaşılmasını sağlayacak yöntemi tasarlamak

3. Araştırmanın/çalışmanın yürütülmesini organize etmek, ilerlemesini gözetmek ve sorumluluğunu almak

4. Hastaların takibi, verilerin toplanması, düzenlenmesi ve raporlanması için sorumluluk almak

5. Bulguların mantıklı bir şekilde değerlendirilerek sonuçlandırılmasında sorumluluk almak

6. Çalışma için gerekli kaynak taramasında sorumluluk almak

7. Çalışmanın tamamının ya da önemli bölümlerinin yazılmasında sorumluluk almak

8.Çalışmanın teslim edilmesinden önce, dil ve yazınsal düzeltmelerden bağımsız olarak bilimsel anlamda çalışmayı yeniden değerlendirmek

Referanslar

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders . 4th ed. (1994). American Psychiatric Association, Washington, DC.

Angst, J. (1998). Panic disorder: History and epidemiology. European Psychiatry, 13 (2), 51-55. doi: 10.1016/S0924-9338(98)80014-X

Apfeldorf, W. J., Spielman, L. A., Cloitre, M., Heckelman, L., & Shear, K. (2000). Morbidity of comorbid psychiatric diagnoses in the clinical presentation of panic disorder. Depression and Anxiety, 12, 78-84. doi: 10.1002/1520-6394(2000)12:2<78::AID-DA3>3.0.CO;2-5.

Ayvaşık, H. B. (2000). Kaygı duyarlığı indeksi: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. Türk Psikoloji Dergisi, 15 (46), 43-57.

Bulut, H. (2015). Panik-agorafobi spektrumu kavramının kısa gözden geçirilmesi. Güncel Psikiyatri ve Psikonörofarmakoloji, 5 (2), 24-32.

Cassano, G. B., Michelini, S., Shear, M. K., Coli, E., Maser, J. D., & Frank, E. (1997). The panic agoraphobic spectrum: a descriptive approach to the assessment and treatment of subtle symptoms. American Journal of Psychiatry, 154, 27-37. doi: 10.1176/ajp.154.6.27.

Cassano, G. (1998). Introduction to the panic-agoraphobic spectrum model. CNS Spectrums, 3, 22.

Cassano, G. B., Farnk, E., Maser, J. D., Shear, M. K., Rottondo, A., Mauri, M., & Dell'Osso, L. (1999). The panic-agoraphobic spectrum. Hum Psycopharmacol Clin Exp, 14, 38-44.

Çorapçıoğlu, A., Aydemir, Ö., Yıldız, M., Esen, A., & Köroğlu, E. (1999).

DSM IV Eksen I Bozuklukları (SCID I) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinik Versiyon. Hekimler Birliği Yayınevi, Ankara.

Dunner, D. L. (2001). Management of anxiety disorders: the added challenge of comorbidity. Depression and Anxiety, 13 (2), 57-71. doi: 10.1002/da.1018.

First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams J. B. W. (1997). Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders (SCID 1). Biometric Research Department, New York.

Hoffart, A., Thornes, K., Hedley, L. M., & Strand, J. (1994). DSM-III-R axis I and II disorders in agoraphobic patients with or without panic disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica, 89, 186-191. doi: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb08090.x.

In-Chu,l Baek., Eun-Ho, Lee., & Ji-Hae, Kim. (2019). Differences in anxietys ensitivity factors between anxiety and depressive disorders. Depression and Anxiety, 36, 968-974. doi: 10.1002/da.22948.

Jurin, T., & Biqlbauer, S. (2018). Anxiety sensitivity as a predictor of panic disorder symptoms: a prospective 3-year study. Anxiety Stress Coping, 31 (4), 365-374. doi: 10.1080/10615806.2018.1453745.

Mantar, A., Yemez, B., & Alkın, T. (2011). Anksiyete Duyarlılığı ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Yeri. Türk Psikiyatri Dergisi, 22 (3), 187-193.

McNally, R. J. (1994). Panic disorder: A critical analysis. Guilford Press, New York.

McNally, R. J. (2002). Anxiety sensitivity and panic disorder. Biol Psychiatry, 52, 938–946.

Min-Kyoung, Kim., Borah, Kim., Tai Kiu, Choi., & Sang-Hyuk, Lee. (2017). White matter correlates of anxiety sensitivity in panic disorder. Journal of Affective Disorders, 207, 148–156.

Onur, E., Alkın, T., Monkul, E. S., & Fidaner, H. (2006). Yaşamboyu panik-agorafobik spektrum ölçeği öz bildirim formunun (PASÖ-ÖB) Türkçe versiyonu geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Yeni Symposium, 44, 81-91.

Öner, N., & A. Le, Compte. (1983). Durumluk - Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. Boğaziçi Üniversitesi Yayını, İstanbul.

Perna, G., Cocchi, S., Bertani, A., Arancio, C., & Bellodi, L. (1995). Sensitivity to 35% CO2 in healthy first-degree relatives of patients with panic disorder. American Journal of Psychiatry, 152, 623–625. doi: 10.1176/ajp.152.4.623.

Reis, S. (1992). The expectancy model of fear, anxiety and panic. Clinical Psychology Review, 11, 141-153. doi: 10.1016/0272-7358(91)90092-9.

Shear, M. K., Frank, E., Rucci, P., Fagiolini, D. A., Grochocinski, V. J., Houck, P., Cassano, G. B., Kupfer, D. J., Endicott, J., Maser, J. D., Mauri, M., & Banti, S. (2001). Panic-agoraphobic spectrum: Reliability and validity of assessment instruments. Journal of Psychiatric Research, 35, 59-66. doi: 10.1016/s0022-3956(01)00002-4.

Tural, Ü., Fidaner, H., Alkın, T., & Bandelow. B. (2000). Panik Agorafobi Ölçeği (PAÖ) Türkçe Uyarlaması. Türk Psikiyatri Dergisi, 11, 1.

Ulusoy, M., Şahin, N., & Erkmen, H. (1998). Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory Psychometric Properties. Journal of Cognitive Psychotherapy, 12, 2.

Van Beek, N., & Griez, E. (2003). Anxiety sensitivity in first-degree relatives of patients with panic disorder. Behaviour Research and Therapy, 41 (8), 949-57. doi: 10.1016/S0005-7967(02)00129-8.

Vasile, R. G., Goldenberg, I., Reich, J., Goisman, R. M., Lavori, P. W., & Keller, M. B. (1997). Panic disorder versus panic disorder with majör depression: Defining and understanding differences in psychiatric morbidity. Depression and Anxiety, 5, 12-20. doi: 10.1002/(SICI)1520-6394(1997)5:1<12::AID-DA3>3.0.CO;2-7.

World Health Organization (2016). International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). World Health Organization, Geneva.

REVIEW ARTICLE - DERLEME

Year (Yıl) : 2020
Volume (Cilt) : 7
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.4103/JNBS.JNBS_10_20

Received/Geliş 22.05.2020
Accepted/Kabul 15.07.2020
JNBS, 2020, 7(2):90-97

Arzu Burcu Karakuş {ORCID: 0000-0003-2081-7707}
Barış Metin {ORCID: 0000-0003-1626-058X}

SEREBRAL PALSİ'DE UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN NÖROPLASTİSİTE ETKİLERİNİN İNCELENDİĞİ ÇALIŞMALAR

INVESTIGATING THE NEUROPLASTIC EFFECTS OF TREATMENT METHODS APPLIED IN CEREBRAL PALSY

Arzu Burcu Karakuş [1]*, Barış Metin [2]

Etik kurul onayı: Etik kurul onayı gerekmemektedir.

Öz

Gelişmekte olan beyindeki lezyonlar sonucu oluşan Serebral Palsi (SP), pediatrik fizyoterapinin ana ilgi alanlarından biri olmuştur. Uygulanan terapi yöntemlerinin günlük hayattaki bedensel ve sosyal sonuçlarını içeren pek çok araştırma ve derleme mevcuttur. Bu derlemede, uygulanan rehabilitasyonun beyinlerdeki karşılığı olan nöroplastik etkileri araştıran yayınları incelemek için elektronik veri tabanları PUBMED ve Web of Science içerisinde tarama yapılmıştır. Bu konudaki araştırmalarla ilgili ulaşılan sınırlı sayıdaki yayında, sonuçların hepsi rehabilitasyon sonucu nöroplastisitenin geliştiğini delillendirir niteliktedir. Bu derlemede, nöroplastisiteyi ölçmek için kullanılan yöntemlere de kısaca değinilmiş ve araştırılmaya muhtaç konulardan birine daha ışık tutmak hedeflenmiştir.

Anahtar kelimeler: serebral palsi, nöroplastisite, fizyoterapi, pediatrik rehabilitasyon

[1] Cumhuriyet Mah. Karanfil Sok. 41/17 K.Çekmece/ İstanbul, Türkiye

[2] Üsküdar Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji, Üsküdar, İstanbul, Türkiye.

* Sorumlu Yazar: [1] Cumhuriyet Mah. Karanfil Sok. 41/17 K.Çekmece/ İstanbul, Türkiye e-mail: abb.k@hotmail.com

Abstract

Cerebral Palsy (SP), formed as a result of lesions in the developing brain, has been one of the main areas of interest in pediatric physiotherapy. There are many researches and reviews about the physical and social consequences of the therapy methods used in daily life. In this review, electronic databases were scanned in PUBMED and Web of Science to examine the publications investigating the neuroplastic effects that are the equivalent of the rehabilitation applied in the brain. In a limited number of publications about research on this subject, all of the results are evidence to prove that neuroplasticity developed as a result of rehabilitation. In this review, the methods used to measure neuroplasticity are briefly mentioned and it is aimed to shed more light on one of the subjects in need of investigation.

Keywords: *cerebral palsy, neuroplasticity, pediatric rehabilitation*

1. Giriş

Gelişmekte olan beyindeki lezyonlar sonucu oluşan Serebral Palsi (SP), pediatrik fizyoterapinin ana ilgi alanlarından biri olmuştur. SP tedavisi ve çocukların hayata adaptasyonu için birçok yöntemler uygulanagelmekte olup uygulanan terapi yöntemlerinin günlük hayattaki bedensel ve sosyal sonuçlarını içeren pek çok araştırma ve derleme mevcuttur. Örneğin bir yürüme sorununda çocuğa verilen ilgili eğitim ve tedavi programlarının etkinliğini değerlendirmek için çeşitli yürüme analizleri, kas gücü ve denge ölçümleri gibi ölçümlere ve standart testlere başvurulur ve sonuçlar aslında yürümenin kalitatif ve kantitatif etkilerini bize gösterirken bu değişimlerin altında yatan beyin değişimini de işaret etmiş olurlar. Ancak günümüz teknolojisinde beyindeki nörolojik değişimlerin doğrudan ölçülebilmesi de mümkündür ve sonuçlar bu açıdan da incelenmeye muhtaçtır.

1.1. Serebral Palsi

Serebral Palsi (SP), maturasyonunu tamamlamamış beyinde meydana gelen lezyonlar sonucu, hareket ve postür bozukluğuna neden olan statik bir ensefalopatidir (Neyzi ve Ertuğrul, 2010). Bireylerin düzenli olarak takibinin yapılması ve ihtiyaç duyduğu uygun tedavi yaklaşımlarının zamanında uygulanması gereken bir hastalıktır. Multidisipliner olarak değerlendirme ve tedavi gerektirmektedir (El Ö. ve ark., 2007). Hasardaki durağanlık ile benzer tablolara neden olan diğer hastalıklardan ayrılmaktadır. Hastalık nedeniyle fonksiyonel seviyede oluşan kayıplar ya da fonksiyonel seviyede beklenen ilerlemenin mümkün olmaması, kişinin ve ailesinin yaşamını zorlaştırmakta ancak bireyin eğitilmesi, fiziksel aktivite düzeyinin arttırılması veya sürdürülmesi, yaşadığı problemlere yönelik iyileştirmelerin sağlanması ile motor, fonksiyonel, duyusal ve bilişsel kayıpların artmasının önüne geçilebilmektedir (Erdoğanoğlu ve Günel, 2007). Mevcut SP sınıflama tiplerinin arasında, klinik tipe göre ve motor fonksiyon derecesine göre olan sınıflandırmalar öne çıkmaktadır. Kliniğe göre tasnif yapıldığında dipleji, tripleji, quadripleji, distonik, diskinetik, ataksik, spastik gibi ayrımlar yapılmış ve nihai olarak Avrupalı Surveillance of Cerebral Palsy in Europe- SCPE ağına katılan araştırmacıların belirlediği bilateral spastik, unilateral spastik, diskinetik ve ataksik tipler SP'nin alt-tipleri olarak belirlenmiştir (Vargün ve ark., 2004). Günümüzde SP için uygulanan FTR (Fizyoterapi ve Rehabilitasyon) yöntemleri konvansiyonel ve NGT (Nörogelişimsel Terapi) gibi iki ana başlık altında tasnif edilebilir. Eklem hareket açıklığına yönelik, germe ve güçlendirme uygulanan terapilerden konvansiyonel terapiler olarak bahsedilirken, Bobath, Vojta, PNF gibi yöntemler nörofasilitasyon teknikleri olarak adlandırılabilmektedir. Bunların dışında alternatif yararlı teknikler olarak bahsedebileceğimiz Hippoterapi, Hidroterapi gibi tüm vücudun duysal girdi aldığı aktivite temelli yöntemler uygulanabilmektedir (Şık, 2012). Aktif katılımlı, etkileşimli, Virtüel Realite gözlükleri veya denge tahtaları gibi eklerle kullanılan video oyunları da çocukların severek katıldığı terapi yöntemleri olarak kullanılmaktadır. Etkilenen kas veya bölgeye Kinesio bantların uygulandığı terapiler, duyu bütünleme yöntemleri de sayabileceğimiz uygulamalardan bazılarıdır. Ek olarak literatürde; etkilenmiş ekstremitenin kısıtlı kullanımını içeren bir tedavi protokolü olan CIMT (Constraint-Induced Movement Therapy, zorunlu kısıtlı hareket) konusunda biraz daha fazla sayıda yayına rastlanmaktadır (Xu, 2015; Simon-Martinez, 2018; Deppe, 2013).

Ne ya da nasıl uygulandığı çok ta fark etmeksizin uygulanan tüm FTR yöntemleri psikomotor gelişimi hedeflemektedir ve bu gelişim her çocuk için öğrenilen bir süreç olma özelliği taşır. SP'li çocuğa uygulanan tedavi yöntemleri ve bunların etkisi nörofizyolojik temellere dayanır (Palisano ve Rosenbaum,1997). SP'li çocuklarda 7 yaşından önceki yoğun girişimler nöroplastisite açısından büyük kazanımlar anlamına gelmektedir (Rosenbaum, 2002).

1.2. Nöroplastisite

Beynin kendini yeniden şekillendirebilme becerisi olarak tanımlanan nöroplatisite, rejenerasyon ya da motor ve duysal alan reorganizasyonu yoluyla olmaktadır (Saygı ve Eren, 2013). Bu şekillenme, nöron dendritlerinde dallanma artışı, boy uzaması, yeni sinapsların oluşumu ya da etkinlik değişimi, nöron sağkalımları veya strese dirençlerinin artışı gibi yollarladır (Özocak ve ark., 2019). Algılama, kognisyon ve motor beceri öğrenmenin altında yatan mekanizmaları ortaya çıkarmak için sinaptik plastisiteyi anlamak önemli bir yol göstericidir (Buonomano ve Merzenich, 1998).

Hayatın ilk yıllarındaki nöroplastisite, hayat boyu olan miktarın en yüksek seviyesindedir ve biraz da bu sebeple bunu geliştirmek/ arttırmak için yapılacak girişimlerden olumlu sonuçlar almak daha kolaydır (Cardon ve ark., 2012). Planlanmış, tekrarlı ve düzenli hareketler olarak tanımlanabilen fiziksel egzersizler, fizik tedavi programlarının ayrılmaz bileşenlerindendir ve kişi için olası sağlık problemlerinin bertaraf edilmesinde, yaşam kalitesinin artışında ve ömür beklentisinin uzamasında önemli bir role sahiptir (Budde ve ark., 2016).

SP'li çocuklarda nöroplastisitenin incelendiği çalışmalar oldukça kısıtlı sayıdadır. Örnek vermek gerekirse, bu sahada yapılması planlanan bazı çalışmaların protokolüne (Prosser, 2018), yahut ta pilot çalışmaya (Morgan, 2015) ancak ulaşılabilmektedir. SP'li çocuklarda NGT ile Aktif Video oyunlarının etkisinin kıyaslandığı bir çalışmada tedavinin plastik etkisine değinilmiş fakat bunu ölçme yada tedavinin bu konuda rolü ile igili bir değerlendirme yöntemine başvurulması söz konusu olmamıştır (Ciddi, 2018). Nöroplastisite konusunda yapılmış insan ve hayvan çalışmaları, egzersizin motor ve somatosensor kortikal kalınlıkların artışında etkili olduğunu (Szulc-Lerch ve ark., 2018), Hipokampüs'teki SGZ (Subgranüler Zon)'da hücre proliferasyonunu arttırdığı (Başaran ve ark., 2013), nöroplastisiteyi kolaylaştırarak bilişsel işlevleri ve davranışsal tepkileri desteklediğini göstermektedir. Gençlerde yapılan bir çalışmada hafif ve orta düzey aerobik egzersizin TMU (Transkranyal Manyetik Uyarım)'a yanıtı arttırdığı gösterilmiştir (McDonnell ve ark., 2013). gibi fizyoterapi yöntemlerinin de temel dayandığı mekanizma, egzersiz yolu ile vücudun unuttuğu ya da öğrenemediği hareket için kortikal alanda değişimler oluşturmaktır.

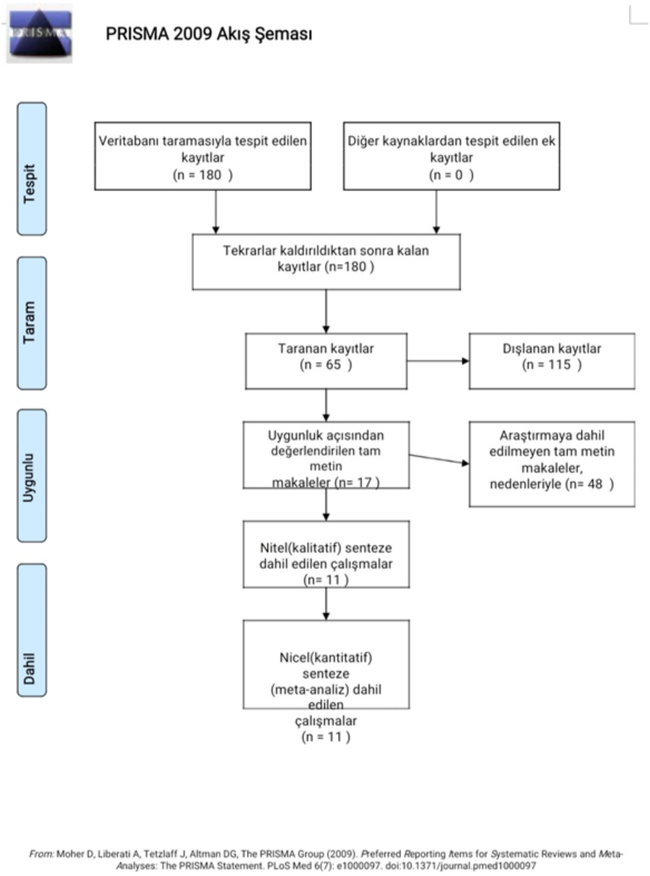
1.3. Nöroplastisite Ölçüm Yöntemleri

Derlememizdeki yayınlarda; nöroplastisiteyi ölçme yöntemi olarak kullanılan fMRG (Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme), beynin hedeflenen bölgelerindeki kan akımı değişikliklerini ölçme prensibiyle çalışır, rezolüsyonu yüksektir ve tamamiyle noninvazivdir. Değerlendirilecek kişiye verilen motor görev sırasında beyindeki oksijenizasyon değişimleri görüntülenir. Diğer bir noninvaziv yöntem olan EEG (Elektroensefalografi) ise maliyeti nispeten daha düşük olan bir yöntemdir. Beynin elektriksel değişimlerinin kafa derisi üzerinden ölçüldüğü EEG ile, uyaranlara yanıtları gösteren çok küçük voltaj değişimleri olan OİP/ERP (Olaya İlişkin Potansiyeller, Event Related Potentials) 'lerin de tespiti mümkün olmaktadır (Ergen, 2008). Kullanılan yöntemlerden bir diğeri olan TMU (Transkranyal Manyetik Uyarım) yoluyla, serebral kortekste uygulanan alanın altındaki elektriksel alanda, fokal depolarizasyon oluşur ve bu depolarizasyon sinaptik yolla bağlantılı bölgelere yayılır. Eğer motor korteks üzerine eşiküstü miktarda uyarım verilirse MEP (Motor Uyarılmış Potansiyel) denilen potansiyeli açığa çıkarabilir ve kas kontraksiyonuna yol açabilir (Alpay, 2005). Bu MEP'lerin ölçümü, uyarılan kas hücrelerinin oluşturduğu elektriksel potansiyellerin ölçüm ve kaydına yarayan yüzey EMG (Elektronöromyografi) ile yapılmaktadır (Yaprak, 2009; Flamand ve Schneider, 2014). Beyindeki su moleküllerinin rastgele hareketlerinin ölçülmesi ile özellikle ak madde olmak üzere beyin yapısının incelenmesini sağlayan DTI/DTG (Diffusion Tensor Imaging, Difüzyon Tensör Görüntüleme) yöntemi temelde suyun ak ve gri madde arasında farklı geçişme göstermesine dayanmaktadır. Gri maddede suyun geçişmesi her yönde eşit iken (izotropi), ak maddede aksonlara paralel geçişme dik geçişmeden daha fazladır (anizotropi). Bu fark suyun hareketinin hücre zarı ve organeller tarafından engellenmesi ile açıklanabilir (Tufan, 2005). Akmaddedeki bu yolakların ayrıntılı incelenmesi ve buradan elde edilen difüzyon haritaları olan FA (Fonksiyonel Anizotropi) yöntemleri de çalışmamızdaki yayınlarda kullanılan diğer yöntemlerdir (Demir ve Özkan, 2008).

SP, engelliliğin ve çocukluk çağındaki fizyoterapi alımının en sık nedenidir. Fizyoterapinin SP'de kazanımlar oluşturduğu birçok çalışma tarafından gösterilse de altta yatan nöroplastik değişimler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada son yıllarda artan teknolojik gelişmeler, modern tanı ve tedavi metotları ışığında çeşitli fizyoterapi metotlarının SP'li çocuk beynindeki etkileri üzerine yapılmış pek çok çalışmayı derleyerek bilim adına bir katkıda bulunmayı amaçladık.

2. Yöntem

SP hastalarında kullanılan terapi yöntemlerinin nöroplastisiteye olan etkilerini inceleyen yayınları taradığımız çalışmamız için, "Cerebral Palsy", "Neuroplasticity", "Physiotherapy" anahtar kelimelerini kullanarak; online arama motorları PUBMED ve Web of Science'de 2019 Mart ve Haziran ayları arasında tarama yaptık. Çıkan 165 sonuçtan dahil etme kriterlerimiz olan, SP'de nöroplastisiteyi ölçmek için kullanılan elektrofizyolojik yöntemleri ya da standardize testleri içermesine bakarak, dışlamalar sonucu 11 adet araştırmayı derlememize dahil ettik (Prizma akış diyagramı için Şekil 1.'e bakınız). Çalışmalar için dahil olma kriterleri; elektronik veri tabanlarında yer almaları, girilen anahtar kelimeler ile tam metin erişimi olması, 2008-2019 yılları arasında yayınlanmış olması ve dışlama kriterleri ise nöroplastisite ölçümü için standardize testler veya elektrofizyolojik yöntemler kullanılmaması, çocuk popülasyonunda olmaması idi.



Şekil 1. Prisma Akış Diagramı

SP'de nöroplastisiteyi inceleyen çalışmaları konu alan araştırmamıza dahil ettiğimiz yayınlarda, nöroplastisiteyi ölçmek için geliştirilmiş standardize testlerden; Yürüme analizi, GMFCS (Great Motor Function Classiffication System), Modifiye Ashworth, Modifiye Tardieu, JTTHF (Jebsen-Taylor Test of Hand Function), AHA (Assisting Hand Assessment), BOTMP, COPM (Canadian Occupational

Tablo 1. Araştırmaya Dahil Edilen Yayınlarla İlgili Bilgiler

Yazar, yıl	Başlık	Örneklem	Terapi Yöntemi	Değerlendirme yöntemi	Nöroplastisite değerlendirme	Sonuç
Trivedi ve ark., 2008	Serial Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Palsy	8 spastik QSP*.	Botox ve sonrası FTR* (yarım saat germe)	Yürüme analizi, GMFCS*, Modifiye Ashworth, Modifiye Tardieu Tedavi öncesi ve 6 ay sonrası değerlendirme	DTG*	santral motor yollarda plastisite artışı
Pawel J. Matusz ve ark., 2018	Somatosen-sory Plasticity in Pediatric Cerebral Palsy following Constraint-Induced Movement Therapy	10 USP*	1 hafta boyunca CIMT* (kısıtlayan-çıkarılamayan atel kullanımı)	her iki el de de kontrol uyaran ve hafif dokunma uyaranına yanıtların karşılaştırılması	Kortikal ERP*	motor fonksiyonlar geri kazanılmıştır
Weinstein, 2017	Understan-ding the relationship between brain and upper limb function in children with unilateral motor impairments: A multimodal approach	15 USP*	kortikal motor kontrolü incelemek için hedef hareket yapılması (basit el hareketleri)		MRI/DTG/ fMRI, EEG/EMG, TMU*	her çocuğun el fonksiyonu için, farklı bir nöral mimari reorganizasyon paterni gözlem-lenmiştir.
Jianwei Cao, 2015	Evaluation of cortical plasticity in children with cerebral palsy undergoing constraint-induced movement therapy based on functional near-infrared spectroscopy	6USP* ve 5sağlıklı kontrol	CIMT*	CIMT* den hemen sonra ve 6 ay sonra	fNIRS*	Taşınabilir fNIRS, uygulanan tedavi yöntemlerinin plastisite değişikliklerini haritalamak için kullanılabilir bir yöntemdir.
Kathleen M. Friel, 2016	Skilled bimanual training drives motor cortex plasticity in children with unilateral cerebral palsy	20 USP*, 10 bireylik 2 grup oluşturularak	3 hafta boyunca, bir grup hedefe yönelik çalışma, diğer grup yapılandı-rılmamış çalışma	JTTHF*, AHA*, COPM* testler	TMU*	Beceri çalışması USCP'li* çocuklarda motor korteks plastisitesini harekete geçirmek için önemlidir.
Manning, 2015	Neuroplastic Sensorimotor Resting State Network Reorgani-zation in Children With Hemiplegic Cerebral Palsy Treated With Constraint-Induced Movement Therapy	11 USP* (4ü tedavi alma-mış)	CIMT*	COPM, QUEST* (başlangıçta, 1ay ve 6ay sonra) Sensorimotor dinlenme durumu ağlarının yeniden yapılanmasına bakılmış	MRG*	CIMT* ile reorgani-zasyon, ilişkili bulunmuştur
Hsing-Ching Kuo,2018	Intervention-Induced Motor Cortex Plasticity in Hemiparetic Children With Perinatal Stroke	45 USP*, 4 grup	80 saat hedefe yönelik terapi İki tarafa ya da bir tarafa CIMT*	AHA, COPM*	tTMU* kontra-lezyonal M1 (birincil motor korteks)	SP'li* çocuklarda M1 nörofizyolojisi ve plastisitesini teşhis edebilir, Plastisite mekanizmalarını yansıtabilir ve bireyselleştirilmiş tıbbın potansiyel biyobelirteçleri olabilir.

Tablo 1. Araştırmaya Dahil Edilen Yayınlarla İlgili Bilgiler (Devam)

Yazar, yıl	Başlık	Örneklem	Terapi Yöntemi	Değerlendirme yöntemi	Nöroplastisite değerlendirme	Sonuç
Ana Alves-Pinto, 2015	fMRI assessment of neuroplasticity in youths with neurodevelopmental associated motor disorders after piano training	10 nöro-motor gelişim geriliği olan genç	18 ay piyano (piyanolu, diğeri piyanosuz, 2 grup)		fMRG*	Sağ beyinle sol arasında pozitif ilişki
Tonya L. Rich, 2017	Less-Affected Hand Function in Children With Hemiparetic Unilateral Cerebral Palsy: A Compari-son Study With Typically Developing Peers	47 çocuk (21USP* ve 26 sağlıklı)		JTTFH* test	TMU*	USP'li* el, sağlıklı ele göre daha az performans göstermiştir. USP'de İpsilateral motor temsil paterni olan çocuklar ile kontrala-teral motor temsili paterni olan çocukların elleri arasında daha büyük ortalama farkları olduğunu göstermiştir
Sh. Azizi, 2017	The impact of an anti-gravity treadmill (AlterG) training on walking capacity and corticospi-nal tract structure in children with cerebral palsy	4 SSP*	ALTERG haftada 3 kez, 45 dk, 2 ay süreyle	Yürüme hızı ve denge, çalışma öncesi ve sonrası bakılmış	DTG, FA*	Kortiko-spinal sistem yapısının artmasıyla eş zamanlı olarak yürüme kapasitesinde iyileşme görülmüş
Bakhtiari, 2017	Changes in Brain Activity Following Intensive Voice Treatment in Children With Cerebral Palsy	8 SP	4 hafta boyunca, yoğun nöro-plastisite temelli ses tedavi protokolü	Tedavinin hemen öncesinde ve hemen sonrasında ve 12hafta sonra	fMRG*	Gelişmiş konuşma performansı

Notlar:
fMRG : Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme, DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme, FA: Fonksiyonel Anizotropi, SSP: Spastik Serebral Palsi, USP: Unilateral Serebral Palsi, TMU: Transkranyal Manyetik Uyarım, JTTFH: Jebsen-Taylor Test of Hand Function, tTMU: tekrarlayan Transkranyal Manyetik Uyarım, AHA: Assisting Hand Assessment, COPM: Canadian Occupational Performance Measure, QUEST: Quality of Upper Extremity Skills Test, EEG:Elektroensefalogram, EMG: Elektronöromyografi, CIMT: Constraint-Induced Movement Therapy, ERP: Event Related Potentials QSP: Kuadriparetik Serebral Palsi

Performance Measure), QUEST(Quality of Upper Extremity Skills Test), FMA (Fugl-Meyer Assessment), BOTMP (Bruininks–Oseretsky Test of Motor Proficiency) ; PMAL (the modified Pediatric Motor Activity Log Questionnaire), Melbourne, Box-and-Blocks testleri kullanılmıştı. Elektronörofizyolojik değerlendirme yöntemleri olarak ise, MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme), DTG (Difüzyon Tensor Görüntüleme), EEG (Elektroensefalografi), EMG (Elektromyogram), fNIRS (Fonksiyonel Yakın-kızılötesi Işın) , TMU, kortikal ERP (Olay İlişkili Potansiyeller), FA (Fraksiyonel Anizotropi) yöntemleri kullanılmıştı.

3. Bulgular

SP'de uygulanan çeşitli tedavi yöntemlerinin beyin nöroplastisitesine etkilerini ölçen araştırmaları konu aldığımız bu derlemede, dahil edilen araştırmalardan ortaya çıkan sonuçlara göre; kaslara yönelik güçlendirme ve aktiviteye yönelik çalışmalar çocuğun beceri kazanmasını sağlarken, kortikospinal yollardaki reorganizasyonu tetiklemekte ve motor korteks plastisitesini harekete geçirmektedir.

Çalışmamıza aldığımız yayınlarda, nöroplastisiteyi tetikleyici terapi yöntemi olarak CIMT yönteminin kullanıldığı 4 çalışma mevcuttu. Bu çalışmaların sonuçlarında;

- CIMT'in daha az etkilenmiş elde dahi duysal işlemeyi değiştirebildiği, ipsilateral sensorimotor kortex katılım artışı ve/veya sensorimotor merkezler arasında bağlantı gücünün artışı yoluyla bazı motor fonksiyon iyileşmelerine ulaşıldığı, kortikal uyarılabilirlik artışının motor çalışma ile ilişkili olduğu ve genellikle düşünülenin aksine, etkilenmemiş taraf için CIMT'nin geriletici etkisinin olmayıp aksine ilerleme sağladığı (Kuo ve ark., 2018),
- çocukların bireysel performanslarının ve hemiplejik el-kol fonksiyonel kapasitelerinin geliştiği (Manning ve ark., 2016),
- motor fonksiyon gelişimlerinin ipsilateral sensorimotor korteks ile ilişkide olduğu, sensorimotor merkezler arasındaki bağlantının, güç artışı ve bulunan artışı değerlendirmede kullanılan testler ile uyumlu olduğu, az çalışan yolaklarda (somatosensor işlem süresi kısalması) iyileştirici etkisi olduğu (Cao ve ark., 2015),
- görülen davranışsal gelişmelerde, somatosensoriyel aktivite paternlerindeki azalma ile ilişki olduğu ve az etkilenmiş elin duysal işlemesinde değişiklik yaptığı (Matusz ve ark., 2018) tespit edilmiştir.

Nöroplastisite geliştirmek için uygulanan farklı FTR yöntemlerinin kullanıldığı diğer çalışmalarda,

- germe-güçlendirme-rehabilitasyon ve hedefe yönelik terapi programı (6 çalışma),
- antigravite koşu bandı kullanımı,
- piyano çalışması,
- bimanuel çalışmanın yapılandırılmamış çalışma ile kıyaslanması,
- Botulinum toksin A enjeksiyonu takiben FTR yöntemlerinin uygulanması,
- beyin yapısı ve el fonksiyonu arasındaki ilişkinin incelenmesi,
- el fonksiyonunun zamanlanmış motor performans testleri vasıtasıyla tipik gelişim gösteren çocuklarla kıyaslanması, ve
- SP'ye ikincil konuşma bozuklukları için bir tedavi protokolü uygulanması içeren çalışmalar mevcuttu. Bu çalışmaların sonuçlarına baktığımızda ise;
- uygulama gruplarında dominant el ile kontralateral motor korteks ve ipsilateral serebellum bağlantısının kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazla geliştiği (Alves-Pinto ve ark., 2015);
- yeti çalışmasının etkilenmiş elin motor haritasının gücü ve büyüklüğünü arttırdığı, çalışma tek elle yapıldığında da bu ilişkinin var olduğu ve etkilenmiş elin kontralateral ya da ipsilateral hemisferinde fark etmeksizin motor harita plastisitesinin varlığının tespit edildiği (Friel ve ark., 2016);
- her çocuk için nöral mimarinin reorganizasyonunda farklı patern olduğu ve gri maddedeki geniş lezyonların üst ekstiremite hasarındaki artışla olan doğrusal ilişkisi, iki el kullanımının gerektirdiği durumlarda ise alternatif strateji kullanımı nedeniyle lezyon büyüklüğünün ilişkisinin tespit edilmediği (Weinstein ve ark., 2018);
- yürüme kapasitesindeki artışın altında yatan nöroplastisiteyi gösteren kortikospinal trakt değişimlerinin bireyler arasında tutarlı olmadığı bunun nedeninin ise, bakılan değerlerin akmadde geneline ait olduğu için sonuçlardaki duyarlılığı azaltmış olabileceği (Azizi ve ark., 2017);
- etkilenmiş elin kavrama gücünün motor temsilinde, bu ele dayalı aktivitelerde belirgin farklılık olduğu (Rich ve ark., 2017);
- DTG verileri ile klinik tablodaki motor skorların artışının, kombine terapiden sonraki santral motor yollardaki plastisiteye delil olduğu (Trivedi ve ark., 2008);
- konuşma bozukluklarına yönelik terapilerde aktiviteye bağlı olarak nöroplastisitenin varlığı (Bakhtiari ve ark., 2017) şeklinde sonuçlar ortaya konmuştur.

4. Tartışma

Nöroplastisite ve FTR konusunda yapılan araştırmalar nitelik ve nicelik olarak irdelendiğinde, bireyin bedensel aktiviteleri ile çalışılan FTR konusunda bedenin ve beynin verdiği yanıtların incelenmesi, uygulanan tedavinin etkinliği konusunda yol gösterici olmakta ve bilimsel kanıt sağlamaktadır. Bu açıdan literatür taramamızda gelişen tekniğin de yardımıyla SP'de nöroplastisite konusunda sağlanan kanıtların daha fazla ve çeşitli yönlerde olması beklentilerimiz arasındaydı. Tarama sonucu ulaştığımız yayınlarda, SP rehabilitasyonunda germe uygulamaları ve güçlendirmeye yönelik egzersiz programlarını içeren konvansiyonel olarak nitelenen terapi protokolleri ve nörofasilitasyon teknikleri olarak iki başlıkta toplanabilen (Yalçın ve ark., 2000) yaklaşımları içeren yöntemler ve iş ve uğraşı tedavisi başlıklarındaki çeşitli yayınların nöroplastisiteyi de incelemiş olacağını düşünüyorduk fakat, bulduğumuz az denebilecek sayıdaki yayınların çoğunda CIMT kullanılmış olduğunu gördük.

Literatürde uygulanan FTR yöntemlerinin nörogelişime faydalı etki gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttu. Örneğin; Lai ve ark. 2016 yılındaki çalışmalarında masajın preterm çocuklarda olumlu etkilerinden bahsederken, Uyanık ve ark 2003'teki bir çalışmasında Duyu Bütünleme, Denge eğitimi ve NGT'nin Down'lı çocuklarda efektif tedaviler oldugunu belirtmişlerdir. Çağlar ve ark. yaptığı güncel bir çalışmada ise Botulinum Toksin uygulamalarının etkinliği SP türleri arasındaki etki kıyaslaması şeklinde yapılmıştı. Koşu bandı çalışmasının SP'li çocukların yürüme kapasitelerine etkisi için yapılan bir pilot çalışmada, çalışmanın olumlu etkilerinden bahsedilmişti (Bjornson, 2019). Etkileşimli video oyunlarının, SP'de denge ve performans üzerine etkilerinin incelendiği başka bir çalışmada da yine olumlu sonuçlardan bahsedilmekteydi. Fakat burada az miktarda örneklerini verdiğimiz çalışmalar ve benzerlerinde nöroplastisite ile ilgili etkilerinin araştırıldığı çalışmalara rastlayamadık. Literatürde bireylerin katılım ve fonksiyonel test sonuçlarına bakılmakta fakat bunların beyindeki karşılığının incelenmesi yapılmamaktadır. Burada kısıtlılığa neden olarak; plastisite ölçüm yöntemlerinin klinik şartlar gerektirmesi ve ek olarak bireylerin oralara taşınmasındaki zorluklar, araştırılacak bireylerin çocuk olması, çeşitli hastalıkları nedeniyle araştırmalara katılamamaları, ölçümü yapmak için gereken personel ve

JNBS 2019 Published by Üsküdar University / 2019 Üsküdar Üniversitesi tarafından yayımlanmaktadır www.jnbs.org

zaman uyumu, maddi gereklilikler gibi sorunlar olduğu aşikardır.

Derlememize alabildiğimiz kısıtlı sayıdaki yayınlardan anlaşılacağı üzere, SP'li bireylerin aldıkları her türlü eğitim ve tedavi hatta oynadıkları oyunlar onların nörogelişimlerine katkıda bulunmaktadır. Bu gelişimin altında yatan mekanizma olan nöroplastisitenin etkilerinin ölçülmekte olduğu ama bu değişim ve gelişimlerin bilimsel olarak hakettiği kadar incelenmeye alınmadığı görülmektedir. Teknolojik imkanlarda bir engel olmaması gelecekte bu sayının artacağına dair umut vermektedir. Fakat bu yazıya konu olan bireylerin yaşam koşullarındaki zorluklar oldukça büyük bir engeldir. Gelişimin gözle görülüp testlerle ölçülebilmesinin de bu konudaki merakı köreltti̇ği kanaatindeyiz. Bizzat beynin hastalık odağı olduğu SP'de nöroplastisiteye nelerin daha çok katkısının olduğu, nelerin engel olabildiği, hangi tür tedavilerle daha çok ve kalıcı plastisite elde edilebileceği, hangi gruplarda beynin hangi bölgelerinde değişimlerin gözlendiği gibi konular bilimsel merak açısından bakir sayılan ve verimli sonuçlar doğurabilecek alanlardır.

Onam bilgisi : Onam bilgisi gerekmemektedir.

Etik kurul onayı : Etik kurul onayı gerekmemektedir.

Çıkar çatışması :Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek : Finansal destek bulunmamaktadır.

Yazar katkı alanı ve oranı:

Arzu Burcu Karakuş (%60)

Barış Metin (%40)

Referanslar

Alpay, N., Karşıdağ, Ç., & Kükürt, R. (2005). Transkranyal Manyetik Stimülasyon (Tms). Düşünen Adam, 18(3):136-148.

Alves-Pinto, A., Turova, V., Blumenstein, T., Thienel, A., Wohlschlager, A., & Lampe, R. (2015). fMRI assessment of neuroplasticity in youths with neurodevelopmental-associated motor disorders after piano training. European Journal of Paediatric Neurology, 19(1), 15-28. doi:10.1016/j.ejpn.2014.09.002.

Azizi, S., Marzbani, H., Raminfard, S., Birgani, P. M., Rasooli, A. H., & Mirbagheri, M. M., (2017). The impact of an anti-gravity treadmill (AlterG) training on walking capacity and corticospinal tract structure in children with cerebral palsy. In 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) (pp. 1150-1153). IEEE.

Bakhtiari, R., Cummine, J., Reed, A., Fox, C. M., Chouinard, B., Cribben, I., & Boliek, C. A., (2017). Changes in brain activity following intensive voice treatment in children with cerebral palsy. Human Brain Mapping, 38(9), 4413-4429. doi:10.1002/hbm.23669.

Başaran, D. C., Yıldırım, F., Ekenci, B. Y., Kılıç, S., ve Ülgen, P., (2013). Nöroplastisite ve Güncel Yaklaşımlar. Başkent üniversitesi, 15.öğrenci sempozyumu sunumu.

Bjornson, K. F., Moreau, N., Bodkin, A. W. (2019). Short-burst interval treadmill training walking capacity and performance in cerebral palsy: a pilot study. Developmental Neurorehabilitation, 22(2):126-133. doi:10.1080/17518423.2018.1462270.

Budde, H., Schwarzc, R., Velasques, B., Ribeiro, P., Holzweg, M., Machado, S. (2016). The Need for Differentiating Between Exercise, Physical Activity, and Training. Autoimmunity Reviews, 15(1):110-1.

Buonomano, D. V., & Merzenich, M. M. (1998). Cortical Plasticity: From Synapses to Maps. Annual Review of Neuroscience, 21(1), 149–186. doi:10.1146/annurev.neuro.21.1.149.

Cao, J., Khan, B., Hervey, N., Tian, F., Delgado, M. R., Clegg, N. J., & Shagman, L. (2015). Evaluation of cortical plasticity in children with cerebral palsy undergoing constraint-induced movement therapy based on functional near-infrared spectroscopy. Journal of Biomedical Optics, 20(4), 046009.

Cardon, G., Campbell, J., & Sharma, A. (2012). Plasticity in the developing auditory cortex: evidence from children with sensorineural hearing loss and auditory neuropathy spectrum disorder. Journal of the American Academy of Audiology, 23(6), 396-411; quiz 495.

Ciddi, P. (2018). Serebral Palsili Çocuklarda Video Temelli Oyun Tedavisinin Tedavi Yoğunluğuna Etkisi. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Çağlar, O. S., Uğur, M., Şenel, K. (2019). Effects of Botulinum Toxin A Injection on Ambulation Capacity in Patients with Cerebral Palsy. Developmental Neurorehabilitation, 22(4):288-291. doi:10.1080/17518423.2018.1502832.

Demir, A., Özkan, M., (2008). Beyin Beyaz Cevher Yolaklarının Difüzyon Tensör Görüntüleme ile Gösterilmesi. Yeditepe Üniversitesi yayımlanmamış proje.Erişim adresi: https://www.researchgate.net/profile/Ali_Demir6/publication/266521479_Beyin_Beyaz_Cevher_Yolaklarinin_Difuzyon_Tensor_Goruntuleme_ile_Gosterilmesi/links/54f893be0cf28d6deca2b9e5.pdf

Deppe, W., Thuemmler, K., Fleischer, J., Berger, C., Meyer, S., Wiedemann, B. (2013). Modified constraint-induced movement therapy versus intensive bimanual training for children with hemiplegia - a randomized controlled trial. Clinical Rehabilitation, 27(10):909-920. doi:10.1177/0269215513483764.

El, Ö., Peker, Ö., Bozan, Ö., Berk, H., Koşay, C. (2007). Serebral Palsi Hastalarının Genel Özellikleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 75-80.

Erdoğanoğlu, Y., Günel, M. K. (2007). Serebral Paralizi'li çocukların Ailelerinin Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitelerinin Araştırılması. Toplum Hekimliği Bülteni, 26(2), 35-39.

Ergen, M. (2008). Olaya İlişkin Beyin Potansiyellerinin (Oip) Tek Eeg Dilimlerinde Analizi, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Flamand, V. H., & Schneider, C. (2014). Noninvasive and painless magnetic stimulation of nerves improved brain motor function and mobility in a cerebral palsy case. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 95(10), 1984-1990. doi:10.1016/j.apmr.2014.05.014.

Friel, K. M., Kuo, H. C., Fuller, J., Ferre, C. L., Brandao, M., Carmel, J. B., Gordon, A. M. (2016). Skilled Bimanual Training Drives Motor Cortex Plasticity in Children With Unilateral Cerebral Palsy. Neurorehabil Neural Repair, 30(9), 834-844. doi:10.1177/1545968315625838.

Kuo, H. C., Zewdie, E., Ciechanski, P., Damji, O., & Kirton, A., (2018). Intervention-Induced Motor Cortex Plasticity in Hemiparetic Children With Perinatal Stroke. Neurorehabil Neural Repair, 32(11), 941-952. doi:10.1177/1545968318801546.

Lai, M. M., D'Acunto, G., Guzzetta, A. (2016). PREMM: preterm early massage by the mother: protocol of a randomised controlled trial of massage therapy in very preterm infants. BMC Pediatrics, 16(1):146. doi:10.1186/s12887-016-0678-7.

Manning, K. Y., Menon, R. S., Gorter, J. W., Mesterman, R., Campbell, C., Switzer, L., & Fehlings, D., (2016). Neuroplastic Sensorimotor Resting State Network Reorganization in Children With Hemiplegic Cerebral Palsy Treated With Constraint-Induced Movement Therapy. Journal of Child Neurology, 31(2), 220-226. doi:10.1177/0883073815588995.

Matusz, P. J., Key, A. P., Gogliotti, S., Pearson, J., Auld, M. L., Murray, M. M., & Maitre, N. L., (2018). Somatosensory Plasticity in Pediatric Cerebral Palsy following Constraint-Induced Movement Therapy. Neural Plasticity, 1891978. doi:10.1155/2018/1891978.

McDonnell, M. N., Buckley, J. D., Opie, G. M., Ridding, M. C., & Semmler, J. G. (2013). A Single Bout of Aerobic Exercise Promotes Motor Cortical europlasticity. Journal of Applied Physiology, 114(9): 1174-82.

Morgan, C., Novak, I., Dale, R. C., Badawi, N. (2015). Optimising motor learning in infants at high risk of cerebral palsy: a pilot study. BMC Pediatrics, 15:30. doi:10.1186/s12887-015-0347-2.

Neyzi, O., Ertuğrul, T. (2010). Pediatri, Cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri

Özocak, O., Başçıl, S. G., ve Gölgeli, A., (2019). Egzersiz ve Nöroplastisite.

Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 9(1), 31-38.

Palisano, R., Rosenbaum, P., Walter, S., Russell, D., Wood, E., & Galuppi, B., (1997). Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Developmental Medicine & Child Neurology, 39(4), 214-223.

Pınar, K. A. Y. A., & YILMAZ, Ö. T. Serebral Palsi'de İnteraktif Video Oyunlarının Denge ve Performans Üzerine Akut Etkisi. Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi, 6(2), 95-104.

Prosser, L. A, Pierce, S. R, Dillingham, T. R, Bernbaum, J. C, Jawad, A. F. (2018). iMOVE: Intensive Mobility training with Variability and Error compared to conventional rehabilitation for young children with cerebral palsy: the protocol for a single blind randomized controlled trial. BMC Pediatrics, 18(1):329. Published 2018 Oct 16. doi:10.1186/s12887-018-1303-8.

Rich, T. L., Menk, J. S., Rudser, K. D., Feyma, T., & Gillick, B. T. (2017). Less-Affected Hand Function in Children With Hemiparetic Unilateral Cerebral Palsy: A Comparison Study With Typically Developing Peers. Neurorehabil Neural Repair, 31(10-11), 965-976. doi:10.1177/1545968317739997.

Rosenbaum, P. L., Walter, S. D., Hanna, S. E., Palisano, R. J., Russel, D. J., Raina, P., Wood, E., Bartlett, D. J., & Galuppi, B. E. (2002). Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. Journal of the American Medical Association, 288(11):1357–63.

Saygı, E. K., Eren, B., (2013). Pediatrik Rehabilitasyonda Zorunlu Kullanım Hareket Terapisinin Yeri Nedir? Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi, 16(3).

Simon-Martinez, C., Mailleux, L., Ortibus, E. (2018). Combining constraint-induced movement therapy and action-observation training in children with unilateral cerebral palsy: a randomized controlled trial. BMC Pediatrics, 18(1):250. Published 2018 Jul 31. doi:10.1186/s12887-018-1228-2.

Szulc-Lerch, K. U., Timmons, B. W., Bouffet, E., Laughlin, S., de Medeiros, C. B., Skocic, J., ... & Mabbott, D. J., (2018). Repairing the brain with physical exercise: Cortical thickness and brain volume increases in long-term pediatric brain tumor survivors in response to a structured exercise intervention. NeuroImage: Clinical, 18, 972-985.

Şık, B. Y., Çekmece, F. Ç., Dursun, N., Dursun, E., Balıkçı, E., Altunkanat, Z., & Gülcü, V. M. A. (2012). Hippoterapi Serebral Palsili Çocukların Rehabilitasyonunda Yararlı mıdır? Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 32(3), 601-608.

Trivedi, R., Gupta, R. K., Shah, V., Tripathi, M., Rathore, R. K., Kumar, M., . . . Narayana, P. A., (2008). Treatment-induced plasticity in cerebral palsy: a diffusion tensor imaging study. Pediatric Neurology, 39(5), 341-349. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.012.

Tufan, A. E., & Yalug, I. (2005). Sizofrenide difüzyon tensör görüntüleme (DTG) bulgulari: Elestirel bir gözden geçirme/Diffusion tensor imaging (DTI) findings in schizophrenia: a critical review. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 6(1), 48.

Uyanik, M., Bumin, G., Kayihan, H. (2003). Comparison of different therapy approaches in children with Down syndrome. Pediatrics International, 45(1):68-73. doi:10.1046/j.1442-200x.2003.01670.x.

Vargün, R., Ulu, H. Ö., Duman, R., Yağmurlu, A. (2004). Serebral Palsili Çocuklarda Beslenme Problemleri Ve Tedavisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 57(4):257-265.

Weinstein, M., Green, D., Rudisch, J., Zielinski, I. M., Benthem-Muniz, M., Jongsma, M. L. A., Barker, G. J. (2018). Understanding the relationship between brain and upper limb function in children with unilateral motor impairments: A multimodal approach. European Paediatric Neurology Society, 22(1), 143-154. doi:10.1016/j.ejpn.2017.09.012.

Xu, K., He, L., Mai, J., Yan, X., Chen, Y. (2015). Muscle Recruitment and Coordination following Constraint-Induced Movement Therapy with Electrical Stimulation on Children with Hemiplegic Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. Plos One, 10(10):e0138608. doi:10.1371/journal.pone.0138608.

Yaprak, Y., Tınazcı, C., & Ergen, E. (2009). İzometrik Kuvvet Ölçümünde Topuk Yükseltmenin Vastus Lateralis Ve Gastrocnemius Kaslarinin Emg Aktivitesine Etkisi. Spormetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 7(2) 41-46.

Yalçın, S., Özaras, N., Dormans, J., & Susman, M., (2000). Serebral palsi tedavi ve rehabilitasyon. Pediatrik ortopedi ve rehabilitasyon dizisi. Mas Matbaacılık, İstanbul

Year (Yıl) : 2020
Volume (Cilt) : 7
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.4103/JNBS.JNBS_4_20.

Received/Geliş 15.04.2020
Accepted/Kabul 09.06.2020
JNBS, 2020, 7(2):98-100

Mazlum Çöpür {ORCID: 0000-0001-9218-0296}
Sidar Çöpür {ORCID: 0000-0003-0190-2746}

A NOVEL TREATMENT OPTION FOR AUTISM SPECTRUM DISORDER: VASOPRESSIN RECEPTOR ANTAGONISTS

Mazlum Çöpür[1] Sidar Çöpür[2]

Ethics committee approval: There is no need for ethics committee approval.

Abstract

Autism spectrum disorder is a developmental disability affecting 1 in every 59 newborns and causes significant morbidity while exact pathophysiology is unclear. Recent hypothesis includes vasopressin in patients with ASD while vasopressin receptor antagonists including balovaptan appears to be promising option for treatment especially in ASD patients with high functionality. In this study, our aim is to describe recent developments in vasopressin receptor antagonists involving ASD treatment which have potential for future clinical implementation.

Keywords: Autism spectrum disorder, vasopressin, vasopressin receptor antagonists

[1] Faculty of Science, Department of Psychology, Arel University, Istanbul, Turkey

[2] School of Medicine, Koç University, Istanbul, Turkey

*Sorumlu Yazar: [1] Faculty of Science, Department of Psychology, Arel University, Istanbul, Turkey e-mail: sidar1996@yahoo.com.tr

Dear Editor,

Autism spectrum disorder (ASD) is a developmental disability characterized by social deficits, social communication defects, and repetitive restricted behaviors affecting 1 in 59 newborns (Lord et al., 2020). Multiple genetic factors including fragile X syndrome, mutations at certain chromosomal locations (2q, 7q, 15q, and 16p), tuberous sclerosis, neurofibromatosis, and environmental factors such as exposure to valproic acid and toxins have been proposed as etiological risk factors, though the exact underlying pathophysiological mechanism remains unknown (Lord et al., 2020; Park et al., 2016). The potential role of vasopressin in the pathophysiology of ASD has recently been hypothesized (Forgeot et al., 2019; Hendaus et al., 2019). Vasopressin, a nonapeptide primarily affecting collecting tubules of nephrons for water reabsorption, is implicated in the regulation of social and aggressive behavior through V1a receptor, while primary production sites are supraoptic and paraventricular cells of the hypothalamus (Engelmann et al., 2004; Insel et al., 2010). Polymorphisms at V1a gene located on chromosome 12 have been linked to autistic behaviors in animal models and humans in large-scale studies (Kim et al., 2002; Yang et al., 2017). Two regions located at 5′ promoter region of AVP receptor gene, namely RS1 and RS3, have gained significant research interest following the studies demonstrating an association with social behaviors and autistic behaviors (Kim et al., 2002; Francis et al., 2016). V1a gene has been associated with prepulse inhibition, social integration, empathy, processing of facial expressions, and altruism all of which are defective features in patients with ASD (Israel et al., 2008; Wang et al., 2016). Intranasal administration of vasopressin daily for 30 days has shown to improve social deficits in 30 children with ASD in a randomized placebo-controlled trial (Mulholland et al., 2020). In addition, analysis of peripheral mononuclear cell receptors demonstrates a negative correlation between V1a receptor expression and Aberrant Behavior Checklist scores in children with ASD (Voinsky et al., 2019). Similarly, the administration of vasopressin to healthy subjects results in left temporoparietal junction activation which is related to social recognition assessed via functional magnetic resonance imaging (Zink et al., 2011).

The effectiveness of V1a antagonists in the treatment of ASD has only been studied in few clinical trials. Single dose of 20 mg RG7713, a newly developed V1a antagonist, has been demonstrated as an efficient option that leads to improvement in eye tracking, affective speech recognition, and olfactory identification in a double-blind placebo-controlled randomized controlled trial conducted with 19 high functioning adults aged between 18 and 45 with ASD (full intelligence score >70) diagnosed in accordance with the criteria of Diagnostic and Statistical Manual-IV (Umbricht et al., 2017). Balovaptan, another oral V1a antagonist, has similarly been shown to be effective in improving social and communicative skills, assessed via the Vineland-II Adaptive Behavior Scales, when administered daily for 12 weeks in a phase 2 placebo-controlled clinical trial involving 223 male patients with ASD (Intelligence score >70) (Bolognani et al., 2019). Adverse effect profiles of such drugs are relatively safe such as dizziness, inattention, rash at the infusion site, and anxiety, while none of those are considered as significant (Umbricht et al., 2017; Bolognani et al., 2019).

Even though large-scale comprehensive RCTs investigating the efficiency of V1a antagonists in ASD are needed before the inclusion of vasopressin antagonists' inclusion in the treatment guidelines, they appear as a promising therapeutic option with mild side effect profile, especially in high functional ASD patients.

Patient informed consent : There is no need for patient informed consent.

Ethics committee approval : There is no need for ethics committee approval.

Conflict of interest : There is no conflicts of interest to declare.

Financial support : No funding was received.

Author contribution subject and rate:

Sidar Çöpür: Literature search, Study design and Manuscript preparation.

Mazlum Çöpür: Study design and Manuscript preparation.

References

Bolognani, F., Del Valle, Rubido, M., Squassante, L., Wandel, C., Derks, M., Murtagh, L. (2019). A phase 2 clinical trial of a vasopressin V1a receptor antagonist shows improved adaptive behaviors in men with autism spectrum disorder. Science translational medicine, 11:491. doi: 10.1126/scitranslmed.aat7838.

Engelmann, M., Landgraf, R., Wotjak, C.T. (2004). The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: An old concept revisited. Frontiers in Neuroendocrinology, 25:132-49. doi: 10.1016/j.yfrne.2004.09.001. ·

Forgeot, d'Arc B., Mottron, L., Elsabbagh, M., Jacquemont, S. (2019). Tinkering with the vasopressin pathway in autism. Science Translational Medicine, 11: 491. doi: 10.1126/scitranslmed.aax7315.

Francis, S. M., Kim, S. J., Kistner-Griffin, E., Guter, S., Cook, E. H., Jacob, S. (2016). ASD and genetic associations with receptors for oxytocin and vasopressin-AVPR1A, AVPR1B, and OXTR. Frontiers in Neuroscience, 10:516. doi: 10.3389/fnins.2016.00516.

Hendaus, M. A., Jomha, F. A., Alhammadi, A. H. (2019). Vasopressin in the amelioration of social functioning in autism spectrum disorder. Journal of Clinical Medicine, 8:7. doi: 10.3390/jcm8071061.

Insel, T. R. (2010). The challenge of translation in social neuroscience: A review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. Neuron 65,768-779. doi: 10.1016/j.neuron.2010.03.005.

Israel, S., Lerer, E., Shalev, I., Uzefovsky, F., Reibold, M., Bachner-Melman, R. (2008). Molecular genetic studies of the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) and the oxytocin receptor (OXTR) in human behaviour: From autism to altruism with some notes in between. Progress in Brain Research, 170:435-49. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00434-2.

Kim, S. J., Young, L. J., Gonen, D., Veenstra-Vander Weele, J., Courchesne, R., Courchesne E. (2002). Transmission disequilibrium testing of arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A) polymorphisms in autism. Molecular Psychiatry, 7:503-7. doi: 10.1038/sj.mp.4001125.

Levin, R., Heresco-Levy, U., Bachner-Melman, R., Israel, S., Shalev, I., Ebstein, R. P. (2009). Association between arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) promoter region polymorphisms and prepulse inhibition. Psychoneuroendocrinology, 34:901-8. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.12.014.

Lord, C., Brugha, T. S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier , T. (2020). Autism spectrum disorder. Nature Rev Dis Primers 6:5.

Muhle, R. A., Reed, H. E., Stratigos, K. A., Veenstra-VanderWeele J. (2018). The emerging clinical neuroscience of autism spectrum disorder: A review. JAMA Psychiatry 75:514-23.

Mulholland, M. M., Navabpour, S. V., Mareno, M. C., Schapiro, S. J., Young, L. J., Hopkins, W. D. (2020). AVPR1A variation is linked to gray matter covariation in the social brain network of chimpanzees. Genes Brain and Behavior, 19:e12631. doi: 10.1111/gbb.12631.

Park, H. R., Lee, J. M., Moon, H. E., Lee, D. S., Kim, B. N., Kim, J. (2016). A short review on the current understanding of autism spectrum disorders. Experimental Neurology, 25:1-13. doi: 10.5607/en.2016.25.1.1.

Parker, K. J., Oztan, O., Libove, R. A., Mohsin, N., Karhson, D. S., Sumiyoshi, R. D. (2019). A randomized placebo-controlled pilot trial shows that intranasal vasopressin improves social deficits in children with autism. Science Translational Medicine, 11:491. doi: 10.1126/scitranslmed.aau7356.

Tobin, V. A., Hashimoto, H., Wacker, D. W., Takayanagi, Y., Langnaese, K., Caquineau, C. (2010). An intrinsic vasopressin system in the olfactory bulb is involved in social recognition. Nature, 464:413-7. doi: 10.1038/nature08826.

Umbricht, D., Del Valle Rubido, M., Hollander, E., McCracken, J. T., Shic, F., Scahill, L. (2017). A single dose, randomized, controlled proof-of-mechanism study of a novel vasopressin 1a receptor antagonist (RG7713) in high-functioning adults with autism spectrum disorder. Neuropsychopharmacology 42:1914-23. doi: 10.1038/npp.2017.92.

Uzefovsky, F., Shalev, I., Israel, S., Edelman, S., Raz, Y., Mankuta, D. (2015). Oxytocin receptor and vasopressin receptor 1a genes are respectively associated with emotional and cognitive empathy. Hormones Behavior 67:60-5. doi: 10.1016/j.yhbeh.2014.11.007.

Voinsky, I., Bennuri, S. C., Svigals, J., Frye, R. E., Rose, S., Gurwitz, D. (2019). Peripheral blood mononuclear cell oxytocin and vasopressin receptor expression positively correlates with social and behavioral function in children with autism. Scientific Reports, 9:13443. doi: 10.1038/s41598-019-49617-9.

Wang, J., Qin, W., Liu, F., Liu, B., Zhou, Y., Jiang, T., Yu, C. (2016). Sex-specific mediation effect of the right fusiform face area volume on the association between variants in repeat length of AVPR 1 A RS 3 and altruistic behavior in healthy adults. Human Brain Mapping 37:2700-9.

Wassink, T. H., Piven, J., Vieland, V. J., Pietila, J., Goedken, R. J., Folstein, S. E. (2004). Examination of AVPR1a as an autism susceptibility gene. Molecular Psychiatry, 9:968-72. doi: 10.1038/sj.mp.4001503.

Yang, S. Y., Cho, S. C., Yoo, H. J., Cho, I. H., Park, M., Kim, B. N. (2010). Association study between single nucleotide polymorphisms in promoter region of AVPR1A and Korean autism spectrum disorders. Neuroscience Letters, 479:197-200. doi: 10.1016/j.neulet.2010.05.050.

Yang, S. Y., Kim, S. A., Hur, G. M., Park, M., Park, J. E., Yoo, H. J. (2017). Replicative genetic association study between functional polymorphisms in AVPR1A and social behavior scales of autism spectrum disorder in the Korean population. Molecular Autism, 8:44. doi: 10.1186/s13229-017-0161-9.

Zink, C. F., Kempf, L., Hakimi, S., Rainey, A., Stein, J. L., Meyer-Lindenberg, A. (2011). Vasopressin modulates social recognition-related activity in the left temporoparietal junction in humans. Translational Psychiatry, 1:e3. doi: 10.1038/tp.2011.2.