



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK ALZHEİMER TİPİ DEMANS GELİŞİMİNDE BİR RİSK FAKTÖRÜ MÜDÜR?

UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞE DÖNDÜ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Levent SEVİNÇOK

AYDIN-2014

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK
ALZHEİMER TİPİ DEMANS GELİŞİMİNDE BİR
RİSK FAKTÖRÜ MÜDÜR?**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞE DÖNDÜ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Levent SEVİNÇOK

AYDIN-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin oluşmasındaki büyük katkılarından dolayı değerli hocam Prof.Dr.Levent SEVİNÇOK'a sonsuz teşekkür ederim. Aynı şekilde, uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgilerini, her türlü katkılarını, zamanlarını esirgemeyen sayın hocalarım Prof.Dr.Ferhan DEREBOY, Prof.Dr.Çiğdem DEREBOY, Prof.Dr.Mehmet ESKİN ve Yrd.Doç.Dr.Vesile ALTINYAZAR'a kısa bir süre de olsa çalışma fırsatı bulduğum Yrd.Doç.Dr. Filiz Özdemiroğlu' na teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde önemli bir yer tutan dış rotasyonlarım sırasında; her türlü mesleki birikimlerini ve misafirperverliklerini sunan Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki sayın hocalarım Yrd.Doç.Dr. Hatice AKSU ve Yrd.Doç.Dr.Sibelnur AVCİL Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki sayın hocalarım Prof.Dr.Ali AKYOL, ve bana nörolojinin güzel yanlarını gösteren Prof.Dr.Cengiz TATAROĞLU, Prof.Dr.Nefati KIYLIOĞLU, Doç.Dr.Ayça ÖZKUL ve Yrd.Doç.Dr.Utku Oğan AKYILDIZ'a, Ege Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof.Dr. Simavi VAHİP'e ve affektif hastalıklar birimindeki diğer öğretim elemanlarına teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim sırasında yakın dostluk ve desteklerini esirgemeyen asistan, psikolog, hemşire ve diğer personel arkadaşlarıma asistanlık ve tez sürecinin zorluklarını paylaştığım, anlam kaynağım eşim Oben'e teşekkür ederim...

Dr. Ayşe Döndü

İÇİNDEKİLER	Sayfa
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk.....	1
2.1.1. Tarihsel gelişim.....	1
2.1.2. Tanım ve sınıflandırma.....	1
2.1.3. Epidemiyoloji, Sosyodemografik ve Klinik Özellikler.....	5
2.1.4. Semptomatoloji.....	7
2.1.5. İçgörü.....	10
2.1.6. Gidiş.....	10
2.1.7. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Nörobiyolojisi.....	12
2.1.7.1. Nöroanatomik model.....	12
2.1.7.2. Nöroimmunoloji.....	18
2.1.7.3. Frontal-subkortikal devrelerin nörokimyası.....	19
2.1.7.3.1. Nörokimyasal yapı.....	19
2.1.7.3.2. Düzenleyici nörotransmitterler.....	20
2.1.7.4. Nörogörüntüleme.....	21
2.1.7.5. Genetik.....	23
2.1.7.6. Nöropsikolojik çalışmalar.....	24
2.2. Demans Tanımı Ve Alzheimer Hastalığı.....	25
2.2.1.Alzheimer Hastalığının Tarihçesi	27
2.2.2.Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi.....	27
2.2.3.Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri.....	27
2.2.4.Alzheimer Hastalığı Histopatolojisi ve Patofizyolojisi.....	29
2.2.5.Alzheimer Hastalığında Klinik Özellikler.....	31
2.2.6.Alzheimer Hastalığında Tanı Yöntemleri.....	33
2.2.7. Alzheimer Hastalığında Tedavi.....	34
2.3. Bellek.....	35
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1. Örneklem	38
3.2. Veri Toplama Araçları	39
3.3. Kullanılan Ölçekler.....	40
3.3.1. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme	40
(SCID-I)	

3.3.2. <i>DSM-III-R-Kişilik Envanteri (SCID-II)</i>	40
3.3.3. <i>Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)</i>	40
3.3.4. <i>Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ)</i>	40
3.3.5. <i>Alzheimer Hastalığı Değerlendirme ölçeği-Bilişsel Alt ölçeği (ADAS-Cog)</i> ...	41
3.3.6. <i>Yale Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (Y-BOKÖ)</i>	41
3.3.7. <i>Mini-Mental Durum Muayenesi (MMDM)</i>	41
3.4. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	42
4.1. Grupların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması.....	42
4.2. Grupların Nöropsikiyatrik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması	44
4.3. Grupların Obsesif Kompulsif Belirti Skorları ve Sayılarının Karşılaştırılması.....	46
4.4. Grupların Obsesif Kompulsif Belirtilerinin İçeriği ve Sıklığı Açısından Karşılaştırılması.....	47
4.5. Yaşam Boyu Obsesif Kompulsif Belirtisi Olan ve Olmayan Alzheimer Hastalarının Sosyodemografik, Klinik ve Nöropsikiyatrik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması.....	49
4.6. Korelasyon Analizi.....	52
5. TARTIŞMA.....	52
5.1. Sosyodemografik, Klinik ve Obsesif Kompulsif Semptomatoloji.....	52
5.2. Nöropsikiyatrik Değerlendirme.....	54
5.3. Grupların Obsesif Kompulsif Semptomatoloji Açısından Karşılaştırılması.....	57
5.4. Biriktirme.....	59
5.5. Obsesif Kompulsif Belirtileri Olan ve Olmayan Alzheimer Tipi Demans Hastalarında Obsesif Kompulsif Semptomatoloji.....	61
5.6. Alzheimer Tipi Demans Hastalarında OKKB.....	62
6. SONUÇLAR.....	62
7. ÖZET.....	65
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	67
9. KAYNAKLAR.....	69
10. EKLER.....	90

TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo I . Grupların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması.....	43
Tablo II. Grupların Nöropsikiyatrik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması.....	45
Tablo III. Grupların Obsesif Kompulsif Belirti Skorları ve Sayılarının Karşılaştırılması....	46
Tablo IV. Grupların Obsesif Kompulsif Belirtilerinin Türü ve Sıklığı Açısından Karşılaştırılması.....	48
Tablo V. Yaşam boyu OK belirtisi olan ve olmayan Alzheimer hastalarının sosyodemografik, klinik ve nöropsikiyatrik özelliklerine göre karşılaştırılması.....	51

KISALTMALAR

OKB : Obsesif Kompulsif Bozukluk

OK : Obsesif-Kompulsif

OKKB : Obsesif Kompulsif Kişilik Bozukluğu

AD : Alzheimer tipi Demans

MD: Major Depresyon

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manuel for Mental Disorders IV

SGİ : Serotonin Gerilim İnhibitörü

ICD-10 : The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

COMT: Katekolamin O metil transferaz

OFK : Orbitofrontal korteks

DLPK: Dorsolateral prefrontal korteks

ASK : Anterior singulat korteks

SCID-I : DSM-IV-TR Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu
(Structured Clinical Interview for DSM-IV TR)

SCID-II : DSM-III R Eksen II Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu
(Structured Clinical Interview for DSM-III)

ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale-Alzheimer Hastalığı
Değerlendirme ölçeği-Bilişsel Altölçeği

MMDM: Mini Mental State Examination- Mini Mental Durum Muayenesi

YBÖKÖ : Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği

HDDÖ : Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

HADÖ : Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

TS: Tourette sendromu

EKLER

- EK 1.** : Alzheimer Hastalığı Değerlendirme ölçeği-Bilişsel Alt ölçeği (ADAS-Cog)
- EK 2.** : Yale Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (Y-BOKÖ)
- EK 3.** : Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ)
- EK 4.** : Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)
- EK 5.** : Mini-Mental Durum Muayenesi (MMDM)

1. AMAÇLAR

Bu araştırma Alzheimer Tipi Demansın (AD) ortaya çıkmasında rol oynadığı bilinen birçok risk etmeninin yanı sıra Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) gibi klinik açıdan önemli ve unutkanlık yakınmalarının ön planda olduğu psikiyatrik bir hastalığın demans gelişiminde ne derece rol oynadığını anlamaya yönelik önemli bir araştırma olacaktır. Aynı zamanda Obsesif Kompulsif Kişilik Bozukluğunun da (OKKB) AD gelişiminde bir risk etmeni olup olmadığı da araştırılacaktır. Ülkemizde veya başka ülkelerde OKB’de nörokognitif bozulmaların olduğuna yönelik çalışmalar olmasına rağmen OKB’nin AD gelişiminde rol oynayabileceğine yönelik çalışmalar yoktur. Elde edilecek verilerin bu alanda önemli bulgular sağlayacağı ve daha sonra yapılacak araştırmalar için ciddi bir veri ve referans kaynağı olabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.1.1 Tarihsel gelişim

Esquirol’un (1838), Mademoiselle F adlı bir hastanın kısmi “deliliğini” bir çeşit rasyonalizasyon veya dürtü monomanisi olarak sınıflamasına kadar, OK davranışlar antik çağlardan beri genellikle sosyal ve dinsel terimlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Esquirol “rasyonalizasyon veya dürtü monomanisini” istemsiz, önlenemez ve dürtüsel aktivite olarak tanımlamıştır (1). Morel (1866) ise bu bozukluğu otonom sinir sistemi hastalığının karmaşık bir görünümü olabileceği düşüncesini ileri sürmüştür. Luys tarafından OKB’nin bir çeşit nevroz olarak yeniden tanımlanması, bilişler, duygu ve iradeden sorumlu beyin bölgeleri ile bu bozukluğun ilişkilendirilebileceği olasılığını yeniden gündeme taşımıştır. OKB tanımlaması, Legrand du Saulle tarafından 1875 yılında hemen hemen bugünkü netliğine kavuşmuştur. Lagrand du Saulle, 27 vakalık çalışmasında, OKB’yi, bazı psikotik ve depresif belirtilerle de karmaşılaşan, dalgalanma gösteren, sinsi başlangıçlı, içgörünün olduğu bir “delilik” hali olarak tanımlamıştır.

Freud 1895 yılında, obsesyonların agresif veya cinsel dürtülerden kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bu dürtülerin, aşırı anksiyeteye neden olduğunu, fakat represyon ve reaksiyon formasyon gibi ego savunma mekanizmaları tarafından bu anksiyetenin giderilmeye çalışıldığını belirtmiştir (2).

2.1.2. Tanım ve sınıflandırma

OKB, yapılandırılmış sınıflandırmalara 1980’de yayınlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-III) (3) ile girmiştir. DSM-III-R’de (4) ise günlük

yaşamı kesintiye uğratan en az bir saat süren obsesyonlar ya da kompulsiyonlar, ya da her ikisinin birlikte bulunması olarak tanımlanmıştır. OKB, DSM-IV-TR'de (5) ise aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

A. Obsesyonlar ya da kompulsiyonlar vardır:

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

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

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

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

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

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

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

2. Davranışlar ya da zihinsel eylemler, sıkıntıdan kurtulmaya ya da var olan sıkıntıyı azaltmaya ya da korku yaratan olay ya da durumdan korunmaya yöneliktir; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler ya etkisizleştirilmesi ya da korunulması tasarlanan şeylerle gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça çok aşırı bir düzeydedir. B. Bu bozukluğun gidişi sırasında bir zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul eder (Not: Bu çocuklar için geçerli değildir).

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

D. Başka bir Eksen I bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örn. bir Yeme Bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; Trikotillomaninin olması durumunda saç çekme üzerinde durma; Vücut Dismorfik Bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir Madde

Kullanım Bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerinde düşünüp durma; Hipokondriazisin olması durumunda ciddi bir hastalığı olduğu biçiminde düşünüp durma, bir Parafilinin olması durumunda cinsel dürtüler ya da fanteziler üzerinde düşünüp durma ya da Majör Depresif Bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine geniş getirircesine düşünme).

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

Ayrıca, bu tanı sistemine göre, hastalık epizodu sırasında kişinin obsesyonlarının ve/veya kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olarak değerlendirmedeği durumdaki hastalık tablosu “içgörüsü az olan” alt tip olarak değerlendirilmektedir.

DSM-5’de (6) OKB; OKB ve ilişkili bozuklar başlığı altında tanımlanmıştır. Tanı Ölçütleri;

A. Obsesyonlar yada kompulsiyonlar vardır:

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

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

2. Kişi bu düşünce, dürtü ve düşlemlerine önem vermemeye ya da baskılamaya çalışır ya da başka bir düşünce ya da eylemle bunları etkisizleştirmeye çalışır.

Kompulsiyonlar (1) ve (2) ile tanımlanır:

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

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

B. Obsesyon ya da kompulsiyonlar belirgin bir sıkıntıya neden olur, zamanın boşa harcanmasına yol açar (günde 1 saatten fazla zaman alır) ya da kişinin olağan günlük işlerini, mesleki (ya da eğitimle ilgili) işlevselliğini, toplumsal etkinliklerini ya da ilişkilerini bozar,

C. Bu bozukluk bir madde kullanımı ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir

D. Başka bir eksen I bozukluğu varsa, obsesyon yada kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir.

DSM-5’de; İyi /mükemmel içgörüsü olan ; Kötü içgörüsü olan; içgörüsü olmayan, sanrısız OK inançları olan, tikle ilişkili olan şeklinde belirleyicileri vardır.

OKB, Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) yayınladığı Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırmasında (ICD-10); (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) (7) F-42 kodu ile yer almıştır. Kısaca tanı koyabilmek için belirtilerin en az iki hafta süre ile bulunması, sıkıntı verici ve gündelik etkinlikleri önleyici nitelikte olması gerekmektedir. Obsesyonel belirtilerin aşağıdaki özelliklerinin de olması gerekir:

1. Bunlar kişilerin kendi düşünceleri ya da dürtüleri olarak algılanır. Bu düşünceler veya hareketlerden en az birine karşı kişi direnç gösteriyor olmalıdır. Kişinin artık karşı koyamadığı başka düşünce ve hareketler de bulunabilir.

2. Bu hareketi yerine getirme düşüncesi haz verici olmamalıdır.

3. Düşünceler, imgeler ve dürtüler rahatsızlık verici biçimde yineleyici olmalıdır.

ICD-10’da OKB’nin başlıca beş tipi tanımlanmıştır:

- a. F42.0: Obsesyonel düşünceler veya kurmaların (ruminasyonların) baskın olduğu tip
- b. F42.1: Kompulsif hareketlerin baskın olduğu tip
- c. F42.2: Obsesyonel düşüncelerin ve hareketlerin birlikte bulunduğu tip
- d. F42.8: Başka obsesif ve kompulsif bozukluklar
- e. F42.9: OKB, belirlenmemiş

ICD-10’un (7) OKB tanı ölçütleri açısından DSM-IV’ten (5) en önemli farkı, belirtiler için süre koşulunun bulunması, bunun da OK belirtilerin üst üste en az 2 hafta boyunca bulunması gerektiğinin ifade edilmesidir (8).

2.1.3. Epidemiyoloji, Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

OKB, dünya üzerinde, depresyon, fobiler ve madde su istimalinden sonra en sık görülen dördüncü psikiyatrik bozukluktur (9). OKB ile ilgili yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar, klinik yargıya dayalı olarak tanılarının konmasıyla yapıldığı erken dönem çalışmalar ve yarı ya da tam yapılandırılmış araçların kullanıldığı modern çalışmalar olarak ikiye ayrılabilir. Seksenlerden önce yapılan çalışmalarda OKB’nin sıklığı ve yaygınlığının seyrek olduğu düşünülmekteydi. Yedi farklı uluslararası toplumda, yapılandırılmış araçlar kullanarak yapılmış olan bir çalışmada, OKB’nin yaşam boyu prevalansı %1.9 -%2.5 olarak bulunurken, yıllık prevalans oranları %1.1 - %1.9 olarak hesaplanmıştır (10). Anı şekilde ABD’de yapılan

bir çalışmada da OKB'nin yaşam boyu prevalansı %1.9-%3.3 olarak saptanmıştır (11). Türkiye Ruh Sağlığı Profili Araştırması'nda Türkiye'de OKB'nin 1 yıl içerisindeki yaygınlığı %0.5 olarak saptanmıştır (12).

OKB hastalarının %80.2'sinde en az bir psikiyatrik tanı bulunduğu belirlenmiştir (13). Major depresyon (MD) OKB ile birlikte bulunma eğilimi en yüksek hastalıktır (%67). Diğer psikiyatrik hastalıkların OKB ile birlikte bulunma oranları ise; basit fobi için %22, sosyal fobi için %18, yeme bozukluğu için %17, alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığı için % 14, panik bozukluk için %12 ve Tourette hastalığı (TS) için %7 olarak bulunmuştur (14).

OKB belirtileri yoğun bir sıkıntı kaynağı olmalarının yanında, gündelik işlevsellikte belirgin zorlanma ve kayıplara yol açarak yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye neden olur (15). Buna bağlı olarak, kişinin mesleki ya da eğitimle ilgili işlevselliği, toplumsal etkinlikleri ya da çevresiyle ilişkileri bozulur. Hastalığın belirtilerinin ve kişinin psikososyal işlevselliğindeki bozukluğun sürekli ve değişmez bir şekilde kötüleşme gösterdiği bildirilmiştir (16,17). OKB, ciddi psikiyatrik bozukluklar arasında en sık görülenlerden bir tanesi olması yanında en fazla yeti yitimine yol açan hastalıklar arasında yer almaktadır. WHO 2001 yılında, OKB'yi en fazla yeti yitimine yol açan 20 hastalık arasına almıştır (18). Hastalığın erken yaşlarda başlaması, hastalık başlamadan önce kişinin düşük sosyal işlevselliğe sahip olması, hastalığın ilk iki yıllık gözlem süresince kronik gidiş göstermesi kötü prognoz belirteçleridir (19). Diğer kötü prognoz etkenleri ise erkek olmak, hastalık süresinin uzun olması, MD'nin eşlik ediyor olması, komorbid psikiyatrik hastalık öyküsü bulunması ve hastalığın kronik seyirli olmasıdır (20,21). Diğer anksiyete ve duygudurum bozukluklarının kadınlarda daha sık oranda görülürken; OKB kadın ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir (22). Erişkinlerde geçerli olan bu durum ocuk ve ergenlerde farklılık göstermektedir. Bu yaş grubunda OKB'li erkeklerin oranı 1.5-2 kat daha fazladır (23). Bu verilere karşın, Grabe ve arkadaşlarının (24) yaptıkları çalışmada, OKB hastaları arasındaki kadın/erkek oranı 5.7 olarak hesaplanmıştır. Yaygın olarak kabul gören görüş, OKB'nin kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü şeklinde-dir.

OKB, karakteristik belirti ve yeti kayıplarıyla 6-7 yaşlarında gözlenebilmekle beraber ileri yaşlarda da ilk kez ortaya çıkabilir. Tipik olarak geç ergenlikte ya da erken erişkinlik döneminde başlamaktadır. Başlangıç yaşı genellikle yirmili yaşların başlarına denk gelmektedir (25,26). OKB'li erişkinlerin %30-50'si başlangıcın çocuklukta olduğunu, üçte ikisi ise belirtilerin 15 yaşından önce başladığını bildirmişlerdir (27). Erkeklerde, hastalığın kadınlara göre daha erken yaşlarda başladığı düşünülmektedir (26,28,29). Özellikle

erkeklerde sık görülen juvenil başlangıç daha fazla ailesellik ve tik bozukluğu bulunması ile ilişkilendirilmiştir (30).

OKB’de erken başlangıcın ayırt edici bir özellik olduğu düşünülmektedir. Erken ve geç başlangıçlı erişkin hastalar arasında OK belirtilerin sayısı, dağılımı ve şiddeti açısından farklılıkların olduğu bildirilmiştir. Araştırmalarda, erken başlangıçlı OKB hastalarında geç başlangıçlılara göre, kompulsiyonların obsesyonlardan daha önce ortaya çıktığı (31); obsesyon ve kompulsiyonların sayısının daha fazla (32,33,34), OK belirti şiddetinin daha yüksek (31,33,35) olduğu; tik bozukluklarının (31) ve öğrenme güçlüklerinin (32) daha sık görüldüğü; tedaviye yanıtın daha kötü olduğu (31) belirlenmiştir. Bir çalışmada ise, erken başlangıçlı grupta, OK belirtilerin başlamasıyla, bozukluk tablosunun oturması arasında geçen sürenin, geç başlangıçlı gruba göre daha kısa olduğu bulunmuştur (32). Gebelik ve doğum sonrası döneminin OKB gelişimi açısından riskli olduğu bilinmektedir. Ancak, çalışmalarda OKB’nin gebelik ve doğum sonrası dönemde başlama sıklığına ilişkin elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Neziroğlu ve arkadaşları (36) doğum yapmış OKB hastalarının %39’unda, Williams ve Koran (37) %13’ünde OKB’nin gebelik sırasında başladığını bildirmişlerdir. Diğer çalışmalarda, kadın OKB hastalarının %15’inde OKB’nin ilk kez doğum sonrası dönemde başladığı bildirilmiştir (38,39). Diğerlerinden farklı olarak, Williams ve Koran (37) değerlendirdikleri 31 doğum yapmış OKB olgusundan hiçbirinde bozukluğun doğum sonrası dönemde başlamamış olduğunu, buna karşın hastaların %29’unda önceden mevcut olan OKB tablosunun doğum sonrası dönemle birlikte alevlendiğini ortaya koymuşlardır.

2.1.4. Semptomatoloji

En sık rastlanan obsesyonlardan biri olan kirlenme/bulaşma obsesyonlarında, kişinin kirli olduğunu düşündüğü yerlerden mikrop, vücut atıkları gibi şeylerin bulaşabileceği endişesi vardır. El sıkışmak, tuvalete gitmek, kapı kolları, para gibi nesnelere dokunmayla kirlilik ya da mikrop bulaşabileceği düşünülmektedir. Bu tür obsesyonları olan kişiler, her şeyi kirlenme kaynağı olarak görebilmektedirler. Kendilerine olabilecek bulaşmayı önlemek için eşyalara dokunmak ya da insanlarla yakın temas kurmaktan kaçınabilirler.

Kirlenme/bulaşma obsesyonlarına yanıt olarak ortaya temizleme kompulsiyonları çıkmaktadır. Sık ve tekrar edici tarzda el yıkamalar, bu tür kompulsiyonlarının en sık karşılaşılan şeklidir. Temizleme kompulsiyonları sonucunda kişi temizlendiğine ikna olamaz ve uzun süreli banyo yapma, etrafı, eşyaları temizleme, çamaşır yıkama şeklinde davranışlar gösterir.

Bir eylemin yapıldığından emin olamama durumu, kuşku obsesyonu olarak tanımlanmaktadır. Kuşku obsesyonu olan bir kişi, elektrikli bir eşyayı prizden çekip çekmediğinden, terk ettiği yerin kapısını kilitleyip kilitlemediğinden emin olamaz. Bu obsesyon genellikle kişinin zihninde bir tehlike durumuna işaret eder. Bu sebeple ardından güvenliği sağlamakla ilişkili kontrol etme kompulsiyonları sıklıkla takip etmektedir. Kontrol etme kompulsiyonlarına örnek olarak, gaz ocağının kapalı olup olmadığının ya da ütünün prizde unutulup unutulmadığının yineleyici tarzda kontrol edilmesi verilebilir. Bu tür kompulsiyonlar felaketleri önlemek amacıyla yapılır ve sıklıkla bu eylemlerin arkasında saldırganlık ve şiddet içerikli obsesif düşünceler yer almaktadır. Kontrol etme, aynı zamanda bulaşmayla ilgili kişinin yaşadığı korkuları hafifletmeye yönelik olarak da yapılabilir.

Simetri ve düzen obsesyonları, nesnelerin ve olayların belirli bir düzen ve konumda olması ya da eşyaların tam bir simetri içinde bulunmasıyla ilişkili obsesyonlardır. Bu tür obsesyonlara yanıt olarak, bir denge ve simetri sağlamak üzere eşyaları belirli bir sıra ve düzen içinde tutmaya çalışma tarzındaki simetri/düzenleme kompulsiyonları ortaya çıkar. Saldırganlık teması obsesyonların içeriğinde ya da bunların ardında yatan düşüncelerde sıkça yer almaktadır. Saldırganlık obsesyonlarının içeriğine bakıldığında, kendine ya da başkalarına yönelik öldürme, yaralama, çeşitli yollarla zarar verme düşünceleri görülür. Bu kişiler zarar verme potansiyeli bulunan nesneleri bulundurmaktan, sevdikleri kişilerle yalnız kalmaktan, ölüm haberleriyle karşılaşmamak için gazete okumak ya da televizyon seyretmekten kaçınabilirler. Bunlar kişinin zihninde imgeler şeklinde de belirebilirler. Obsesyonlar, utanç verici ve kabul edilemez olarak nitelenen cinsel temalarla ilişkili olduğunda bunlar cinsel obsesyonlar olarak değerlendirilirler. Saçma bulduğu bir cinsel eylem içinde bulunma, eşcinsellik, ensest ilişkilerle ilgili düşünceler örnek olarak verilebilir. Günahla ilgili düşünceler ve benzeri dini temaların yer aldığı dinsel obsesyonlar, ülkemizde, Batı toplumlarından farklı olarak, sık görülen bir obsesyon tipidir. Bu kişiler, yaptıkları eylemlerin günah olup olmamasına yönelik düşüncelere saplanırlar. Bir diğer obsesyon tipi, sıklıkla hayatı tehdit eden bir hastalığa yakalanma şeklinde ortaya çıkan somatik obsesyonlardır. Bu tür obsesyonlar sıklıkla kanser, AIDS, cinsel yolla bulaşan hastalıklara yakalanma korkusu şeklinde ortaya çıkar. Bu tür korkulara, hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen beden bölümünün kontrol edilmesi, iyi olduğuna yönelik onaylanma arayışı gibi kompulsiyonlar eşlik etmektedir.

Gerçek anlamda maddi ya da manevi değer taşımayan pek çok şeyin saklanıp biriktirildiği, gereksinim olmamasına rağmen satın alındığı kompulsiyon tipi biriktirme kompulsiyonlarıdır. Bu tür kompulsiyonlarda, kişide kullanım değeri olmayan çeşitli

nesneleri, atmaya ya da elden çıkarmaya yönelik yoğun bir korku vardır. Biriktirme davranışı, kişinin yaşam alanını önemli ölçüde kısıtlayacak boyutlara ulaşabilir. Yineleme tüm kompulsiyonlarda görülen bir özellik olsa da, gündelik yaşama ilişkin bir davranışın tam olarak yapıldığından emin olunamayıp yapma-bozma tarzında sürekli yinelandığı durumlarda yineleme kompulsiyonlarından söz edilir. Elektrik düğmesini açıp kapama, kapıdan girip çıkma, yazdıktan sonra silip tekrar yazma, bu tür kompulsiyonlara örnek olarak verilebilir (40). Yineleyici tarzda dua etme, sayı sayma, belirli kelimeleri yineleme gibi düşünsel süreçler zihinsel kompulsiyonlar olarak tanımlanır. Yapılan bir DSM -IV alan çalışmasında, zihinsel kompulsiyonların, el yıkama ve kontrol etmeden sonra üçüncü sıklıktaki kompulsiyon tipi olduğu belirlenmiştir (41).

Obsesyon ve kompulsiyonlar sıklıkla bir arada görülürler. Başlangıçta klinik tabloya obsesyonlar hakim iken, zamanla kompulsiyonlar daha baskın ve şiddetli hale gelebilirler (42). Kompulsiyonların eşlik etmediği sadece obsesyonların bulunduğu durumlarda sıklıkla saldırganlık, cinsellik ve beden temaları tabloya hakimdir. Sadece obsesyonu olduğu düşünülen bir hastada, bir şeyi doğru yaptığının onayını almak üzere yineleyici tarzda soru sorma ya da yineleyici, törensel tarzda dua etme gibi kompulsiyonlar gözden kaçabilmektedir. Sadece kompulsiyonların görüldüğü OKB tabloları ise nadiren görülmektedir. Bu tür kompulsiyonlar, daha büyük bir olasılıkla çocukluk dönemindeki OKB’li hastalarda görülmektedir.

Yine aynı DSM-IV alan çalışmasında, 411 OKB’li hastanın % 91’inde “karma obsesyon ve kompulsiyonlar”, %8.5’inde “ağırlıklı olarak obsesyonlar”, %0.5’inde ise “saf kompulsiyonlar” saptanmıştır (41). Obsesif düşünceler ve törensel davranışlar, kişinin günlük etkinliklerini yerine getirirken yavaşlamasına neden olur. Bu duruma “Obsesyonel yavaşlık” adı verilmektedir ve bu durum, bazen kişinin yaşantısını çekilmez bir hale getirebilmekte, sıradan gündelik işlerin bile tamamlanması saatlerce sürebilmektedir (40). Bazı kaynaklara göre değişmekle birlikte, en sık gözlenen obsesyon tipleri sırasıyla; bulaşma, kuşku, somatik, simetri, zarar verme, agresif, cinsel ve dini obsesyonlar şeklindedir. En sık kompulsiyonlar ise; kontrol etme, yıkama, sayma, düzenleme ve biriktirme kompulsiyonları olarak sıralanmaktadır. Yıkama obsesyonlarına temizleme, kuşku obsesyonlarına kontrol etme, zarar verme ve cinsel obsesyonlara anlatma ve sorma kompulsiyonları, simetri obsesyonlarına düzenleme kompulsiyonları, somatik obsesyonlara kontrol etme kompulsiyonları ve güvence arama ritüelleri eşlik eder (43). Obsesyon ve kompulsiyonların içerikleri kültürle özgü özellik gösteriyor olabilir. Akhtar ve arkadaşlarının (44) Hindistan’da yaptıkları bir çalışmada, kirlenme ve bulaş obsesyonlarının ABD’deki OKB olgularına göre çok daha sık

olduğunu, dini ve cinsel obsesyonların ise çok nadir olduğunu ortaya koymuşlardır. Bazı çalışmalar, dini obsesyonların katı dini toplum ve kültürlerde daha sık olduğuna işaret etmektedir (45).

OKB belirti içerikleri ile hastalığın alt tipleri, hastalığın diğer özellikleri ile olan ilişkisi pek çok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. OKB belirti içerikleri ile psikiyatrik komorbidite ve bozukluğun erken başlangıcı arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur. Hasler ve arkadaşları (46) yaptıkları bir çalışmada, OKB belirti içeriklerini faktör ve küme analizi yaparak komorbidite ile ilişkilendirmişlerdir. Faktör I (agresif, cinsel, dini ve somatik obsesyonlar, kontrol etme kompulsiyonları) komorbid anksiyete bozuklukları ve depresyon ile, Faktör II (simetri obsesyonları, tekrarlama, sayma, düzenleme kompulsiyonları) bipolar bozukluk, panik bozukluk, agorafobi ile, Faktör III (bulaş obsesyonları, temizlik kompulsiyonları) yeme bozuklukları komorbiditesi ile ilişkili bulmuşlardır. Ek olarak, Faktör I ve II erken başlangıçla da ilişkili bulunmuştur. OKB’de bipolar bozukluk komorbiditesinin, cinsel ve dini obsesyonların anlamlı oranda daha fazla, kontrol kompulsiyonlarının ise daha az oranda görülmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Tükel ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise, simetri, biriktirme ve dini obsesyonlar ile biriktirme kompulsiyonlarının erken başlangıç gösteren OKB hasta grubunda anlamlı olarak fazla bulunduğunu ortaya koymuşlardır (25). Yapılan bu çalışmalar, OKB belirti içeriklerinin bize birtakım ipuçları sağladığını göstermektedir.

OK belirtilerin dağılımı cinsiyetler arasında bazı farklılıklar gösterir. Araştırma sonuçları bazı uyumsuzluklar içerse de, kadınların daha yüksek oranda bulaşma obsesyonları ve yıkama/temizleme kompulsiyonları; erkeklerin ise daha yüksek oranda cinsellik, agresyon, simetri obsesyonları ve tekrarlama, kontrol etme kompulsiyonları gösterdiği bildirilmiştir (26,28,29,48).

2.1.5. İçgörü

OKB, tanım olarak bakıldığında, hastaların belirtilerine yönelik içgörülerinin iyi olduğu bir hastalık olarak ifade edilmektedir. Ancak, OKB’li hastaların belirli bir bölümünde, belirtilere yönelik içgörünün değişen derecelerde bozulduğu, kişinin obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ve anlamsız olduğunu kabul etmediği gözlenmekte, obsesyonlara yönelik içgörünün değişken olduğu bildirilmektedir (49). OKB hastalarında içgörünün bir spektrum içinde değerlendirilmesi uygun olabilir. Bu spektrumun bir ucunda içgörünün tam olduğu hastalar, diğer ucunda ise içgörünün tamamen kaybolduğu obsesif kompulsif psikozlar yer almaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda da, OKB hastalarının %15-36’unda içgörü azlığı olduğu bildirilmiştir (50,51,52,53). OKB hastalarında içgörü derecesi ile tedavi yanıtı ilişkisi

konusunda elde edilen bulgular ise çelişkilidir. Bazı çalışmalarda tedavi öncesi içgörü düzeyi ile ilaç tedavisine yanıt arasında bir ilişki bulunmazken (50,54); bazı çalışmalarda içgörü azlığının ilaç tedavisine kötü yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (53,55,56).

2.1.6. Gidiş

Vakaların çoğunda başlatıcı bir stres etkeni veya olay tanımlanamamaktadır. Çoğunlukla sinsi başlangıçlıdır ve kronik, ilerleyici bir seyir gösterir. Belirtilerin bozukluk tablosuna girmesi zaman alabilir. Ancak bazı hastalar ani başlangıç tanımlayabilirler ve genellikle bu hastalarda hastalıkla ilişkili bir nörolojik temel olduğu öne sürülmektedir (57). Gebelik sırasında ortaya çıkan OKB vaka bildirimleri de son yıllarda artmaktadır (36). OKB’de belirtiler genellikle yavaş bir başlangıç göstermekte, belirtilerin klinik olarak anlamlı bir düzeye gelmesi yıllar alabilmektedir. Bununla birlikte, OKB’li hastaların belirli bir bölümünde belirtiler, gebelik ya da yakınıni kaybetme gibi nedenlerle ani bir başlangıç gösterebilir (40).

OKB’de obsesyon ve kompulsiyonlar süreç içinde şiddet ve biçim değiştirebilmektedir. OKB’li hastalarda bu tür dalgalanmalar sıkça bildirilmekle birlikte, uzunca bir süre belirtilerin tamamen düzelmesi ya da tam remisyonun görülmesinin nadir bir durum olduğu düşünülmüştür (40). Rasmussen ve Tsuang (1986) (17), OKB hastalarını gidiş özelliğine göre, “sürekli”, “kötüleşmeyle giden” ve “epizodik” olarak üçe ayırmışlardır. Demal ve arkadaşları (1993) (58) ise, OKB’yi, daha kapsamlı bir gruplandırmayla, “sürekli ve değişmeyen”, “kötüleşmeyle birlikte sürekli”, “iyileşmeyle birlikte sürekli”, “kısmi remisyonla birlikte epizodik”, “tam remisyonla birlikte epizodik” olarak 5 ayrı grupta ele almışlardır.

Epizodik OKB için, tanımlamalardaki farklılıklara bağlı olarak, çeşitli çalışmalarda birbirinden oldukça farklı görülme oranları elde edilmiştir. Rasmussen ve Eisen (1988) (59), epizodik OKB için %2 gibi oldukça düşük bir oran bildirirlerken, DSM-IV’te (5) bu oran %5 olarak verilmiştir. Daha yakın tarihli çalışmalarda ise, epizodik OKB görülme oranı %45.5 (20) ve %27.4 (60) gibi daha yüksek değerlerde bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda, epizodik ve süregen OKB hastaları arasındaki farklar araştırılmıştır. Bu çalışmalardan birinde, epizodik OKB hastalarında, süregen gidişli gruba göre, hastalık başlangıcı daha geç, kadın/erkek oranı daha yüksek bulunmuş ve OKB’nin epizodik alt tipi ile MD arasında bir ilişki olabileceği üzerinde durulmuştur (20).

Bozukluğu bulunan bireylerin çoğu hastalığın çocukluk ve adölesan dönemde ortaya çıktığını bildirmektedir. Neden olduğu utanma duygusu, gizlenme gereksinimi ve karakteristik belirtilerin tanınmasındaki güçlük, bu bozukluğun tanı ve tedavisinin

gecikmesine yol açabilmektedir (18). Yapılan bir çalışmada etkin tedaviler için ortalama gecikme süresinin on yedi yılın üzerinde olduğu ifade edilmiştir (19). OKB’de diğer anksiyete bozukluklarına göre plasebo cevabının düşük olması, bu bozukluğun dirençli doğasına işaret etmektedir (61). Son yıllarda OKB’nin ilaç tedavisi ile ilgili olarak önemli gelişmeler sağlanmasına rağmen, hastaların %40-60’ının tedaviye yeterli derecede yanıt vermediği anlaşılmaktadır (62). Yapılan klinik çalışmalar, Y-BOKÖ de %25-35’lik bir azalmayı tedaviye yanıt olarak kabul etmektedir. Tedaviye dirençli OKB, genellikle uygun doz ve sürede iki Serotonin Gerilim İnhibitörü (SGİ) tedavisine yanıt vermeyen OKB tablosu olarak anlaşılmaktadır (63).

2.1.7. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Nörobiyolojisi

2.1.7.1. Nöroanatomik model

Frontal loblar, beynin en büyük lobları olup toplam kortikal yüzeyin üçte birini kaplar. Beyine evrimsel olarak en son eklenen parçalar arasındadır ve insanlarda diğer türlere göre daha büyüktür. Olgunlaşma döngüsünün, geç döneminde myelinizasyonlarını tamamlayıp ontogenetik gelişimin son fazlarında işlevselliklerini kazanırlar. Frontal loblar, dış çevreden gelen bilgiyi arka duyuşal asosiyasyon korteksinden, bireyin duygusal durumuyla ilgili iç çevreden gelen bilgiyi ise limbik sistem ve hipotalamustan alır. Çevresel ve duygusal bilgiyi birleştirmek, bir eylemi biçimlendirmek ve yürütmek üzere anatomik olarak düzenlenmişlerdir. İstemli davranışı başlatır ve motor sistemi kontrol ederler. Bu şekilde bireyin çevredeki eylemini düzenlerler.

Frontal lob üç fonksiyonel bölgeye ayrılabilir: 1) Motor-premotor bölge, 2) Paralimbik bölge ya da Prefrontal korteks (PFK), 3) Heteromodal bölge.

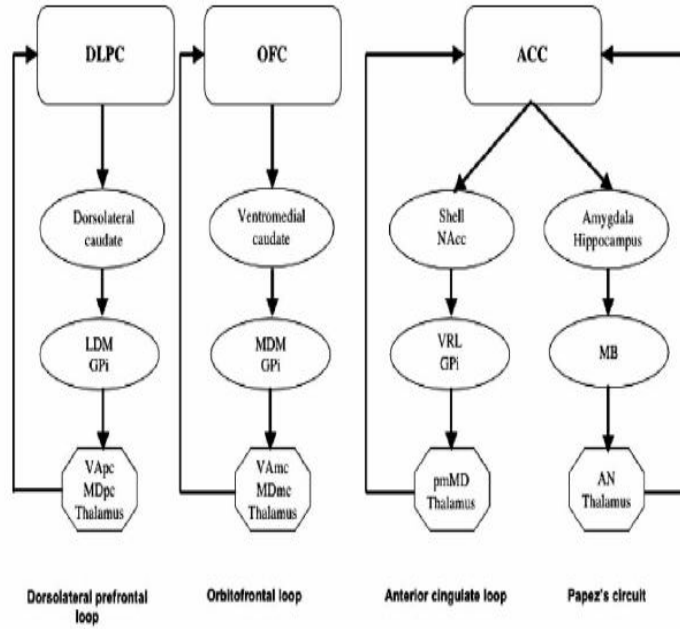
Motor-premotor bölge: BA4 ve BA6’yı, suplemanter motor alanı (BA6’nın medyan kısmı), frontal göz alanlarını (BA6), suplamanter göz alanlarını (BA6) ve Broca alanının bir kısmını (BA44) içerir. Lezyonun tam yerleşimine bağlı olarak frontal lobun bu alanının hasarı zaaf, kas tonusu değişiklikleri, yakalama refleksinin çıkması, inkontinans, akinezi, mutizm, aprozodi, apraksi, unilateral ihmal ve Broca afazisinin bazı motor bileşenleri ile sonuçlanır. Paralimbik bölge: Prefrontal lobun ventral ve medyal kısımlarında yerleşmiştir. Anterior singulat korteksi (BA23, BA32), paraolfaktör girusu (girus rektus, BA25) ve posterior orbitofrontal alanları (BA11–13) içerir.

Heteromodal bölge: BA9–10, anterior (BA11–12) ve BA45–47’yi içerir.

PFK ve frontal lob sendromu terimleri, genellikle frontal lobun paralimbik ve heteromodal bölgelerine karşılık gelir. PFK, iki fonksiyonel eksenin kesişim bölgesi olarak

düşünülebilir. Birincisi çalışma belleği, yürütücü işlevler, dikkat (prefrontal ve posterior pariyetal kortekste transmodal üst merkezleriyle birlikte); ikincisi ise sosyal davranıştır (prefrontal ve orbitofrontal paralimbik korteksin transmodal üst merkezleriyle birlikte). Kaudat çekirdek başı ve talamusun mediodorsal çekirdeği her iki fonksiyonel eksenin subkortikal bileşenleridir (64).

Alexander ve ark frontal loblar için çoklu bir devre yapısı tanımlamıştır (65). Bu model fonksiyonel olarak ayrılan beş paralel devreyi içerir. Kortiko-striato-pallido-talamo-kortikal her bir devre, frontal loblarda özel bir hedef alana sahiptir ki bu alanlar suplemanter motor alan, frontal göz alanı, dorsolateral prefrontal korteks (DLPK) orbitofrontal korteks (OFK) ve medial frontal korteks olarak bilinir. Bu devreler hücresel düzeyde birbirlerinden ayrılırlar.



GPi: globus pallidusun internal parçası, MB: mamiller cisim, VA: talamusun ventral anterior nukleusu, MD: talamusun medial dorsal nukleusu, AN: talamusun anterior nukleusu, LDM:lateral dorsomedial, VRL: ventral ve rostralateral, pc: parvoselüler parça, mc: magnoselüler parça, pm: posteromedial parça

Şekil 1: Dorsolateral korteks (DLPK), orbitofrontal korteks (OFK) ve anterior singulat korteksten (ASK) başlayan kortiko-striato-pallido-talamo-kortikal devrelerin paralel yapılanmalarının şematik gösterimi

Frontal-subkortikal devreler bazı ortak özellikleri paylaşır. Tüm devrelerde ana anatomik yapılar aynıdır. PFK'dan köken alırlar ve striatuma (kaudat, putamen, ventral striatum) projeksiyonlarını yollayarak sırasıyla globus pallidus ve substansiya nigraya ve

talamusa bağlanırlar. Son olarak frontal kortekse dönen uzantılarla her bir devre, kapalı bir döngü şeklini alır. Her bir devre, kortikal ve subkortikal yapıları birbirine bağlayan “açık devreler” yoluyla birbiriyle ilişki kurar.

Devre elemanlarının anatomik yerleşimleri, sırasıyla kaudat nukleus ve putamen globus pallidus, substansiya nigra, talamus şeklindedir. Cummings ve arkadaşları (66) ise frontal lob devreleriyle ilgili önceki kapsamlı araştırmaları birleştirerek, üç frontal-striatal-talamik devre ile klinik olarak gözlemlenebilir davranışsal sendromlarını bağlantılandıran bir model önermişlerdir (66).

Dorsolateral prefrontal devre, yürütücü işlev kusurlarıyla, orbitofrontal devre benlik düzenlemesi bozukluklarıyla (örneğin, frontal disinhibisyon sendromu) ve anterior singulat devre ise aktivasyon bozukluklarıyla, spontan davranış ve motivasyon kaybıyla (apati ve frontal abuli sendromunda izlenen) ilişkili bulunmuştur.

Korteksten çıkan subkortikal yapılara ulaşan projeksiyonlar, her bir seviyede daha küçük alanlara bağlanır. Fakat her bir devre birbirinden anatomik olarak farklılaşmış yapılar olup bu durum, işlevlerinin farklı olmasıyla uyumludur.

Motor devre; suplemer motor alan, premotor korteks, motor korteks ve somatosensör kortekste ki nöronlardan kaynaklanmaktadır. Bu alandan kalkan uzantılar topografik bir düzende putamane projekte olurlar. Putamen ise sırasıyla globus pallidus eksterna, interna ve substansiya nigra pars retikularisin özelleşmiş alanlarına projekte olur. Globus pallidus talamusun ventrolateral, ventral anterior ve sentromedian nukleusuna bağlanır. Talamusun projeksiyonları ise geriye dönerek motor kortekse bağlanır.

Dorsolateral prefrontal devre; frontal lobun lateral yüzünde yer alır ve BA 9–10 alanlarından kaynaklanır. Kaudat nukleusun, dorsolateral başına projekte olur. Daha sonra ise direkt yolak olarak mediodorsal globus pallidus interna ve rostrolateral substansiya nigranın pars retikularis alanına projekte olur. Bazal ganglionlardan kalkan lifler talamusun ventral anterior bölümünün parvoselüler parçasına ve mediodorsal talamusa projekte olur. Mediodorsal talamus projeksiyonlarını dorsolateral frontal kortekste ki devrenin başlangıç noktasına yollar.

Lateral orbitofrontal devre; BA 10–11 alanlarından kaynaklanır ve liflerini ventromedial kaudat nukleusa yollar. Kaudat nukleusun nöronlarından kalkan lifler mediodorsal globus pallidus interna ve rostromedial substansiya nigranın pars retikularis alanına projekte olur. Daha sonra, substansiya nigra ve globus pallidustan çıkan lifler ventral anterior ve mediodorsal talamusa bağlanır. Devre, talamustan OFK’e dönen projeksiyonlarla kapanır.

Bunun dışında, orbitofrontal devrenin medial bir bölümü tanımlanmıştır. Bu bölüm, girus rektus ve BA11 alanından kaynaklanmaktadır. Bu bölgeden kalkan projeksiyonlar, nukleus accumbens ve medial ventral palliduma gider. Son olarak mediodorsal talamusa ulaşır.

Anterior singulat devre, ASK'den BA 24 köken alır ve ventral striatuma (ventromedial kaudat, ventral putamen, nucleus accumbens ve olfaktor tüberkülü içeren) projekte olurlar. Bu alan limbik striatum olarak da bilinir.

Ventral striatumdan kalkan projeksiyonlar, globus pallidus internanın rostromedial alanına sonra sırasıyla ventral pallidum ve substansiya nigranın rostradorsal alanına ulaşırlar. Daha sonra ventral pallidum, talamusun ventral anterior nukleusuna bağlanırlar. Anterior singulat devre, ventral anterior talamusun projeksiyonlarının, anterior singulat kortekse geriye dönmesiyle tamamlanmış olur. Limbik sistem bağlantıları anterior singulat ve medial frontal bölgeleri içerir.

Bu kapalı frontal-subkortikal döngülere ilave olarak anatomik olarak birbirinden ayrı ancak fonksiyonel olarak ilişkili beyin alanlarından gelen bilgiyi birleştiren döngülerin açık bağlantıları da mevcuttur. Giren ve çıkan açık bağlantılar, beynin diğer alanları ile frontal-subkortikal devreler arasındaki koordinasyona aracılık ederler.

Orbitofrontal subkortikal devre, açık bağlantılarını superior temporal korteks substansiya nigra, dorsal rafe ve mezensefalondaki tegmentumdan alır. Bu açık bağlantıların, heteromodal duyuşsal ve paralimbik bölümleri vardır. Heteromodal duyuşsal bölümü, orbitofrontal devreye kaudat nukleus seviyesinde girer. Çeşitli duyuşsal (işitsel, görşel, tat duyuşu ile ilgili) modalitelerden gelen bilgi, burada lateral orbitofrontal devrenin çıktılarıyla birleştirilir. Bu projeksiyonlar primer olarak superior temporal kutuptan ve insuladan gelir.

Medial orbitofrontal devre ise açık bağlantılarını, ventral striatum seviyesinde limbik ve paralimbik alanlardan alır. Üç fronto-striatal devrenin arasından amigdalayla en güçlü ilişkiye, orbitofrontal devrenin medial parçası sahiptir. Amigdala, istemsiz davranışsal, otonomik ve endokrin cevaplara katılan medial orbitofrontal devreye izin veren beyin sapı ve hipotalamusa, projeksiyonlarını yollar. Orbitofrontal devrenin projeksiyonları ise lateral hipotalamus ve septal bölgeye gider.

OFK işşel çevreyle ilişkili bilgiye aracılık ederken, anterior singulat devre çevresel uyaranların amaçlı seçimlerinde (uyaranın işşel uygunluğu temelinde) kolaylaştırıcı etkide bulunur (67).

OKB'nin, Parkinson hastalığı ve TS ile olan ilişkisi uzun zamandır bazal ganglionların OKB patogeneziindeki merkezi rolüne işaret etmektedir. Ventral striatumun,

orbitofrontal ve anterior singulat korteksiyle ilişkisini sağlayan devrelerde (ventral pallidum ile medial dorsal talamus aracılığıyla olan) bir disfonksiyonun olduğu kabul edilmiştir. Bununla beraber bu bölgeler, limbik sistemle ilişkili çok sayıdaki diğer subkortikal ve kortikal bölgelerle de karşılıklı ilişki içerisinde. Bundan dolayı, bu devrelerdeki işlev kaybı aynı zamanda, davranışın duygusal kontrolünde de karmaşaya da yol açmaktadır.

Bugüne kadar, OKB'yi açıklayabilmek üzere çeşitli modeller önerilmiştir. Bu modellerin tümü, prefrontal korteksi (orbitofrontal ve singulat korteksler) limbik alana, bazal ganglionlara ve medial talamusa bağlayan döngülerde var olan fonksiyon bozukluğunu ortaya koymuştur. Bu döngülerdeki bozukluklar ise beynin uyarıcı (bilgiyi) işlemesini olumsuz olarak etkilemektedir.

2.1.7.1. 1. Modell modeli

Bu model (68), primer patojenik mekanizmanın, OFK ile talamusun mediodorsal parçası arasında nöronal değişimi düzenleyen bazal gangliyonlar ile striatal döngüler arasındaki dengenin bozulması olduğunu ifade etmektedir. Uyarıcı nitelikteki karşılıklı bağlantılar, bu iki yapı arasında yer alan internal kapsülün ön bacağı boyunca yer almaktadır. Bunun dışında talamusun mediodorsal çekirdeğindeki aktivite, ventral pallidumdan gelen GABA'nın aracılık ettiği girdilerle düzenlenmektedir. İlâveten, ventral striatum 1) substansiya nigra ve bitişik ventral tegmental alandan dopaminerjik projeksiyonlar ile 2) beyin sapındaki rafe nukleuslarından serotonerjik projeksiyonlar alır. Bu geniş ara bağlantılar, ventral striatumun fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayabilir. Ventral striatum, inhibitor nitelikli GABA'erjik projeksiyonlarını ventral palliduma yollar.

Modell OKB belirtilerinin limbik-striato-pallidal girdilerin düzenleyici etkilerinin azalmasıyla oluştuğunu bildirmiştir. Bu durumun ise OFK ve talamus arasında anormal bir pozitif geri besleme döngüsünün oluşmasından kaynaklandığını belirtmiştir.

Orbitofrontal bölge ve talamus arasındaki bu karşılıklı geri besleme, belirli durumlara cevap olarak, OKB'nin klinik bulguları olan; artmış, tekrarlayıcı bilişsel, duygusal ve motor işlevleri açıklayabilir. Bununla beraber bu model, OKB patogeneğinde ASK ve amigdalanın rolünü hesaba katmamaktadır.

2.1.7.1. 2. Baxter modeli

Her bir devre içerisinde iki yolak vardır: Direkt yolak striatumu globus pallidus interna/substansiya nigra kompleksine bağlar. İndirekt yolak ise striatumu globus pallidus eksternaya sonra da subtalamik nukleusa ve geriye dönerek globus pallidus interna/substansiya nigra kompleksine bağlar. Hem direkt hem indirekt yolak talamusa olan girdileri düzenler. Direkt ve indirekt yollar, devrenin aktivitesini girdilerin çeşitliliğine göre

düzenlerler. Direkt devredeki fonksiyon bozukluğu, anormal talamik inhibisyona yol açarken indirekt devrenin fonksiyon bozukluğu, disinhibisyona ve aşırı talamik aktiviteye yol açar. Bu model (69), direkt striato-pallidal ve indirekt striato-pallidal yollar arasındaki antagonizma üzerine kuruludur. Striatum matriks tarafından çevrelenen adacıklar şeklindeki striozomlardan oluşmuştur. Striozomlar direkt bazal ganglia yollarını aktive ederken, matriks ise indirekt yolağın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Çünkü striozomlar, orbitofrontal ve singulat devrelerin bir parçası olan ve rutin davranışların gerçekleştirilmesinde kolaylaştırıcı etkiye olan striatumun ventromedial bölgesinde daha çok sayıda yer almaktadır.

Öte yandan, DLPK, projeksiyonlarının çoğunu matriks kompartmanına göndermekte ve bu projeksiyonlar aracılığıyla indirekt yolk üzerinde güçlendirici etkiye bulunmaktadır. OKB’de, direkt yolağın rutin eylemlerin yürütülmesi sırasındaki kolaylaştırıcı etkisinin, aşırı olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan ters yönde çalışan indirekt yolk ise yeterince etkili olamayabilir. Böylece OKB’nin klinik görünümü orbitofrontal ve singulat kortekste hiperaktiviteye yol açan diğer yandan dorsolateral prefrontal döngüde yetersiz işleve neden olan bir patolojiden kaynaklanıyor olabilir.

Orbitofrontal döngü sürekli aktive olduğunda, gerçekçi olmayan bir şekilde, zorla gelen obsesif düşünceler (endişe, kuşku, aşırı suçluluk) ve tekrarlayıcı rutin ve/veya alışkanlık haline gelmiş davranışlar (yıkama, kontrol etme davranışı) ortaya çıkmaktadır (70). Singulat korteksin aşırı aktivite göstermesi ise endişe olarak izlenen herhangi bir nedene bağlı olmayan anksiyeteye daha çok ilişkilidir (69).

2.1.7.1. 3. *Schwartz modeli*

Bu modelde, striatum ve özellikle de kaudat nukleusun başı başlıca rolü oynamaktadır (71). Striatumun kolinerjik nöronları, herhangi bir bilginin bireysel önemine göre kendi aktivitelerini düzenlemektedir. Böylelikle, öğrenme sırasında bilginin striatumdan geçişini düzenleyebilirler. Diğer bir deyişle, kolinerjik nöronlar bilginin önemine göre striatumdaki aktivitenin belirlenmesini ve ortaya konulmasını sağlamaktadır. Bu sistemin kontrolündeki herhangi bir karışıklık oldukça işlevsel olan subkortikal-kortikal döngüler aracılığıyla, kortikal aktiviteyi değiştirebilmektedir. Ayrıca ventral striatumdan kalkan projeksiyonlar, başlıca ventral palliduma ve talamik ilettime ulaşır. Daha sonra bu projeksiyonlar, OFK ve ASK’ye dönerler (66).

Bu iki kortikal bölge, hata saptanmasında önemli bir role sahiptir. Frontal sendromda görüldüğü gibi yeterli işlev görmezlerse, beynin hata saptama sistemi işlevi ortadan kalkacak ve kişinin çevresel değişiklikleri algılayarak sağlama yapma yeteneği azalacaktır. Bu durumda bilgiye yönelik tekrarlayıcı ve daha az etkili cevaplar

(perseverasyonlar) ortaya çıkacaktır. Diğer yandan hata saptama sisteminin aşırı çalışması durumunda ise tekrarlayıcı ve uygun olmayan cevaplar (obsesyonlar ve kompulsiyonlar) izlenebilmektedir. Bu durumun duygusal uzantısı ise “birşeylerin yanlış olduğu” izlenimiyle yakından ilişkili olup, OKB’li hastaların sık bildirdiği öznel yakınmadır. Bu durumda zorla çıkagelen patolojik düşünceler (obsesyonlar) ve kompulsif davranışlar ortaya çıkmaktadır (71).

2.1.7.2.Nöroimmunoloji

Otoimmunitenin, çocukluk çağında başlayan OKB ve tikle ilişkili bozuklukların patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir (72,73). Bu hipotez başka bir hareket bozukluğu olan Sydenham koresinde (SK), OK belirtilerin yüksek oranda saptanmasından türetilmiştir (74). SK’de klinik görünümde tikler sık izlenmektedir. SK, romatizmal ateşin bir klinik yansıması olup, prepubertal çocuklarda A grubu β hemolitik streptokokal enfeksiyonlardan sonra santral sinir sistemindeki nöronlara karşı otoimmün cevabın geliştiği bir hastalıktır.

Antistreptokokal antikorlar, bazal ganglionlardaki hücrelerle çapraz reaksiyon vererek inflamatuvar bir cevabın oluşumuna ve SK belirtilerine yol açmaktadırlar. Bununla beraber, bakterinin eliminasyonunu takip eden altı ile on sekiz aylık dönemde tekrarlayan streptokokal enfeksiyonların otoimmün süreçleri uyarmasıyla nöropsikiyatrik belirtilerde alevlenmeler izlenmektedir. Bu yüzden SK, OKB ve tikleri içine alan geniş bir nöropsikiyatrik hastalık grubunda [Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections-(PANDAS)], bazal ganglionların antinöronal antikorlarla zedelenmesi yoluyla zarar görmesi söz konusudur. Bu hipotez, pek çok gözleme dayanmaktadır. İlk olarak TS’li çocuk ve ergenlerde, putamene karşı oluşmuş antinöronal antikorların, serum seviyelerinin yüksekliği söz konusudur (75). İkinci olarak TS’li hastalarda antinöronal, antinükleer ve antistreptokokal antikorların yükselmiş düzeyleri mevcutken, TS’li hastalar ve kontroller arasında hücre iskeletine karşı oluşmuş antikor düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Üçüncü olarak OKB’de streptokokal maruziyet ve yapısal bazal ganglion anormalliği gözlenmiştir. OKB hastalarında saptanan yüksek antistreptokokal antikor seviyeleri putamen ve globus pallidusun artmış hacimleriyle ilişkili bulunmuştur (76). Son olarak geçirilmiş streptokokal enfeksiyon öyküsünün varlığı, nöropsikiyatrik hastalıklarda her zaman saptanamamaktadır.

Ancak çocuklar, PANDAS gelişimi açısından kesin olarak daha yüksek risk altındadır. Bu açıdan erken başlangıçlı OKB ve tik bozukluklarında B lenfosit antijeni D8/17’nin sıklıkla saptanmasından dolayı, PANDAS için bir duyarlılık belirteci olarak kullanılabilir (75). Bu duyarlılık, bazal ganglionlara karşı oluşan antistreptokokal antikorların

kalıcı olarak yerleşmesine olanak tanımaktadır.

2.1.7.3. Frontal-subkortikal devrelerin nörokimyası

2.1.7.3.1. Nörokimyasal yapı

Frontal lobtan temel alan her bir devredeki lif, uyarıcı glutaminerjik nörotransmisyonu aracılık eder. Bu lifler kaudat, putamen ve ventral striatumdan oluşan striatuma projekte olurlar. Projeksiyonlar, direkt yolak olarak striatumdan globus pallidus interna-substansiya nigra kompleksine ve indirekt yolak olarak globus pallidus eksternaya ulaşır. Her iki yolakta, inhibe edici özellikte olup GABA aracılığıyla işlev görür. İndirekt yolak, globus pallidus eksternaya ve subtalamik nükleusa inhibe edici GABA lifleriyle gider. Daha sonra globus pallidus interna substansiya nigra kompleksine eksitator glutaminerjik liflerle bağlanır. Globus pallidus interna-substansiya nigra kompleksinin projeksiyonları, inhibe edici GABA lifleriyle talamusun içinden geçer. Son olarak talamustan frontal loba doğru olan bağlantılar glutaminerjik olup uyarıcı özelliktedir (77).

Dorsal striatum iki sitokimyasal yapıya ayrılır (78). Bunlar striozomlar ve matrikstir. Bu yapılar ontolojik, kimyasal ve bağlantılar açısından diğer beyin alanlarından farklıdır. Striozomal hücrelerin olgunlaşmaları daha erken olup, düşük dopamin, serotonin ile yüksek asetilkolin ve limbik ilişkili membran protein konsantrasyonlarına sahiptir. Striozomlar orbitofrontal, temporal korteks ve insuladan girdi alırlar. Striozomlar yüksek seviyede D1 reseptörü ile ventral substansiya nigra pars kompaktan gelen dopaminerjik projeksiyonlara sahiptir. Bunun tersine, matriks komponenti ise D2 reseptör, kolinerjik işaretleyici ve enkefalin açısından zengindir. Matriksin dopaminerjik girdileri ise dorsal substansiya nigra pars kompaktan kaynaklanır. Matriks başlıca girdilerini sensorimotor korteks, paryetotemporal-okspital asosiyasyon korteksi ve singulat korteksinden alır. Matriks seçici olarak adenilat siklaz için boya alırken, striozomlar yüksek fosfoinozitol konsantrasyonuna sahiptir. Matriksin GABA'erjik projeksiyonları ise başlıca globus pallidus interna, eksterna ve substansiya nigraya olurken, buna karşılık striozomların GABA'erjik projeksiyonları orbitofrontal devrenin elemanı olan substansiya nigranın medial kısmına olur. Hastalık süreçleri, striozomları ve matriks nöronlarını farklı şekillerde etkiler. Striatumun iki kompartmanı arasındaki kimyasal farklılık, aynı transmitterlerin her bir sistemde farklı etkilerinin olmasını sağlar.

2.1.7.3.2. Düzenleyici nörotransmitterler

Fronto-subkortikal devrelerde kortikostriatal bilginin işlenmesi, farklı nörotransmitter sistemleriyle olmaktadır. Dopaminerjik nöronlar, substansiya nigradan striatuma doğru projekte olurlar ve tüm frontal-subkortikal fonksiyonları etkilerler.

Dopaminin inhibitor ve eksitator etkileri, postsinaptik etkileşime girdiği reseptör tipine bağlıdır. Beş farklı reseptör tipi (D1-D5) tariflenmiştir. Substansiya nigra frontal-subkortikal devrelerin indirekt yolağında yer alan D1 reseptörleri aracılığıyla inhibitör bağlantılara sahipken, direkt yolakta yer alan D2 reseptörleri aracılığıyla uyarıcı bağlantılara sahiptir. Nigral bağlantılar ile limbik devreler ise D3 ve D4 reseptör alt tipleri açısından zengindir. Bu karmaşık bağlanma özellikleri emosyonel uyaranlar ile motor aktivite, kognisyon motivasyon arasındaki etkileşimin oluşumuna izin verir. Bu anatomik yapı dopaminerjik ajanların motor aktivite, motivasyon, düşünce ve davranış üzerindeki pek çok etkisinin temelini oluşturmaktadır (79).

Kolinerjik ara nöronlar, striatumda yerleşmiş olup, korteksin talamus üzerindeki etkinliğini düzenlemektedirler. Pedinkulopontin ve lateral tegmentum alanları, talamusa kolinerjik projeksiyonları yollayan en önemli alanlardır. Kortikal alanlar ise kolinerjik girdilerini başlıca Mynert'in bazal nukleusundan alırlar (64, 80).

Kolinerjik ve dopaminerjik sistemler arasında etkileşimler mevcuttur. Asetilkolin striatal dopamin salınımını, presinaptik dopamin terminallerinde yer alan nikotinik ve muskarinik reseptörler aracılığıyla arttırmaktadır. D2 dopamin reseptörleri ise kolinerjik ara nöronlarda yerleşmişlerdir ve asetilkolin salınımını inhibe ederler. Oysa D1 reseptör agonistleri asetilkolin salınımını artırır (81).

Serotonin (5-HT) reseptörleri, frontal-subkortikal devrelerin farklı bölgelerinde yerleşmiştir. Bazal ganglionlarda en çok 5HT1 reseptörü yer almaktadır. Mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik yolakların düzenlenmesinde katkıda bulunan 5HT3 reseptörü ise, çoğunlukla ventral striatum, hipokampus, septal alan ve amigdalada yerleşmiştir. Dopaminerjik ve serotonerjik sistemler arasındaki etkileşimler seratonerjik antagonistlerin dopamin aşırılığının bulunduğu şizofreni gibi hastalıklardaki etkilerinin temelini oluşturmaktadır.

Glutamat etkilerini, primer olarak NMDA (N-methyl-D-aspartik asit) reseptörlerindeki etkileriyle gösterir. Kortikostriatal ve talamokortikal projeksiyonlar glutamaterjiktir. Glutamat striatal dopamin salınımını uyarır. NMDA reseptör blokajı bazal kolinerjik salınımı azaltır. Glutamat, dopamin ve asetikolin arasındaki etkileşim, kortikal aşırı uyarımı sınırlayan bir kortikostriatal-talamokortikal negatif geribildirim işlevi görür.

GABA bazal ganglionlardaki hakim nörotransmitterdir. Direkt yolak, inhibitor GABA'erjik striatal liflerin globus pallidusun internal kesimine ve substansiya nigraya ulaşmasıyla oluşmaktadır. Striatumun kortikal stimülasyonu, globus pallidusu inhibe eder ve

talamusa gelen GABA’erjik inhibitor projeksiyonların etkisini azaltır. Bu talamik inhibisyonu azaltır ve talamokortikal uyarımı arttırır.

2.1.7.4. Nörogörüntüleme

OKB hastalarında, fonksiyonel görüntülemelerden SPECT ile bölgesel beyin kan akımı, PET ile bölgesel beyin kan akımı veya metabolizması ve f-MRI ile de çeşitli beyin yapılarındaki anormal fonksiyonel aktiviteler gösterilmiştir. Bununla beraber fonksiyonel aktivitede değişikliğin olmadığını (82) veya azalma olduğunu (83) bildiren çalışmalarda bulunmaktadır. Çoğu araştırma ekibi, OFK’de fonksiyonel aktivitede artış bulmuştur. Aktivite artışı bilateral (84,85), sola (86) veya sağa (87) sınırlı bulunmuştur. Bu bulgu, sıklıkla bilateral ASK’de fonksiyonel aktivitenin artışıyla birliktedir (88). Ek olarak, bilateral kaudat nukleus başında (89) veya sağ nukleus kaudatus başında (90) ve bilateral talamusta (87) veya sağ talamusta (84) aktivite artışı saptanmıştır. Eşlik eden MD ise kaudat nukleusta ve talamusta aktivite azalmasına yol açmıştır (91). Diğer taraftan, OKB’de, DLPK fonksiyonel olarak hipoaktiftir. DLPK’deki fonksiyonel aktivitenin azalmış olması ve Stroop testte seçici dikkatin azalması arasında ilişki saptanmıştır (92).

OKB’de ayrıca sözcük üretme testinde sol frontal kortekse sınırlı olarak aşırı aktivasyonun bulunduğu gösterilmiştir (93). Ek olarak, OKB’li hastalarda, öğrenmenin örtük safhasına normalde eşlik eden bilateral inferior sriatumdaki aktivasyonun bulunmayışı, öğrenmenin örtük (otomatik olarak bilinçsizce yapılan) safhasının tam olarak yapılamadığını ifade edebilir (94). Bu fonksiyonel anormallikler, belirtilerin şiddetiyle pozitif olarak ilişkili olup kirli, bulaşık objelere temasla kötüleşmektedir. Benzer örüntü, m-clorophenylpiperazine (m-CPP) kullanılarak yapılan serotonerjik çalışmalarda, klinik belirtilerde alevlenme şeklinde gözlenmiştir (82). Güncel olarak f-MRI çalışmaları ise OKB’li hastalarda provakatif testlerle bilateral olarak orbitofrontal, anterior singulat ile kaudat çekirdek ve amigdalada aktivasyon saptanmıştır (95). Ancak farklı kortikal aktivasyon alanlarının saptanması bu alanların temelde farklı klinik boyutlara ait belirtilerle ilişkili bulunmasından kaynaklanmaktadır: Ventral prefrontal ve limbik bölgeler (ventrolateral prefrontal korteks, OFK ve ventral ASK) tercihen yıkamayla ilişkili resimlerin gösteriminden sonra aktive olmakta, dorsal prefrontal bölgeler ise ağırlıklı olarak kontrolle ilişkili resimlerden sonra aktive olmakta ve ventral prefrontal ile limbik bölgeler ise primer olarak istifçilikle ilişkili resimlerden sonra aktivasyon göstermektedirler (96). Bu bulgular, OKB spektrum bozukluklarından (örneğin patolojik kumar veya TS) oldukça farklıdır. Kumar oynamaya teşvik eden senaryolara patolojik kumar oynama şeklinde cevap veren bireylerde, orbitofrontal ve anterior singulat kortekste, kaudat/bazal ganglia ve talamusta azalmış

fonksiyonel aktivasyon saptanmıştır. TS’de motor tiklerin özellikle anterior singulat, premotor-suplementer motor alanlar ve DLPK’de göze çarpan aktivitesiyle ilişkili olduğu ve bu alanların hareketin seçim ve programlama aşamasında yer aldığı belirlenmiştir. Striatumda saptanan aktivite, geleneksel olarak davranışın hazırlık, başlangıç ve yürütme aşamalarıyla ilişkilidir.

Vokal tiklerde (örneğin koprolalide) Broca alanında ve frontal operkulumda (konuşmanın üretilmesiyle ilişkili bölgeler) aktivasyon saptanmaktadır. İstemli olarak gerçekleştirilen tik supresyonunda; prefrontal, paryetal, temporal, singulat kortikal alanlarında aktivasyon ve globus pallidus, putamen ve talamusta aktivite azalması saptanmaktadır. Bu bulgu istenmeyen dürtülerin inhibisyonunun bu nöronal devreler aracılığıyla gerçekleştiği görüşüne destek sağlamaktadır.

Yaygın olarak kullanılan SGI ve bilişsel davranışçı terapinin (BDT), OKB tedavisindeki etkinliği kabul görmüştür. Çok sayıdaki çalışmada bu terapötik stratejilerin beyin aktivitesine olan etkisini yukarıda bahsedilen nörogörüntüleme teknikleriyle değerlendirilmiştir. OKB hastalarında OFK’de işlevsel aktivite azalması klomipramin, floksetin, sertralin, paroksetin ile gösterilmiştir (97). Diğer çalışmalar sağ kaudat nukleusunda fluoksetin, paroksetin (98,99) veya BDT’den sonra azalmış aktivite saptamışlardır (100). Bu işlevsel değişiklikler sıkı bir şekilde tedaviye cevapla ilişkilidir. Ek olarak, tedavi öncesinde OFK ve kaudat nukleustaki işlevsel etkinlik değişiklikleri; hastanın ilaç veya BDT tedavisine cevap vermesi açısından bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Tedavi öncesinde sağ ve sol OFK’de düşük işlevsel etkinlik saptanması, SGI tedavisi için iyi bir prognostik faktördür. Bunun tersine sol OFK ve kaudat nukleustaki belirgin yüksek işlevsellik etkinlik artışı, BDT sonrası daha iyi sonlanmayla ilişkilidir. Yine OKB ile birlikte eş tanımlı depresyon bulunan hastalardan, tedavi öncesinde OFK ve kaudat nukleusta en yüksek aktivite artışına sahip olanların, sertraline daha iyi cevap verdiği bildirilmiştir. Diğer yandan sağ posterior singulat kortekste yüksek işlevsel etkinlik bulunuşu anterior singulotomiye daha iyi bir yanıt belirtecidir (101). Bu bulgular göz önüne alındığında, antidepresanların ve BDT’nin OFK ve kaudat nukleustaki etkinliği azalttığı anlaşılmıştır. Bu yorum orbitofrontal sistemdeki fonksiyonel kötüleşmenin, OKB’nin patogenezinde rol oynadığı görüşünü güçlendirmektedir.

Manyetik rezonans spektroskopisi beyin metabolitlerinin ölçümünü sağlayan invaziv olmayan nörobiyolojinin önemli bir tekniğidir. Bu yöntemle N-Asetil aspartatın (NAA), nöronal kaybın bir göstergesi olarak, OKB hastalarında singulat girusta, sağ veya sol striatumda/talamusta (102) özellikle de medial talamusta (103) azaldığı bulunmuştur. NAA seviyelerinde azalma hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Pediatrik OKB hastalarında ise

paroksetin tedavisinden sonra kaudat nukleusta artmış olan glutamat konsantrasyonu normal seviyelere inmiştir (104). Bu OFK'nin klinik görüntüsündeki düzelmeye paraleldir. Tersine BDT sonrasında hastaların kaudat nukleus nörokimyasında bir değişiklik gözlenmemiştir (105).

Her ne kadar ayrı görüntüleme yöntemlerden elde edilen sonuçlar farklı da olsa tüm bu veriler OKB belirtilerinin fronto-striato-talamik döngülerdeki işlevsel bozukluktan kaynaklanabileceğini ortaya koymaktadır.

2.1.7.5. Genetik

Geçen on yılda araştırmacıların artmış ilgisine karşın, OKB'nin patogenezeine ilişkin olası genetik bulgular halen yetersizdir. Bulgular çoğunlukla ikiz ve aile çalışmalarından gelmektedir. Ağır OKB'ye sahip çocuk ve ergenlerin %25–30' da aile öyküsü bulunmaktadır (106). OKB ve OKKB, OKB'li hastaların birinci dereceden akrabalarında sırasıyla %5 ve %11 oranında gözlenmektedir (17). OKB ile ilgili yapılan ikiz çalışmalarında monozygotiklerde dizigotiklere göre %80-%20 (107) ve %87-%47 (108) oranında konkordans bulunmuştur ve bu oldukça yüksek genetik yatkınlığı göstermektedir.

Aday genler, OKB fizyopatolojisinde birlikte rol oynayan transmitterler olan 5HT ve dopamin sistemleriyle ilişkili olanlardır (109). OKB'nin serotonin hipotezi 5-HT agonisti m-CPP'in OKB belirti şiddetinde alevlenmelere yol açığının gözlemlendiği farmakolojik çalışmalara dayanmaktadır (110). OKB'deki serotonerjik disfonksiyon, hastalığın tedavisinde terapötik etkinlikleri iyi anlaşılmış olan antidepresanların etkin SGI olduğu gerçeğine dayanmaktadır (111).

OKB ile 5HT1D β ve 5HT2A reseptör alttiplerini, 5HT taşıyıcısını (112) veya MAO-A'yı (113) kodlayan gen polimorfizmleri arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. Dopamin sistemi OKB etyolojisinde rol oynamaktadır (114). Bu bulgu, OKB'nin tikle veya tikle birlikte olmayan formlarında SGI'ye dirençli hastalarda, dopamin antagonistlerinin eklenmesinin etkinliğini gösteren çalışmalardan elde edilmiştir (111). Dopamin sisteminde beş çeşit reseptör bulunmaktadır (D1-D5). D4 reseptörünü kodlayan gendeki polimorfizmle, OKB arasında ilişki saptanmıştır (115). Fakat OKB ile D2 ve D3 reseptörleri arasında önemli bir bağlantı bulunmamıştır (116). COMT (katekolamin o metil transferaz), dolaşımdaki katekolaminleri (dopamin dahil) sonlandıran bir enzimdir. COMT geninin sık rastlanılan bir aleli, enzim aktivitesini azaltmakta olup, OKB gelişimindeki yüksek riskle ilişkilidir. COMT geninin homozigot olma eğilimiyle, OKB gelişimi arasında ilişki saptanmıştır (117).

2.1.7.6. Nöropsikolojik çalışmalar

OKB, nöropsikolojik kusurlarla ilişkilidir (118,119). Bu açıdan nöropsikolojik yaklaşım OKB süreçlerine yol açan farklı beyin bölgelerinin potansiyel rolünü değerlendirmede kullanışlı bir araçtır. Nöropsikolojik çalışmalar, OKB hastalarında frontal lob işlevleri, görsel mekansal işlevler ve hafıza işlevlerindeki performansların birbirleriyle uyumsuz olarak kötüleşme gösterdiğini ortaya koymuştur (120). Bununla birlikte, OKB hastalarındaki başlıca ve en çok tekrarlanan anormallik yürütücü işlevler ve görsel bellekteki fonksiyon bozukluğudur (121,122). Bu hastalar daha kompleks görsel görevlerde gereken uzaysal bilginin işlenmesinde ve bütünleştirilmesinde zorluklar yaşamaktadır (123). OKB’de işlev kaybının, kortikostriyal beyin bölgelerinde olduğu kabul edilmiştir. Kompleks davranışsal süreçlerle ilişkili olarak son olarak tanımlanan kortikostriyal bölge bilişsel performansa oldukça katkıda bulunmaktadır. Böylece OKB’nin kortikal-subkortikal devrelerin işlev kaybından kaynaklandığı kabul edilebilir. OKB’de ortaya çıkan bilişsel kusurlara kaudat nukleusu içine alan frontal subkortikal devreler neden olmaktadır (124). Gerçekten bu devreler, karmaşık zihinsel ve motor olmayan yüksek bilişsel fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynamaktadır (125). Greisberg ve McKay OKB hastalarında bilişsel defisitlerin en tutarlı olarak, kısa ve uzun dönemli bellekle birlikte organizasyonel stratejilerin kullanımını gerektiren testlerde saptandığını ilk ileri süren araştırmacılar arasında yer almaktadır (126).

2.2.DEMANS

Demans, erişkin merkez sinir sisteminin edinsel hasarı sonucu gelişen zihinsel yeteneklerde bozulma ve bu bozulmanın günlük yaşam aktivitelerini etkilemesidir. Demans bir hastalık değil bir sendromdur ve klinik olarak farklı şekillerde ortaya çıkabilir.

Demans Türleri (127)

1. Primer (Dejeneratif) Demanslar:

a. Alzheimer Hastalığı (AD)

b. Lewy Cisimcikli demans

c. Frontotemporal demans (FTD)

– Nonspesifik fokal atrofiler

– Pick hastalığı

– Kromozom 17 FTD

– Amiyotrofik Lateral Skleroz ile birlikte

d. Motor Bozuklukla Birlikte (Subkortikal)

– Progresif Supranukleer Paralizi

– Huntington hastalığı

– Talamik demans

– Kortikobazal dejenerasyon

– Multisistem Atrofi

– ALS-Parkinson-Demans kompleksi

– Wilson Hastalığı

– Hallervorden Spatz hastalığı

e. Prion Hastalıkları

– Creutzfeldt-Jakob Hastalığı

– Gerstman –Straussler- Scheinker Hastalığı

– Fatal familyal insomni

f. Çeşitli pediatrik demanslar

– Kufs hastalığı

– Gaucher hastalığı

– Niemann-Pick hastalığı

g. Diğer ender demanslar

– Limbik demans

– Poliglukosan cisimcik hastalığı

2. Sekonder Demanslar

a. Vasküler Demanslar

- Multiinfarkt demans
- Binswanger hastalığı
- Satratejik infarkt demansı
- CADASIL

b. Normal Basınçlı Hidrosefali

c. Toksik Metabolik demanslar

- Wernicke-Korsakoff hastalığı
- B12 vitamin eksikliği
- Hipotiroidi
- Kronik karaciğer hastalığı
- Organik çözücülere maruz kalma
- İlaçlar

d. Enfeksiyonlar

- Herpes Simpleks Virüs (HSV) ensefaliti
- Nörosifiliz
- Kronik menenjitler
- HIV-Demans kompleksi
- Whipple hastalığı

e. Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar

- Neoplastik durumlar
- Subdural hematoma

f. Otoimmün-inflamatuvar hastalıklar

- Multipl Skleroz
- Behçet hastalığı
- Diğer sistemik vaskülitler
- Paraneoplastik limbik ensefalit
- Granülomatöz anjiitis
- Primer sinir sistemi vaskülit

2.2.1. Alzheimer Hastalığının Tarihçesi

Alman nörolog Dr. Alois Alzheimer, dört yıldır ilerleyici bilişsel gerilemesi olan 51 yaşındaki Auguste D. isimli bir bayan hastayı dört yıl sonraki ölümüne kadar takip etmiş

ve ilerleyen süreçte hastada konuşma, beceri gerektiren hareketler ve karar verme ile ilgili zorluklar geliştiğini kaydetmiştir. Hastanın ölümünden sonra nöropatolojik incelemeler yaparak sonuçları 1906 ve 1907’de “serebral korteksin tuhaf bir hastalığı” şeklinde bildirmiştir. Birlikte çalıştığı Kraepelin daha sonra bu hastalığa Alzheimer adının verilmesini önermiştir

2.2.2. Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi

AD tüm demansların %60-70’ini oluşturur. 65 yaş altında nadir görülür. 40 - 64 yaş arasında insidans yılda 1000 kişide 0.2 - 0.4 iken 65 - 69 yaş arası insidans yılda 1000 kişide 0.7 - 3.5’a kadar değişir ve her 5 yılda bir yaklaşık olarak 2 katına çıkar (128). 65 yaş üstünde prevalansı %6 - 10 arasında bildirilmiştir (129). Yaşlı nüfus gelecek çeyrek yüzyılda artması beklenen tek yaş grubudur. Dünya genelinde ortalama yaşam süresi beklentisi yükselmiştir ve 2050 ile birlikte dünyadaki 65 yaş ve üstü kişi sayısının 2,5 milyara ulaşacağı yani toplam nüfusun %20’sini oluşturacağı düşünülmektedir (130).

2.2.3. Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri

2.2.3.1. Yaş: AD için en önemli risk faktörüdür. 65 yaşın üzerinde prevalans her 5 yılda 2 katına çıkar (128).

2.2.3.2. Cinsiyet: AD, özellikle ileri yaşlarda kadınlarda daha sık görülür. Jorm ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında genel olarak demans insidansı cinsler arasında farklı bulunmazken, AD’nin ileri yaşlarda kadınlarda daha sık görülmeye eğilimli olduğu (131), Gao ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında ise etkilenen kadınların erkeklere oranının 1.2/1 ile 1.5/1 arasında olduğu bildirilmiştir (132).

2.2.3.3. Aile öyküsü ve genetik: Aile öyküsü de major bir risk faktörüdür. EURODERM çalışmasında ailede birinci derecede bir akrabada demans olanlarda, AD rölatif riski 3,5 bulunurken, 2 ya da daha fazla akrabasında demans olanlarda bu oranın 7,5’a çıktığı görülmüştür (133). Kalıtsal AD nadir olup olguların <%5’inden sorumludur. Tipik olarak yaşamın erken döneminde başlar ve 40 - 50’li yaşlar arasında demansa neden olur. Otozomal dominant geçişli ailesel ve erken başlangıçlı olgularda Kromozom 21’de bulunan Amiloid Prekürsör Protein (APP), kromozom 14’deki Presenilin-1 ve kromozom 1’deki Presenilin-2 genlerinde mutasyonlar bildirilmiştir (134). Her 3 genin mutasyonu da APP’nin katabolizmasının bozulması, dolayısı ile amiloid beta’nın özellikle de çabuk çöken 42 bazlık tipinin artmasına neden olur. Trizomi 21 gösteren Down sendromlularda APP’nin ekstra bir kopyası vardır. Bunlarda 12 yaş civarında amiloid beta depolanması başlar ve 30’lu yaşların ortasında AD gelişir (135). Bu nedenle Down sendromu da major risklerden sayılmaktadır. Sporadik AD’li hastalarda ise kromozom 19’daki Apolipoprotein (APOE)’nin E4 alleli

yatkınlığı belirler. APOE kolesterolün taşınmasında rol alan ve beyin de dahil tüm vücut dokularında üretilen bir ligandır. APOE'nin E2, E3 ve E4 allelleri vardır. Homozigot E4/E4 varsa risk en yüksektir. Bu allel amiloid birikimini kolaylaştırır. E2/E2 ya da E2/E3 genotipi olanlarda ise AD riski düşük bulunmuştur . E4 alleli AD riskini arttırıp başlangıç yaşını düşürmektedir (136). E4 alleli olmayan bir bireyde yaşam boyu AD riski %10, bir allel taşıyanlarda %30'dur. Apolipoprotein genotipinin belirlenmesi tanı yöntemi olarak kullanılamaz, çünkü alleli taşımayanlar da hasta olurken her taşıyan da hasta olmamaktadır (137).

2.2.3.4. Düşük eğitim: Düşük eğitim AD gelişimi için bir diğer risk faktörüdür (138). Demans tanısında kullanılan tanı testlerinin, eğitim düzeyinden etkilenmesi, dolayısıyla yüksek eğitilmiş kişilere demans tanısı koymanın zor olması söz konusu değildir. Eğitim düzeyinin yüksek olmasının, demans sürecinin erken evrelerinde, bilişsel bozukluğun günlük yaşama olası etkilerini telafi edecek stratejilerin geliştirilebilmesini kolaylaştırması, bu nedenle de belirtilerin günlük yaşama etkilerinin geç ortaya çıkmasına yol açması mekanizmalardan biri olarak önerilmiştir.

2.2.3.5. Kolesterol: Birçok çalışmada kolesterol ile AD arasında ilişki saptanmıştır(139). Kolesterolün hem vasküler risk faktörlerini arttırarak hem de amiloid betanın oluşumu ve çökmesini arttırarak etki ettiği düşünülmektedir.

2.2.3.6. Hipertansiyon: Hipertansiyonun serebrovasküler hastalık (SVH)'dan bağımsız olarak demans için risk faktörü oluşturduğu ve özellikle orta yaşlarda olan yüksek kan basıncının ileri yaşlarda AD ortaya çıkma riskini arttırdığı kabul edilmektedir (140). Ayrıca ileri yaşlarda ortaya çıkan düşük diastolik basıncın da AD riskini arttırdığı ileri sürülmektedir (141).

2.2.3.7. Kalp hastalıkları: Myokard enfarktüsü , atrial fibrilasyon ve genel olarak kardiovasküler hastalıkların AD ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (142).

2.2.3.8. Diabetes Mellitus (DM): DM'un AD insidansını arttırdığını gösteren çalışmalara (143) karşılık herhangi bir ilişki bildirmeyen çalışmalar da vardır (144). İlişki net olmamakla birlikte DM'un, aterosklerozis, oksidatif stres artışı ya da diabetle ilişkili diğer sistemik patolojiler aracılığı ile riski arttırdığı düşünülmektedir.

2.2.3.9. Obesite: Bazı çalışmalar şişmanlığın demans ve AD için risk oluşturduğunu göstermektedir (145). Özellikle orta yaşlarda olan obesite, ileri yaşlarda ortaya çıkan demans için risk oluşturmaktadır. Kadınlarda bu etki daha belirgindir.

2.2.3.10. Sigara: İlk çalışmalar sigaranın AD'ye karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermekteyse de (146) daha sonraki çalışmalar riski arttırdığını ortaya koymuştur (147). Bu

etki olasılıkla vasküler risk faktörlerinin artışı ile ilişkilidir. Son çalışmalar sigara kullanımının APOE E4 alleleline sahip bireylerde hastalık oluşma riskini azalttığı, APOE E4 alleleline sahip olmayan bireylerde ise hastalık geliştirme riskini artırdığı şeklindedir.

2.2.3.11. Kafa travması: Kafa travması ile AD arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların meta analizinde geçirilmiş kafa travmasının erkeklerde AD riskini anlamlı düzeyde arttırdığı saptanmıştır (148).

2.2.3.12. Hiperhomosisteinemi ve folik asid düşüklüğü: Demans ve AD için de hem homosistein yüksekliği hem de folat düşüklüğünün risk oluşturduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (149).

2.2.3.13. Herpes Simpleks Virüs (HSV1) Enfeksiyonu: Birçok AD hastasında aile öyküsü bulunmamaktadır. Bu durum etyopatogeneizde çevresel faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmüştür. Son yıllarda HSV1 virüsüne, AD ve yaşlı beyinlerinde sık rastlandığı ve özellikle APOE E4 varlığında AD gelişimi için risk oluşturduğu yönünde veriler elde edilmiştir (150).

2.2.4. Alzheimer Hastalığı Histopatolojisi ve Patofizyolojisi

Klasik patolojik değişiklikler; senil plaklar, nörofibriler yumaklar (NFY), distrofik nöritler, nörofil iplikçikler ve sinaps - nöron kaybıdır. Ayrıca amiloid anjiyopati ve granülovakuoler dejenerasyon da görülür (151). AD'de patolojik değişiklikler serebral korteks ve bazal ön beyinde Meynert nukleusunda en belirgindir. Bu değişiklikler hasarlanmaya duyarlı nöronların bulunduğu anteromedial temporal lobdan, özellikle entorinal korteksten başlar, hipokampus, amigdala, temporal korteks, insula, anterior singulat, PFK ve daha sonra oksipital kortekse ilerler. Primer motor ve duysal alanlar son evrelere kadar korunur (135).

Nörotransmitter sistemlerinin devamından sorumlu çekirdeklerdeki nöron kaybı birçok nörotransmitterde azalmayla sonuçlanır. Nukleus basalistе hücre kaybı kortikal asetilkolin sentezinde bozukluğa, locus seroleusta hücre azalması norepinefrin azalmasına, raphe çekirdeğinde hücre azalması seratonin kaybına neden olur (152). Bilişsel bozukluk ortaya çıkması için amiloid plakların nöritik plaklara dönüşmesi ve NFY'nın da belli bir sayı ve dağılıma ulaşmaları gerektiği ileri sürülmektedir. Demansın ağırlığı, senil plak sayısı ve yoğunluğu ile ilişkili değilken NFY yoğunluğu ile paralel seyretmektedir .

APP tüm memeli hücreleri, özellikle de nöronlar, astrositler ve mikroglialar tarafından hücre yüzeyinde eksprese edilen bir proteindir. APP ilk olarak alfa sekretaz veya beta sekretaz daha sonra da gama sekretaz adlı proteazlar tarafından kesilir. Kesme işlemi beta sekretaz ile yapıldığında amiloid beta 40 ve amiloid beta 42'yi içeren çeşitli amiloid beta

varyantları ortaya çıkar. Bu peptidler, özellikle amiloid beta 42, kolay çözünmezler, çabuk çökerler ve nöronlar için toksik olan oligomerleri oluştururlar. Bunlar da hücre dışında birikerek senil plağı oluştururlar (153).

Senil plaklar ağırlıklı olarak hipokampus ve temporal kortekste bulunurlar (151). Senil plak, ortada amiloid ve genellikle etrafta distrofik nöritlerin bulunduğu patolojik yapılardır. Distrofik nöritler varsa nöritik plak adını alır. Bu plağın çevresinde mikrogliyal hücreler ve reaktif astrositler bulunur. Nöritik plak yoğunluğu temporal ve oksipital loblarda en fazlayken, pariyetal loblarda orta düzeyde, frontal ve limbik kortekste en azdır (154). NFY AD'nin ikinci önemli histopatolojik belirticidir. Mikrotübüllerle ilişkili bir protein olan Tau'nun aşırı fosforile olarak ikili sarmal lifler halinde nöron içinde birikmesi ile oluşur (155). NFY protein sentezini ve organellerin işlevini bozarak hücrenin ölümüne neden olurlar (151). En çok büyük piramidal hücrelerde oluşurlar. Transentorinal kortekste görülmeye başlarlar. Gitgide diğer limbik yapılara yayılıp hastalığın ileri evrelerinde neokortekse ulaşırlar (154,156). Bu yumaklar oldukça erken oluşur ve yoğunluğu bilişsel yıkım ile yakından ilişkilidir. Plak, yumak ve neokorteksteki hücre ölümünün dağılımına bakarak afazi ve görsel uzaysal bozukluklar gibi olayların temel olarak plak oluşumuna bağlı ve hücre bozuklukları ile ilişkili olduğu sonucu çıkartılabilir. NFY bellek bozukluğu ve nöropsikiyatrik belirtilerden sorumludur. Özellikle asetilkolin kaybı bilişsel ve davranışsal değişikliklere neden olmaktadır (137). NFY progressif supranukleer palsi, frontotemporal demans, kortikobazal dejenerasyon, postensefalitik parkinson gibi SSS'nin başka dejeneratif hastalıklarında da görülür. Bu nedenlerle Tau'nun oluşturduğu ikili sarmal liflerin nöronların değişik hasarlara verdiği bir yanıt olduğu düşünülmektedir (153).

AD'nin etyopatogenezi için iskemi, oksidatif stres ve glial hücre reaksiyonu en fazla kabul gören hipotezlerdendir. Epidemiyolojik çalışmalarda vasküler risk faktörlerinin AD için de risk faktörü olduğunun saptanması bu hipotezi destekler. Ayrıca AD'de beyin damarlarında amiloid anjiopati (156) ve diğer vasküler patolojiler (157) gösterilmiştir. Postmortem çalışmalarda AD olan hastaların %25 - 60'ında iskemik ak madde lezyonu saptanmıştır (158). Hayvan çalışmaları iskeminin beyinde APP ve amiloid beta birikimine neden olabileceğini düşündürmektedir (159).

Bir görüşe göre oksidatif stres, amiloid beta ve hiperfosforile Tau'nun çözünebilir durumdan çözünemez hale geçmesine neden olur (160). Bunun sonucu bu maddeler agrege olur ve senil plaklar ile NFY oluştururlar. Amiloid birikimi geliştikten sonra enflamatuar bir süreç başlar. Aktive mikroglialar proliferer olur ve Nitrik Oksid (NO), oksijen serbest radikalleri ve tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa), İnterlökin -1 (IL-1) gibi sitokinleri üretir.

Bunlar hem direkt yolla hem de anormal APP oluşumuna neden olarak indirekt yolla hücre hasarına neden olurlar (161). Kan-beyin bariyerinde bozuklukların da AD patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (162).

Etyopatogeneizde diğer bir varsayım glutamat toksisitesidir. AD ve diğer dejeneratif demanslarda sürekli glutamat salınımı, sinaptik aralıktaki artmış glutamat düzeyi ve/veya glutamata karşı artmış duyarlılığın neden olduğu eksitotoksitenin etyolojide rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. Glutamat artışı, hücre içine kalsiyum (Ca) girişinde artışa neden olur. Anormal derecede artmış olan hücre içi Ca'u serbest radikallerin oluşmasına, nükleer kromatinde değişikliklere, DNA fragmantasyonuna dolayısı ile nöronal hasara neden olur (163). Amiloidin glutamat geri alımını azaltarak eksitotoksiteyi arttırdığı ve hücre ölümüne neden olduğu öne sürülmüştür .

2.2.5. Alzheimer Hastalığında Klinik Özellikler

AD'de bilişsel bozukluklar, davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar ve her ikisinin neden olduğu günlük yaşam aktivitesindeki (GYA) bozukluklar temel klinik görüntüyü oluşturur. AD'de dejeneratif süreç ilk olarak hipokampuslar ile entorinal korteksi tutar ve ilk bozulan işlev bellek olur. Daha sonra, hastalığın ilerlemesi ile dejenerasyon ön ve arka multimodal asosiasyon kortekslerine doğru yayılır. Arka asosiasyon korteksi (temporo-parietal korteks), karmaşık görsel mekansal becerilerle, ön prefrontal asosiasyon korteksi de karmaşık dikkat ve yönetici işlevlerle ilişkilidir ve hastalığın ilerlemesi ile birlikte bu işlevlerde giderek bozulmalar ortaya çıkar (164). AD klinik seyrine göre 6 evreye ayrılmaktadır (165). Bu evreler, presemptomatik, preklinik evre, çok erken “şüpheli demans”, hafif düzeyde demans, orta düzeyde demans, ağır düzeyde demans olarak sınıflandırılır.

2.2.5.1. Presemptomatik evre : Bu evrede hastalığa ait patolojik değişiklikler başlamıştır. Ancak klinik ve nöropsikolojik testlerde herhangi bir bozukluk yoktur. Hastalığın ortaya çıkmasından 10-15 yıl önce başlar. Bu evrenin varlığı demansı olmayan kişilerde yapılan patolojik incelemelerin verileriyle ortaya konulmuştur (166) ve hipokampüste lezyonların oluştuğu döneme karşılık gelmektedir.

2.2.5.2. Preklinik evre: Bu evrede sadece duyarlı nöropsikometrik testlerle saptanabilen epizodik ve kısmen semantik bellek bozukluğu vardır ancak GYA'de etkilenme yoktur. Klinik demans evreleme ölçeği (CDR) ölçeğinden 0 puan alınır. Beynin medial temporal bölümleri etkilenmiştir ve süresi ortalama 2,7 yıldır (167).

2.2.5.3. Çok erken-şüpheli demans: Bu evrede kişiler veya yakınları, hafif unutkanlık, karar verme yeteneğinde azalma, ev, sosyal ve mesleki işlevlerde hafif bozulmadan bahsederler. Klinik demans evreleme ölçeği 0,5'dir. Bu evre klinik demans için

eşik oluşturan evredir. Bu kliniği sergileyen kişilerin %20'den fazlasında daha sonra demans geliştiği gösterilmiştir (168). Bu evre hafif bilişsel yetmezliğe denk gelmektedir.

2.2.5.4. Hafif Evre: Bellek bozukluğu daha belirgin hale gelir. Yakın bellek bozukluğu ön plandadır. Çalışma belleği etkilendiği için yeni bilgileri öğrenme güçlüğü vardır, eski bilgilerse iyi hatırlanır. Lisan, beceri, görsel-mekansal işlevler ve dikkatte bozulmalar olmaya başlar. Kişilik değişiklikleri, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik problemler eşlik edebilir. Kompleks işlerde GYA bozulmaya başlar. CDR ölçeği 1'dir. Süresi ortalama 1-3 yıldır (165).

2.2.5.5. Orta Evre: Uzak bellekte de bozulma başlar. Konuşma ve beceriler daha da bozular. Ancak basit işler yapılabilir. Yer yönelimi iyice bozulmuştur. Yapılandırma, yargılama, planlama gibi yürütücü işlevler belirgin şekilde bozulmuştur. Akalkuli gelişir. Kayıtsızlık ve kimi zaman huzursuzluk şeklinde kişilik değişikliği vardır. Amaçsız yürüme, stereotipik hareketler şeklinde motor belirtiler eklenebilir. Daha ileri dönemlerinde sanrılar, ajitasyon, saldırganlık, varsanılar eklenir. GYA daha da bozular. Banyo, giyeceklerini seçme, yemeklerini hazırlama, tıraş olma gibi günlük işlerde uyarı ve yardıma ihtiyaç vardır. Paranın yönetimi hemen hemen tamamen bozulmuştur. Son dönemlerinde sfinkter bozuklukları da tabloya eklenir. CDR ölçeği 2'dir ve süresi ortalama 2-10 yıldır (165).

2.2.5.6. Ağır Evre: Entelektüel işlevler çok belirgin kötüleşir. Yönelim kaybolur. Eş ve çocuklarını tanımakta güçlük çekerler. Tutarlı konuşma kaybolur, anlama bozular ve basit iletişim bile mümkün olmaz. Ekolali, palilali vardır ve konuşma giderek sadece anlamsız sesler çıkarma şekline dönüşür. Yemek yeme, açlığını-tokluğunu bilme gibi en basit günlük yaşam etkinlikleri bile bozular. Ajitasyon mevcuttur, geceleri artar ve bakıcılar için ciddi sorun oluşturur. Yürüme bozukluğu, hareketlerde yavaşlama, ekstremitelerde rijidite ve zamanla fleksiyon postürü, myokloniler gibi çeşitli nörolojik bulgular ortaya çıkar. Tamamen inkontinans olur. GYA tamamen bozulmuş ve başkasının bakımına muhtaç hale gelmiştir. Terminal dönemde yatağa bağımlı hale gelir, beslenme zorlaşır ve genellikle komplikasyonlar ile hasta kaybedilir. Süre ortalama 3,8 yıldır (165).

2.2.6. Alzheimer Hastalığında Tanı Yöntemleri

Kesin AD tanısı koymak için hastanın yaşarken olası AD tanı ölçütlerini karşılaması ve otopsi veya biopsi ile histopatolojik AD tanısının konması gerekir. Bu her hasta için mümkün değildir. Pratikte AD tanısı geliştirilmiş çeşitli klinik tanı kriterlerine göre konulur. Bu ölçütlerin tanı doğruluğu %85-95 arası değişmektedir (169). Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN)'nin Kalite Standartları Alt Komitesinin 2001 yılında belirlediği demans tanı rehberi (170), AD tanısı için DSM-III-R ,DSM-IV ya da National Institute of

Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (171) tanı kriterlerinin kullanılmasını önermektedir .

DSM-IV(5) Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri ;

A. Birden fazla kognitif alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde ortaya çıkar:

1. Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)

2. Aşağıda sıralanan kognitif bozuklardan en az biri:

a. Afazi (dil bozukluğu)

b. Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)

c. Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesneleri tanımakta güçlük)

d. Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)

B. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.

C. Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.

D. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:

1. Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkezi sinir sistemine ait diğer durumlar (örneğin serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)

2. Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örneğin hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asit eksikliği, niasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV enfeksiyonu)

3. İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar

E. Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.

F. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.

Ayrıca nöropsikometrik testler ile de bilişsel bozulma gösterilmelidir. Olası AD tanısı için ek olarak, hastalık başlangıç yaşı 40-90 arasında özellikle 65 yaş üstünde olmalı, bellek bozukluğu ile ve sinsi başlamalı ve yapılan tetkiklerde bu tabloya neden olabilecek başka bir hastalık saptanmamalıdır. NINCDS-ADRDA'ya göre olası AD tanısı, demansa neden olabilecek bir sistemik veya beyin hastalığı bulunduğu, ancak bu hastalığın mevcut

tabloyu açıklamadığı düşünülduğünde, ya da demansı açıklayacak başka bir hastalık olmamasına rağmen atipik klinik özelliklerin varlığında veya tek bir bilişsel fonksiyonda ilerleyici bozulma (örn bellek veya dil bozukluğu) ve bunu açıklayacak başka bir bozukluk olmadığında konulur.

Ayırıcı tanı ve eşlik eden patolojilerin saptanması için AAN'nin önerdiği rutin tetkikler yaptırılmalıdır. Bunlar: Rutin biokimya, hemogram, tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamini, folik asit düzeyi ve beyin bilgisayarlı tomografi veya tercihan manyetik rezonans görünümedir. Hasta gençse ve risk faktör varsa sifilize ve AIDS'e yönelik tetkiklerin yaptırılması uygun olur. Ayırıcı tanıda bir başka hastalığı düşündüren özellikler varsa onlara yönelik tetkikler de eklenmelidir.

2.2.7. Alzheimer Hastalığında Tedavi

AD'nin bu gün için kesin tedavisi yoktur. Kullanılan tedaviler hastalık seyrini kısmen yavaşlatmaya yönelik semptomatik tedavilerdir. AD'nin patogenezinde öne çıkan iki nörotransmitter asetilkolin ve glutamattır. Bu gün kullanılmakta olan tedaviler kolinerjik eksikliği gidermeye ve glutamat toksisitesini önlemeye yöneliktir.

Kolinerjik nöronlardaki progressif kayıp, büyük ölçüde bilişsel bozukluklardan sorumlu tutulmaktadır. AD tedavisinde kullanımı onaylanmış kolinesteraz inhibitörleri; Takrin, Rivastigmin, Donepezil ve Galantamindir . AAN'nin Kalite Standartları alt komitesi bunların bilişsel, davranış ve fonksiyon üzerinde orta derecede etkili olduğunu belirtmiş ve AD'nin tedavisinde kullanımını önermiştir (172). Bir meta analiz çalışmasında AD'de kolinesteraz inhibitörlerinin etkinlikleri, yan etkileri birbirleriyle kıyaslamalı olarak değerlendirilmiş ve etkinlikleri açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (173).

AD tedavisinde diğer hedef nörotransmitter glutamattır. Memantin, voltaja bağımlı, kompetitif olmayan bir NMDA reseptör antagonistidir ve patolojik olarak yükselmiş glutamat düzeylerinin nöronal disfonksiyona neden olan etkilerini bloke eder. Memantin global durum, biliş ve fonksiyonlar üzerine plaseboya göre anlamlı düzeyde pozitif etkileri olduğu saptanmış ayrıca ajitasyon, irritabilite, anormal motor davranış, yeme değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik belirtiler üzerine yararlı etkileri bildirilmiştir (174).

Amiloid proteinine yönelik tedaviler, kolinerjik fonksiyonun arttırılmasına yönelik tedaviler ve amiloid beta aşılama ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.3. BELLEK

OKB ve AD hastalarındaki özellikle ortak olan bellek ve hatırlama gibi bilişsel işlevleri göz önüne alındığında kısaca bellekten bahsetmek gerekirse belleğin zamansal değerlere göre sınıflandırılması çok kısa süreli (anlık), kısa süreli (çalışma belleği) ve uzun

sürelî bellek olarak üç grup tanımlanmıştır. Bellek içeriğine göre yapılan ayırım, kabaca ikiye ayrılabilir: 1. Açık (explicit, ifade edilen, declarative) bellek 2. Örtük (implicit, ifade edilemeyen, non-declarative) bellek. Bunlar da alt gruplara ayrılırlar. Açık bellek, kabaca “bilgi” ile, örtük bellek ise “beceriler” ile ilgilidir (175). Açık bellek, bireyin bilgiyi edinme ve anımsama sürecinin farkında olduğunu belirten bir terimdir; insanlar, yerler, şeyler hakkında gerçek bilgi ve bunların ne anlama geldiğini bilmeyi anlatır. Örtük bellek, bireyin bilgiyi edinme sürecinin, hatta böyle bir bilgiye sahip olduğunun bile farkında olmaması anlamındadır.

Epizodik (olaysal) bellek, kişisel bilgiler ve olaylara ait, sözel olmayan bilgiler içerir ve aktif olarak anımsanır; semantik (anlamsal) bellek ise sözel ve genel gerçeklerle ilgili bilgiler içerir ve bilinir. Kısa süreli bellek ya da çalışma belleği, parietal korteks ve PFK’nın özellikle arka-yan bölümü (DLPK) ile ilgili olup, bu alanlar bilgiyi güncel tutan yapılardır. Bilginin kodlanması ve pekiştirilmesi limbik sistemle, depolanması beyin korteksiyle, bilginin geri çağırılması ise prefrontotemporal ağ ile ilişkilidir. Sağ frontotemporal bölgede hasarı olanların olaysal bilgiyi geri çağıramadıkları, sol hemisfer hasarı olanların ise anlamsal bilgiye ulaşmada güçlük çektikleri gözlenmiştir (176).

Prefrontal korteksin iç (medial) ve yan (lateral) olarak iki yüzü vardır. İç PFK (Medial PFK), BA25 ve 32’ye eş olan bölümdür. Yan PFK (Lateral PFK) ise 3 bölüme ayrılarak incelenir:

1.Ön (anterior) PFK: Broadman 10. alana (BA10) eş olan bölümdür. Ön PFK komşuluğundaki BA11, BA12 ve BA14 numaralı alanlar OFK olarak adlandırılır.

2. Arka-yan (dorsolateral) PFK: BA9 ve 46’ya eş olan bölümdür.

3. Ön-yan (ventrolateral) PFK: BA44, 45 ve 47’ye eş olan bölüm (177).

Amnezisi olan hastalar ve hayvanlarda deneysel hasar oluşturulan çalışmalarda, bellekle ilgili temel anatomik bölgelerin iç (medial) temporal lob ve PFK olduğu gösterilmiştir. İç temporal lob; hipokampus, forniks ve amigdala ile bunları çevreleyen entorinal, peririnal ve parahipokampal korteksleri içerir (178). Bu iki bölge, anatomik olarak birbirlerine uzak olduğu gibi, bellek ile ilgili işlevlerinin de birbirinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Temporal lobların iç bölümünün bellek üzerindeki etkisinin önemi yarım yüzyıldır bilinmesine karşın, frontal bölgenin bellek işlevine katkısı ile ilgili bilgilerimiz daha yenidir. Frontal lob hasarı olan hastalarda dürtüsellik, engellenme güçlüğü, düzenleyici işlevlerde bozukluk gibi sorunlar tablonun daha dikkat çekici ve dışardan gözlenen özellikleri olduğu için, bellek bozukluğu olasılıkla gözden kaçmaktadır (177). Frontal lob hasarında, özellikle geri çağırılan uyaranlar arasında belirgin bir bozucu etki (interference) varsa bellek

işlevinde yetersizlik belirgindir .Frontal lob işlev bozukluğunda gözlenen konfabulasyon, daha çok ön-yan PFK ile ilişkili bir bellek kusurudur.

Konfabulasyonda, geri çağrılan bilginin özelleştirilmesinde bozulma ön-yan PFK ile, anımsanan bilginin doğrulanması ve denetlenmesinde bozulma ise arka-yan PFK ile ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla, hastalarda kendileri ya da olaylarla ilgili yanlış bilgi ve inançlar ve belleklerinde ilginç çarpıtmalar saptanabilir. Ön-yan PFK'nın orta bölümü (BA47), bellekle ilgili bilişsel süreçlerde en önemli bölüm olup, uyarının seçilmesi, karşılaştırılması ve karar verilmesi süreci ile kısa ve uzun süreli bellekte tutulması, bilginin olaysal belleğe aktarılması gibi görevlerden sorumludur . Ön PFK ise (BA10), en az anlaşılan PFK bölümlerinden biridir ve geri çağırmada önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür. Nitekim, frontal lob hasarı olan hastalarda geri çağırma, tanımaya kıyasla daha bozuk bulunmuştur .

Önceden beri PFK ile yapılan çalışmaların çoğunda bu bölgenin esas rolünün yürütücü işlevler ve işleyen bellek ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (176). Ancak yakın zamanda PFK'nın stratejik kodlama ve uzun süreli bellekten geri çağırmada rolü olduğunu gösteren bir model de bildirilmiştir. Bu modele göre, PFK tekrarlayan kodlama ve geri çağırma seansları sırasında öğrenmeyi güçlendirerek belleği arttırıcı kodlar oluşturur ve bunlar daha sonra iç temporal lob bölgelerinden bilginin geri çağırılması sırasında yardımcı olarak kullanılır.

Bu model, ilk başta belirtilen, uzun süreli bellek sürecinde PFK'nın temporal lobun iç bölgeleri ile etkileştiğini doğrular niteliktedir (177). Yeni bilgi öğrenme, hipokampus ve iç temporal lob-limbik bölge döngüleri ile ilişkilidir ve bozukluğu “anterograd amnezi” adını alır. Önceden öğrenilenleri anımsama frontal-subkortikal döngüler ile ilişkilidir ve “retrograd amnezi” adını alır. Yaşlanma, hem hipokampal hem prefrontal kaynaklı bellek işlevlerinde bozulmaya neden olur. Hipokampus, uzun süreli bellek ile PFK ise işleyen ya da işlevsel bellek ile ilişkili olup, yaşla birlikte her iki yapı da olumsuz etkilenir

Bunama, patofizyolojik özelliklerine göre dejeneratif (Alzheimer hastalığı, Pick hastalığı vb.) ve dejeneratif olmayan (damarsal, endokrin, enfeksiyona bağlı bunama vb.) şeklinde ikiye ayrılır veya iki özellik bir arada bulunabilir. Dejeneratif bunamaların, SSS'de belirli bölgelere yerleşme, genetik geçiş gösterme eğilimi ve histopatolojik ve biyokimyasal belirteçleri vardır. Bunamalar klinik özelliklerine göre de iki tiptir: Birincisi kortikal bunamalar olup afazi, apraksi ve agnozi gibi temel kortikal işlev kayıpları ile kendini gösterir; özellikle entelektüel kayıp ön plandadır. Birincil duyuşal ve motor alanlar kısmen korunmuştur ve tipik örneği AD'dir.

Diğeri korteks altı (subkortikal) bunamalardır ve bazal ganglia ve ilişkili yapıların etkilenmesi nedeniyle hareket bozuklukları ve nöropsikiyatrik belirtiler klinikte ön plandadır, daha yaygın bir zihinsel işlev kaybı vardır. Düşünce bozukluğu, bilişsel yavaşlama, bellekte geri çağırma kusurları ve yürütücü işlev bozukluğu izlenebilir. Tipik örneği Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığına bağlı bunamadır

Genel olarak AD'de patolojik değişiklikler orta temporal lob, limbik bölge ve temporal-parietal bütünleştirici bölgelerde daha yoğundur . AD'de tanı için gerekli olan ancak özgül bir bulgu olmayan NFY sadece hipokampusta değil, neokortikal döngüde de bulunur; birincil duyuşal ve motor bölgelerde ve assosiyasyon korteksinde ise daha azdır. Bu da kortikal yolaklarda farklı bağlantı bozuklukları olabileceğini düşündürmektedir .

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Bu araştırma, Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2012/80 protokol sayısı ile onaylanmıştır. Araştırmaya 01.09.2012 ile 01.09.2013 tarihleri arasında, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri Polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden, daha önce AD tanısı konulmuş ve araştırmanın başlangıç tarihi olan 01.09.2012 tarihinden itibaren yapılan inceleme ve değerlendirme sonucunda klinik olarak AD tanısı konulan 39 hasta (Grup 1; AD); AD hastalarıyla klinik değişkenler yönünden karşılaştırma yapmak için yaş, cinsiyet ve eğitim yönünden eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol (Grup 2; Alz-Kontrol); 01.09.2012 tarihinden itibaren Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalına başvuran hastalar arasından 18-65 yaşları arasında kadın ve erkek, DSM-IV tanı ölçütlerine göre OKB tanısı alan 32 hasta (Grup 3; OKB); OKB hastalarından elde edilecek verileri karşılaştırmak için kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş herhangi bir fiziksel ve psikiyatrik bozukluğu olmayan 26 sağlıklı kişi (Grup 4;OKB-Kontrol) alınmıştır.

AD tanısı konulan hastaların demans, güncel ve yaşam boyu OK belirtileri ve depresyon ile ilgili bilgileri kendileri, bakım verenleri ve hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Hastaların tedavi durumu çalışmaya alınmalarını etkilememiştir (Demans ilaçları ve psikotrop ilaçlar). Araştırmaya dahil etmek için OKB hastalarının farmakoterapi alıp almadığı göz önüne alınmamıştır.

Hasta ve kontrol kişileri arasında;

1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup imzalayamayanlar, bilgilendirme formuna ve ayrıntılı açıklamalara rağmen çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışmaya

dahil edilmemiştir. Bilişsel yetileri ileri düzeyde bozulmuş olan AD hastalarının yakınlarına çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Yakınlarının çalışmaya katılmayı kabul etmemesi halinde hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

2. Şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı almış, zeka geriliği ve alkol madde kullanım bozukluğu öyküsü olan hastalar ile parkinson ve diğer tüm demans hastaları (multi-enfarkt, kafa travması, hipotiroidizm, B-12 eksikliği vb.) olanlar araştırmaya alınmamıştır.

3. Demanslı hastalarda atipik antipsikotik kullanımı yaygın olduğu için bu tür bir ilaçtan sonra OK belirtilerin başladığı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

4. OKB grubuna ise şizofreni, bipolar bozukluk, zeka geriliği, alkol madde kullanım bozukluğu olan kişiler dahil edilmemiştir.

5. AD tanısı alan hastalarla ayrıntılı psikiyatrik görüşme yapma olasılığı düşük olduğundan hastayı tanıyan, hastalık ve tedavi öyküsünü bilen güvenilir yakınlarıyla yapılan yüz yüze görüşmelerle SCID-I görüşme ve tanı çizelgesine göre hastalarda yaşam boyu OK belirtiler araştırıldığından dolayı hayatta hiç yakını olmayan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Klinik tanı ve değerlendirme

Araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan bir görüşme formuyla katılımcıların yaş, medeni durum, eğitim ve meslek gibi sosyodemografik özellikleri, ailede AD ve kişide depresyon öyküsü, şu anki tedavisi, tedaviye başlama zamanı, hastalık başlama süresi ve ek hastalıkları kaydedilmiştir.

Olgulardaki güncel OK belirtilerin şiddetini ve içeriğini belirlemek için bütün örnekleme Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ) uygulanmıştır. Olgular yaşam boyu MD, OKB ve diğer majör psikiyatrik bozukluklar yönünden SCID-I, OKKB yönünden SCID-II ile değerlendirilmiştir. Bilişsel bozukluğun derecesini ölçmek için “Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale-Alzheimer Hastalığı Değerlendirme ölçeği-Bilişsel Alt ölçeği” (ADAS- cog) ile “Mini Mental State Examination-Mini Mental Durum İncelemesi Testi” (MMDM) uygulanmıştır. Bu şekilde OKB tanısı alan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak olası bilişsel yıkım açısından incelenmiş, OK belirtilerin demans gelişiminde predispozan bir etken olup olamayacağı yönünden değerlendirilmiştir.

Bütün olgulara depresyon ve anksiyete şiddetini belirlemek için sırasıyla Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme (HADÖ) ölçekleri kullanılmıştır.

Elde edilen retrospektif ve kesitler veriler gruplar arasında karşılaştırılarak OK belirtiler ve AD arasındaki olası ilişki çeşitli yönleriyle incelenmiştir.

3.3. Kullanılan Ölçekler

3.3.1. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

DSM-IV sistemine göre tanı koyma amacıyla First ve arkadaşları (179) tarafından geliştirilmiş olup Çorapçıoğlu ve arkadaşları (180) tarafından dilimize çevirisi yapılarak, güvenilirlik çalışması gerçekleştirilmiş ve kullanım kılavuzu yayınlanmıştır.

3.3.2. DSM-III-R-Kişilik Envanteri (SCID-II)

SCID-II Kişilik Envanteri Spitzer ve Williams tarafından 1985'te geliştirilmiştir. Türkçe'ye çevirisi Sorias ve arkadaşları (181), geçerlilik güvenilirlik çalışması ise Coşkunol ve arkadaşları (182) tarafından yapılmıştır. DSM-III-R sınıflandırma sisteminde yer alan kişilik bozukluklarının tanı ölçütlerine göre hazırlanmış 120 soruluk bir formdur. Formun doldurulmasından sonra, özellikle evet olarak yanıtlanan maddelerin değerlendirildiği yapılandırılmış görüşme uygulanır.

3.3.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

HDDÖ, hekimlerin hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanabilecekleri 17 soruluk bir testtir. [Hamilton](#) (183) tarafından [1960](#)'da yayımlanmıştır ve hala depresyonun derecesini ölçmek için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Son bir hafta içerisinde yaşanan depresyon [belirtilerini](#) sorgulayan 17 maddeden oluşur. HDDÖ ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için daha çok depresyonun melankolik ve fiziksel belirtileri üzerinde durur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik ve genital belirtiler, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları (184) tarafından da test edilmiştir.

3.3.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ)

Hamilton (185) tarafından geliştirilen bu ölçek uygulanan bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmış 14 maddeden oluşur. Ölçekte maddelerin varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir. Toplam puanlar her bir soru için 0-4 arası bir değer verilerek elde edilir. Toplam puanlar

hesaplanmakta, 0-5 puan anksiyetenin olmadığını, 6-14 puan minör anksiyete (hafif-orta) 15 puan ve üstü majör anksiyeteyi (ağır) göstermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (186) tarafından yapılmıştır.

3.3.5. Alzheimer Hastalığı Değerlendirme ölçeği-Bilişsel Alt ölçeği (ADAS-Cog)

AD hastalarında bilişsel işlevlerdeki değişiklikleri değerlendirmek için geliştirilmiştir. Tarama ya da tanı aracı değildir. Ancak, demans gidişinin duyarlı bir belirteçidir ve klinik kullanımda faydalıdır. ADAS-Cog, takrinin klinik çalışmalarında FDA tarafından onaylanmış ve o zamandan beri de Alzheimer'daki ilaç çalışmalarında bilişsel etkiyi ölçmede standart araçlardan biri olmuştur. Çoğu klinik çalışmada başlıca sonuç ölçümü olarak tercih edilmektedir. Hafıza, dil ve praksi şeklinde 3 bilişsel alanı değerlendirir. 0-70 arasında skorlanır. Yüksek skorlar kötü durumu gösterir.

Geçerlilik ve güvenilirliği, uygulayıcılar arası ve test-tekrar test güvenilirliği oldukça iyi bulunmuştur. Türk toplumuna uyarlaması ve geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Mavioğlu ve arkadaşları (187) tarafından yapılmıştır.

3.3.6. Yale Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (Y-BOKÖ)

Y-BOKÖ, Goodman ve ark. (188) tarafından geliştirilmiştir. 1989'dan beri birçok çalışmada yaygın olarak kullanılmakta olan bu ölçek, DSM-IV saha çalışmalarında da kullanılmıştır. Y-BOKÖ, OK belirtilerin şiddetini ölçmek, klinik seyri ve tedavinin sonuçlarını değerlendirme duyarlılığı ile diğer ölçeklere üstünlük sağlamaktadır. Y-BOKÖ'de obsesyonlar ve kompulsiyonlara yönelik sınıflandırma başlıkları altında her biri değişen sayıda olmak üzere toplam 74 soruluk bir belirti kontrol listesi vardır. Bu belirti kontrol listesi, ayrıntılı belirti tarama ve bunların şiddetini değerlendirme olanağı sağlar. Ölçeğin değerlendirilmesi klinisyen tarafından yapılır. Belirti şiddetleri değerlendirilirken belirti tipi, sayısı ya da içeriği dikkate alınmaz. Her bir belirti, hastanın ne derecede zamanını aldığına, normal yaşamını etkilediğine, öznel rahatsızlığa neden olduğuna, bunlara hastanın ne oranda aktif direnç gösterdiğine ve ne kadar kontrol edebildiğine göre; 0-4 arasında değişen puanlar alır. Daha sonra klinisyen tarafından genel obsesyon puanı (GOP), genel kompulsiyon puanı (GKP) ve toplam puan (GTOP) hesaplanır. Y-BOKÖ ölçeğine göre hastaların GOP ve GKP için alabilecekleri en yüksek puan 20'dir. GTOP, GOP VE GKP'nin toplamıdır ve hastaların alabildiği en yüksek puan 40'tır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karamustafalıoğlu ve arkadaşları (189) ile Tek ve arkadaşları (190) tarafından yapılmıştır.

3.3.7. Mini-Mental Durum Muayenesi (MMDM)

En yaygın kullanılan bilişsel tarama araçlarından biridir. Özgün olarak depresyonu demanstaki ayırmak için geliştirilmiş, bilişsel bozukluğun ağırlığının ve zaman içinde

değişikliğin nicel bir ölçütü olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Günümüze kadar duyarlılık ve güvenilirliğini arttırmak amaçlı çok sayıda değişiklik önerisi geliştirilmiştir (örn, standardize MMDM [SMMDM], modifiye MMDM [MMDM veya 3MDM]. SMMDM, isminden de anlaşılacağı gibi yönergenin ifade edilmesi ve puanlama için standart kurallar koyar. Cerrahpaşa Geriatrik Psikiyatri ekibi (191) tarafından Türkçe standardizasyonu da yapılmış, aynı ekip tarafından önerilen okur-yazar olmayanlar için de düzenlenmiş bir ölçek de mevcuttur. Bu çalışmada SMMDM'nin duyarlılığı 0,91, özgüllüğü 0,95 gibi çok yüksek bulunmuşsa da, bu yüksek rakamlar çalışmada normal ve demansın tanımlanmasındaki yöntem ile ilintili olabilir. En yüksek puanın 30 olduğu MMDM, 10 puanlık zaman ve yer yönelimi, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur. Genel olarak dil maddelerinin çok kolay, 100'den geriye 7'şer çıkartmayla (7'lik dizi) değerlendirilen dikkat maddelerinin çok zor olduğu söylenebilir. Yine de, bu dünya çapında en yaygın biçimde kullanılan ölçeğin pratikte tek bir hastada tanı amaçlı değil de bilişsel bozulma konusunda genel bir fikir edinme ve zaman içinde değişimi izlemede kullanıldığı takdirde çok yararlı olduğu açıktır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17,0” paket programı kullanılmıştır. Çalışmada sayısal değişkenleri iki grup arasında karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubu karşılaştırmak için ANOVA testleri uygulanmıştır. Gruplar arasındaki kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ise ki-kare testi kullanılmıştır. AD grubunda yaşam boyu ve güncel OK semptomotoloji ile demans süresi ve ADAS-Cog skorları arasındaki bağıntıyı incelemek için Pearson's Bağıntı Analizi uygulanmıştır. İstatistik anlamlılık sınırı 0,05 olarak alınmakla birlikte, karşılaştırılan değişken sayısının fazla olması nedeniyle anlamlılık 0.0001 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Grupların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Araştırmanın örneklemini, AD olan 39 hasta, bu grupla karşılaştırma yapmak için alınan 30 Alz-Kontrol; OKB tanısı alan 32 kişi ve bu grupla karşılaştırma yapılan 26 OKB-Kontrol kişisinden oluşturulmuştur.

AD grubunun yaş aralığı 57-85, Alz-Kontrol grubunun 61-85, OKB grubunun 18-56 OKB-Kontrol grubunun 17-52'dir.

Tablo 1'de görüldüğü gibi, dört grup yaş açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark vardır ($p<0.0001$). Ancak klinik grupların kontrolleriyle eş olması yönünden Bonferroni testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda AD ile Alz-Kontrol grubu arasında ($p=0.912$); OKB grubu ile OKB-Kontrol grubu arasında yaş bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1.00$).

Tablo I. Grupların sosyodemografik ve klinik özelliklere göre karşılaştırılması

Eğitim yılı açısından dört grup karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.0001$). Bonferroni testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda, AD ile Alz-Kontrol, OKB ile OKB-Kontrol arasında anlamlı fark olmadığı, AD ve Alz-Kontrol grubunun OKB grubuna göre daha az eğitilmiş olduğu bulunmuştur.

Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.818$).

Medeni durumları değerlendirildiğinde, dört grubun karşılaştırılmasında anlamlı

	AD (s=39)		Alz-Kontrol (s=30)		OKB (s=32)		OKB- Kontrol (s=26)		İstatistiksel Analiz		
	S	%	S	%	S	%	S	%	χ^2	df	p
Cinsiyet											
Kadın	25	64.10	17	56.70	17	53.10	15	57.70	0.929	3	0.818
Erkek	14	35.90	13	43.30	15	46.90	11	42.30			
Medeni durum									43.144	9	<0.0001
Evli	28	71.80	25	83.30	17	53.10	19	73.10			
Bekar	1	2.60	-	-	15	46.90	7	26.90			
Boşanmış	1	2.60	-	-	-	-	-	-			
Dul	9	23.10	5	16.70	-	-	-	-			
Kişide Depresyon öyküsü	17	43.60	13	40.60	13	40.60	11	42.30	0.074	3	0.995
Ailede AH öyküsü	14	35.90	7	23.30	5	15.60	3	11.50	6.608	3	0.086
OKKB	19	55.90	8	27.60	23	74.20	5	19.20	22.727	3	<0.0001
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	F	df	p
Yaş	73.20	7.24	70.03	6.59	34.67	11.22	35.23	10.91	173.227	3	<0.0001
Eğitim Düzeyi (yıl)	4.48	3.42	5.43	4.55	9.65	4.48	10.07	5.29	13.643	3	<0.0001
HDDÖ	12.10	5.51	5.73	4.11	7.81	5.33	3.30	2.88	20.590	3	<0.0001
HADÖ	11.48	7.19	6.60	3.92	10.40	7.76	4.11	3.92	9.410	3	<0.0001
MMDM	15.28	6.95	28.20	1.32	26.71	2.03	29.0	1.41	86.952	3	<0.0001

fark saptanmıştır ($p<0.0001$). İkili karşılaştırmalara göre, AD ve Alz-Kontrol grubunda evli ve dul olanların oranı OKB grubuna göre anlamlı olarak fazladır. OKB grubunda ise bekarların oranı diğer gruplara kıyasla anlamlı ölçüde yüksektir.

Kişide depresyon öyküsü incelendiğinde, dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.995$). Dört grup ailede demans öyküsü açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiş olsa

da ($p=0.086$), AD grubunda bu oranın (%35.9) Alz-Kontrol grubuna göre daha yüksek olması (%23.3) dikkat çekici bulunmuştur.

OKKB açısından bakıldığında, dört grup arasında anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur ($p<0.0001$). OKKB'nin en fazla oranda OKB'de (%74.2), daha sonra AD (%55.9) ve Alz-Kontrol grubunda (%27.6) bulunduğu saptanmıştır. OKKB'nin, OKB grubunda OKB- Kontrol grubuna; AD grubunda da Alz-Kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu anlaşılmıştır. AD ile OKB grupları arasında OKKB sıklığı yönünden anlamlı bir fark olmadığı düşünülmüştür.

HDDÖ skorları incelendiğinde dört grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.0001$). Bonferroni testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda AD grubunun skorlarının Alz-Kontrol ($p<0.0001$), OKB ($p=0.001$) ve OKB-Kontrol ($p<0.0001$) gruplarından istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. OKB grubu da OKB-Kontrolünden anlamlı olarak daha yüksek skorlara sahiptir ($p=0.003$).

HADÖ skorları açısından dört grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.0001$). AD grubu Alz-Kontrol grubundan ($p=0.008$); OKB grubu da OKB-Kontrol grubundan daha yüksek skorlara sahiptir ($p=0.001$), AD ve OKB grubu arasında HADÖ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1.000$).

MMDM skorlarına göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.0001$). AD grubunun skorları diğer üç gruptan anlamlı olarak düşük olup ($p<0.0001$) diğer grupların ikili karşılaştırmalarında anlamlı fark belirlenememiştir.

4.2. Grupların Nöropsikiyatrik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Tablo'2 de görüldüğü gibi, demans süresi AD grubunda ortalama 3.8 yıldır. OKB grubunun OK belirtileri ortalama 7.2 yıldır devam etmektedir. AD grubunda ise OK belirtilerinin süresi ortalama 38.7 yıl olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.0001$).

Tablo II. Grupların Nöropsikiyatrik özelliklerine göre karşılaştırılması

	AD (s=39)		Alz-Kontrol (s=30)		OKB (s=32)		OKB-Kontrol (s=26)		İstatistiksel Analiz		
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	F	df	p
Demans süresi	3.8	2.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Obsesif kompulsif belirtilerin süresi	38.76	14.56	40.00	10.00	7.25	5.26	-	-	69.462	2	<0.0001
ADAScog Total	36.22	16.40	9.17	3.43	9.90	3.27	4.63	3.00	80.421	3	<0.0001
Kelime Hatırlama	7.37	1.82	4.49	1.27	4.57	1.29	2.74	1.40	57.227	3	<0.0001
Nesneleri ve Parmakları Adlandırma	1.64	1.54	-	-	0.03	0.17	-	-	32.013	3	<0.0001
Komutlar	2.12	1.37	1.13	0.57	0.96	0.30	0.46	0.58	21.617	3	<0.0001
Konstrüksiyonel Praksi	2.94	1.82	0.90	0.88	0.59	0.66	0.23	0.42	38.431	3	<0.0001
İdeasyonel Praksi	2.74	2.11	0.03	0.18	0.15	0.44	-	-	44.996	3	<0.0001
Oryantasyon	4.05	2.31	0.06	0.25	0.28	0.68	-	-	77.795	3	<0.0001
Kelime Tanıma	8.68	3.23	2.31	1.91	3.26	1.91	1.23	1.20	71.810	3	<0.0001
Test yönergesini Hatırlama	2.25	2.22	-	-	-	-	-	-	30.096	3	<0.0001
Konuşma Dili Yeteneği	1.43	1.58	0.03	0.18	-	-	-	-	23.295	3	<0.0001
Spontan konuşmada Kelime Bulma Güçlüğü	1.71	1.60	0.10	0.30	-	-	-	-	31.309	3	<0.0001
Anlama	2.02	1.49	0.10	0.30	0.03	0.17	0.00	0.00	49.080	3	<0.0001

ADAS-Cog toplam ve alt madde skorları ANOVA ve Bonferroni testleri ile dört grup arasında karşılaştırıldığında:

1. ADAS-Cog toplam ve alt ölçek skorları AD grubunda diğer bütün gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.0001$).
2. Kelime hatırlama ve kelime tanıma alt ölçek skorlarının OKB grubunda OKB-Kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.0001$; $p=0.007$, sırasıyla).

4.3. Grupların Obsesif Kompulsif Belirti Skorları ve Sayılarının Karşılaştırılması

Tablo 3’de AD, Alz-Kontrol ve OKB gruplarının güncel YBOCS toplam ve Obsesyon-kompulsiyon alt ölçek skorları, yaşam boyu ve güncel ortalama OK belirti sayıları görülmektedir. ANOVA testi ile yapılan karşılaştırmalarda; Gruplar arasında Y-BOCS total ($p<0.0001$), YBOCS obsesyon ($p<0.0001$), YBOCS kompulsiyon skorları ($p<0.0001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. En yüksek ortalama skorlar OKB grubunda bulunurken, AD grubunun YBOCS toplam ve alt ölçek skorlarının ortalamaları Alz-Kontrolünden daha fazladır ($p<0.0001$).

Tablo III. Grupların obsesif kompulsif belirti skorları ve sayılarının karşılaştırılması

	AD (s=39)		Alz-Kontrol (s=30)		OKB (s=32)		İstatistiksel Analiz		
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	F	df	p
YBOCS -Total	10.00	11.88	1.06	4.26	26.43	7.98	64.654	2	<0.0001
YBOCS-Obsesyon	5.07	6.03	0.53	2.09	13.50	3.76	68.188	2	<0.0001
YBOCS-Kompulsiyon	4.92	5.86	0.53	2.17	12.93	4.77	56.503	2	<0.0001
Yaşam boyu obsesyon sayısı	1.12	1.19	0.16	0.46	3.18	1.35	62.542	2	<0.0001
Güncel obsesyon sayısı	0.89	1.16	0.10	0.40	2.59	1.36	43.852	2	<0.0001
Yaşam boyu kompulsiyon sayısı	1.12	1.15	0.16	0.46	2.56	1.13	46.097	2	<0.0001
Güncel kompulsiyon sayısı	0.82	1.02	0.13	0.43	2.09	1.22	33.064	2	<0.0001

Yaşam boyu ve güncel obsesyon ve kompulsiyon ortalamalarında da benzer olarak üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. OKB grubunun beklendiği gibi diğer üç gruba göre bu skorlarının daha yüksek olmasının yanı sıra Bonferroni testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda;

1.Yaşam boyu ortalama obsesyon sayısının AD grubunda Alz-Kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ($p=0.001$),

2.Güncel ortalama obsesyon sayısının AD grubunda Alz-Kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ($p=0.009$),

3.Yaşam boyu ortalama kompulsiyon sayısının AD grubunda Alz-Kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ($p<0.001$),

4.Güncel ortalama kompulsiyon sayısının AD grubunda Alz-Kontrol grubuna

göre daha yüksek olduğu ($p=0.013$) saptanmıştır.

4.4. Grupların Obsesif Kompulsif Belirtilerinin İçeriği ve Sıklığı Açısından Karşılaştırılması

Tablo 4’de görüldüğü gibi,

1.Yaşam Boyu obsesyonların içerikleri incelendiğinde;

a.AD grubunda sırasıyla en fazla biriktirme (%33.3), kirlenme (%28.2), simetri (%25.6) ve kontrol (%15.4); Alz-Kontrol grubunda kirlenme (%10) ve simetri (%6.7); OKB grubunda ise kirlenme (%81.3), simetri (%56.3), kontrol (%50) ve saldırganlık (%37.5) obsesyonları vardır. Yaşam boyunca biriktirme obsesyonu olan hastaların sayısı AD grubunda Alz-Kontrol ve OKB grubuna göre istatistiksel olarak daha fazladır ($p=0.002$).

Yaşam boyu simetri obsesyonlarına sahip olanların sayısı, OKB grubunda diğer iki gruba göre, AD grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). Aynı şekilde, yaşam boyu kontrol obsesyonları da OKB grubunda diğer iki gruba, AD grubunda ise kontrol grubuna kıyasla daha fazladır ($p<0.0001$).

b.Güncel obsesyon belirtilerine bakıldığında ise, AD grubunda sırasıyla en sık biriktirme (%33.3), kirlenme (%17.9), kontrol (%17.9) ve simetri (%10.3); Alz-Kontrol grubunda kirlenme (%6.7), simetri (%3.3); OKB grubunda ise kirlenme (%75), simetri (%53.1), kontrol (%37.5) ve saldırganlık (%25) obsesyonları vardır.

Saldırganlık, kirlenme, simetri, cinsel, dinsel ve kontrol obsesyonları anlamlı olarak OKB grubunda daha fazla görülürken, biriktirme obsesyonları AD grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır ($p=0.001$). AD grubunda biriktirme ve kontrol obsesyonlarının Alz-Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmektedir.

c.Yaşam Boyu kompulsiyon tür ve sayıları değerlendirildiğinde, AD grubunda sırasıyla en sık biriktirme (%33.3), temizleme (%28.2), sıralama (%25.6) ve kontrol (%15.4); Alz-Kontrol grubunda temizleme (%10) ve sıralama (%6.7), OKB grubunda temizleme (%75), sıralama (%56.3), kontrol (%50) ve sayma (%31.3) kompulsiyonları vardır.

Tablo IV. Grupların obsesif kompulsif belirtilerin türü ve sıklığı açısından karşılaştırılması

	AD (s=39)		Alz- Kontrol (s=30)		OKB (s=32)		İstatistiksel Analiz		
	S	%	S	%	S	%	χ^2	df	p

Yaşam Boyu Obsesyon									
Saldırganlık	1	2.6	-	-	12	37.5	25.43	2	<0.0001
Kirlenme	11	28.2	3	10.0	26	81.3	36.31	2	<0.0001
Simetri	10	25.6	2	6.7	18	56.3	18.73	2	<0.0001
Biriktirme	13	33.3	-	-	7	21.9	11.99	2	0.002
Cinsel	-	-	-	-	5	15.6	11.34	2	0.003
Dinsel	-	-	-	-	5	15.6	11.34	2	0.003
Somatik	-	-	-	-	5	15.6	11.34	2	0.003
Diğer	3	7.7	-	-	9	28.1	12.76	2	0.002
Kontrol	6	15.4	-	-	16	50.0	24.24	2	<0.0001
Güncel Obsesyon									
Saldırganlık	-	-	-	-	8	25.0	18.73	2	<0.0001
Kirlenme	7	17.9	2	6.7	24	75.0	39.12	2	<0.0001
Simetri	4	10.3	1	3.3	17	53.1	27.48	2	<0.0001
Biriktirme	13	33.3	-	-	5	15.6	13.01	2	0.001
Cinsel	-	-	-	-	6	18.8	13.75	2	0.001
Dinsel	-	-	-	-	4	12.5	8.98	2	0.011
Somatik	1	2.6	-	-	4	12.5	5.91	2	0.052
Diğer	4	10.3	-	-	4	12.5	3.79	2	0.150
Kontrol	7	17.9	-	-	12	37.5	14.28	2	0.001
Yaşam boyu Kompulsiyon									
Temizleme	11	28.2	3	10.0	24	75.0	30.27	2	<0.0001
Tören	1	2.6	-	-	3	9.4	3.90	2	0.142
Sayma	1	2.6	-	-	10	31.3	20.12	2	<0.0001
Sıralama	10	25.6	2	6.7	18	56.3	18.73	2	<0.0001
Biriktirme	13	33.3	-	-	7	21.9	11.99	2	0.002
Diğer	2	5.1	-	-	4	12.5	4.40	2	0.111
Kontrol	6	15.4	-	-	16	50.0	24.24	2	<0.0001
Güncel Kompulsiyon									
Temizleme	5	12.8	2	6.7	22	68.8	36.99	2	<0.0001
Tören	1	2.6	-	-	1	3.1	0.89	2	0.641
Sayma	1	2.6	-	-	6	18.8	10.31	2	0.006
Sıralama	3	7.7	1	3.3	17	53.1	29.92	2	<0.0001
Biriktirme	12	30.8	-	-	5	15.6	11.51	2	0.003
Diğer	3	7.7	1	3.3	4	12.5	1.78	2	0.409
Kontrol	7	17.9	-	-	12	37.5	14.28	2	0.001

Yaşam boyu temizleme, sayma, sıralama ve kontrol kompulsiyonları anlamlı olarak OKB grubunda daha fazla görülürken ($p<0.0001$), biriktirme kompulsiyonları AD grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır($p=0.002$). AD grubunda biriktirme, kontrol ve sıralama kompulsiyonlarının kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmektedir.

d.Güncel kompulsiyon tür ve oranları değerlendirildiğinde ise, AD grubunda

sırasıyla en sık biriktirme (%30.8), kontrol (%17.9), temizleme (%12.8) ve sıralama (%7.7); Alz- Kontrol grubunda temizleme (%6.7), sıralama (%3.3) ve diğer (%3.3); OKB grubunda da temizleme (%68.8), sıralama (%53.1) , kontrol (%37.5) ve sayma (%18.8) kompulsiyonları vardır.

Güncel temizleme ($p<0.0001$), sayma ($p=0.006$), sıralama ($p<0.0001$) ve kontrol kompulsiyonları ($p=0.001$) OKB grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla görülürken, biriktirme kompulsiyonları AD grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır ($p=0.003$). Biriktirme ve kontrol kompulsiyonlarının AD grubunda Alz-Kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

4.5.Yaşam Boyu Obsesif Kompulsif Belirtisi Olan ve Olmayan Alzheimer Hastalarının Sosyodemografik, Klinik ve Nöropsikiyatrik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Tablo 5’de görüldüğü gibi, yaşam boyu OK belirtileri olan AD ($s=24$); OK belirtisi olmayan ($s=13$) ve biriktirme davranışları AD ile birlikte başlayan hastalar ($s=2$) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Gruplar arası karşılaştırmalara göre; iki grup arasında yaş ortalamaları ($p=0.55$), cinsiyet ($p=0.75$), eğitim düzeyi ($p=0.39$) ve medeni durum yönünden anlamlı bir farklılık yoktur.

Kişideki yaşam boyu depresyon öyküsü ($p=0.79$) ve ailede AD ($p=0.79$) , demans süresi ($p=0.33$) yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

OKKB oranları iki grup arasında farklı değildir ($p=0.88$). AD hastalarının %48.71 inde komorbid OKKB olup bunların da yedi tanesinde yaşam boyu ya da güncel biriktirme davranışı vardır. Alz-Kontrol grubunda OKKB olanların ($s=8$) hiç birinde biriktirme davranışı saptanmamıştır.

HDDÖ, HADÖ, MMDM skorları iki grup arasında istatistiksel bir farklılık göstermemiştir. Aynı şekilde, iki grup arasında, ADAS-cog toplam ve alt madde skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo V.Yaşam boyu OK belirtisi olan/olmayan AD hastalarının sosyodemografik, klinik/nöropsikiyatrik yönden karşılaştırılması

	AD+OK (s=24)		AD (s=13)		İstatistiksel Analiz		
	S	%	S	%	χ^2	Df	P
Cinsiyet					0.09	1	0.75
Kadın	16	66.70	8	61.50			
Erkek	8	33.30	5	38.50			
Medeni durum					2.94	3	0.40
Evli	18	75.00	8	61.50			
Bekar	1	4.20	-	-			
Boşanmış	1	4.20	-	-			
Dul	4	16.70	5	38.60			
Kişide Depresyon öyküsü	10	41.70	6	43.20	0.06	1	0.79
Ailede demans öyküsü	9	37.50	5	33.30	0.07	1	0.79
OKKB	12	57.10	6	54.50	0.02	1	0.88
Biriktirme	7	58.33					
	Ort	SS	Ort	SS	z	P	
Yaş	73.00	6.21	73.84	9.37	-0.58	0.55	
Eğitim Düzeyi (yıl)	4.91	3.95	3.61	2.43	-0.85	0.39	
Demans Süresi (yıl)	3.58	2.06	4.23	2.83	-0.96	0.33	
OK belirtilerin süresi (yıl)	38.76	14.56	-	-	-	-	
HDDÖ	11.83	6.06	12.53	4.65	-0.73	0.46	
HADÖ	11.58	7.92	11.33	6.11	-0.24	0.80	
MMDM	16.20	7.21	13.80	6.46	-1.14	0.25	
ADAS-cog Toplam	34.84	17.00	38.46	15.20	-0.70	0.48	
Kelime Belleği	7.15	1.95	7.75	1.68	-1.02	0.30	
Nesne ve Parmak Adlandırma	1.70	1.60	1.46	1.56	-0.47	0.63	
Komutlar	2.04	1.39	2.30	1.43	-0.43	0.66	
Konstruksiyonel Praksi	2.54	1.86	3.76	1.53	-1.99	0.04	
İdeasyonel Praksi	2.29	1.54	3.53	2.87	-1.43	0.15	
Oryantasyon	3.79	2.30	4.53	2.50	-0.91	0.35	
Kelime Tanıma	8.67	3.24	8.71	3.30	-0.06	0.94	
Test yönergesini Hatırlama	2.12	2.17	2.46	2.33	-0.33	0.73	
Konuşma Dili ve Yeteneği	1.20	1.47	1.76	1.69	-1.19	0.23	
Spontan Konuşmada Kelime Bulma Güçlüğü	1.54	1.50	2.00	1.73	-0.73	0.46	
Anlama	1.79	1.31	2.46	1.66	-1.25	0.21	

4.6. Korelasyon Analizi

Yaşam boyu var olan obsesyonların ortalama sayısı ve OK belirti süresinin ve güncel OK belirtilerin şiddetinin; demans süresi, depresyon, anksiyete ve belli bilişsel işlevler üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını incelemek için Pearson's korelasyon analizi yöntemi uygulanmıştır. Yapılan analizlere göre, yaşam boyu ve güncel OK belirtilerin AD hastalarında demansın süresi, depresyon, anksiyete ve MMDM ile ADAS-Cog toplam ve alt madde skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bağıntı bulunamamıştır. Bu bulgular bize yaşam boyu var olan OK semptomotolojinin demans AD'nın daha erken başlamasına ve daha fazla bir bilişsel yıkıma yol açmadığını göstermiştir. Her ne kadar AD olanlarda yaşlı kontrol grubuna göre daha fazla yaşam boyu OK belirtiler ve özellikle biriktirme obsesyon ve kompulsiyonları saptanmış olmasına karşın, verilerimize göre bu belirtiler AD gelişiminde risk etkeni olarak değerlendirilememiştir.

5.TARTIŞMA

Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla literatürde, AD'de yaşam boyu OK belirtiler ve bilişsel yıkım arasındaki ilişkinin incelendiği ilk araştırmadır. Çalışmamızın temel amacı, bellek ve diğer bilişsel işlevlerde çeşitli sorunlar olduğu bilinen OK belirtilerin ileride AD oluşmasında bir risk etmeni olup olmadığını incelemektir. OK belirtiler çeşitli bellek bozukluklarına neden oluyorsa bu hastaların ileri dönemlerde demans gibi bellek başta olmak üzere çeşitli nörobilişsel belirtilerle giden ilerleyici ve kronik bir hastalığa zemin hazırlaması olası görünmektedir. Eğer böyle bir ilişki bulunabilirse, OK belirtilerin yaş, cinsiyet, ailede demans öyküsü, kişide depresyon öyküsü gibi AD için bir risk etmeni olup olmadığı anlaşılmış olacaktır. Bu amaçla çalışmamız farklı aşamalardan oluşmuştur. İlk olarak AD grubu ile OKB, Alz-Kontrol, OKB-Kontrol grupları çeşitli sosyodemografik ve klinik özellikler ile güncel bilişsel durum yönünden karşılaştırılmıştır. İkinci aşamada ise yaşam boyu OK belirtileri olan ve olmayan AD grupları OK semptomotoloji, demans süresi, bilişsel testler yönünden karşılaştırılmıştır.

5.1. Sosyodemografik, Klinik ve OK semptomotoloji

Birinci aşamada elde edilen en önemli bulgulara göre, kişisel depresyon öyküsü ile ailede demans öyküsü açısından AD grubu ile Alz-Kontrol grubu arasında bir farklılık bulunmamıştır. Bu bulgular önceki çalışmalardan elde edilen bulgularla uyumlu değildir. AD için kişideki depresyon öyküsünün bir risk etkeni olabileceği son zamanlarda üzerinde durulan bir konu olmakla birlikte, bizim çalışmamızda böyle bir sonuç elde edilememesinin çeşitli nedenleri olabilir. AD hastalarında yaşam boyu hastalıklar hakkındaki bilgi esas olarak birinci derece yakınlarından alındığı için, depresyon gibi süre, yinleme, tedavi ve alt tipler

yönünden oldukça değişken olabilen klinik bir tanının hasta yakınlarından kesin ve isabetli bir şekilde öğrenilmesi bu oranın düşük çıkmasında rol oynamış olabilir.

Yaşlılıkta ortaya çıkan depresyon AD için risk faktörüdür. Özellikle demans belirtilerinin başlangıcından itibaren 10 yıl içinde tedavi edilmiş depresyon, AD için risk faktörü olarak kabul edilirken, 10 yıldan daha önce ortaya çıkmış depresyon bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir (192). AD hastalarının %10-25'inde MD olduğu görülmektedir. Depresyon sıklıkla AD'nın erken evresinde ve hatta öncesinde bulunmaktadır. MIRAGE çalışmasında(192). ailesinde depresyon öyküsü olanlarda AD riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur.

Ailedeki demans öyküsü genelde diğer aile üyelerinin kesin olarak bilmesinin beklendiği bir durum olduğu için sorunun daha çok depresyon tanısında olduğunu düşünmek mümkündür. Bilindiği gibi ailede demans öyküsü AD gelişiminde önemli bir risk etkeni olarak kabul edilmektedir. EURODERM çalışmasında (133) ailede birinci derecede bir akrabada demans olanlarda, AD rölatif riski 3,5 bulunurken, 2 ya da daha fazla akrabasında demans olanlarda bu oranın 7,5'a çıktığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda AD grubunda kontrol grubuna göre ailede demans öyküsü daha yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonucun esas olarak olgu sayısının düşük olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda eğitim düzeylerinin AD ve Alz-Kontrol grubunda farklı olmadığı bulunmuştur. Her iki grubun da düşük eğitilmiş olduğu görülmektedir. Örneklem sayısının az olması eğitim seviyesinde bir fark bulunmasını önlemiş olabilir. Yapılan çalışmalarda düşük eğitim düzeyi AD için bir risk etmeni olarak bildirilmiştir (138).

AD grubunda depresyon ve anksiyete şiddetinin ve MMDM skorlarında mental yeti yitiminin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmektedir. Ancak AD grubundaki şiddetli bilişsel yıkım ve demans süreci ile ilgili olan vejetatif ve psikomotor bulgulardan aldıkları skorlar göz önünde bulundurulduğunda mevcut depresyon ve anksiyetenin kesin olarak anlaşılması her zaman kolay olmayacaktır.

Çalışmamızda medeni durum açısından AD ve Alzh-Kontrol grupları arasında farklılık bulunmamıştır.

OKB hastalarıyla ilgili bulgular incelendiğinde, kişisel depresyonun öyküsünün diğer gruplarla hemen hemen aynı olduğu, ailede AD öyküsünün OKB grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da biraz daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. OKB hastalarında anksiyete ve depresyon şiddetinin düşük olması, bilişsel işlevleri olumsuz olarak etkileyeceği düşünüldüğü şiddetli MD'nin bu araştırmada dışlama ölçütü olarak kabul edilmesiyle

ilişkilidir. Bu nedenle anksiyete ve depresyon skorları eşik altı düzeylerde kalmıştır.

Bu araştırmada biriktirme gibi OK belirtilerin bir tanı ölçütü olarak bulunduğu OKKB tanısı incelenmiştir. OK özellikler taşıması nedeniyle yalnızca bu kişilik bozukluğunun araştırılması tercih edilmiştir. Diğer kişilik bozukluklarının varlığı bu nedenle incelenmemiştir. OKKB açısından bakıldığında, AD ve OKB gruplarında OKKB oranlarının birbirlerine yakın olduğu, her iki grupta da kontrol gruplarına göre bu oranın anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. Birçok çalışmada OKB de OKKB yaygınlığı %23-32 oranlarında yüksek olduğu saptanmıştır (193,194). Bu oranlar OKKB'nin toplum örneklerindeki yaygınlığına (%0.9-2) bakıldığında oldukça yüksektir (195). OKB ile beraber olan OKKB'nin OKB'nin klinik olarak ayrı bir alt tipi mi olduğu ya da OKKB varlığının daha şiddetli OKB tanısı koymada bir belirteç mi olduğu sorusu akla gelmektedir. Coles ve ark OKB +OKKB ile OKB -OKKB hastalarını karşılaştırmış OKB +OKKB olanların daha erken yaşta OK belirtilerinin başladığı daha fazla simetri ve biriktirme obsesyonları ve daha fazla temizleme, düzenleme ve biriktirme kompulsiyonları olduğu ve OKB +OKKB nin OKB nin ayrı bir klinik alt tipi olduğunu vurgulamıştır (193). Bizim çalışmamızda da AD hastalarındaki yaşam boyu OK belirtilerin saptanması ve OKKB'nin de kendi kontrolüne göre daha yüksek oranlarda çıkması böyle bir alt tip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, bizim çalışmamızda OKKB oranlarının beklendiği gibi OKB'lilerde yüksek olmasının yanı sıra AD grubunda da yüksek bulunması bu araştırmanın önemli bulgularından birisidir. Bildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar AD'de OKKB tanısı ve sıklığı araştırılmamıştır. Bu bulgu OKKB'nin AD için bir risk etmeni olabileceğini düşündürmektedir.

5.2. Nöropsikiyatrik Değerlendirme

Nöropsikiyatrik incelenme MMDM ve ADAS-Cog ölçekleriyle gerçekleştirilmiştir. Beklendiği gibi, MMDM skorlarının AD grubunda diğer gruplara göre daha düşük, ADAS-Cog ve alt madde skorlarının AD grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. OKB grubunun bu skorları kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır. Bu bulgular OKB'li hastalarda genel bilişsel durumun anlamlı bir şekilde bozulmamış olduğunu göstermiştir. OKB ve kontrol grubunu özellikle sözel bellek açısından karşılaştırmamızdaki amaç, OKB'deki olası bilişsel sorunları saptayarak AD gelişimi ile ilgili bağlantılar için bilgi elde etmektir. Kelime hatırlama ve kelime tanıma alt madde skorlarının OKB grubunda OKB-kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması, OKB'li hastalarda AD kadar olmasa da sınırlı bir bellek sorunu olabileceğini göstermiştir. OKB grubunun OKB-Kontrol grubuna göre anksiyete ve depresyon skorlarının eşik altı olsa da daha yüksek olmasının sonuçları etkileyebileceği verileri yorumlarken göz önünde bulundurması gereken

bir durumdur. Ayrıca OKB grubundaki hastaların bir kısmı daha önceden farmakoterapi almaktaydı. Önceki çalışmalarda belirtildiği gibi OKB'li hastalarda bellek ve diğer bilişsel alanlarda da bozulmalar görülebilmektedir. OKB'deki tekrarlayıcı düşünce ve davranışlar bellek işlevlerindeki bozuklukları yansıtır olabilir.

OKB hastalarının bellek bozukluklarının organizasyonel eksikliklere, özellikle yürütücü işlev bozukluğuna ikincil geliştiği öngörülmektedir. C.cutler 2009 tarafından hazırlanan bir gözden geçirme yazısında, OKB ve sağlıklı kontrollerin sözel hafıza açısından karşılaştırıldığı 114 çalışmanın 29'unda OKB'li hastaların kontrollere göre sözel belleklerinin daha kötü olduğunu bildirmiştir (196). Yürütücü işlevlere ve hafızaya yönelik başka bir gözden geçirmede ise OKB'de birincil nöropsikolojik sorunun yürütücü işlevlerde olabileceği izlenimi üzerinde durulmuştur (197). Dikkate yönelik set-shifting, sözel akıcılık, plan yapma ve karar verme gibi yürütücü işlevlerde kontrollere göre hemen hemen benzer başarı göstermelerine rağmen yanıt latansında uzama, bir önceki uygun olmayan cevabı tekrarlama ve değişen durumlara uyumda zorluklar saptanmıştır. Bunlar bilişsel hızdaki azalmaya ikincil olup, kontrol etme davranışındaki artış hata yapmayı azaltmaya yönelik bir girişim olup spontan alternatif çözüm bulma ve organizasyonel stratejilerde yetersizlik, alternatifleri değerlendirmede ve seçmede kararsızlık belirgindir.

OKB'deki sözel belleğe ve alt kategorilerine bakıldığında ise, son zamanlarda yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak OKB ve kontrol grubu ile çeşitli nöropsikolojik testlerle karşılaştırıldığında sözel bellek yönünden benzer performanslar gözlenmiştir (123,121). Bilginin nasıl elde edildiği ile ilgili kopyalama stratejileri ve özellikle semantik süreçlerle ilgili organizasyonel stratejilerde de yetersizlik saptanmıştır (198,199).

Bilgi kodlama süreçlerini inceleyen daha ileri çalışmalarda Sawamura ve ark. (2005)(200), OKB hastalarındaki anlık spontan hatırlamadaki bozulmaların semantik stratejileri spontan kullanımda azalma ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. OKB hastalarının kelimelerin semantik özelliklerini analiz etmede kontrollerden daha yavaş olduğu ve bu yavaşlığın kodlamada sorunlara yol açabileceği düşünülmüştür. Depolama ve geri çağırma gibi sözel bilginin OKB hastalarında korunmuş olduğu ve muhtemel bozulmaların kodlama stratejilerindeki bozukluğa bağlı olduğu varsayılmaktadır.

OKB hastalarında görsel-motor yavaşlama, yürütücü işlevlerde ve görsel bilgiyi işlemedeki sorunlar gibi bilişsel bozukluklar olabilmektedir (201). Başka bir çalışmada OKB hastaları panik bozukluk ve MD hasta grupları ile yürütücü işlevler, görsel hafıza ve dikkat açısından karşılaştırmıştır. Sadece OKB grubunda uzaysal çalışma belleği ve tanımayı içeren testlerde sorunlar saptanmıştır (118,119). OKB hastalarındaki yürütücü işlevler ve

yanıtlarındaki gecikmeler ile ilgili çalışmalar OKB hastalarının frontal ve subkortikal sistemle ilgili sorunlarının olduğunu desteklemektedir. Tower of London testinde aynı şekilde OKB hastalarının stratejik süreçlerde de sorun yaşadığı ortaya konmuştur (118,119).

Bir çalışmada, OKB ile kontrol grubu karşılaştırıldığında görsel bellek ve organizasyon, problem çözme, görsel motor hız, gecikmiş uzaysal geri çağırma açısından farklılık saptanmıştır. Sözel akıcılık olarak sadece MD grubunda fark bulunmuş, OKB ve MD arasında görsel organizasyon ve problem çözme arasında farklılık saptanmıştır. Bu bulguların OKB'ye özgü bilişsel bozukluklar olduğu düşünülmüştür (202). The Rey Complex Figure Test (RCFT) kullanılarak da benzer sonuçlar bulunmuştur (122). Bu test ile OKB hastalarında anlık sözel olmayan bellek sorunları saptanmıştır. OKB hastalarındaki organizasyonel stratejilerdeki sorunlardan kaynaklanan görsel bellek ile ilgili bozuklukların olduğu düşünülmüştür.

OKB hastalarında yapılan bazı Magnetic Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmalarında beyin patolojilerini kanıtlar nitelikte prefrontal, singulat, talamik ve temporolimbik bölgelerde hacim azalması saptanmıştır (203). OKB'deki beyin hacim değişiklikleri ile ilgili yapılan bir meta-analiz çalışmasında tüm beyin açısından kontrollere göre OKB hastalarında hacim ile ilgili farklılıklar bulunmamakla birlikte, OKB hastalarının sol ASK, sol ve sağ OFK hacimlerinde kontrollere göre azalma saptanmıştır (204). Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında da metabolik ve fonksiyonel anormallikler hemen hemen aynı beyin bölgelerine denk gelmektedir. Sadece orbitofrontal, anterior singulat korteks, basal ganglia ve talamusda değil, aynı zamanda lateral prefrontal korteksde de fonksiyonel anormallikler saptanmıştır (205). Elde edilen bu bulgular OKB hastalarındaki prefrontal-striatal-thalamik döngüdeki bozuklukların patofizyolojik yönlerini göstermektedir. OKB hastalarındaki dorsal prefrontal striatal yanıtta azalma plan yapmanın bozulması ile ilgili bulunmuştur (206). OKB hastalarında yapılan bir çalışmada, prefrontal loblarda hacim açısından anlamlı fark bulunmamasına rağmen, sağ ve sol prefrontal lob gyrifikasyonunda azalma saptanmıştır (207). Bu çalışmada kontrol grubunda frontal lob hacimleri ile gyrifikasyon arasında anlamlı bağıntı saptanmıştır. OKB hastalarında beyin hacimleri ve katlanma arasında benzer korelasyon olmaması OKB'nin de nörogelişimsel ya da beyin maturasyonu ile patofizyolojik bir bağlantısı olduğunu düşündürmektedir.

5.3. Grupların obsesif kompulsif semptomatoloji açısından karşılaştırılması

AD, Alz-Kontrol ve OKB grupları arasında güncel Y-BOCS toplam, obsesyon ve kompulsiyon alt ölçek skorları, yaşam boyu ve güncel ortalama obsesyon ve kompulsiyon sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Buna göre, OKB

grubunda bütün bu skorlar diğer gruplara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunurken, aynı şekilde AD grubunun bütün değişkenlerin değerleri Alz-Kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yaşam boyu obsesyonların içerikleri incelendiğinde; AD grubunda sırasıyla en fazla biriktirme, kirlenme, simetri ve kontrol; Alz-Kontrol grubunda kirlenme ve simetri; OKB grubunda ise kirlenme, simetri, kontrol ve saldırganlık obsesyonları vardır. Yaşam boyu biriktirme obsesyonu olan hastaların sayısı AD grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksektir. Diğer yaşam boyu obsesyon alt tipleri OKB grubunda AD ve Alz-kontrol gruplarına göre daha fazla görülmektedir. AD ile Alz-Kontrol grupları ayrı karşılaştırıldığında, yaşam boyu biriktirme obsesyonlarının yanı sıra AD grubunda yaşam boyu kontrol, simetri obsesyonlarının da kontrol grubundan istatistiksel olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Güncel obsesyon alt tiplerine bakıldığında ise AD grubunda sırasıyla en sık biriktirme, kirlenme, kontrol ve simetri saptanmış olup, biriktirme ve kontrol obsesyonlarının geçmişe göre değişmediği, kirlenme ve simetri obsesyonlarının ise azaldığı belirlenmiştir. Yaşlanma ile ilgili unutkanlık ve psikomotor yavaşlama ile bulaşma ve simetri obsesyonlarının azalması açıklanabilir. OKB grubunda da bazı obsesyonlarda azalma görülürken, bazılarında da önemli bir değişiklik olmadığı anlaşılmıştır. Çalışmamızda OKB hastalarının geçmiş ve şimdiki obsesyonları arasında aşırı fark olmamasının sebebi saptayabildiğimiz kadarıyla yeni tanı alan ve ilaç tedavisine yeni başlayan hastalardan oluşmasıdır. AD ile Alz-Kontrol grubu ayrı karşılaştırıldığında AD grubunda güncel biriktirme ve kontrol obsesyonları kontrol grubundan istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur. Bu veri AD hastalarının unutkanlığı ile ilgili kontrol etme ve hastalığın başlangıcı ile ilgili biriktirme belirtilerine bağlı olabilir çoğu hastanın bilişsel yıkımına bağlı olarak obsesif düşüncelerine ulaşmada hasta yakınlarından da bilgi alınmıştır.

Yaşam boyu kompulsiyon içerikleri değerlendirildiğinde, AD grubunda sırasıyla en sık biriktirme, temizleme, sıralama ve kontrol; Alz-Kontrol grubunda temizleme ve sıralama; OKB grubunda temizleme, sıralama, kontrol ve sayma kompulsiyonları vardır. Yaşam boyu temizleme, sayma, sıralama ve kontrol kompulsiyonları anlamlı olarak OKB grubunda daha fazla görülürken biriktirme kompulsiyonları AD grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. AD ile Alz-kontrol grubu ayrı karşılaştırıldığında AD grubunda biriktirme, kontrol ve sıralama kompulsiyonlarının kontrol grubundan daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Güncel kompulsiyon alt belirtileri değerlendirildiğinde AD grubunda sırasıyla en sık biriktirme, kontrol, temizleme ve sıralama; Alz-Kontrol grubunda temizleme, sıralama ve

diğer; OKB grubunda ise temizleme, sıralama, kontrol ve sayma kompulsiyonları vardır. Güncel temizleme, sayma, sıralama ve kontrol kompulsiyonları OKB grubunda daha fazla görülürken, biriktirme kompulsiyonlarının AD grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca AD grubunda kontrol kompulsiyonu olanların sayısı Alz-Kontrol grubuna göre daha yüksektir. Güncel değerlendirme sonucunda AD grubunda biriktirme ve kontrol kompulsiyonların geçmişe göre görece sabit kaldığı, temizleme ve sıralama kompulsiyonlarının ise azaldığı ortaya çıkmaktadır. Obsesyonlar ve kompulsiyonlar birbirleriyle uyumlu gitmektedir ve geçmiş ve şimdi karşılaştırıldığında biriktirme ve kontrol hariç benzer oranlarda düşüş ortaya çıkmıştır. Bu daha önce de bahsedildiği gibi OK belirtilerin özellikle AD hastalarında kompulsiyonlardan yola çıkılarak saptanması ve hasta yakınlarının geçmişte hastaları nasıl gözledikleri ya da bildikleri ile ilgilidir.

Elde ettiğimiz bulgulara göre, OK semptomotoloji beklendiği gibi OKB hastalarında diğer gruplara göre daha yoğundur. Ancak, AD grubunda OKB grubu seviyesinde olmasa da yaşlı kontrol grubuna göre yaşam boyu ve güncel OK semptomotolojinin daha sık ve şiddetli olması ve bu belirtilerin AD başlamadan uzun bir süre önce başlaması önemli bir bulgudur. Ayrıca biriktirme ve kontrol obsesyon ve kompulsiyonları demans belirtileri başladıktan sonra devam ederken, diğerlerinde bir azalma eğilimi söz konusudur. Bu bulgular bize OK belirtilerin AD için risk etmeni olabileceğini göstermektedir. OKB ve demansın ortak fizyopatolojik yollara sahip olması nedeniyle böyle bir ilişki olası görünmektedir. Gerçekten OKB hastalarında bellek sorunları varsa, OK belirtilerin bulunması AD gelişimine öncü olabilir. Örneğin Tallis (1999) şüphe obsesyonları ile sözel olmayan hafıza problemleri arasında ilişki bulmuştur (208). Bazı çalışmalarda da kontrol etme obsesyon ve kompulsiyonları olan OKB hastalarının olmayanlara göre genel bellek sorunlarına daha eğilimli oldukları saptanmıştır (209). Son çalışmalarda OKB ve sublinik kontrol edici kişilerde epizodik bellekle ilgili bozukluklara ortaya konmuştur (198, 199, 210) .

Özellikle sözel olmayan bellek problemleri frontal–striatal system disfonksiyonu ile ilgili gibi gözükmemektedir (196). Frydman ve arkadaşları (2010) (211) tarafından geç başlangıçlı ve tedaviye dirençli OKB hastasının 7 yıl izlemi sonrasında demans gelişiminin ortaya çıktığı rapor edilmiştir ve geç başlangıçlı OKB hastalarında özellikle tedaviye direnç durumunda organisitenin araştırılması gerektiğine vurgu yapılmaktadır. Khiari ve arkadaşları 2011’de (212) OKB’nin AD gelişiminde bir risk faktörü olabileceği ve ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaştığına değinmiştir. Nörolojik hastalıklarla yapılan araştırmaların sonuçlarına göre frontostriatal sistemin bellek üzerindeki rolünü tanımlamada öğrenme ve bellek süreçleri ile ilgili daha ayrıntılı değerlendirmeler gerekmektedir. Frontostriatal

hastalıklarda yürütücü işlevlerdeki bozulmanın daha baskın olduğu; AD ve OKB'deki bellek sorunlarının bu duruma ikincil olduğu düşünülmektedir. Ek olarak özellikle AD erken dönemlerinde kaudat nukleus hacminde azalma (213), dorsalstriatal değişiklikler olduğu yönünde bulgular vardır (214). Bu nedenle AD başlamadan önce bulunan OK belirtiler AD hasalığı sürecinde farklı etkilere yol açabilir. Bu konuda ileride yapılacak klinik, epidemiyolojik, genetik, nöropsikolojik ve beyin görüntüleme çalışmalarına gereksinim vardır.

5.4.Biriktirme

Gerçek değeri ne olursa olsun sahip olduklarını elden çıkarma da güçlük çekme, biriktirme, istifleme (hoarding) olarak tanımlanmaktadır (215). Bu güçlük söz konusu nesneleri saklamanın gerekliliği, onları elden çıkarmaya yönelik obsesyonel korku ve nesnelere aşırı duygusal bağlanma ile ilgilidir. Son zamanlarda biriktirmenin OKB ve OKKB ile ilgili olduğu üzerinde durulmaktadır (5,6). Biriktirme davranışının AD gelişiminde kişilik örüntüsü şeklinde mi, yoksa daha patolojik boyutlarda mı olduğu geriye dönük belirtiler sorgulandığı için belirlemek oldukça zordur. Fakat bu hastaların hiç birinde içgörünün olmaması ve bu belirtiler açısından psikiyatrik yardım arayışında olmamaları özellikle ilginçtir ve OKB' den farklıdır. Biriktirmenin aynı zamanda OKKB'nin de tanı ölçütü olması klinik ve kavramsal bir karışıklığa yol açmaktadır. Bulgularımıza göre yaşam boyu ve güncel biriktirme OK, AD grubunda diğer gruplara göre daha fazladır. Ayrıca biriktirme AD boyunca devam etmektedir. İstifleme ve biriktirme davranışı şizofreni, demans, yeme bozuklukları, otizm ve mental retardasyon (216) gibi bir çok nöropsikiyatrik hastalıklarda hatta hasta olmayan populasyonda (217), fakat özellikle en sık OKB hastalarında gözlenebilmektedir. OKB hastalarında yaklaşık %18-33 arasında istifleme ve biriktirme kompulsiyonlarına rastlanmakta ve hastaların yaklaşık %10-20 sinde biriktirme kompulsiyonları en baskın ve sıkıntı veren tiptir (217,218). Frost ve arkadaşları (217) biriktirmenin ayrı bir sendrom olduğunu ve ayrıca kararsızlık, mükemmelliyetçilik, erteleme, görevleri organize etmede sorunlar ve kaçınma gibi özellikleri de içerdiğini vurgulamıştır.

Kompulsif biriktirme genelde hastanın daha sonra ihtiyacı (216) olacağına inandığı şeyleri kaybetmeye karşı obsesyonel korku, eşyaların önemine karşı çarpık inanışlar, eşyalara aşırı duygusal bağlanma (219) ile birliktedir. Biriktirmeciler hangi eşyaları atma ya da tutma ile ilgili yanlış karar vermekten korku duyarlar, biriktirmeci olmayan OKB'lilerden farklı olarak genelde içgörülerini yoktur ve tedavi arayışına girmezler (220). Çalışmalar OKB'nin genetik olarak ayrı olan bir alt grubu olduğunu göstermektedir (221).

Hayvan çalışmalarında biriktirme ile ilgili alanların ventromedial striatum, globus

pallidus, medial dorsal talamus (222) olduğu bu yapıların OKB (223) ile de ilgili olduğu bilinmektedir. Farelerde yiyecek biriktirme davranışı ile ilgili yapılan elektrik uyarı ve lezyon çalışmalarında anterior singulat girus , hipotalamus , hipokampus ve septum ile de ilgili bulgular vardır. Yiyecek biriktirme dopamin agonistleri ile de uyarılabilmeyle birlikte serotonin agonistleri ve dopamin yollarının harabiyeti ile de azalmaktadır. Gonadal steroidler benzodiyazepin ve opiyatlar da hayvanlarda biriktirme davranışını module etmektedir (224).

Bir çalışmada kompulsif biriktirmecilerde serebral glukoz metabolizması ile ilgili OKB ve kontrolden daha farklı bir patern ortaya çıkmaktadır. Biriktirmesi olmayan OKB hastaları kaudat ve talamusta artmış metabolizmaya sahipken biriktirmeciler posterior singulat korteks ve oksipital kortekste azalmış metabolizma göstermiştir (224). Kompulsif biriktirme OKB'nin nörobiyolojik olarak ayrı bir varyantı olabilir. Biriktime şiddeti ile ASK dorsal parçasının azalmış aktivitesi ile bağıntılıdır (225). ASK motivasyon, yürütücü işlev, dikkat, hataları belirleme, problem çözme, özellikle çeldiriciler varlığında uygun yanıtı verme ile ilgilidir (225). Sağ posterior singulat korteksde de kontrollere göre metabolizma da azalma saptanmıştır. Posterior singulat korteks görsel uyarıyı takip etme, uzaysal yönelim, episodik bellek (226) ve duygusal uyaranları işlemede önemlidir.

Son çalışmalarda biriktirmenin kronik bir seyir gösterdiği, çocukluk ya da erken ergenlik döneminde başladığı bildirilmektedir (219). Şiddeti her dekat boyunca artmaktadır (227). Bir çalışmada biriktirme davranışı gösterenlerin %40'ının yaşlı olduğu bulunmuştur (228). Aynı şekilde Johns Hopkins' de yapılan bir çalışmada biriktirmenin en sık yaşlılarda olduğunu göstermiştir (229). Bizim çalışmamızda biriktirme obsesyon ve kompulsiyonları sadece AD süresince değil AD başlangıcından yıllar önce ortaya çıktığı saptanmıştır. Diğer OK belirtilere göre AD ile daha ilgili gibi görünmekte ve diğerlerine zıt olarak AD boyunca da devam etmektedir. Sonuç olarak biriktirme AD gelişiminde dikkatli takip edilmelidir. Daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi biriktirme sadece demansa ikincil (230) gelişmediği, biriktirmesi olan kişilerdeki bellek sorunları düşünüldüğünde AD gelişiminde bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Örneğin Hartl ve ark. (2004) biriktirme davranışı gösteren kişilerin hafızalarına daha az güvendikleri, sözel ve sözel olmayan belleklerinde sorun olduğu ve unutmanın yol açacağı katastrofik sonuçlara odaklandıkları bulmuştur (231). Biriktirme bazılarında hastalık başlangıcında ortaya çıkıp demans ilerledikçe organize halden dezorganize hale ilerlemektedir (232). Frost ve Hartl (1996) ise biriktirme davranışının merkezinde bellek sorunları olduğu hipotezini ortaya koymuştur (215), fakat diğer çalışmalarda bu ilişki kurulamamıştır. Hwang ve ark (1997, 1998) huzur evinde kalan yaşlılarda MMDM skorları ile biriktirme davranışı arasında bir bağıntı bulamamıştır (233); bu

çalışmaya benzer olarak biz de OK belirtileri olan AD hastalarında bellek bozuklukları ile belirti şiddeti arasında bir bağıntı bulamadık. Ayrıca, özellikle biriktirme davranışı olan OK belirtili AD hastalarında erken hastalık başlangıcı, daha bozuk bilişsel performans olmasını beklerken gruplar arasında anlamlı fark bulamadık.

5.5.OK belirtileri olan ve olmayan AD hastalarında OK semptomotoloji

Yaşam boyu OK belirtilerin AD süresi ve hastaların şu anki klinik ve bilişsel durumları üzerindeki etkilerini inceleyebilmek için, OK belirtileri olan ve olmayan AD hastaları ayrıca karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, gruplar arasında sosyodemografik, klinik ve bilişsel durum yönünden anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Ayrıca gruplar arasında OKKB yönünden de farklılık yoktur. Bağıntı analizleri sonuçlarına bakıldığında, yaşam boyu var olan OK belirtilerinin ortalama sayısı, OK belirti süresi ve güncel OK belirtilerin şiddeti ile; demans süresi, depresyon, anksiyete ve ADAS-Cog skorları arasında anlamlı bağıntı bulunamamıştır. Bu bulgular bize yaşam boyu bulunan OK belirtilerin AD'nin daha erken başlamasına ve daha fazla bir bilişsel yıkıma yol açmadığını göstermiştir. Her ne kadar AD olanlarda yaşlı kontrol grubuna göre daha fazla yaşam boyu OK belirtiler ve özellikle biriktirme obsesyon ve kompulsiyonları saptanmış olmasına karşın, verilerimize göre bu belirtiler AD başlama yaşı ve güncel bilişsel yıkımı anlamlı bir şekilde etkilemediği düşünülmüştür. Bu nedenle, her ne kadar yaşam boyu ve güncel OK belirtiler AD gelişen kişilerde bir risk etmeni olarak görünse de bu belirtilerin hastalığın başlama yaşı ve ilerlemesi yönünden ayırt edici olmadığı görülmektedir. Ancak, her iki grupta da demans için uygulanan ilaç tedavisinin süre ve türlerinin farklı olması, ilaç tedavisine alınan yanıtların farklı olması olasılığı bu verileri yorumlarken göz önüne alınması gereken etmenlerdir. Bu kısıtlılıklar nedeniyle, gelecekteki çalışmaların boylamsal ve ilaç tedavisine başlanmamış AD olguları üzerinde yapılması daha uygun olacaktır.

5.6.AD hastalarında OKKB

Çalışmalara göre, kişilik özelliklerinden özellikle mükemmelliyetçilik, kontrol etme kompulsiyonlarına ve bellek performanslarına katkıda bulunuyor olabilir (234). Ek olarak biriktirme DSM-IV ve DSM-V de OKKB tanı ölçütlerinden birini oluşturmaktadır. Çalışmamızda bu nedenle OKKB eş tanısı ve AD arasındaki ilişkiyi incelemeyi uygun bulduk. Bulgularımıza göre, OKKB açısından AD ve Alz- Kontrol arasında anlamlı fark varken AD+OK ile AD-OK arasında fark saptanmamıştır. Ayrıca, OKKB'si olan olguların hepsinde biriktirme belirtisi bulunmamıştır. Bu bulgular, geçmiş çalışmaların bir kısmında belirtildiği gibi, OKKB ile biriktirme arasında çok güçlü bir ilişki olmadığını göstermektedir (235). Bizim bulgularımıza göre biriktirme OKKB'den bağımsız olarak demans üzerinde

farklı bir etkiye sahip olabilir. Winsberg ve ark (1999) kompulsif biriktirme olanların sadece %15'inde OKKB tanısı olduğunu bulmuştur (236). Bulgularımız biriktirmeden ayrı bir tanısall kategori olan OKKB'nin demans süresi ve şiddeti ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Bu nedenle OKKB AD gelişimi ve ortaya çıkmasıyla ilişkili olabileceği, ancak demansın daha erken başlamasına veya daha şiddetli bir seyir göstermesine neden olamayacağı düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

Araştırmamız AD hastalarının geçmişinde OKB ve OKKB'yi bir risk etkeni olup olmaması yönünden inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda ADAS-Cog kelime tanıma ve hatırlama alt ölçeklerinde OKB de OKB-kontrol grubuna göre anlamlı fark çıkması literatürde bulgularla benzerlik göstermektedir. AD grubunda tüm alt ölçeklerde Alz-

Kontrolle göre kötüyken OKB' de sadece bellek ile ilgili süreçlerde sorun ortaya çıkmıştır. OKB grubunun kontrolüne göre HDDÖ ve HADÖ skorlarının daha yüksek olması sonuçları etkileyebilir. OKB ve kontrol grubunu özellikle sözel bellek açısından karşılaştırmamızdaki amaç OKB' deki bilişsel sorunları saptayıp AD gelişimi ile ilgili bağlantılar için bir ön veri kaynağı oluşturmaktır. Çoğu OKB hastasında gözlenen unutkanlık yakınması uyguladığımız testlerde de ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızın asıl amacı AD hastalarının geçmişinde OK belirtiler açısından da sorgulanması ve OK belirtilerin ve kişiliğin demans gelişimi açısından olası bir risk etkeni olup olmadığını belirlemeye çalışmaktır. Bununla ilgili literatüre bakıldığında yapılan benzer çalışmalar yoktur. AD hastaları OK belirtiler açısından incelendiğinde, AD hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla yaşam boyu biriktirme, kontrol ve simetri obsesyon ve kompulsiyonları olduğu ve sadece biriktirme belirtilerinin OKB grubundan da anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. OKKB açısından AD grubunda Alz-Kontrolüne göre anlamlı olarak fark saptanmıştır. OKB grubunda ise en sık kirlenme, simetri, kontrol ve saldırganlık obsesyonları vardır. Güncel obsesyonları incelendiğinde ise yine benzer olarak AD grubunda biriktirmenin diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu ve literatürle uyumlu olarak bazı AD hastalarında biriktirme davranışının AD tanısı ile beraber ortaya çıktığı bulunmuştur. AD ile Alz-Kontrol grubu ayrı karşılaştırıldığında AD grubunda güncel biriktirme, kontrol obsesyon ve kompulsiyonlarının kontrol grubundan daha fazla olduğu saptanmıştır. Geçmiş simetri obsesyonlarında fark ortaya çıkarken güncelde çıkmaması ve kontrol davranışının da azalma olmakla beraber farkın devam etmesi yaşlanmaya bağlı süreçlerle ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Yaşam boyu Biriktirme

davranışının kişilikten bağımsız olarak AD grubunda daha fazla görüldüğü bu çalışmanın en önemli bulgularından biridir.

Yaşam boyu OK belirtileri olan AD hastaları ile olmayanlar OK belirtileri olan grupta bilişsel olarak daha fazla yıkım olup olmadığını belirlemek amacıyla ADAS-Cog ve alt ölçekleri açısından ve demans süresi açısından karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunamamıştır. Her iki grup OKKB açısından karşılaştırılmış anlamlı fark bulunmamıştır. Yaşam boyu var olan obsesyonların ortalama sayısı ve OK belirti süresinin ve güncel OK belirtilerin şiddetinin; demans süresi, depresyon, anksiyete ve belli bilişsel işlevler üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını incelemek için Pearson's korelasyon analizi yöntemi uygulanmıştır. Yapılan analizlere göre, yaşam boyu ve güncel OK belirtilerin AD hastalarında demansın süresi, depresyon, anksiyete ve MMDM ile ADAS-Cog toplam ve alt madde skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bağıntı bulunamamıştır. Bu bulgular bize yaşam boyu var olan OK semptomotolojinin demans AD'nın daha erken başlamasına ve daha fazla bir bilişsel yıkıma yol açmadığını göstermiştir. Her ne kadar AD olanlarda yaşlı kontrol grubuna göre daha fazla yaşam boyu OK belirtiler ve özellikle biriktirme obsesyon ve kompulsiyonları saptanmış olmasına karşın, verilerimize göre bu belirtiler AD gelişiminde risk etkeni olarak değerlendirilememiştir.

6.1 Sınırlılıklar

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır öncelikle örneklem sayımızın azlığı çalışmanın gücünü azaltabilir. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi için ayrıntılı nöropsikolojik testlerin yapılmamış olması hasta ve kontrol gruplarında bellek ve diğer bilişsel işlevlerdeki bozuklukların kapsamlı olarak anlaşılamamasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda biriktirme ile ilgili yapılandırılmış ve standartlaştırılmış bir test kullanılmamıştır. AD hastalarının bir kısmından bilişsel yıkıma bağlı yeterli bilgi alınamadığı için hasta yakınlarından bilgi alınmış ve geriye dönük değerlendirilme yapılmış olması araştırmamızın en önemli sınırlılıklarından birisidir. AD hastalarının çoğunun farmakoterapi alıyor olması OK belirtilerin bilişsel yıkımı arttırıp arttırmadığını değerlendirmede karıştırıcı bir faktördür.

7. ÖZET

Obsesif Kompulsif Semptomatoloji Alzheimer Tipi Demans Gelişiminde Bir Risk Faktörü Müdür?

Amaç: Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde çeşitli sorunlar olduğu bilinen OK belirtilerin ileride AD oluşmasında bir risk etmeni olup olmadığını incelemektir. OK belirtiler çeşitli bellek bozukluklarına neden oluyorsa bu hastaların ileri dönemlerde demans gibi bellek başta olmak üzere çeşitli nörobilişsel belirtilerle giden ilerleyici ve kronik bir hastalığa zemin hazırlaması olası görünmektedir. Eğer böyle bir ilişki bulunabilirse, OK belirtilerin yaş, cinsiyet, ailede demans öyküsü, kişide depresyon öyküsü gibi AD için bir risk etmeni olup olmadığı anlaşılmış olacaktır. OKB ve kontrol grubunu özellikle sözel bellek açısından karşılaştırmamızdaki amaç OKB deki bilişsel sorunları saptayıp AD gelişimi ile ilgili bağlantılar için bir ön veri kaynağı oluşturmaktır.

Yöntem: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri Polikliniğine başvuran yapılan inceleme ve değerlendirme sonucunda klinik olarak AD tanısı konulan 39 hasta (Grup 1); AD hastalarıyla klinik değişkenler yönünden karşılaştırma yapmak için yaş, cinsiyet ve eğitim yönünden eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol (Grup 2); Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalına başvuran DSM-IV tanı ölçütlerine göre OKB tanısı alan 32 hasta (Grup 3); OKB hastalarından elde edilecek verileri karşılaştırmak için kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş herhangi bir fiziksel ve psikiyatrik bozukluğu olmayan 26 sağlıklı kişi (Grup 4) alınmıştır. Tüm gruplara Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ), Alzheimer Hastalığı Değerlendirme ölçeği-Bilişsel Alt ölçeği” (ADAS- cog) , Mini Mental Durum İncelemesi Testi” (MMDM) , Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) , Hamilton Anksiyete Değerlendirme (HADÖ), DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) ve DSM-III-R-Kişilik Envanteri (SCID-II) uygulanmıştır.

Bulgular: ADAS-Cog Kelime hatırlama ve kelime tanıma alt madde skorlarının OKB grubunda OKB-kontrol grubuna göre daha yüksek, AD grubunda ise ADAS-Cog toplam ve alt madde skorları diğer tüm gruplardan daha yüksek saptanmıştır. AD hastaları OK belirtiler açısından incelendiğinde, AD hastalarında yaşam boyu ve güncel OK belirtilerin ortalama sayısının; güncel YBOCS skorlarının; yaşam boyu biriktirme, kontrol ve simetri obsesyon ve kompulsiyonlarının; güncel biriktirme ve kontrol etme obsesyon ve kompulsiyonlarının Alz-Kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve sadece biriktirme

belirtilerinin OKB grubundan da anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. OKKB açısından AD grubunda Alz- kontrolüne göre anlamlı olarak fark saptanmıştır.

Yaşam boyu OK belirtileri olan AD hastaları ile olmayanlar OK belirtileri olan grupta bilişsel olarak daha fazla yıkım olup olmadığını belirlemek amacıyla ADAS-cog ve alt ölçekleri açısından ve demans süresi açısından karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunamamıştır.

Yaşam boyu var olan obsesyonların ortalama sayısı ve OK belirti süresinin ve güncel OK belirtilerin şiddeti ile AD hastalarında demansın süresi, depresyon, anksiyete ve MMDM ile ADAS-Cog toplam ve alt madde skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bağıntı bulunamamıştır

Sonuç: Araştırmamız AD hastalarının geçmişinde OKB ve OKKB'yi bir risk etkeni olup olmaması yönünden inceleyen ilk çalışmadır. AD hastalarının yaşam boyu biriktirme, kontrol ve simetri OK belirtilerinin ve OKKB nin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve AD gelişiminde bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Özellikle biriktirme davranışının kişilikten bağımsız bir örüntü sergilediği yaşam boyu biriktirme ve OKKB'si olanların OKB nin ayrı bir alt tipi olup olmadığı bilinmemektedir. Bizim bulgularımıza göre AD başlamadan önce var olan OK belirtiler AD gelişiminde önemli bulunmakla birlikte, bu belirtiler demansın daha erken başlaması ve bilişsel belirtilerin daha kötü olmasıyla ilişkili görünmemektedir. Bu nedenle AD başlamadan önce bulunan OK belirtilerin AD hastalığı sürecinde ne gibi etkilere yol açabileceğini anlayabilmek için, ileride yapılacak klinik, epidemiyolojik, genetik, nöropsikolojik ve beyin görüntüleme alışmalarına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, OKB, OKKB, Biriktirme, ADAS-Cog

8. ABSTRACT

Is Obsessive-Compulsive Symptomatology a risk factor for Alzheimer-Type Dementia?

Objective: Previous studies obviously indicate that OCD patients have memory and other neurocognitive impairments. If there is a real memory deficit in patients with OCD, then pre-existing Obsessive-compulsive symptoms (OCs) may predispose to chronic and progressive disorders like AD in later ages. Therefore, in the present study, our main purpose was to examine if OC symptoms might be a risk factor in the development of AD, like age, family history of AD, lower levels of education, female gender, personal or family history of depression.

Method: Thirty-nine subjects (25 women and 14 men) with AD (group 1) were recruited consecutively from April 2012 to September 2013 at the neurology out-patient clinics of the Adnan Menderes University Hospital. The Alz-Control sample included 30 individuals (group 2) matched for age and sex. Thirty-two patients (group 3) with a diagnosis of OCD, and OCD-Control sample which included twenty-six individuals (group 4) matched for age and sex were also included in this study.

All participants were administrated a Structured Clinical Interviews for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), for DSM-III-R Axis II Disorders (SCID-II), ADAS-Cog, Mini Mental Status Examination (MMSE), Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), Hamilton Depression (HDRS) and Hamilton Anxiety Rating Scales (HARS).

Results: OCD subjects performed significantly worse compared to the healthy control group in ADAS-Cog Word Recall and Word Recognition Task. AD patients performed significantly worse in total ADAS-Cog and items scores compared to the AD-Control group

The mean number of lifetime and current OCs, the current total and subscale scores of Y-BOCS, the frequency of lifetime hoarding, symmetry/ordering, and checking obsessions and compulsions, the frequency of current hoarding and checking obsessions and compulsions were more likely to be higher in AD group than in AD-Control group. Only hoarding symptoms seemed to be significantly higher in AD group compared to OCD group.

OCPD seemed to be significantly more frequent in AD patients compared to control subjects. We have found no significant relationships between the total and subscale scores of Y-BOCS; mean number of lifetime and current OCs; the duration of OCs; and the

severity of total and item scores of ADAS-Cog scale, duration of AD, the scores of HDRS, HARS, and MMSE.

Conclusions: To our knowledge, this is the first study trying to investigate the relationship between OC symptomatology and AD. In the present study, one of our major findings was that the prevalence of lifetime and current OC symptomatology were significantly higher in AD patients compared to control subjects. When we compared the AD patients with and without lifetime OCs, we have not found any differences in the duration of dementia, and in the severity of memory impairments. Our findings indicated that prior OC symptomatology in AD patients did not appear to precipitate the development of dementia at earlier ages than the patients without lifetime OCs. Therefore, we concluded that although OCs, particularly hoarding were more prevalent among AD patients, and might be considerable risk factors for the development of dementia, these symptoms did not influence the age onset of the illness and the level of cognitive impairments. Thus, future epidemiological, genetic, neuroimaging and treatment studies may suggest if lifetime OCs, hoarding, or the comorbidity of OCPD may predispose to the development of AD.

9. KAYNAKLAR

1. Jenike M, Minichiello WE, Baer L. Management of the Individual Patient. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, eds. ObsessiveCompulsive Disorders:Theory and Management.Littleton: PSG Publishing, 1986.
2. Freud S, 1959: Collected papers Vol. III. basic Books, New York.
3. DSM-III: Diagnostoc and statistical manual of mental disorders III.American Psychiatric Association , Washington DC,1980.
4. DSM-III-R: Diagnostoc and statistical manual of mental disorders III-R .American Psychiatric Association , Washington DC ,1987.
5. Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatrıde Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı, Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC ,2000'den çeviren Köroğlu E . Ankara; Hekimler Yayın Birliği, 2001.
6. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı ölçütleri başvuru Elkitabı 'ndan, Köroğlu E (çev.). Ankara; Hekimler Yayın Birliği, 2013.
7. ICD–10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010.
8. Ozturk MO, Uluğ B. ICD-10 ruhsal ve davranıssal bozukluklar sınıflaması. Ankara: Türkiye Ruh ve Sinir Sağlığı Yayını 1993; 134- 135.
9. Kiejna A,Rymaszewska J, Kantorska-Janiec M,Tokarski W. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder.[J Clin Psychiatry](#) 1997; 58 Suppl 12: 7-10.
- 10.Weissman M.M, Bland R.C, Canino G.J, Greenwald S, Hwu H.G, Lee C.K, Newman S.C, Oakley-Browne M.A, Rubio-Stipec M, Wickramaratne P.J. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. J. Clin. Psychiatry 1994; 55 (Suppl.): 5–10.

11. Karno M, Golding J.M, Sorenson S.B, Burnam, M.A. The epidemiology of obsessive–compulsive disorder in five US communities. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 45 (12): 1094–1099.
12. Erol N, Kılıc C, Ulusoy M, Kececi M, Simsek Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Mudurluğu, Ankara: Eksen Tanıtım Ltd.Sti, 1999; 77-93.
13. Demet M, Deveci A, Deniz F, Taşkın E.O, Şimşek E, Yurtsever F. Obsesif kompulsif bozuklukta sosyodemografik özellikler ve fenomenoloji . *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6:133-144.
14. Rasmussen S.A, Eisen J.L. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1992; 53 (Suppl.): 4–10.
15. Eisen JL, Mancebo MA, Pinto A. Impact of obsessive compulsive disorder on quality of life. *Compr Psychiatry* 2006; 47: 270–5.
16. Koran L M, Thienemann M.L, Davenport R. Quality of life for patients with obsessive–compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 1996;153: 783–788.
17. Rasmussen S.A, Tsuang M.T. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive–compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 1986; 143: 317–322.
18. Heyman I, Mataix-Cols D, Fineberg NA. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ* 2006; 333: 424-9.
19. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive compulsive disorder [see comments]. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999; 56: 121–127.
20. Ravizza L, Maina G, Bogetto F. Episodic and chronic obsessive– compulsive disorder. *Depress Anxiety* 1997; 6: 154–158.
21. Steketee G, Eisen J, Dyck I, Warshaw M, Rasmussen S. Predictors of course in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1999; 89: 229–238.
22. Bjorgvinsson T, Hart J, Heffelfinger S. Obsessive-compulsive disorder: update on assessment and treatment. *J Psychiatr Pract* 2007; 13: 362-72.

23. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 335-41.
24. Grabe HJ, Meyer C, Hapke U, Rumpf HJ, Freyberger HJ, Dilling H, John U. Prevalence, quality of life and psychosocial function in obsessive-compulsive disorder and subclinical obsessive-compulsive disorder in northern Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250: 262–68.
25. Tükel R, Ertekin E, Batmaz S, Alyanak F, Sozen A, Aslantas B, Atli H, Özyildirim I. Influence of age of onset on clinical features in obsessive compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2005; 21: 112-7.
26. Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive compulsive disorder: familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 101-7.
27. Rapoport JL. The waking nightmare: an overview of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 25-8.
28. Noshirvani HF, Kasvikis Y, Marks IM, Tsakiris F, Monteiro WO. Genderdivergent aetiological factors in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 260-3.
29. Tükel R, Polat A, Genç A, Bozkurt O, Atli H. Gender-related differences among the Turkish patients with obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2004; 45: 362-6.
30. Eichstedt JA, Arnold SL. Childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a ticrelated subtype of OCD? *Clin Psychol Rev* 2001; 21: 137–57.
31. Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, Shavitt RG, Prado HS, Sada P, Zamignani D, Miguel EC. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1899-903.
32. Sobin C, Blundell ML, Karayiorgou M. Phenotypic differences in early- and lateonset obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2000; 41: 373-9.

33. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Versiani M. Early- and late-onset obsessive-compulsive disorder in adult patients: an exploratory clinical and therapeutic study. *J Psychiatric Res* 2003; 37: 127-33.

34. Millet B, Kochman F, Gallarda T, Krebs MO, Demonfaucon F, Barrot I ve ark. Phenomenological and comorbid features associated in obsessive-compulsive disorder: influence of age of onset. *J Affect Disord* 2004; 79: 241-6.

35. Miguel EC, Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Hounie AG, Mercadante MG. The tic related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications. *Adv Neurol* 2001; 85: 43-55.

36. Neziroglu F, Anemone R, Yaryura-Tobias JA. Onset of obsessive compulsive disorder in pregnancy. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 947-50.

37. Williams KE, Koran LM. Obsessive compulsive disorder in pregnancy, puerperium, and the premenstrium. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 330-4.

38. Buttolph ML, Holland AD. Obsessive compulsive disorder in pregnancy and childbirth. Jenike MA, Baer L, Minichiello L (ed.) *Obsessive-Compulsive Disorder: Theory and Management*. Chicago: Year Book Medical Publishers 1990; 89-95.

39. Maina G, Albert U, Bogetto F, Vaschetto P, Ravizza L. Recent life events and obsessive-compulsive disorder: the role of pregnancy/delivery. *Psychiatry Res* 1999; 89: 49-58

40. Tükel R, Alkın T. Obsesif kompulsif bozukluğun fenomenolojisi. Tükel R, Demet MM, Topcuoğlu V. *Anksiyete bozuklukları*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2006; 277-98.

41. Foa EB, Kozak MJ, Goodman WK, Hollander E, Jenike MA, Rasmussen SA. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 90-6.

42. Okasha A, Saad A, Khalil AH, el Dawla AS, Yehia N. Phenomenology of obsessive compulsive disorder: a transcultural study. *Compr Psychiatry* 1994; 35:191-7.

43. Koroğlu E, Gulec C. Obsesif kompulsif bozukluk. Sahin AR, Boke O (ed.ler). *Psikiyatri temel kitabı*, Ankara: HYB Basım, 2007; 343-52.

44. Akhtar S, Wig NN, Varma VK, et al. A phenomenological analysis of symptoms in obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 1975; 127: 342–8.
45. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 743–58.
46. Hasler G, LaSalle-Ricci VH, Ronquillo JG, Crawley SA, Cochran LW, Kazuba D, Greenberg BD, Murphy DL. Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res* 2005; 135: 121-32.
47. Perugi G, Akiskal HS, Pfannner C, Prestaa S, Gemignania A, Milanfranchi A, Lensi P, Ravagli S, Cassano GB, The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive–compulsive disorder. *J Affect Disord* 1997; 46:15–23.
48. Bogetto F, Venturello S, Albert U, Mania G, Ravizza L. Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999; 14: 434-4.
49. Lochner C, Stein D. Heterogeneity of obsessive compulsive disorder: a literature review *Harvard Review of Psychiatry* 2003; 11: 113-32.
50. Eisen JL, Rasmussen SA, Phillips KA, Price LH, Davidson J, Lydiard RB et al. Insight and treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 494-7.
51. Marazziti D, Dell’Osso L, Di Nasso E, Pfanner C, Presta S, Mungai F. Insight in obsessive-compulsive disorder: a study of an Italian sample. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 407-10.
52. Turksoy N, Tukul R, Ozdemir O, Karalı A. Comparison of clinical characteristics in good and poor insight obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 2002; 16: 413-23.
53. Ravi Kishore V, Samar R, Janardhan Reddy YC, Chandrasekhar CR, Thennarasu K. Clinical characteristics and treatment response in poor and good insight obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 202-8.
54. Matsunaga H, Kiriiike N, Matsui T, Oya K, Iwasaki Y, Koshimune K. Obsessive-compulsive disorder with poor insight. *Compr Psychiatry* 2002; 43:150-7.

55. Catapano F, Sperandeo R, Perris F, Lanzaro M, Maj M. Insight and resistance in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychopathology* 2001; 34: 62-8.

56. Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavedini P, Diaferia G, Locatelli M, Bellodi L. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 488-92.

57. Hales RE, Yudofsky SC. Anxiety disorders. Hollander E, Simeon D (eds). *Essentials of clinical psychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2004; 374-86.

58. Demal U, Lenz G, Mayrhofer A, Zapotoczky HG, Zitterl W. Obsessive compulsive disorder and depression. *Psychopathology* 1993; 26: 145-50.

59. Rasmussen SA, Eisen JL. Clinical and epidemiologic findings of significance to neuropharmacologic trials in OCD. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 466-70.

60. Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, Pfanner C, Presta S, Milanfranchi A . Episodic course in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry ClinmNeurosci* 1998; 248: 240-4.

61. Mavissakalian MR, Jones B, Olson S. Absence of placebo response in obsessive compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis.* 1990; 178: 268-70.

62. McDonough M, Kennedy N. Pharmacological management of obsessive compulsive disorder: a review for clinicians. *Harv Rev Psychiatry* 2002; 10: 127-37.

63. Goodman WK, Ward HE, Kablinger AS, Murphy TK. Biological approaches to treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. In: Goodman WK, Rudorfer MV, and Maser JD, (eds). *Obsessive-Compulsive Disorder: Contemporary Issues in Management*. London: Lawrence Erlbaum Associates; 2000: 333-69.

64. Mesulam MM., Behavioral neuroanatomy Large scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system and hemispheric specializations. In: Mesulam MM, editor. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. New York (NY): Oxford Univ.Press, 2000: 1-120.

65. Alexander G.E. Basal ganglia-talamocortical circuits:Parallel substrates for oculomotor,motor,prefrontal and limbic functions.*Prog Brain Res* 1990; 85: 119-146.

66. Cummings J.L. Frontal–subcortical circuits and human behavior. *Arch. Neurol* 1993; 50: 873–880.
67. Aouizerate A, Guehl D, Cuny E, Rougier A. Pathophysiology of obsessive–compulsive disorder A necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology *Progress in Neurobiology* 2004; 72:195–221.
68. Modell J.G, Mountz J.M, Curtis G.C, Greden J.F. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive–compulsive disorder. *J.Neuropsychiatry Clin. Neurosci* 1989; 1: 27–36.
69. Baxter L.R. Functional imaging of brain systems mediating obsessive–compulsive disorder:clinical studies. In: Charney D.S, Nestler E.J, Bunney B.S. (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press, NewYork, 1999: 534–47.
70. Insel T.R, Winslow J.T. Neurobiology of obsessive–compulsive disorder. In: Jenike M.A, Baer L, Minichiello W.E. (Eds), *Obsessive– Compulsive Disorders: Theory and Management*, second ed. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1990: 116–131.
71. Schwartz J.M. A role of volition and attention in the generation of new brain circuitry.Toward a neurobiology of mental force. *J. Consciousness Stud* 1999; 6:115–142.
72. Leckman J.F, Riddle M.A. 2000: Tourette’s syndrome: when habit-forming systems form habits of their own? *Neuron* 2000; 28: 349–354.
73. Singer H.S, Giuliano J.D, Hansen B.H, Hallett J.J, Laurino J.P, Benson M, Kiessling L.S. Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology* 1998; 50:1618–1624.
74. Swedo S.E, Rapoport J.L, Cheslow D.L, Leonard H.L, Ayoub E.M, Hosier D.M, Wald E.R. High prevalence of obsessive–compulsive symptoms in patients with Sydenham’s chorea. *Am. J. Psychiatry* 1989; 146: 246– 249.
75. Murphy T.K, Goodman W.K, Fudge M.W, Williams Jr R.C, Ayoub E.M, Dalal M, Lewis M.H, Zabriskie J.B. B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive–compulsive disorder and Tourette’s syndrome? *Am. J. Psychiatry* 1997;154: 402–407.

76. Giedd J.N, Rapoport J.L, Garvey M.A, Perlmutter S, Swedo S.E. MRI assessment of children with obsessive–compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 281–283.

77. Bronstein YL, Cummings JL. Neurochemistry of frontal subcortical circuits. In: Lichter D, Cummings JL, editors. *Frontal subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders*. New York: Guilford Press, pp. 59–91, 2001.

78. Masterman DM, Cummings JL. Frontal subcortical circuits: the anatomic basis of executive, social and motivated behaviors. *J Psychopharmacol* 1997; 11:107–14.

79. Mega MS, Cummings JL. Frontal subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 358–70.

80. Parent A, Pare D, Smith Y, Steriade M. Basal forebrain cholinergic and noncholinergic projections to the thalamus and brainstem in cats and monkeys. *J Comp Neurol* 1988; 277: 281–301.

81. McGeer PL, McGeer EG. Neurotransmitters and their receptors in the basal ganglia. *Adv Neurol* 1993; 60: 93–101.

82. Machlin S.R, Harris G.J, Pearlson G.D, Hoehn-Saric R, Jeffery P, Camargo E.E. Elevated medial–frontal cerebral blood flow in obsessive–compulsive patients: a SPECT study. *Am. J. Psychiatry* 1991; 148: 1240– 1242.

83. Busatto G.F, Zamignani D.R, Buchpiguel C.A, Garrido G.E, Glabus M.F, Rocha E.T, Maia A.F, Rosario-Campos M.C, Campi Castro C, Furuie S.S, Gutierrez M.A, McGuire P.K, Miguel E.C. A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive– compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Res* 2000; 99: 15–27.

84. Alptekin K, Degirmenci B, Kivircik B, Durak H, Yemez B, Derebek E, Tunca Z. Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive–compulsive patients without depression. *Psychiatry Res* 2001; 107: 51– 56.

85. Baxter Jr L.R, Schwartz J.M, Mazziotta J.C, Phelps M.E, Pahl J.J, Guze B.H, Fairbanks L. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive–compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 1998; 145:1560– 1563.

86. Swedo S.E, Schapiro M.B, Grady C.L, Cheslow D.L, Leonard H.L, Kumar A, Friedland R, Rapoport S.I, Rapoport J.L. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive–compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989; 46: 518–523.

87. Lacerda A.L, Dalgalarondo P, Caetano D, Camargo E.E, Etchebehere E.C, Soares J.C. Elevated thalamic and prefrontal regional cerebral blood flow in obsessive–compulsive disorder: a SPECT study. *Psychiatry Res* 2003;123: 125–134.

88. Perani D, Colombo C, Bressi S, Bonfanti A, Grassi F, Scarone S, Bellodi L, Smeraldi E, Fazio F. [18F] FDG PET study in obsessive– compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Br. J. Psychiatry* 1995;166: 244–250.

89. Baxter Jr L.R, Phelps M.E, Mazziotta J.C, Guze B.H, Schwartz J.M, Selin C.E. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive–compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987; 44: 211–218.

90. Molina V, Montz R, Martin-Loeches M, Jimenez-Vicioso A, Carreras J.L, Rubia F.J. Drug therapy and cerebral perfusion in obsessive– compulsive disorder. *J. Nucl. Med* 1995; 36: 2234–2238.

91. Saxena S, Brody A.L, Ho M.L, Alborzian S, Ho M.K, Maidment K.M, Huang S.C, Wu H.M, Au S.C, Baxter Jr L.R. Cerebral metabolism in major depression and obsessive–compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biol. Psychiatry* 2001; 50: 159–170.

92. Lucey J.V, Burness C.E, Costa D.C, Gacinovic S, Pilowsky L.S, Ell P.J, Marks I.M, Kerwin R.W. Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive–compulsive disorder (OCD). *Br. J. Med. Psychol* 1997; 70 (Pt 4): 403–411.

93. Pujol J, Torres L, Deus J, Cardoner N, Pifarre J, Capdevila A, Vallejo J.I. Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during word generation in obsessive–compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 891–897.

94. Savage C.R, Keuthen N.J, Jenike M.A. Recall and recognition memory in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1996; 8: 99–103.

95. Adler C.M, McDonough-Ryan P, Sax K.W, Holland S.K, Arndt S, Strakowski S.M. fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *J.Psychiatr Res* 2000; 34: 317–324.

96. Mataix-Cols D, Cullen S, Lange K, Zelaya F, Andrew C, Amaro E, Brammer M.J, Williams S.C, Speckens A, Phillips M.L. Neural correlates of anxiety associated with obsessive–compulsive symptom dimensions in normal volunteers. *Biol. Psychiatry* 2003; 53: 482–493.

97. Benkelfat C, Nordahl T.E, Semple W.E, King A.C, Murphy D.L, Cohen R.M. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive–compulsive disorder. Patients treated with clomipramine. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990; 47: 840–848.

98. Saxena S, Brody A.L, Ho M.L, Alborzian S, Maidment K.M, Zohrabi N, Ho M.K, Huang S.C, Wu H.M, Baxter Jr L.R. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive–compulsive disorder vs major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 2002; 59: 250–261.

99. Saxena S, Brody A.L, Maidment K.M, Dunkin J.J, Colgan M, Alborzian S, Phelps M.E., Baxter Jr L.R. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive–compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 683–693.

100. Baxter Jr L.R, Schwartz J.M, Bergman K.S, Szuba M.P, Guze B.H, Mazziotta J.C, Alazraki A, Selin C.E, Ferng H.K, Munford P. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive–compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992; 49: 681– 689.

101. Rauch S.L, Dougherty D.D, Cosgrove G.R, Cassem E.H, Alpert N.M, Price B.H, Nierenberg A.A, Mayberg H.S, Baer L, Jenike M.A, Fischman A.J. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 2001; 50: 659–667.

102. Ebert D, Speck O, Konig A, Berger M, Hennig J, Hohagen F. Magnetic resonance spectroscopy in obsessive–compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatry Res* 1997; 74: 173–176.

103. Fitzgerald K.D, Moore G.J, Paulson L.A, Stewart C.M, Rosenberg D.R. Proton spectroscopic imaging of the thalamus in treatment-naïve pediatric obsessive–compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 2000; 47: 174–182.
104. Moore G.J, MacMaster F.P, Stewart C, Rosenberg D.R. Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive–compulsive disorder. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 1998; 37: 663–667.
105. Benazon N.R, Moore G.J, Rosenberg D.R. Neurochemical analyses in pediatric obsessive–compulsive disorder in patients treated with cognitive–behavioral therapy. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2003; 42:1279–1285.
106. Lenane M.C, Swedo S.E, Leonard H, Pauls D.L, Sceery W, Rapoport J.L. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *J. Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 1990; 29: 407–412.
107. Inouye E . Similar and dissimilar manifestations of obsessive– compulsive neurosis in monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 1965; 121: 1171–1175.
108. Carey G, Gottesmann II . Twin and family studies of anxiety, phobic, and obsessive disorders. In: Klein DF, Rabkin JG (eds) *Anxiety: new research and changing concepts*. Raven Press, New York, 1981: pp 117–136.
109. Pato M.T, Pato C.N, Pauls D.L. Recent findings in the genetics of OCD. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63 (Suppl. 6): 30–33.
110. Zohar J, Mueller E.A, Insel T.R, Zohar-Kadouch R.C, Murphy D.L. Serotonergic responsivity in obsessive–compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987; 44: 946–951.
111. McDougle C.J. The neurobiology and treatment of obsessive– compulsive disorder. In: Charney D.S, Nestler E.J, Bunney B.S.(Eds.), *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press, New York, pp.1999: 518–533.
112. Bengel D, Greenberg B.D, Cora-Locatelli G, Altemus M, Heils A, Li Q, Murphy D.L. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive–compulsive disorder. *Mol. Psychiatry* 1999; 4: 463–466.

113. Karayiorgou M, Sobin C, Blundell M.L, Galke B.L, Malinova L, Goldberg P, Ott J, Gogos J.A. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 1178–1189.
114. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, Fuchs C, Zohar J, Lerer B, Buniak S.F, Landa S, Poyurovsky, M, Shapira B, Weizman R. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 205–209.
115. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, Fuchs C, Zohar J, Lerer B, Buniak S.F, Landa S, Poyurovsky, M, Shapira B, Weizman R. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 205–209.
116. Billiet E.A, Richter M.A, Sam F, Swinson R.P, Dai X.Y, King N, Badri F, Sasaki T, Buchanan J.A, Kennedy J.L. Investigation of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr. Genet* 1998; 8: 163–169.
117. Schindler K.M, Richter M.A, Kennedy J.L, Pato M.T, Pato C.N. Association between homozygosity at the COMT gene locus and obsessive compulsive disorder. *Am. J. Med. Genet* 2000; 96: 721–724.
118. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biol. Psychiatry* 1998; 43: 348–357.
119. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Neuropsychological deficits in obsessive compulsive disorder. A comparison with unipolar depression, panic disorder, and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 415–23.
120. Head D, Bolton D, Hymas N. Deficit in cognitive shifting ability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 1989; 25: 929–937.
121. Christensen KJ, Kim SW, Dysken MW, Hoover KM. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 4-18.

122. Savage C.R, Baer L, Keuthen N.J, Brown H.D, Rauch S.L, Jenike M.A. Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 905–916.
123. Zielinski C.M, Taylor M.A, Juzwin K.R. Neuropsychological deficits in obsessive–compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioural Neurology* 1991; 4: 110–126.
124. Kwon J.S, Kim J.J, Lee D.W, Lee J.S, Lee D.S, Kim M.S, Lyoo I.K, Cho M.J, Lee M.C. Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2003; 122: 37–47.
125. Andreasen N.C, Paradiso S, O’Leary D.S. “Cognitive dysmetria” as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical–subcortical–cerebellar circuitry? *Schizophr. Bull* 1998; 24: 203–218.
126. Greisberg S, McKay D. Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications. *Clin. Psychol. Rev* 2003; 95–117.
127. Gürvit H. Sinir Sistemi Dejeneratif Hastalıkları. Öge A.E, ed; *Nöroloji(çinde) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 2004: 367-414.
128. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT. Incidence of dementia and probable Alzheimer’s disease in a general population: The Framingham Study. *Neurology* 1993; 43: 515-519.
129. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS. Prevalance of Alzheimer’s Disease in a community population of older persons: higher than previously reported. *JAMA* 1989; 262 (18): 2551-56.
130. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK: The aging of the human species. *Sci. Am* 1993; 268: 46-52.
131. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998; 51(3): 728-33.
132. Gao S, Hendrie HC, Hall KS . The relationship between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer’s disease- a metaanalysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 809-15.

133. Van Duijn CM, Clayton D, Chandra V. Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991; 20 Suppl 2: 13-20.
134. St George-Hyslop PH. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 183-99
135. Braak H, Rüb U, Schultz C. Vulnerability of cortical neurons to Alzheimer's and Parkinson's diseases. In: Perry G, Avila J, Kinoshita J, Smith MA, eds. *Alzheimer's Disease: A century of Scientific and Clinical Research*. Amsterdam, IOS Press, 2006: p:35-44.
136. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997; 278(16): 1349-56.
137. Cummings JL. (Türkçe çeviri editörü Erkol G) *Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Demansların Nöropsikiyatrik Özellikleri*. London (İstanbul): 2003: 55-99.
138. Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, et al. Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *Am J Epidemiol*. 2000; 151(11): 1064-71.
139. Launer LJ, White LR, Petrovitch H, et al. Cholesterol and neuropathologic markers of AD: a population-based autopsy study. *Neurology* 2001; 57(8): 1447-52.
140. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000; 21(1): 49-55.
141. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4(8): 487-99.
142. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(7): 1101-7.
143. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, et al. The risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Ann NY Acad Sci* 1997; 26(826): 422-7.

144. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14(2): 77-83.
145. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, et al. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2003;14: 163(13): 1524-8.
146. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, et al. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative reanalysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991; 20 Suppl 2: 48-57.
147. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology* 1999; 52(1): 78-84.
148. Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, et al. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 ;74(7): 857-62.
149. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(3): 636-43.
150. Shipley SJ, Parkin ET, Itzhaki RF, et al. Herpes simplex virus interferes with amyloid precursor protein processing. *BMC Microbiol* 2005;18(5): 48.
151. Yokeş M.B, Başak A.N. Alzheimer hastalığının moleküler biyolojisi. *Türk Nöroloji Dergisi* 2005; 11(3): 201-222.
152. Lantos P, Claims N. The Neuropathology of Alzheimer's disease. In: O'Brien J, Ames D, Burns A(eds) *Dementia* 2nd edn. London: Arnold, 2000: 443-59.
153. Selkoe D. The genetics and molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neurologic Clinics* 2000;18(4): 903-19.
154. Arnold SE, Hyman BT, Flory J et al. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral cortex* 1991;1:103-16.

155. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung Y-C, et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein τ (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1986; 83: 4913-17.
156. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 1987; 18(2): 311-24.
157. Kimura T, Hashimura T, Miyakawa T. Observations of microvessels in the brain with Alzheimer's disease by the scanning electron microscopy. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991; 45(3): 671-6.
158. Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol* 1986;19(3): 253-62.
159. Kalaria RN, Bhatti SU, Palatinsky EA, et al. Accumulation of the beta amyloid precursor protein at sites of ischemic injury in rat brain. *Neuroreport* 1993; 4(2): 211-4.
160. Yan SD, Chen X, Chen M, et al. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996; 382(6593): 685-91.
161. Kalaria RN, Microglia and Alzheimer's disease. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 15-24.
162. Perlmuter LS, Myers MA, Barron E. Vascular basement membrane components and the lesions of Alzheimer's disease: light and electron microscopic analyses. *Microsc Res Tech* 1994; 28(3): 204-15.
163. Cacabelos R, Takeda M, Winblad M. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventative strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 3-47.
164. Selekler K. Alzheimer hastalığının öncesi hafif kognitif bozukluk. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 199 - 206.
165. Daffner KR, Scinto LFM. Early diagnosis of Alzheimer's disease. In: Scinto LFM, Daffner KR, editors (Ertaş M, Türkçe çeviri editörü). *Early Diagnosis of Alzheimer's Disease*. Totowa, New Jersey; Humana Pres Inc, (İstanbul: Tümay matbaacılık ve Tan. Hiz. İth. İhr. San. Tic.Ltd. Şti); 2000: p.1-27.

166. Morris JC, Storandt M, McKeel DW, et al. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in “normal” aging: evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer’s disease. *Neurology* 1996; 46: 707-71.

167. McKeel DW Jr, Morris JC, Storandt M et al. Very mild Alzheimer’s disease: Informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology* 41(4): 469-78

168. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 1996; 46(3): 661-5.

169. Lim A, Tsuang T, Kukull WA, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer’s disease in a community-based case series *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 564-9.

170. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-53.

171. McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work group under the auspices of department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-944.

172. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence based review). Report of the quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology *Continuum* 2004; 10(1):162-174.

173. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 ; 25(1): CD005593.

174. Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer’s disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomized, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20(5):459-464.

175. Özen N, Dr. Rezaki M. Prefrontal Korteks: Bellek İşlevi Ve Bunama İle İlişkisi *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007; 18(3): 262-269.

176. Mesulam MM. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri 2. baskı (Çev. Ed. Gürvit İH). Yelkovan Yayınları, İstanbul, 2004: 260- 293.
177. Simons JS, Spiers HJ. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Rev Neurosci* 2003; 4: 637-648.
178. Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* 1999; 22(3): 425-489.
179. First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinical Version. Washington D. C., American Psychiatric Press, Inc. 1997.
180. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon. Ankara, Hekimler Yayın Birliği.1999.
181. Sorias S. DSM-III-R Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi Türkçe versiyonu (SCID-II) Ege Üniversitesi-Bornova, 1990.
182. Coşkunol H, Bağdiken İ, Sorias S ve ark. SCID-II (Türkçe versiyonu) görüşmesinin kişilik bozukluklarındaki güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1994; 9: 26-29.
183. Hamilton M .A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1960; 23:56-62.
184. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi* 1996; 4: 251-259.
185. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32:50.
186. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9:114-117.

187. Mavioğlu H, Gedizlioğlu M, Akyel S, Eser E. Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Skalası-Kognitif Alt testinin (ADAS-Cog) Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Nöroloji Dergisi* 2004;10(4): 272-283.
188. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. The Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale. I: Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1006–11.
189. Karamustafalıoğlu O, Üçışık AM, Ulusoy M ve ark. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeğinin Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışması , 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 1993.
190. Tek C, Ulug B, Rezaki G, Tanriverdi N, Mercan S, Demir B, Vargel S. Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Scale in Turkish: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 410-3.
191. Güngen C, Ertan T, Eker E ve ark. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13(4): 273-281.
192. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, Duara R, Kukull WA, Chui H, Edeki T, Griffith PA, Friedland RP, Bachman D, Farrer L. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol* 2003; 60(5): 753-9.
193. Coles EM, Pinto A, Mancebo MC, Rasmussen SA, Eisen JL. OCD with comorbid OCPD: A subtype of OCD? *Journal of Psychiatric Research* 2008; 42: 289–296.
194. Albert U, Maina G, Forner F, Bogetto F. DSM-IV obsessive–compulsive personality disorder: prevalence in patients with anxiety disorders and in healthy comparison subjects. *Comprehensive Psychiatry* 2004; 45(5): 325–32.
195. Samuels J, Eaton WW, Bienvenu 3rd OJ, Brown CH, Costa Jr PT, Nestadt G. Prevalence and correlates of personality disorders in a community sample. *British Journal of Psychiatry* 2002;180: 536–42.
196. Cuttler C, Graf P. Checking-in on the memory deficit and meta-memory deficit theories of compulsive checking. *Clin Psychology Rev* 2009; 29: 393-409.

197. Olley A, Malhi G, Sachdev P. Memory and executive functioning in obsessive–compulsive disorder: A selective review a, *Journal of Affective Disorders* 2007; 104:15–23.
198. Deckersbach T, Otto M.W, Savage C.R, Baer L, Jenike M.A. The relationship between semantic organization and memory in obsessive–compulsive disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2000; 69: 101–107.
199. Savage C.R, Deckersbach T, Wilhelm S, Rauch S.L, Baer L, Reid T, Jenike M.A. Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology* 2000; 14: 141–151.
200. Sawamura K, Nakashima Y, Inoue M, Kurita H. Short-term verbal memory deficits in patients with obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2005; 59 (5): 527–532.
201. Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessivecompulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol* 2004; 65:185–236.
202. Rampacher F, Lennertz L, Vogeley A, Rauschenbach S, Kathmann N , Falkai P , Wagne M. Evidence for specific cognitive deficits in visual information processing in patients with OCD compared to patients with unipolar depression .*Progress in Neuro-Psychopharmacology & BiologicalPsychiatry* 2010; 34: 984–991.
203. Valente AA, Miguel EC, Castro CC, Amaro E, Duran FL, Buchpiguel CA, Chitnis X, McGuire PK, Busatto GF. Regional gray matter abnormalities in obsessive–compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry* 2005; 58(6): 479–487.
204. Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Aouizerate B .Meta-analysis of brain volume changes in obsessive–compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 65(1): 75–83.
205. Henseler I, Gruber O, Kraft S, Krick C, Reith W, Falkai P. Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive–compulsive disorder. *J Psychiatr Neurosci* 2008; 33(3): 209–215.

206. Van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJ, van Hartskamp J, Barkhof F, van Dyck R. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 301–310.
207. Wobrock T, Gruber O, McIntosh A, Kraft S, Klinghardt A, Scherk H, Reith W, Schneider-Axmann T, Lawrie S.M, Falkai P, Moorhead T.W. Reduced prefrontal gyrification in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 455–464.
208. Tallis F, Pratt P, Jamani N. Obsessive compulsive disorder, checking, and nonverbal memory: A neuropsychological investigation. *Behaviour Research and Therapy* 1999; 37: 161–166.
209. Sher K.J, Frost R.O, Kusner M, Crews T.M, Alexander J.E. Memory deficits in compulsive checkers: Replication and extension in a clinical sample. *Behaviour Research and Therapy* 1989; 27: 65–69.
210. Rubenstein C.S, Peynircioglu Z.F, Chambless D.L, Pigott T.A. Memory in sub-clinical obsessive-compulsive checkers. *Behaviour Research and Therapy* 1993; 31: 759–765.
211. Frydman I, Ferreira-Garcia R, Borges M.C, Velakoulis D, Walterfang M, Fontenelle L.F. 2010. Dementia developing in late-onset and treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Cogn Behav Neurol* 2010; 23: 205-208.
212. Khiari H.M, Achouri A, Ali N.B, Cherif A, Batti H, Messaoud T, Mrabet A. Obsessive-compulsive disorder: a new risk factor for Alzheimer disease? *Neurol Sci* 2011; 32: 959-962.
213. Jiji S, Smitha KA, Gupta AK, Pillai VP, Jayasree RS. Segmentation and volumetric analysis of the caudate nucleus in Alzheimer's disease. *Eur J Radiol* 2013; 82(9):1525-30.
214. Pievani M, Bocchetta M, Boccardi M, Cavado E, Bonetti M, Thompson PM, Frisoni GB. Striatal morphology in early-onset and late-onset Alzheimer's disease: a preliminary study. *Neurobiol Aging*. 2013; 34(7): 1728-39.

215. Frost R.O, Hartl T.L. A cognitive behavioral model of compulsive hoarding. *Behav Res and Therapy* 1996; 3: 341-350.
216. Stein DJ, Seedat S, Potocnik F: Hoarding: a review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1999; 36:35–46.
217. Frost R. O, Krause M. S, & Steketee G. Hoarding and obsessive-compulsive symptoms. *Behavior Modification* 1996; 20: 116–132.
218. Samuels J, Bienvenu O. J, Riddle M. A, Cullen B. A. M, Grados M. A, Liang K. Y, et al. Hoarding in obsessive compulsive disorder: Results from a case–control study. *Behaviour Research and Therapy* 2002; 40: 517–528.
219. Frost R.O, Gross R.C.1993. The hoarding of possessions. *Behav Res and Therapy* 1993; 31: 367–381.
220. Greenberg D: Compulsive hoarding. *Am J Psychother* 1987; 41:409–416.
221. Black DW, Monahan P, Gable J, Blum N, Clancy G, Baker P. Hoarding and treatment response in non-depressed subjects with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 420–425.
222. Mogenson GJ, Wu M. Disruption of food hoarding by injections of procaine into mediodorsal thalamus, GABA into subpallidal regions, and haloperidol into accumbens. *Brain Res Bull* 1988; 20:247–251.
223. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173(suppl 35): 26–38.
224. Saxena S, Brody AL , Maidment KM. Cerebral Glucose Metabolism in Obsessive-Compulsive Hoarding *Am J Psychiatry* 2004; 161:1038–1048.
225. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. *Brain* 1995; 118:279–306.
226. Vogt BA, Finch DM, Olson CR: Functional heterogeneity in the cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 1992; 2:435–443.

227. Ayers C.R, Saxena S, Golshan S, Wetherell J.L. Age at onset and clinical features of late life compulsive hoarding. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25:142-149.
228. Steketee G, Frost R, Kim H. Hoarding by elderly people. *Health & Social Work* 2001; 26:176–184.
229. Samuels J. F, Bienvenu O. J, Grados M. A, Cullen B, Riddle M. A, Liang K. -Y, Easton W.W, Nestadt G. Prevalence and correlates of hoarding behavior in a community-based sample. *Behaviour Research and Therapy* 2008; 46: 836–844.
230. Hwang J.P, Tsai S.J, Yang C.H , Liu K.M, Lirng J. F. Hoarding behavior in dementia. A preliminary report. *Am Journal of Geriatric Psychiatry* 1998; 6: 285–289.
231. Hartl T.L, Frost R.O, Allen G.J, Deckersbach T, Steketee G, Duffany S.R, Savage C.R. Actual and perceived memory deficits in individuals with compulsive hoarding. *Depress Anxiety* 2004; 20: 59-69.
232. Homma A, Ishii T, Niina R. Relationship of behavioral complications and severity of dementia in japanese elderly persons with dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1994; 8: 46–53.
233. Hwang J. P, Yang C.H, Tsai S.J, Liu K.M. Behavioural disturbances in psychiatric inpatients with dementia of the Alzheimer's type in Taiwan. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1997; 12: 902–906.
234. Gershuny B.S, Sher K.J. Compulsive checking and anxiety in a non-clinic sample: difference in cognition, behaviour, personality and affect. *J Psychopathology and Behav Assessment* 1995; 17:19-38.
235. Mataix-Cols D, Baer L, Rauch S.L, Jenike M.A. Relation of factor-analyzed symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder to personality disorders. *Acta Psychiatr Scand* 102, 199-202.
236. Winsberg M.E, Cassic K.S, Koran L.M. Hoarding in obsessive-compulsive disorder: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 591-597.

