

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU VE PANİK BOZUKLUK İLE SERUM OKSİTOSİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

Proje No: TTU-2013-4173

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof.Dr.M.Tayfun TURAN
PSİKIYATRI ANABİLİMDALI

Araştırma Gör. Dr. İsmail KARAATLI
PSİKIYATRI ANABİLİMDALI
Prof.Dr.Eser KILIÇ
BİYOKİMYA ANABİLİMDALI

Mart 2014

KAYSERİ

Bu alışma ERU BAP birimi tarafında TTU-2013-4173 numaralı proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, başta tez danışmanlığımı üstlenen Prof. Dr. M. Tayfun Turan olmak üzere bütün hocalarıma, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım ve diğer Psikiyatri Anabilim Dalı çalışanlarına, hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakârlığı yapan aileme, bu sıkıntılı süreçte sürekli yanımda olan emeği, manevi desteğiyle katkıda bulunan sevgili eşim Bilge Karaatlı ve biricik oğlum Ali'ye ve projeyi destekleyen ERÜ BAP birimine teşekkür ederim...

Dr. İsmail Karaatlı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar ve ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER.....	11
2.1. YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU (YAB).....	11
2.1.1. Tarihçe	11
2.1.2. Tanı	12
2.1.3. YAB’ nin Epidemiyolojisi	13
2.1.4. Etyoloji.....	14
2.1.5. Ayırıcı Tanı.....	18
2.2. PANİK BOZUKLUĞU (PB)	19
2.2.1. Tarihçe	19
2.2.2. Tanı	20
2.2.3. Epidemiyoloji.....	24
2.2.4. Etyoloji.....	24
2.2.5. Ayırıcı tanı	29
2.3. OKSİTOSİN VE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR.....	29
3. DENEKLER VE YÖNTEM.....	32
3.1. DENEKLER.....	32
3.2. YÖNTEM.....	33
3.2.1. Biyokimyasal analiz.....	34
3.2.2. İstatiksel analiz	34

4. BULGULAR	36
4.1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	36
4.2. Klinik ölçeklerin karşılaştırılması	37
4.3. Hasta ve kontrol gruplarının oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması	37
4.4. Panik bozukluğu grubunda korelasyon incelemeleri.....	40
4.5. YAB grubunda korelasyon incelemeleri	40
4.6. Kontrol grubunda korelasyon incelemeleri	40
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	46
KAYNAKLAR	47
TEZ ONAY SAYFASI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
BB	: Bipolar Bozukluk
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BZ	: Benzodiazepin
CCK	: Kolesistokinin
CO₂	: Karbondioksit
CRF	: Kortikotropin Salınım Faktör
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DSM	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı
DSM-IV-TR	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
EKT	: Elektrokonvulzif Tedavi
ELISA	: Enzyme-liked immune-sorbent assay
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
ICD	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması
LC	: Lokus Seruleus
m-CPP	: m-chloro-phenil-piperazine
MHPG	: 3- Metoksi 4-Hidroksifenilglükol
MR	: Manyetik Rezonans
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi

MVP	: Mitral Valv Prolapsus
NE	: Norepinefrin
NPY	: Nöropeptid Y
PB	: Panik Bozukluğu
PBŞÖ	: Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PVN	: Paraventriküler Nükleus
rpm.	: Devir/dakika
SF	: Sosyal Fobi
SON	: Supraoptik Nükleus
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin
TRH	: Tirotropin Salınım Hormonu
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
YAB-7	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu 7 Maddeli

TABLolar ve ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri	29
Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının klinik ölçeklerinin değerdendirilmesi.....	30
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının oksitosin ve düzeltilmiş oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında erkeklerin ve kadınların oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarında sigara kullanma ve kullanmama durumuna göre oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 6. PB grubundaki hastaların agarofobisi olan ve olmayanların oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 7. Panik bozukluk grubundaki agarofobisi olan hastaların kontrol grubu ile oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması.....	33
Şekil 1. Oksitosin seviyelerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	31

YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU VE PANİK BOZUKLUK İLE SERUM OKSİTOSİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Oksitosinin stresle başa çıkmayı kolaylaştırdığı, anksiyolitik ve antistres etkilerinin bulunduğu, agresyonu azalttığı, oksitosin uygulanmasının anksiyete semptomlarından tedirginlik ve gerginlik seviyelerini azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ve panik bozukluğu (PB) bulunan hastalarda serum oksitosin seviyelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ağustos 2012 ile Kasım 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, ayaktan takip edilen, ilaç kullanmayan, 18-65 yaşları arasında YAB tanısı konan 23 (8 erkek ile 15 kadın) ve PB tanısı konan 27 (14 erkek ile 13 kadın) toplam 50 hasta alınmıştır. Kontrol grubunu oluşturmak için çalışmaya toplam 23 (11 erkek ile 12 kadın) sağlıklı kişi alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm gruplara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) uygulanmıştır. Ayrıca YAB grubuna Yaygın Anksiyete Bozukluğu 7 Maddeli (YAB-7) testi ve PB grubuna Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği (PBŞÖ) uygulanmıştır. Klinik ölçekler gruplar için 1 kere uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm grupların serum oksitosin seviyeleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: YAB ve PB grubunun serum oksitosin seviyeleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada YAB ve PB grubu ile kontrol grubu arasında serum oksitosin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu yükselme hastalıklarda görülen anksiyeteyi azaltma çabasının bir sonucu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, oksitosin

GENERALIZED ANXIETY DISORDER AND PANIC DISORDER RELATIONSHIP WITH THE LEVEL OF SERUM OXYTOCIN

ABSTRACT

Aim: It is reported that oxytocin facilitates coping with stress and has anxiolytic and anti-stress effects, and that oxytocin administration reduce the levels of anxiety symptoms and aggression. This study aimed to investigate the serum levels of oxytocin in patients with Generalized Anxiety Disorder (GAD) and Panic Disorder (PD).

Methods: This study included a total of 50 patients admitted to the Erciyes University Medical Faculty Department of Psychiatry outpatient clinic between August 2012 and November 2013; the patients were 18-65 years of age, without medication, followed outpatient and diagnosed GAD (8 male and 15 female) and PD (14 male and 13 female). Control group consisted of 23 (11 male and 12 female) healthy subjects. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) were administered to the both patients and controls. In addition, Generalized Anxiety Disorder 7-Item Test (GAD-7) and Panic Disorder Severity Scale (PDSS) were administered to the patients with GAD and PD, respectively. Clinical scales were administered to the groups only once. Serum levels of oxytocin were assayed with ELISA.

Results: Although serum oxytocin levels of the patients with GAD and PD were higher than the control group, this difference was not statistically significant.

Conclusion: In this study, it was found that serum oxytocin levels of the patients with GAD and PD were higher than the control group, but this difference was not statistically significant. This increase in serum oxytocin levels may result from compensatory mechanisms to reduce the anxiety.

Key words: Generalized anxiety disorder, panic disorder, oxytocin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), önemli bir gerginlik, evham, gündelik olaylar ve sorunlar hakkında endişe duygularıyla birliktelik gösteren, çoğunlukla kronik bir seyir gösteren ve zaman zaman alevlenmelerle giden, yaşam kalitesinde önemli bozulmalara yol açan bir rahatsızlıktır (1, 2). YAB'si bulunan hastalar genellikle küçük şeylere üzülen, sürekli bir korku içinde olan ve olabileceğın en kötüsünün başlarına gelebileceğini bekleyen, sürekli kaygı içerisinde olan kişilerdir (3). Çoğu mental bozuklukta olduğu gibi YAB'nin etyolojisi de bilinmemektedir.

Panik bozukluğu (PB), ne zaman başlayacağı önceden kestirilemeyen panik ataklarının bulunduğu ve başka atakların da olacağına ilişkin sürekli bir kaygı ile seyreden, atak sırasında hastayı güçsüz ve tükenmiş bırakan bir anksiyete bozukluğudur. Hastalığın temel özelliğı yineleyen anksiyete ya da panik atakların bulunmasıdır. PB bilindiğı gibi anksiyete bozuklukları arasında sık görülen, kronik ya da yineleyici seyreden, ailevi, sosyal ve işlevsel yeti yitimine neden olan bir hastalıktır (4-6). Günümüze kadar yapılan birçok araştırma PB'nin etyolojisini açıklamaya çalışmış ancak bu bozukluğun etyolojisinin anlaşılması yeteri kadar mümkün olmamıştır.

Oksitosin doğum ve emzirmedeki rolü ile bilinen hipotalamus kökenli bir hormondur (7). Bilinen tek reseptöre sahip olan oksitosin (8) amigdala dahil olmak üzere limbik sistemdeki reseptörlerine bağlanır (9, 10) ve sosyal etkileşimlere bağlı gelişen strese karşı nöroendokrin yanıtı ve anksiyeteyi azaltır (11, 12). İntraserebral oksitosin stresle indüklenen hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen (HPA) yanıtını inhibe eder (13) ve amigdaladaki etkisiyle korkuya otonomik yanıtın düzenlenmesini sağlar (9). Oksitosinin insan davranışı üzerindeki etkileri

nedeniyle çeşitli psikiyatrik hastalıklarda araştırılmıştır. Bunlar arasında depresyon (14), bipolar bozukluk (BB) (15), sosyal fobi (SF) (16) ve otizm (17) gibi hastalıklar bulunmaktadır.

Bu çalışmada anksiyete bozuklukları içerisinde bulunan YAB ve PB de serum oksitosin seviyelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU (YAB)

YAB, önemli bir gerginlik, evham, gündelik olaylar ve sorunlar hakkında endişe duygularıyla birliktelik gösteren, çoğunlukla kronik bir seyir gösteren ve zaman zaman alevlenmelerle giden, yaşam kalitesinde önemli bozulmalara yol açan bir rahatsızlıktır (1, 2).

2.1.1. Tarihçe

1986 yılında Kraepelin tüm psikiyatrik bozuklukları 13 kategoriye ayırmış ve bu kategorilerden biri olan “psikojenik nevroz” anksiyete bozukluklarını sınıflandırmada ilk girişim olmuştur. Freud’un “anksiyete nevrozu” kavramı şiddetli ve kronik bir anksiyete durumunu gerçek ve bağımsız bir tıbbi nozolojik antite olarak ele almanın ilk girişimi olmuştur. 1950’lerin başlarında yayınlanan DSM-I (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) Freud’un görüşlerinden büyük ölçüde etkilenmiş ve anksiyete bozukluklarını “Anksiyöz reaksiyon” ve fobik reaksiyon olarak iki gruba ayırmıştır (18). Anksiyete bozukluklarının 1980 yılında ayrı birer klinik antite olarak ayrılması ile YAB ilk defa DSM III’te ayrı bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (19).

Bu sınıflamada YAB güvenilirliği düşük, sınırları belirsiz ve kalıntı bir tanı grubunu oluşturmaktaydı. DSM III-R’de YAB ile ilgili tanı sorunları büyük ölçüde giderilmiştir. Uyum bozuklukları ve kısa süreli anksiyete durumlarından ayrılabilmesi için tanıda gerekli olan süre 1 aydan 6 aya çıkarılmıştır (20). DSM IV’te endişenin denetlenemez olduğu vurgulanmış, anksiyete ve kaygıya 6 somatik belirtiden en az 3’ünün eşlik etmesi gerektiği

belirtilmiştir (21). Dünya Sağlık Örgütü ise YAB'ye 1990 yılında, ICD'nin (International Clasification of Diseases) ancak 10. basımında ayrı bir tanı olarak yer vermiştir (1).

2.1.2. Tanı

YAB sık, süregiden korku ve anksiyete ile karakterizedir. Hemen hergün birçok olay veya etkinlik hakkında aşırı endişe ve üzüntü duyma, üzüntüsünü zor kontrol edebilme, anksiyete ve üzüntüye huzursuzluk, kolay yorulma, konsantrasyon güçlüğü veya zihnini durmuş gibi hissetme, irritabilite, kas gerginliği ve uyku bozukluğunun eşlik etmesiyle karakterize bir hastalıktır. YAB bulunan hastalar kendi korkularının çok fazla olduğu bilgisini vermeyebilir ancak korkularının düzeyinden sıkıntı yaşamaktadırlar (22).

Bu hastalar genellikle küçük şeylere üzülen, sürekli bir korku içinde olan ve olabileceğin en kötüsünün başlarına gelebileceğini bekleyen, sürekli kaygı içerisinde olan kişilerdir (3).

2.1.2.1. DSM- IV-TR Yaygın Anksiyete Bozukluğu için tanı ölçütleri

A- En az 6 ay süreyle, hemen her gün, birçok olay ya da etkinlik hakkında (iş başarısı, okul başarısı vs.) aşırı kaygılanma ve kuruntulara kapılma

B- Kişi kendini kuruntulara kapılmaktan alıkoyamaz

C- Kaygı ve kuruntu, aşağıdaki 6 semptomdan üçüne (ya da daha fazlasına) eşlik eder (son 6 ay boyunca hemen her zaman en azından bazı semptomlar bulunur)

1. Huzursuzluk, aşırı heyecan duyma ya da endişe

2. Kolay yorulma

3. Düşüncelerini odaklayamama ya da zihnin durmuş gibi olması

4. İritabilite

5. Kas gerginliği

6. Uyku bozukluğu (uykuya dalmakta ve sürdürmekte güçlük çekme, huzursuz ya da dinlendirmeyen uyku)

D- Kaygı ve kuruntunun odağı bir eksen I bozukluğunun özellikleri ile sınırlı değildir.

E- Kaygı, kuruntu ve fiziksel yakınmalar klinik açıdan belirgin bir strese ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

F- Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir ve sadece bir Duygudurum Bozukluğu, Psikotik bir bozukluk ya da Yaygın gelişimsel bozukluk sırasında ortaya çıkmamaktadır (23).

2.1.3. YAB' nin Epidemiyolojisi

YAB' nin Amerika Birleşik Devletlerindeki (ABD) yaşam boyu yaygınlığı %5'tir (22). ABD'deki bir çalışmada YAB kadınlarda erkeklerden iki kat fazla görüldüğü, ayrıca işsizler, boşanmışlar, ayrı yaşayanlar, dullar ve 24 yaşın üzerindekilerde yaygın bulunmuştur. DSM-III ölçütleri kullanılarak 14-17 yaşları arasındaki 356 ergende yaşam boyu YAB'nin sıklığı %3.7 olarak saptanmış olup erkek/kadın oranı 1.8/4.6 olarak belirlenmiştir. Yaşlılık döneminde YAB'nin yaygınlığı herhangi bir anksiyete bozukluğundan daha yüksektir. DSM-III ölçütleri kullanıldığı, yaşları 65-79 arasında değişen 442 katılımcıyı kapsayan bir araştırmada YAB'nin bir yıllık yaygınlığı %7.1 olarak saptanmıştır (18). Konya ilinde ayaktan görülen psikiyatri hastalarında DSM IV tanı ölçütlerini karşılayan YAB hastaları tüm başvuran hastaların %10,3'ünü oluşturmuştur ve kadınlarda, evlilerde, ev hanımlarında, ev kızlarında, bedensel hastalık öyküsü olanlarda ve eğitim düzeyi düşük olanlarda bu bozukluğun yaygınlığı anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir (24). YAB birinci basamakta en sık tanımlanan anksiyete bozukluğudur. Buna karşılık ruh sağlığı merkezlerinde, diğer anksiyete bozuklukları ile karşılaştırıldığında en düşük yaygınlık oranına sahip olan bir bozukluktur, çünkü hastaların büyük kısmı özelleşmiş ruh sağlığı kurumları yerine birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuruda bulunurlar (18). YAB sıklıkla genç erişkin dönemde başlar. Bozukluk çoğunlukla kronik bir seyir gösterir ve zaman zaman alevlenmeler ile gider. YAB yaşam kalitesinde önemli bozulmalara yol açar. YAB'nin gidişinin kronik, düzelme oranlarının düşük olması bu bozukluğun prognozunu kötü olabileceği sonucunu doğurur. Prognozu kötüleştiren diğer faktörler; komorbid psikiyatrik bozukluklar, hastalık süresinin uzun olması, birlikte bulunan kişilik bozuklukları ve kötü sosyal uyumdur (2, 25).

2.1.4. Etyoloji

Çoğu mental bozuklukta olduğu gibi YAB'nin nedeni de bilinmemektedir. Bir dereceye kadar olan kaygı, normal ve uyum sağlamaya yönelik olduğundan normal anksiyeteyi patolojik anksiyeteden ayırt etmek ve neden olan biyolojik etkenleri psikososyal etkenlerden ayırt etmek güçtür. Biyolojik ve psikososyal etkenler muhtemelen birlikte etki gösterirler (25).

2.1.4.1. Genetik Etkenler

YAB'nin ailesel ve genetik bir temelini olabileceği ileri sürülmüştür. Bir çalışmada YAB görülme oranı, hastaların birinci derece akrabalarında (%19,5) kontrol grubundakilere (%3,5) göre 5 kat daha yüksek bulunmuştur (26). İkiz çalışmalarında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada monozigot ve dizogit ikizlerin eş-hastalanma oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken (27) diğer çalışmada YAB'nin kadın ikizlerdeki kalıtımsallık oranının %30 olduğu bildirilmiştir. YAB ve duygudurum bozuklukları için paylaşılmış bir kalıttan söz edilmektedir (28). YAB'de moleküler genetik çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Moleküler genetik çalışmalarda, gama-amino bütirik asit (GABA), norepinefrin (NE), kortikotropin-salınım faktörünü (CRF) ve serotonin sistemleri üzerindeki reseptörler, aday-gen stratejileri için en önemli adaylar konumundadır (29).

2.1.4.2. Nörokimyasal maddeler ve YAB

2.1.4.2.1. Gama Amino Bütirik Asit/Benzodiazepin (GABA/BZ) kompleksi

GABA beynin ana inhibitör nörotransmitteridir. GABA'erjik yollar merkezi sinir sisteminde geniş bir dağılım gösterir. BZ reseptörleri de GABA reseptörleriyle yakın işlevsel ilişki içindedir. BZ molekülü, GABA/BZ reseptör kompleksindeki kendi bağlanma yerine bağlanınca GABA'nın etkisi artar (30, 31). GABA/BZ reseptör kompleksi YAB'nin

açıklanmasında önemli bir kuramsal yaklaşım getirmiştir. Bu teoriyi destekleyen bulguların bazıları şöyledir;

1. Trombositler ve lenfositler üzerindeki periferik BZ bağlama yerlerinin sayısının azalması (32, 33), BZ ile yapılan tedavi sonucunda periferik bağlama yerlerinin sayısında artış (32, 34).
2. BZ işlevsel bütünlüğünün bir göstergesi olarak sakkadik göz hareketlerinin hızının ölçüldüğü bir çalışmada merkezi BZ reseptörlerinin duyarlılığının azalması (35).

Bu sınırlı bulgular YAB de BZ reseptör aktivitelerinin bozulduğunu ve dolayısıyla BZ grubu ilaçların klinik olarak etkin olduğu görüşlerini desteklemiştir (35). Plazma GABA düzeyinin doğrudan ölçüldüğü çalışmalarda YAB'de GABA düzeyinin azaldığı bulunmuştur (36, 37).

2.1.4.2.2. Norepinefrin (NE)

NE'nin YAB'nin patofizyolojisindeki rolü karmaşıktır. YAB tedavisinde etkili olan imipramin, venlafaksin gibi ilaçların noradrenerjik ekileri bu nörotransmitter sisteminin patofizyolojide rol oynadığını düşündüren bulgulardan birisidir (38-40). Beyindeki ana noradrenalin çekirdeği lokus seruleus (LC) olup, anksiyetede rol oynayabilecek beyin bölgelerine uzantılar verir ve korku, uyarılma ve stres yanıtları açısından önemlidir. Çeşitli çalışmalar, noradrenalin işlevinin başta PB'de olmak üzere anksiyete bozukluklarında anormal olarak arttığını göstermiştir (41). YAB, majör depresif bozukluk ve sağlıklı kontrolleri içeren bir çalışmada YAB hastalarında plazma NE ve metaboliti olan 3- metoksi 4- hidroksifenilglükol (MHPG) düzeyleri artmış olarak bulunsa da (42) bazı çalışmalarda fark bulunmamıştır (43). YAB'de NE çalışmalarında odaklanılan bir diğer alan inhibitör α 2- adrenerjik reseptörlerdir. Bu reseptörlerin presinaptik inhibisyonu NE aktivitesinde artışa ve hayvanlarda anksiyete davranışlarına yol açmaktadır (44).

YAB'de klonidine büyüme hormonu yanıtının küntleştiği (45), presinaptik α 2 adrenerjik reseptör antagonisti yohimbinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında YAB olan hastalarda MHPG yanıtını uyardığı (46), YAB'de trombosit α 2 adrenerjik periferik reseptör bağlama yerlerinin azaldığı bildirilmiştir (47). Her ne kadar YAB'de katekolamin işlevleriyle ilgili yapılan çalışmaların tümünde adrenerjik anormallik olduğu konusunda bulgular elde edilememiş olsa da kışkırtıcı maddeler kullanılarak yapılan (ör. klonidin, yohimbin)

çalışmalarda dolaşımdaki yüksek katekolamin düzeylerine uzun vadeli bir uyum sonucunda adrenerjik reseptör duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (45, 46).

2.1.4.2.3. Serotonin

YAB’de serotonerjik fonksiyonda bir bozukluğun olduğu bilinmektedir ancak bunun serotonerjik aktivitede artma şeklinde mi yoksa azalma şeklinde mi olduğu henüz bilinmemektedir (48, 49). Pre-sinaptik ve post-sinaptik olmak üzere çok sayıda serotonin reseptörü tanımlanmıştır. Bunlardan 5-HT1A ve 5HT2 gibi birkaçının YAB’de önemli olduğu belirtilmiştir (2). Hayvan deneylerinde 5-HT1A reseptörleri bulunmayan (5-HT1A knockout) farelerin artmış anksiyete belirtileri gösterdiği bulunmuştur (50). 5-HT1A parsiyel agonisti olan buspiron YAB’nin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (48). Serotoninin sinaptik aralıktan hücreye geri alınmasını engelleyen veya 5HT2A antagonizması özelliği olan antidepresan ilaçlar anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkili ajanlardır (38).

Çelişkili yayınlar olmakla birlikte ondansetron gibi 5HT3 reseptör antagonistlerinin YAB, PB gibi anksiyete bozukluklarında olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir (51). Tedaviyle ilgili bu bilgiler serotoninin YAB’deki rolünü desteklemektedir. YAB olan hastalarda artan anksiyete seviyesiyle 5 hidroksitriptaminin (5-HT) metaboliti olan 5- hidroksiindolasetik asitin idrarda miktarının arttığı ve bunun yüksek anksiyete seviyesinin bir belirteci olduğu bildirilmiştir (52). YAB’de beyin omurilik sıvısında (BOS) 5-HT seviyesi düşük bulunmuştur (53).

2.1.4.2.4. Kolesistokinin (CCK)

CCK’nin anksiyete ile ilişkisi doğrudan etkilerle ya da dolaylı olarak 5-HT, NE veya GABA zerindeki etkileri aracılığıyla olabilir (53). Pentagastrinin intravenöz uygulamasında YAB olan hastalar kontrollere göre daha fazla panik atak yaşamışlardır (54). Anksiyolitik ilaç geliştirme çabaları doğrultusunda yapılan klinik çalışmalarda ise CCK antagonistleri hayal kırıklığı yaratmıştır (55).

2.1.4.2.5. Nöropeptid Y (NPY)

Nöropeptid Y ve reseptörleri anksiyete ve stresin düzenlenmesinde yer alır. Hayvan modellerinde NPY uygulanmasının anksiyolitik ve yüksek dozlara çıkıldığında sedadif

etkileri vardır. NPY CRF'nin oluşturduğu stres yanıtını antagonize eder ve beyin sapına enjekte edildiğinde LC'nin ateşlenmesini baskılar (29).

2.1.4.2.6. Glutamat

Anksiyetede amigdaloid kompleksin merkezi bir etkinliği olduğuna inanılır. Glutamat, amigdala ile diğer limbik ve kortikal yapılarda yaygın olarak bulunur. Strese yanıtı düzenleyen merkezi sinir sistemi (MSS) döngüsü, esas olarak glutamaterjik yollara bağlıdır (29). Glutamaterjik sistemin anksiyetede olduğu gibi korku koşullanmasında da önemli bir rol oynadığı düşünülür. Hayvanlarda amigdalanın elektriksel olarak uyarılması korkutucu bir uyaran cevabına benzer davranış değişiklikleri yapmakta buna karşın amigdalada oluşturulan lezyon ise korkutucu uyaran yanıtını engellemektedir (56). 2005 yılında YAB hastalarıyla, anti-glutamaterjik bir ilaç olan riluzol (100 mg/gün) ile yapılan 8 haftalık açık etiketli bir çalışmada, tedavi yanıtı oranının %80, remisyon oranının %53 (Hamilton Anksiyete Ölçeği puanı <7) bulunmuş olması bu sistem üzerinden etki edecek ilaçların geliştirilmesi için umut vaat etmiştir (57).

2.1.4.2.7. HPA eksen ve nörosteroidler

YAB'de HPA eksen aktivitesiyle ilgili çalışmalar oldukça az sayıdadır. Yapılan çalışmaların birinde YAB hastalarının yaklaşık %27-38'inde deksametazon supresyon testi (DST) pozitifliği bildirilmiştir (58, 59). Bu oran depresyondakinden az olmakla birlikte YAB hastalarında da strese anormal cevabın olduğu ve HPA eksenin düzenleyici geri bildirim düzeneklerinde bir bozukluğun olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada YAB ve kontrol grubu arasında plazma kortizol değeri açısından fark bulunmamıştır (60). Bir çalışmada ise bilişsel davranışçı terapi ile kortizol seviyesinin azalmış olduğu bildirilmiştir (61).

2.1.4.2.8. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Bölgesel beyin metabolizmasının değerlendirildiği Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmasında, YAB hastalarında, kontrol grubuna göre, oksipital lob, sağ posterior temporal lob ve sağ presantral frontal girus bölgelerinde glikoz metabolizma oranları görece yüksek; bazal gangliyonlar ve beyaz maddedeki mutlak metabolizma oranları düşük bulunmuştur (62). Manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanarak yapılan bir çalışmada, YAB olan çocuk ve

ergenlerde kontrollere göre, anlamlı olarak daha geniş sağ ve toplam amigdala volümü bulmuşlardır. Bu çalışmanın uzantısı olan bir diğer çalışmada, YAB olan çocuk ve ergenlerde kontrollere göre, hem gri hem de beyaz madde superior temporal girus volümlerinin daha geniş olduğu bildirilmiştir (63). YAB ile ilgili görüntüleme çalışmaları, henüz erken bir aşamada olmasına karşın, YAB hastalarının beyin bölgeleri arasında karmaşık etkileşimlerin olduğunu göstermektedir (29).

2.1.4.2.9. Psikojenik Etkenler

Psikodinamik açıdan anksiyete iç psikolojik dengenin bozulmuş olduğunun bir işaretidir. Anksiyete aynı zamanda kabul edilemeyen bir dürtünün bilinç düzeyinde temsil edilmek ve boşalım yolu bulabilmek için çalıştığında, söz konusu durumu karşılamak ya da ondan kaçınmak üzere benliğin emrindeki güçleri harekete geçirmesine hizmet eden bir sinyaldir. Bu sinyalle birlikte benlik, içerden gelen baskıya karşı savunma önlemlerine başvurur. Savunmaların yeterince devreye girememesi durumunda, anksiyete sinyal olarak işlev gördüğü düşük düzeyin üstüne çıkarak yaygın anksiyeteye ya da psikanalitik yazındaki ismiyle serbest anksiyeteye (free-floating anxiety) dönüşmektedir (29).

Bilişsel Davranışçı Kurama göre YAB endişe üzerine kuruludur. YAB'yi açıklamak üzere farklı bilişsel modeller ortaya atılmıştır. Borkovec, endişeyi, gelecekteki tehlike sorununun çözülmesi için bilişsel bir girişim olarak tanımlar ve kötü olayların olmasından kaçınma işlevi gördüğünü belirtir. Wells'in bilişsel modelinde Tip 1 ve Tip 2 olarak iki farklı tipte endişe tanımlanmıştır. Tip 1 endişe, dış olaylar ve fiziksel belirtiler gibi bilişsel olmayan iç olaylara gönderme yaparken, Tip 2 endişe, kişinin kendi bilişsel olayları ve süreci hakkında endişelerini ve bunları olumsuz olarak değerlendirmesini içerir. Dugas'ın bilişsel modeli ise, bir kişinin bilgiyi belirsiz bir durumda algılaması ve bu bilgiye bilişsel, emosyonel ve davranışsal tepki dizisiyle yanıt vermesi olarak tanımlanan "belirsizliğe tahammülsüzlük" üzerine kurulmuştur (29).

2.1.5. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken hastalıklar:

Psikiyatrik hastalıklar; patolojik olmayan anksiyete, PB, travma sonrası stres bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, sosyal fobi (SF), major depresif bozukluk, distimik bozukluk, kişilik bozuklukları, hipokondriasis, madde kullanım bozuklukları

Kardiovasküler hastalıklar; mitral kapak prolapsusu (MVP), miyokard enfarktüsü, aritmiler, kapak hastalıkları, angina pectoris

Endokrin hastalıklar; hipertiroidi veya hipotiroidi, hipoglisemi, hiperparatiroidi veya hipoparatiroidi, hiperadrenalizm, insulinoma, feokromositoma, hiperprolaktinemi

Nörolojik hastalıklar; tümör, anevrizma, multipl skleroz, epilepsi, postiktal konfüzyon

İlaçlar; amfetaminler, antikolinerjikler, antihipertansifler (örn; reserpin, hidralazin) ilaçlar, antitüberküloz (örn; izoniazid) ilaçlar, kafein, digital (toksisite), sempatomimetikler (örn; efedrin, psödoefedrin), levodopa, nöroleptikler, bronkodilatörler, tiroid preparatları, seçici serotonin geri alım inhibitörleri

Diğer hastalıklar; astım, pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks, pulmoner ödem, anemiler, sistemik lupus eritematozus, anafilaksiler, hiperkalemi, hiponatremi, hipoksi, porfiri, Vitamin B12 eksikliği (2, 21, 64).

2.2. PANİK BOZUKLUĞU (PB)

PB yineleyen beklenmedik panik ataklar, başka atakların da olacağına ilişkin sürekli bir kaygı, atağın yol açabilecekleri ya da sonuçları ile (örn; kontrolünü kaybetme, kalp krizi geçirme, çıldırma) ilgili olarak üzüntü duyma, ataklarla ilişkili olarak belirgin davranış değişikliği gösterme ile seyreden bir hastalıktır (22). PB anksiyete bozuklukları arasında sık görülen, kronik ya da yineleyici seyreden, ailevi, sosyal ve işlevsel yeti yitimine neden olan bir hastalıktır (6).

2.2.1. Tarihçe

Panik kelimesi Yunan mitolojisinde yer alan bir tanrı olan Pan'dan türetilmiştir. Pan yalnız yaşaması, üzgün olduğunda bir mağaraya kapanması, kızgın olduğunda ise çığlıklar atarak

canlıları korkutmasıyla tanınmaktadır (65). PB ilk kez 1980’de DSM-III’de ayrı bir tanı kategorisi olarak yerini almakla birlikte, panik atağının belirtileri ve fobik kaçınmalar çok eski zamanlardan beri birçok kişi tarafından betimlenmiştir. Da Costa 1871’de Amerikan iç savaşı sırasında askerlerde saptadığı çarpıntı, göğüs ağrısı, fenalaşma ve bayılma ile giden “irritabl kalp sendromu”nu tanımlamıştır.

Daha sonraları benzeri tablolar için “nörosirkulatuar asteni”, “efor sendromu” gibi isimler kullanılmıştır. Westpal 1872 yılında, Lengrand 1877 yılında bugünkü agorafobi ölçütlerini karşılayan benzer tabloları tanımlamışlardır (66, 67).

Kraepelin, 1909’da kitabının 8. baskısında anksiyetenin fizik-otonomik ve davranışsal görünümünü betimleyerek “korku nevrozu”ndan söz etmiştir. Francis Heckel ise I. Dünya Savaşından önce yazdığı ancak 1917’de yayımlatabildiği kitabında DSM-III tanı ölçütlerine oldukça yakın bir şekilde “paroksizmal anksiyete atağı”nı tanımlamış, belirtileri sınıflandırmış ve nedenlerini tartışmıştır.

Klein, 1960’larda yaptığı çalışmasında, imipraminin panik ataklarına iyi gelmesine karşın genel anksiyete üzerine etkili olmaması, buna karşı düşük doz BZ panik atakları üzerinde etkisiz olması ama genel anksiyeteyi düzeltmesi nedeniyle PB ile genel anksiyetenin iki farklı hastalık olduğunu öne sürmüş böylece PB’nin ve YAB’nin ayrı birer hastalık olarak DSM-III’te yer almalarına büyük katkıda bulunmuştur. Klein’in “yinelenen beklenmedik panik atakları”, “beklenti anksiyetesi” ve “agorafobi” şeklinde üçlemesi günümüzde bile hala en geçerli PB modelidir (4).

2.2.2. Tanı

PB tıbbi ortamlarda sık karşılaşılan anksiyete bozukluğudur. Bu bozukluğun en temel özelliği tekrarlayan, ne zaman başlayacağı önceden kestirilemeyen panik ataklarının görülmesidir. Yaşanan huzursuzluk ve anksiyeteye nefes darlığı, çarpıntı göğüs ağrısı gibi güçlü bedensel duyumların eşlik etmesi, ek olarak plan yapma, düşünme gibi yetilerin geçici olarak kaybedilmesi ve bulunulan ortamdan kaçmak için yoğun bir istek duyulması panik atağın özellikleridir. Panik atakları tipik olarak, yoğun bir korku, endişe ve kötü bir şeyler olacağı beklentisi ile ani olarak başlar ve 2-10 dakika içinde en yüksek düzeyine ulaşır. Hastayı güçsüz ve tükenmiş halde bırakan ataklar genellikle 10–30 dakika sürer, seyrek olarak bir

saate kadar uzar. Hastalığın temel özelliği yineleyen anksiyete ya da panik ataklarıdır (4, 5, 68).

2.2.2.1. DSM-IV-TR Panik Atağı İçin Tanı Ölçütleri

A-Aşağıdaki belirtilerden dördünün (ya da daha fazlasının) birden başladığı ve 10 dakika içinde en yüksek düzeyine ulaştığı, ayrı bir yoğun korku ya da rahatsızlık duyma döneminin olması:

1. Çarpıntı, kalp atımlarını duyumsama ya da kalp hızında artma olması
2. Terleme
3. Titreme ya da sarsılma
4. Nefes darlığı ya da boğuluyor gibi olma duyumları
5. Soluğun kesilmesi
6. Göğüs ağrısı ya da göğüste sıkıntı hissi
7. Bulantı ya da karın ağrısı
8. Baş dönmesi, sersemlik hissi, düşecekmiş ya da bayılacakmış gibi olma
9. Derealizasyon (gerçek dışılık duyguları) ya da depersonalizasyon
(benliğinden ayrılmış olma)
10. Denetimini yitireceği ya da çıldıracağı korkusu
11. Ölüm korkusu
12. Pareteziler (uyuşma ya da karıncalanma duyumları)
13. Üşüme, ürperme ya da ateş basmaları

Bütün diğ er tanı  l   tlerini karşılayan ancak somatik ya da bilişsel dört belirtiden daha azı bulunan ataklar “sınırlı semptom atakları” olarak adlandırılır (23). DSM-IV-TR’de    farklı panik atağı yer almaktadır; durumsal yatkınlık gösteren, durumsal olan ve beklenmedik. Beklenmedik panik atakları için tedavi arayışında olan kişiler genellikle korkularını çok yoğ n olarak tanımlarlar.  leceklermi  gibi, kontrollerini kaybetmiş gibi, kalp krizi ya da inme ge iriyorlarmı  gibi ya da  ıldırtıyorlarmı  gibi olduklarını düşündüklerini söylerler. Bu kişiler genellikle, atak her nerede ortaya çıkıyorsa oradan kaçıp kurtulmak için büyük bir istek duyduklarını belirtirler. PB (agorafobi ile birlikte ya da agorafobi olmadan) tanısı konabilmesi için yineleyen beklenmedik panik atakların ortaya çıkması gerekir. Duruma bağılı panik atakları  oğ nlukla sosyal ve özgül fobilere özgüdür. Durumsal yatkınlık gösteren panik atakları özellikle PB’de sık görülür ancak bazen özgül fobi ya da SF de ortaya çıkar. PB, tanım olarak, en azından bazı panik ataklarının beklenmedik olmasını gerektiriyorsa da PB olan bazı kişiler, özellikle bozukluğ n ileri dönemlerinde, duruma bağılı ataklarının olduğ nu bildirirler (23).

2.2.2.2. DSM-IV-TR Agorafobi için Tanı  l  tleri

A- Beklenmedik bir biçimde ortaya çıkabilecek ya da durumsal olarak yatkınlık gösterilen bir panik atağının ya da panik benzeri belirtilerin çıkması durumunda yardım sağlanamayabileceğı ya da kaçmanın zor olabileceğı (ya da sıkıntı doğ rabileceğı) yerlerde ya da durumlarda bulunmaktan anksiyete duyma. Agorafobik korkular arasında özel birtakım belirli durumlar vardır ki bunlar arasında tek başına evin dışında olma, kalabalık bir ortamda bulunma ya da sırada bekleme, köprü üzerinde olma ve otobüs, tren ya da otomobille geziye çıkma sayılabilir.

Not: Kaçınma, bir ya da sadece birkaç özgül durumla sınırlı ise özgül fobi tanısını, toplumsal durumlarla sınırlı ise sosyal fobi tanısını d   n n z.

B- Bu durumlardan kaçınılır ( rn. geziler kısıtlanır) ya da panik atağı ya da panik benzeri belirtiler olacak anksiyetesiyle ya da yoğ n bir sıkıntıyla bu durumlara katlanılır ya da eşlik eden birinin varlığına gereksinilir.

C- Bu anksiyete ya da fobik kaçınma, sosyal fobi (utanacak olma korkusuyla giden toplumsal durumlarla sınırlı kaçınma), özgül fobi (asansör gibi tek bir durumla sınırlı kaçınma), obsesif

kompulsif bozukluk (bulaşma ile ilgili obsesyonu olan birinin kir ve pislikten kaçınması), postravmatik stres bozukluğu (ağır bir stres etkenine eşlik eden uyaranlardan kaçınma) ya da ayrılma anksiyetesi bozukluğu (evden ya da akrabalarından ayrılmaktan kaçınma) gibi başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (23).

2.2.2.3. DSM-IV-TR Panik Bozukluğu İçin Tanı Ölçütleri

A- Aşağıdakilerden hem (1) hem de (2) vardır:

1. Yineleyen beklenmedik panik atakları

2. Ataklardan en az birini, 1 ay süreyle (ya da daha uzun bir süre) aşağıdakilerden biri (ya da daha fazlası) izler:

(a) Başka atakların da olacağına ilişkin sürekli kaygı

(b) Atağın yol açabilecekleri ya da sonuçlarıyla (örn. Kontrolünü kaybetme, kalp krizi geçirme, “çıldırma”) ilgili olarak üzüntü duyma

(c) Ataklarla ilişkili olarak belirgin bir davranış değişikliği gösterme

B- Agorafobinin olması ya da olmaması

C- Panik atakları bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn.hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

D- Panik atakları, Sosyal Fobi (örn. korkulan toplumsal durumlarla karşılaşma üzerine ortaya çıkan), Özgül Fobi (örn. özgül bir fobik durumla karşılaşma), Obsesif-Kompulsif Bozukluk (örn. bulaşma üzerine obsesyonu olan birinin kir ve pislikle karşılaşması), Post-travmatik Stres Bozukluğu (örn. ağır bir stres etkenine eşlik eden uyaranlara tepki olarak) ya da Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu (örn. evden ya da yakın akrabalarından uzak kalmaya tepki olarak) gibi başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

NOT: Tanı agorafobi yoksa “agorafobi olmaksızın panik bozukluğu”, varsa “agorafobili panik bozukluğu” adını alacaktır (23).

2.2.3. Epidemiyoloji

Toplumda her on kişiden biri yaşamının bir döneminde, en az bir panik atağı yaşamaktadır. Ancak yineleyici panik atakların sıklığı %7 civarındadır (69). PB, genel nüfusta sık görülen bir psikiyatrik bozukluktur (65). PB’nin genel nüfusta yaygınlık oranı %1–2 olarak bildirilmiştir(69, 70) .

Yapılmış önemli çalışmalardan önde gelen ikisi “Epidemiyolojik Alan Çalışması” (70) ve “Ulusal Eştanı Çalışması”dır (71). Bu çalışmalarda panik ataklarının yaşam boyu yaygınlığı % 7 ile % 9 arasında değişmektedir. Agorafobili ve agorafobisiz PB’nin yaşam boyu yaygınlığı ise % 1.5 ile % 3.8 arasında değişmektedir. Sınırlı belirtili panik atağı geçirmenin yaşam boyu yaygınlığı % 4.8 ile % 8.5 arasındadır. PB’nin birinci basamak sağlık hizmetlerinin verildiği kurumlara başvuran hastalar arasında da sık görülmektedir. Sartorius ve arkadaşlarının yayınladığı Dünya Sağlık Örgütü çalışmasında Türkiye’de birinci basamak sağlık hizmetlerinde panik atağı yaygınlığı %3.4 ve PB yaygınlığı ise %0.2 olarak verilmiştir (72). Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre genel toplumda PB erkeklerde %0.2, kadınlarda %0.5’dir (73). PB hastaları, diğer uzmanlık alanlarına ait kliniklere de sıkça başvurabilmektedir. Vestibüler bozukluk nedeniyle başvuran hastaların %15’inin, kardiyoloji polikliniğine başvuran hastaların %16’sının, hiperventilasyon belirtileri nedeniyle hastaneye başvuranların %35’inin PB hastası olduğu bildirilmiştir (74). PB, en sık olarak geç ergenlik ile otuzlu yaşlar arasındaki dönemde başlamaktadır. Klinik örnekleme, başlangıç yaşı ortalaması 25 civarındadır. PB daha düşük oranlarda olmakla birlikte, çocuklukta ya da 40 yaşın üzerinde de başlayabilmektedir. Agorafobinin eşlik edip etmemesine göre de PB’nin başlangıç yaşının değişiklik gösterdiği; agorafobi ile birlikte PB’nin daha sık olarak yirmili yaşların başında, agorafobisiz PB’nin ise daha fazla sıklıkla yirmili yaşların sonlarında başladığı bildirilmiştir (75). Epidemiyolojik araştırma verilerine göre PB kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Yaklaşık olarak kadın/erkek oranı 2:1’dir (76, 77).

2.2.4. Etyoloji

PB’de birçok beyin işlevinin bozulduğuna dair çeşitli varsayımlar bulunmaktaysa da, panik ataklarının, beklenti anksiyetesinin ve agorafobinin gelişiminin altında yatan nörobiyolojik ve/veya psikodinamik düzeneklerin neler olduğu, birbirleriyle nasıl etkileştikleri ve hastalık gelişimine ve gidişine nasıl etki ettikleri halen belirsizdir (5).

2.2.4.1. Genetik Etkenler

PB hastalarının birinci derece akrabalarında, PB olmayan kişilerin akrabalarına göre, yaşam boyu PB görülme riskinin 3-17 kat artmış olduğu ve PB’nin ailesel kümelenmesinin belirgin olduğu bildirilmiştir (78, 79). Yapılan bir çalışmada monozigot ikizlerin eş-hastalanma oranları (%24-73), dizigot ikizlerin eş-hastalanma oranlarının (%0-17) genellikle 2-3 katı olduğu bildirilmiştir. Aile ve ikiz çalışmalarından çıkan sonuç genetik geçişin PB değil, paniğe duyarlılık olduğu görüşüdür. PB’ye yatkınlıkta genetik geçişin bulunduğu anlaşılrsa da sorumlu genler henüz belirlenememiştir (80).

2.2.4.2. Nöroanatomi

Nöroanatomik hipoteze göre amigdalanın karşılıklı bağlantılı olduğu hipokampus, medial frontal korteks ve hipotalamusun oluşturduğu “korku şebekesi” tanımlanmıştır (81). Bir korku yanıtı olarak kavramlaştırılan panik atakları, bu “aşırı duyarlı korku şebekesi”nden kaynaklanmaktadır. Amigdala korku belleğinin depolandığı bir yapı olarak korku şebekesinin ve limbik sistemin ana işlemçisi olarak işlev görmektedir (82). Serotonerjik ilaçlar LC ve periaquaduktal gri cevhere etki ederek faydalı olurken, bilişsel terapiler fobik kaçınmaların bağlamsal öğrenilmesinde rol oynayan hipokampusa ve prefrontal kortekse etki ederek hastaları düzeltmektedir (83).

2.2.4.3. Panik Bozuklukta Beyin Görüntüleme Bulguları

Magnetik Rezonans (MR) ile yapılan görüntüleme çalışmalarında PB olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, medial temporal lob anomalilerinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Sık panik atak geçiren ve uzun süredir hastalığı devam edenlerde MR bulgularının daha fazla olduğu bildirilmiştir (84). Bazı PET çalışmalarında laktat infüzyonu ile panik atak oluşturulan PB hastalarında temporofrontal ve parahipokampal bölgelerin kontrol grubuna ve atak oluşmayanlara göre kan akımında anlamlı olarak artış bulunmuştur (85, 86). Bazı

Çalışmalarda da inferior parietal lobda kan akımında artış belirlenmiştir (87). Bazı PET bulgularının başarılı tedavilerle değişebileceğini gösteren çalışmalarda vardır (88) .

2.2.4.4. CRF, HPA ve Hipotalamo–Pitter-Troid Sistem (HPT)

CRF korku yanıtının oluşumunda, nöroaktif steroidlerin yapımında ve salınımında rol oynamaktadır (82). Stres altındayken CRF’nin düzeyi artmakta ve HPA sistemi aktive ederek kortizol ve dehidroepiandrosteron salınımını artırmaktadır (89). PB’de yapılan bir çalışmada DST sonucunda kontrollere göre kortizol seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuş (90).Tehdit edici çevresel uyarıların PB hastalarında HPA sistemini sağlıklı insanlara göre daha fazla uyardığı ve bu durumun bilişsel müdahaleler ile değiştirilebileceği gösterilmiştir (91). PB olan hastalarda Tiroid-uyarıcı hormon (TSH) düzeyleriyle ilgili bazı düzensizlikler olduğu (92), tiotropin-salınım hormonu (TRH)’na TSH yanıtının kntleştiği (93) ve panik belirtilerinin şiddetinin TSH yksekliliğiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (94).

2.2.4.5. Panik atak oluşturan maddeler

PB hastalarında karbondioksit, sodyum laktat, doksapram, kafein, yohimbin, izopreterenol, norepinefrin/epinefrin, m-chloro-phenil-piperazine (m-CPP), fenfluramin, flumazenil, kolesistokinin (CCK-4), pentagastrin panik ataklar ortaya çıkarabilir (18, 80).

2.2.4.5.1. Karbondioksit (CO2)

Yüksek konsantrasyonlarda (%5-35) CO2 inhalasyonunun anksiyeteyi arttırdığı ve PB’de panik atakları tetiklediği gösterilmiştir(95, 96). Perna ve arkadaşları (97) PB olan hastaların birinci dereceden akrabalarına da %35 CO2 provokasyon testi uygulamışlar ve hastalık öyküsü olmayan 23 kişilik grupta 22 kişinin provokasyon testinden sonra panik atak geçirdiklerini saptamışlardır. Provokasyon testinin, hastaların akrabalarındaki kalıtsal panik yatkınlığını ortaya koyduğu sonucuna varılmıştır. CO2 iyi ve güvenilir bir panikojeniktir. CO2 duyarlılığının PB için “zgl” olduğu ve “ailesel-genetik yatkınlıkla” ilişkili durumsal bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (97-100).

2.2.4.5.2.Sodyum laktat

Laktat infüzyonu sonucu PB olan hastaların %50-70'inde, kontrol deneklerinin ise %10'undan daha azında panik atağı oluşmaktadır. Merkezi sinir sistemine geçen sodyum laktatın karbondioksite metabolize olduğu ve merkezi sinir sisteminde oluşan hiperkapninin aşırı duyarlı kemoreseptörleri uyarak panik atağına yol açtığı öne sürülmüştür. Hiperventilasyon, hipokapni oluşturarak beyin kan damarlarını daraltmakta ve kan akımında azalmaya yol açmakta böylece nöron içerisinde oluşan anaerobik glikolizle laktat düzeyi artmaktadır. Bu şekilde, hastaların kanda yükselen karbondioksit düzeylerini düşürmek için başvurdukları hiperventilasyon biyokimyasal düzeyde kısır döngü oluşumuna neden olmaktadır (101-103).

2.2.4.6. Nörokimyasal maddeler ve PB

2.2.4.6.1. Norepinefrin (NE)

Locus ceruleus'tan salgılanan norepinefrin otonom sinir sistemini uyarak solunumsal, kardiyolojik ve davranışsal anksiyete belirtilerinin oluşumuna neden olmaktadır. PB hastalarında ortostatik zorlanma sonrasında noradrenalin düzeyleri kontrollerden yüksek çıkmaktadır (104). PB hastalarına alfa-2 otoreseptör blokörü olan yohimbin verildiğinde, sinapslarda noradrenalin artmakta ve artmış bir otonomik yanıt gözlenmektedir. Yohimbinin PB hastalarında kontrol deneklerine göre daha fazla panik atağı oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir (105). Tüm bulgular panik hastalarında santral noradrenerjik duyarlılığın değişmiş olduğu lehinedir (80).

2.2.4.6.2. Serotonin

Klinik ve deneysel çalışmalar PB'nin nörobiyolojisinde serotonin sisteminin önemine işaret etmektedir. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) tedavide etkili olması, 5 hidroksitriptaminin (5-HT) deneysel ortamlarda azaltılıp panik yapıcı maddelerin verilmesiyle panik atakların olmaması PB'de serotonin sisteminin önemini göstermektedir (106-110). PB'de serotonin fazlalığı ya da aşırı etkinliği ile serotonin eksikliği ya da etkinlik azalması gibi iki zıt görüş bulunmaktadır. İlaç araştırmaları sinaptik aralıkta serotonin düzeyini

artırmanın terapötik değeri olduğunu kesin bir şekilde kanıtlamışlardır. Tedavinin başlangıcında hastalardaki panik belirtilerinin şiddetlenmesi postsinaptik serotonin reseptörlerinin aşırı duyarlılığı ile açıklanmakta ve serotonin eksikliği lehine bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (111, 112). Serotonin sisteminin işlevsel görüntüleme çalışmaları, 5-HT1A reseptörlerinin rolüne dikkat çekmektedir. PET ile panik hastalarının raphe bölgesi, amigdala ile orbitofrontal ve temporal kortekslerinde 5-HT1A reseptör bağlanmasının azaldığını saptamış, paroksetin tedavisi ile postsinaptik reseptör yoğunluğu normale dönmüş; ancak, raphe ve hipokampustaki 5-HT1A reseptör yoğunluğundaki azalmanın sebat ettiği tespit edilmiştir (113). Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile yapılan bir çalışmada, serotonin taşıyıcı bağlanmasının ortabeyin raphe, temporal loblar ve talamus bölgelerinde kontrollerden daha düşük olduğunu göstermiştir (114).

2.2.4.6.3.Gama aminobütirik asit (GABA)

GABA reseptörleri korku ağında tanımlanan yapılarda yaygın olarak bulunurlar (81). GABA agonistleri anksiyolitik etkiye sahipken, ters agonistleri anksiyojenik bir etki göstermektedirler. Panik hastalarının oksipital korteksindeki GABA yoğunluklarının, sağlıklı kontrollere göre %22 oranında daha düşük olduğu bildirilmiştir. BZ, GABA reseptör kompleksi üzerinden etki gösterirler. Bir GABA antagonisti olan flumazenil PB hastalarına verildiğinde panik ataklara neden olmaktadır. Sonuç olarak, PB’de duyarlılık azalması ya da reseptöre bağlanmanın azalması gibi gösterilmiş olan bazı GABA reseptör anormallikleri vardır (80, 115).

2.2.4.6.4.Kolesistokinin (CCK)

Bir barsak-beyin hormonu ya da peptid yapıdaki nörotransmitteri olan CCK anksiyojenik nitelikli bir maddedir. Anksiyeteye bağlantılı olduğu düşünülen beyin bölgelerinde oldukça yaygın olarak bulunur. Klinik öncesi çalışmalarda CCK-B (ya da CCK-2R) reseptör antagonistlerinin anksiyolitik benzeri etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Santral CCK-B reseptör seçici agonistleri olan CCK-tetrapeptid (CCK-4) ve bunun sentetik analogu pentagastrin laboratuvarlarda panik atağını tetikleyici ajan olarak kullanılmaktadır (80).

2.2.4.7. Psikolojik Etkenler

Bilişsel kurama göre PB’de temel sorun zararsız bedensel belirti ya da duyumların ciddi bir bedensel hastalığın işaretleri olarak katastrofik biçimde yorumlanmasına bağlı ortaya çıkan yoğun korkudur. Agorafobinin ya da panik ataklarının “korkudan korku” sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bu korku bedensel belirtileri artırarak ve bedensel bir zarar görme inancını pekiştirerek içinden çıkılmaz bir kısır döngü oluşturmaktadır (4, 80). Anksiyete belirtilerinin bizzat kendisinden korkma ile karakterize olan “anksiyete duyarlılığı”nın PB gelişmesinde rol oynayan bilişsel bir risk etkeni olduğu düşünülmektedir (116). Yalnızca olumsuz bilişlerin değil, kendine yeterlilikle ilgili kontrol ve başa çıkma temalı olumlu düşüncelerin de bilişsel modele katılarak daha bütüncül bir yaklaşım geliştirilebileceği belirtilmiştir (117). Bilişsel model bozukluğun fenomenolojisinin tüm boyutlarını açıklamamakla birlikte, bilişsel davranışçı terapinin PB olan hastalarda oldukça etkin olmasından dolayı, tedavi uygulamasında yaygın olarak kullanılmaktadır (80).

Psikodinamik yaklaşıma göre, anksiyete bilinçdışı savunma düzeneklerinin hem nedeni hem de sonucudur ve panik atağı anksiyete oluşturan uyaranlara (travmatik yaşantılar) karşı başarısız kalan savunmaların sonucunda gelişir. Bir çalışmada PB olan hastaların %53’ünde çocuklukta ebeveyninden ayrılma öyküsü olduğu gösterilmiş, başka bir çalışmada da panik atakları olan agorafobiklerin öykülerinde sağlıklı kontrollere göre, çocukluk ve ergenlik döneminde daha fazla travmatik yaşam olayı bildirilmiştir (80). Sonuç olarak psikodinamik görüşler PB’nin patogenezi kapsamlı olarak açıklamaktan uzaktır. Çağdaş psikodinamik görüşler ise, psikolojik süreçler ile yeni biyolojik bulguları bütünleştirme çabasıdadır (118).

2.2.5. Ayırıcı tanı

PB’nin ayırıcı tanısında aynı grupta yer alan anksiyete bozuklukları ve diğer psikiyatrik bozukluklarla beraber birçok fiziksel hastalığı dikkate almak gerekir. Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken organik durumlar İlaç - madde bağımlılığı ve kesilmesi, hipertiroidi, hipoglisemi, feokromasitoma, cushing sendromu, paroksizmal supraventriküler taşikardi, anjina pectoris, MVP, bronşial astım, pulmoner emboli, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, transient iskemik atak, parsiyel kompleks nöbet, menopoz, anemi, steroid tedavisi, vestibüler işlev bozuklukları, delirium, kafeinizm şekilde özetlenebilir (119-122).

2.3. OKSİTOSİN VE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

Oksitosin emzirme ve doğumdaki rolüyle iyi bilinen nonapeptid bir hormondur (7). Oksitosin başlıca hipotalamusun paraventriküler (PVN) ve supraoptik nükleuslarında (SON) magnoselüler nöronlarda sentezlenir, posterior hipofize taşıyıcı protein olan nörofizin ile taşınır ve burada salgılanmak üzere depolanır. Halen, oksitosin ile ilgili tek reseptör olduğu bilinmektedir (8). Oksitosin, amigdala dahil olmak üzere limbik sistemdeki reseptörlerine bağlanarak (9, 10, 123, 124) sosyal etkileşimler içinde oluşan strese nöroendokrin yanıtı ve anksiyeteyi azaltır (11-13, 125). Oksitosin, stresle başa çıkmayı kolaylaştırdığı (126), anksiyolitik ve antistres etkilerinin bulunduğu (127), amigdalanın öfkeye yanıtını düzenlemesinde etkili olduğu (128) ve agresyonu azalttığı (129) bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında fiziksel strese, psikolojik strese ve korkuya karşı intraserebral ve periferik dolasıma oksitosin salındığı bulunmuştur (12). İntraserebral oksitosin stresle indüklenen hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen yanıtını inhibe eder (13) ve amigdaladaki etkisiyle korkuya otonomik yanıtın düzenlenmesini sağlar (9). Netherton ve Schatte oksitosinin doğal bir anksiyolitik gibi kendini yatıştırma mekanizmaları üzerinde etkili olduğunu, oksitosin mekanizmaları bozulduğunda sosyal, bilişsel ve duygusal açıdan güçlük yaşanabileceğini belirtmişlerdir (130). Erken yaşam travmalarında HPA dengesizliğinin oksitosin düzeylerini bozarak bireylerin kişisel uzlaşma yeteneklerini, duygusal düzenlemesini ve güvenli bağlanma oluşturma yeteneklerini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (17). Oksitosin insan davranışı üzerindeki fizyolojik özellikleri nedeniyle çeşitli psikiyatrik hastalıklarda araştırılmıştır. Oksitosinin insanlarda duygudurumun düzenlenmesinde etkili olduğu yönünde bulgular vardır. Oksitosin adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve bazal kortizol seviyelerini düşürerek HPA eksen üzerinden strese yanıtın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Oksitosin seviyelerindeki düzensizliklerin anksiyete düzeyleri ve depresyonla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Özellikle doğum sonrası kadınlarda artmış oksitosin seviyeleri ile duygudurumu yükselmesi arasında ilişki olduğu yönünde bulgular mevcuttur (7). Bazı çalışmalarda majör depresyonu olan insanlarda düşük plazma oksitosin seviyeleri rapor edilmiştir (14). Hastaların belirttikleri, depresif semptomları da içeren psikolojik distres ile oksitosin seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (131). Depresyon tanısı almış hastalarda yapılan bir çalışmada, antidepresan tedavi öncesi ve sonrası plazma oksitosin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (132). Depresyonda oksitosin seviyeleri ile ilgili çalışmalar tutarlı değildir. BAB’de yapılan bir çalışmada manik epizot grubunda serum oksitosin seviyeleri depresif epizot, remisyon ve kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur ayrıca manik epizot, depresif epizot ve remisyon gruplarının serum oksitosin seviyeleri

kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (15). Otistik hastalardaki bilişsel defisit periferik oksitosin eksikliğiyle (17) ve bunun düzeltilmesiyle bağlantılı bulunmuştur (133). SF'si olan hastalarda artmış sosyal anksiyete semptomları ile azalan oksitosin seviyeleri gösterilmiştir (16). Bazı hayvan çalışmalarında SSRI'ların plazma oksitosin seviyelerini arttırdığı tespit edilmiştir (134).

Oksitosin, stresle başa çıkmayla ilişkisi (126), anksiyolitik ve antistres etkileri (127), amigdalanın öfkeye yanıtını düzenlemesi (128), agresyonu azaltması (129), oksitosin uygulanmasının anksiyete semptomlarından tedirginlik ve gerginlik seviyelerini azaltması (135) ve stresle indüklenen HPA eksen yanıtını inhibe etmesi (13), YAB ve PB tedavisinde de kullanılan antidepresanların oksitosinle ilişkisi (134) göz önüne alındığında; YAB ve PB'de oksitosin seviyelerinde değişiklikler olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle bu çalışmada YAB ve PB hastalarının serumlarında oksitosin seviyelerinin araştırılması planlanmıştır.

3. DENEKLER VE YÖNTEM

3.1. DENEKLER

Bu çalışmaya, Ağustos 2012 - Kasım 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, ayaktan takip edilen, ilaç kullanmayan, 18-65 yaşları arasında DSM-IV-TR teşhis kriterlerine göre YAB tanısı konan 23 (8 erkek, 15 kadın) ve PB tanısı konan 27 (14 erkek, 13 kadın) toplam 50 hasta alınmıştır. Tanı klinik görüşme ile konulmuştur.

Hastalar için dışlama kriterleri:

- Kadın hastalar için menstrüel düzensizliği, gebelik ya da gebelik şüphesi olanlar, oral kontraseptif veya hormonal tedavi alanlar,
- Son 6 ay içinde elektrokonvulzif tedavi (EKT) uygulanmış hastalar,
- Bilinen metabolik veya endokrin hastalığı olan hastalar,
- Sigara dışında madde kullanımı veya bağımlılığı,
- Kafa travması hikayesi bulunanlar

- Epilepsi gibi organik beyin bozukluğuna neden olabilecek nörolojik hastalıklar,

Kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan, hasta grubu ile aynı yaş aralığında, bilinen herhangi bir psikiyatrik, endokrin ve metabolik hastalığı olmayan, 11'i erkek, 12'si kadın toplam 23 sağlıklı kişi değerlendirilmeye alınmıştır.

Kontroller için dışlama kriterleri:

- Kadın kontroller için menstrüel düzensizliği, gebelik ya da gebelik şüphesi olanlar, oral kontraseptif veya hormonal tedavi alanlar,
- Bilinen metabolik veya endokrin hastalığı olması,
- Psikiyatrik hastalık öyküsünün varlığı,
- Sigara dışında madde kullanımı veya bağımlılığı,
- Kafa travması hikayesi bulunanlar
- Epilepsi gibi organik beyin bozukluğuna neden olabilecek nörolojik hastalıklar,

Hasta ve kontroller; fizik, psikiyatrik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri yapılarak seçilmiştir.

Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje No: TTU-2013-4173) ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 03.07.2012 tarih ve 2012/413 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Hasta ve kontrollere, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onayları alınmıştır.

3.2. YÖNTEM

Yapılan işlemler, hasta grupları ve kontrol grubu için şu şekilde idi:

Depresyonun değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (Ek 1) (136) uygulanmıştır.

Anksiyetenin değerlendirilmesi için Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) (Ek 2) (137) uygulanmıştır. YAB'nin şiddetini değerlendirmek için Yaygın Anksiyete Bozukluğu 7 Maddeli (YAB-7) testi (Ek 3) (138) (sadece YAB grubuna) uygulanmıştır. PB'nin şiddetini değerlendirmek için Panik bozukluğu şiddeti ölçeği (PBŞÖ) (Ek 4) (139) (sadece PB grubuna) uygulanmıştır.

Psikometrik ölçekler hasta gruplarına ve kontrol grubuna 1 kez uygulanmıştır.

Oksitosin düzeylerinin ölçümü; hastalardan ve kontrollerden sabah 08:00-09:00 saatleri arasında oksitosin serum seviyelerinin ölçümü için 1 kez toplam 10 cc. kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri standart vakumlu tüpe konularak 30 dakika içerisinde 1000 rpm.' de 15 dk. santrifüj edilmiştir. Ayrılan serum örnekleri analiz edilinceye kadar -70°C'de saklanmıştır.

3.2.1. Biyokimyasal analiz

Serum örnekleri Araştırma Biyokimya Laboratuvarı'nda ELISA (Sunrise Basic Tecan, Tecan Austria GmbH) cihazı ile değerlendirilmiştir. Serum oksitosin düzeyi Enzyme-linked immune-sorbent assay (ELISA) (CUSABIO Human Oxytocin ELISA Kit) kiti ile ölçülmüştür. (Ölçüm aralığı: 24-400 µIU/ml, Sensitivite: < 14 µIU/ml). Elde edilen optik dansite değerleri lineer regresyon analiziyle elde edilen formüle göre serum konsantrasyon değerlerine çevrilmiştir. Analiz için oksitosin kitinin prospektusunda önerilen Curve Expert 1.3 programı kullanılmıştır.

3.2.2. İstatiksel analiz

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren yaş, beden kitle indeksi (BKİ), HAM-D, HAM-A skorları ve oksitosin seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Varyansların homojen olduğu veriler Post Hoc Tukey testi, homojen olmadığı verilerde Tamhane testi ile karşılaştırılmıştır. Dağılımın normal olmadığı eğitim düzeyi, günlük sigara sayısı, hastalık süresi, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Cinsiyet, sigara kullanımı, medeni durum, agorafobi varlığı ve soy geçmiş ruhsal hastalık varlığı gibi kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki- Kare testi kullanılmıştır. Hasta gruplarının ve kontrollerin oksitosin seviyesi, grup ve cinsiyet sabit faktör, yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı eş değişken (covariate) alınarak ortak değişkenli ANCOVA testi ile karşılaştırılmıştır. Sosyodemografik,

linik veriler ve oksitosin seviyeleri arasındaki ilişki, dağılımın normal olduğu veriler için Pearson korelasyon testi, dağılımın anormal olduğu veriler için Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Veriler tablolarda normal dağılım gösterenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde; anormal dağılım gösterenler için ortanca (%25-%75) şeklinde; kategorik veriler için oranlar şeklinde yazılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

*:Erkek/Kadın **:Evli/Bekar ***:Var/Yok

Kontrol grubunun eğitim süreleri hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede

	PB (n=27)	YAB (n=23)	Kontrol (n=23)	Karşılaştırma	
Yaş	33.96±11.59	37.09±11.41	37.83±10.27	F=0.863	p=0.426
Cinsiyet*	14/13	8/15	11/12	X ² =1.554	p=0.460
Eğitim süresi (Yıl)	8(5-13)	5(5-8)	11(11-15)	Z=2.807	p=0.005
Medeni hali**	21/6	19/4	15/8	X ² =2.009	p=0.366
BKİ	25.63±3.68	29.08±5.24	27.29±5.78	F=3.061	p=0.053
Hastalık süresi (Ay)	12(5-30)	15(8-36)		Z=0.957	p=0.339
Son 1 ay atak sayısı	3(2-4)				
Sigara kullanımı***	8/19	6/17	6/17	X ² =0.107	p=0.948
Günlük sigara sayısı	0(0-10)	0(0-15)	0(0-2)	X ² =0.349	p=0.840
Soy Geçmiş Ruhsal Hastalık***	9/18	4/19		X ² =1.641	p=0.200

yüksek bulunmuştur (p=0.005).(Tablo 1)

Hasta grupları ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, medeni hali, beden kitle indeksi (BKİ), soy geçmişinde ruhsal hastalık, sigara kullanımı ve günlük içilen sigara sayısı açısından

anlamli fark tespit edilmemiştir. Hasta grupları arasında hastalık süreleri açısından anlamli fark tespit edilmemiştir.(Tablo 1)

4.2. Klinik ölçeklerin karşılaştırılması

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının klinik ölçeklerinin değerlendirilmesi

	PB (n=27)	YAB (n=23)	Kontrol (n=23)	Karşılaştırma	
HAM D	14.41±6.56	13.78±4.03	1.43±1.20	F=58.866	p<0.001
HAM A	28.89±8.50	28.78±6.72	1.96±1.02	F=137.623	p<0.001
PBŞÖ	13.52±5.03				
YAB 7		11.87±2.99			

Hasta ve kontrol grupları arasında HAM-D skorları istatistiksel olarak anlamli fark bulunmuştur (p<0.001). PB ve YAB grubu HAM-D skorları kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (sırasıyla: p<0.001, p<0.001). PB ve YAB grubu arasında HAM-D skorları açısından istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunmamıştır.(Tablo 2)

Hasta ve kontrol grupları arasında HAM-A skorları istatistiksel olarak anlamli fark bulunmuştur (p<0.001). PB ve YAB grubu HAM-A skorları kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (sırasıyla: p<0.001, p<0.001). PB ve YAB grubu arasında HAM-A skorları açısından istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunmamıştır.(Tablo 2)

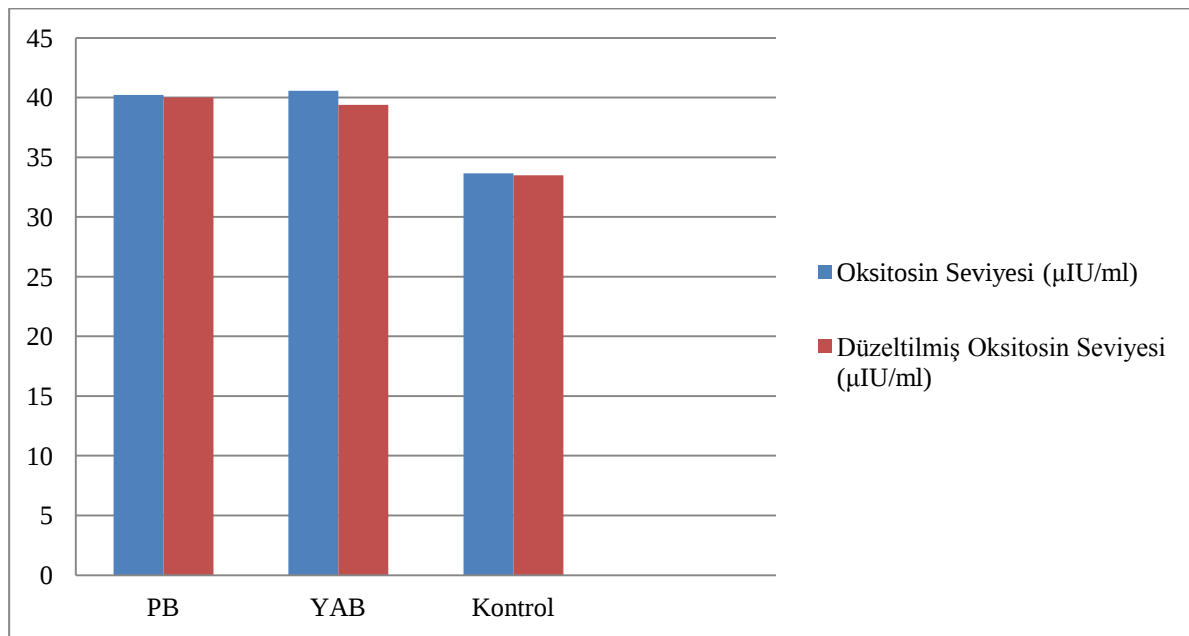
4.3. Hasta ve kontrol gruplarının oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının oksitosin ve düzeltilmiş oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması

	PB	YAB	Kontrol	Karşılaştırma
--	-----------	------------	----------------	----------------------

	(n=27)	(n=23)	(n=23)		
Oksitosin(μIU/ml)(Ort$\pm$SS)	40.21 $\pm$ 18.50	40.57 $\pm$ 15.97	33.65 $\pm$ 17.24	F=1.187	p=0.311
Düzeltilmiş oksitosin (μIU/ml)(Ort$\pm$SH)	40.0 $\pm$ 3.26	39.40 $\pm$ 3.60	33.49 $\pm$ 3.48	F=1.116	P=0.334

Hasta ve kontrol gruplarının oksitosin ve düzeltilmiş oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 3)



Şekil 1. Oksitosin seviyelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında erkeklerin ve kadınların oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması

	PB (n=27)	YAB (n=23)	Kontrol (n=23)
Erkek n=33	36.05(19.95-49.32) n=14	30.42(26.42-39.41) n=8	21.69(18.49-32.55) n=11

Kadın n=40	40.00 (28.86-5.86) n=13	42.78(35.41-50.55) n=15	38.65(22.16-61.31) n=12
Karşılaştırma	Z=0.995 p=0.320	Z=1.743 p=0.081	Z=1.847 p=0.065

Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 4)

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarında sigara kullanma ve kullanmama durumuna göre oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması

	PB (n=27)	YAB (n=23)	Kontrol (n=23)
Sigara kullanan n=20	28.86(16.00-49.17) n=8	33.27(26.81-46.40) n=6	21.13(19.42-39.89) n=6
Sigara kullanmayan n=53	38.14(34.41-58.20) n=19	40.89(28.58-50.11) n=17	33.26(19.60-47.99) n=17
Karşılaştırma	Z=1.700 p=0.089	Z=0.700 p=0.484	Z=0.700 p=0.484

Hasta ve kontrol gruplarının sigara kullanma durumuna göre oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.(Tablo 5)

Tablo 6. PB grubundaki hastaların agarofobisi olan ve olmayanların oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması

	Agarofobi var n=7	Agarofobi yok n=20	Karşılaştırma
Oksitosin düzeyi	36.13(35.70-53.07)	37.99(13.72-57.03)	Z=0.083 p=0.934

PB grubundaki hastaların agarofobi olup olmama durumuna göre oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.(Tablo 6)

Tablo 7. Panik bozukluk grubundaki agarofobisi olan hastaların kontrol grubu ile oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması

	Agarofobi var n=7	Kontrol n=23	Karşılaştırma
Oksitosin düzeyi	36.13(35.70-53.07)	32.41(19.60-43.65)	Z=1.153 p=0.249

PB grubundaki agarofobisi olan hastaların kontrol grubu ile oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 7)

4.4. Panik bozukluğu grubunda korelasyon incelemeleri

HAM D ile HAM A ve PBŞÖ puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0.617$, $p= 0.001$; $r=0.646$, $p<0.001$). HAM A ile PBŞÖ puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.451$, $p=0.018$). Son 1 aydaki atak sayısı ile HAM D ve PBŞÖ puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0.434$, $p=0.024$; $r=0.655$ $p<0.001$).

Yaş, BKİ, günlük sigara sayısı, hastalık süresi, son 1 aydaki atak sayısı ve oksitosin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

4.5. YAB grubunda korelasyon incelemeleri

Yaş ile BKİ arasında pozitif korelasyon ($r=0.571$ $p=0.004$), HAM D ve HAM A ile YAB 7 puanları arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.574$ $p=0.004$; $r=0.481$ $p=0,020$).

Oksitosin seviyeleri ile yaş, BKİ, günlük sigara sayısı, hastalık süresi, HAM A, HAM D, YAB 7 puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

4.6. Kontrol grubunda korelasyon incelemeleri

Yaş ile BKİ arasında pozitif korelasyon varken ($r=0.521$, $p=0.011$), yaş ile günlük sigara sayısı ve oksitosin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

BKİ ile günlük sigara sayısı ve oksitosin seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı. Günlük sigara kullanımı ile oksitosin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Bilindiği kadarıyla bu çalışma YAB ve PB ile serum oksitosin seviyelerini araştıran ilk çalışmadır. İstatiksel açıdan önemli olmasa da YAB ve PB grubunda oksitosin seviyelerinin kontrollere göre yüksek olması dikkati çekmektedir.

5.1. YAB, PB ve Oksitosin ilişkisi

Bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde SF’de serum oksitosin seviyelerini değerlendiren bir çalışmada da serum oksitosin seviyeleri istatiksel açıdan önemli olmamakla beraber kontrollerden yüksek bulunmuştur (16). YAB ve PB hastalarının oksitosin seviyelerinin yükselmiş olmasının muhtemel bir nedeni oksitosin reseptör işlev bozukluğunu telafi etmek için olabileceği ancak bu telafi etme çabasında yetersizlik olduğu düşünülebilir. Literatürde oksitosinin insanlarda anksiyete belirtileri ile ilişkili olduğu (127, 135) ve oksitosinin anksiyolitik etkilerinin bulunduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (136,140,141).

Egzojen oksitosin uygulaması ve endojen oksitosin salınımının her ikisi de anksiyolitik etki ortaya çıkarmaktadır (140). Oksitosin anksiyolitik etkiyi birkaç düzenek ile yapıyor olabilir. Bu düzenekler aşağıda tartışılmaya çalışılmıştır.

Anksiyetede Amigdala ve Oksitosinin rolü

Amigdalada oksitosin reseptörleri yaygın olarak bulunmakta (9) ve bu reseptörlerin dağılımı anksiyete davranışları ile ilişkilendirilmektedir (9, 142). Stres ve anksiyete ile stimulyasyon sonucunda amigdalanın santral çekirdeğinde oksitosinerjik liflerden oksitosin salınımının arttığı bildirilmiştir (123, 143). İntranasal oksitosin uygulanması ile korkunun neden olduğu amigdala hiperaktivitesinde azalma olduğu, anksiyete ve stresin azaldığı gösterilmiştir (141).

Panik ataklardaki belirgin semptomlar korku ve anksiyetedir (144). Korku ve anksiyetenin amigdala hiperaktivitesini artırması ve oksitosinin bu reaktiviteyi azaltıcı etkilerinin olması nedeniyle PB’de görülen bu semptomlar da amigdala hiperaktivitesine neden olabilir. PB’de oksitosin seviyelerinin bu aktiviteyi doğal yoldan azaltmak için arttığını fakat yetersiz kaldığını düşünebiliriz. YAB’de görülen korku ve anksiyete de (18) benzer bir şekilde amigdalaya etki ediyor olabilir ve oksitosin salınımindaki artışın nedeni veya sonucu olabilir.

HPA eksen, Anksiyete ve Oksitosin ilişkisi

Oksitosin endojen antistress nöropeptidi olarak nitelendirilmekte (145) ve strese yanıt paterni olarak salınmaktadır (14). Sıçanlarda ve insanlarda oksitosinin akut strese maruziyet sonucunda kortikotropin cevabında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (140). Literatürde oksitosinin etkilerinin hipotalamusta oksitosin reseptörü bulunduran CRF nöronlarını etkileyerek gösteriyor olabileceğini ve endojen oksitosinin CRF'nin anksiyojenik ve stres etkilerini azaltmada katkı sağlayacağını söyleyen yayınlar bulunmaktadır (146, 147). PB etyolojisinde yer alan CRF'nin korku yanıtının oluşumunda, nöroaktif steroidlerin yapımında ve salınımında rol alması (82) ve oksitosinin CRF üzerine etkileri de düşünüldüğünde PB etyolijisinde oksitosinin de rol oynuyor olabileceği ileri sürülebilir.

Fiziksel, emosyonel ve farmakolojik stres sonucu oluşan HPA eksen aktivasyonunun oksitosin tarafından baskılandığı (140), daha düşük kortizol salınmasına neden olduğu (148) ve sükuneti artırdığı (149) bulunmuştur. YAB ve PB'de stres sonucu HPA ekseninde anormal cevapların bulunması, YAB ve PB bulunan hastalarda oksitosin seviyelerinin artmasının nedenin oksitosinin HPA eksenini baskılamak için fazla salındığı şeklinde yorumlanabilir ve oksitosin anksiyolitik etkilerini HPA eksenini süprese ederek gösteriyor olabilir.

Serotonerjik sistem, Anksiyete ve Oksitosin

Literatürde oksitosinin anksiyolitik etkilerinin altında yatan mekanizmanın muhtemelen serotonerjik sistem ile etkileşimleri nedeniyle olduğunu (150, 151), duygudurumu ve anksiyeteye etkilerinin serotonerjik nöronlar vasıtasıyla olabileceğini (152) yazan yayınlar da bulunmaktadır. Oksitosin liflerinin raphe nükleusunda projekte olması (14) ve serotonerjik nöronlardaki oksitosin reseptör ifadesinin anksiyolitik etkiye aracılık etmesi (152), hipotalamustaki oksitosin aktivitesinin serotonin salınımını stimüle etmesi (153) oksitosin sistemi ile serotonin sisteminin bağlantılı olduğunu göstermektedir (14). Bir çalışmada serotonin transport genlerinin ve oksitosin reseptör genlerinin birbirlerini etkiledikleri gösterilmiştir (154). Hayvan çalışmalarında oksitosin ve oksitosin reseptör agonistlerinin antidepresan benzeri ve anksiyolitik etkileri gösterilmiştir (155). Bu etkiyle ilişkili olarak antidepresanların oksitosin seviyelerine etkisi araştırma konusu olmuştur. Özsoy ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada unipolar veya bipolar depresyonu olan hastalarda antidepresan kullanımının serum oksitosin seviyelerini etkilemediği ileri sürülmüştür (132). Buna karşın literatürde antidepresanların santral oksitosin seviyelerini arttırdığını ileri süren araştırmalar da bulunmaktadır. Bu araştırmalara göre antidepresanların

depresyon ve SF'deki etkinliklerinin altında yatan nedenlerden birinin de santral oksitosin seviyelerinin artışı olabileceği ileri sürülmektedir (134, 156). Bizim çalışmamızda hastalar psikotrop ilaç kullanmamaktadır, böylece ilaçların oksitosin seviyelerine etkileri dışlanmıştır. YAB ve PB de serotonerjik fonksiyonda bozulma olduğu ve bu hastalıkların tedavilerinde antidepresanlar kullanıldığından oksitosinin anksiyolitik etkilerinin altında yatan mekanizmanın belki de bu şekilde açıklanabileceği düşünülebilir. Sonuçta oksitosindeki bu yükselme eğilimi serotonerjik aktiviteyi artırma yolu ile anksiyolitik etki sağlama çabasının bir sonucu olarak görülebilir.

Diğer sistemlerin, Anksiyete ve Oksitosin ile bağlantısı

CCK'nın neden olduğu anksiyete ve panik semptomlar ile oksitosinin ilişkili olabileceğini bildiren yayınlar da vardır (144). CCK-B agonistleri hayvanlarda anksiyojenik aktivitede artmaya neden olmaktadır. CCK- 4 panikojen bir madde olup CCK- 4 enjeksiyonu akut olarak plazma oksitosin seviyelerinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir (144). Başka bir çalışmada CCK-8'in nörohipofizde oksitosin salınımını arttırdığı gösterilmiştir (157). Nöroanatomik, elektrofizyolojik ve psikolojik çalışmalar CCK ile oksitosin arasında fonksiyonel bir bağlantının olduğunu desteklemektedir (144).

Literatürde oksitosin ile GABA ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışma oksitosinin depresyon ve anksiyeteyi azaltmasında ve sosyal zorluklarla baş etmeyi kolaylaştırmasındaki etkisini GABAerjik internöronların aktivasyonunun amigdala da inhibisyon yapmasıyla olabileceği önesürülmüştür (158). Farelerde yapılan bir çalışmada oksitosin ile benzodiazepinlerin benzer etki gösterdiği bulunmuştur (140). GABA beynin ana inhibitor nörotransmitteridir. GABAerjik yollar merkezi sinir sisteminde geniş bir dağılım göstermektedir ve GABA reseptörleri korku ağında tanımlanan yapılarda yaygın olarak bulunmaktadır. BZ molekülü GABA/BZ reseptör kompleksindeki kendi bağlanma yerine bağlanınca GABA'nın etkisini arttırmaktadır (30, 31) ve GABA agonistleri anksiyolitik etki göstermektedir. BZ'lerin YAB ve PB'nin tedavisinde kullanılması, oksitosinin anksiyolitik etkilerini belki de GABA reseptörleri üzerinden gösterdiğini düşündürebilir.

PB ve YAB de sosyal uyum problemleri görülmektedir (5, 18). Oksitosin sosyal ilişkilerde potansiyel rol oynaması (16) nedeniyle bu hastalarda bozulan sosyal uyumu sağlamaya yönelik oksitosin seviyeleri artmış olabilir.

Oksitosin anksiyolitik etkilerinin bir kısmını santral yolla (ör: amigdala hiperaktivitesinin baskılanması) bir kısmını da periferik yolla (ör: HPA eksenin baskılanması) göstermektedir (159). Oksitosin kardiyak reaktivite değişikliğine sebep olmaktadır, bu periferik etkidir. Oksitosin bu kardiyak etkiyi sadece kalb üzerisindeki direk etkisiyle değil, aynı zamanda nukleus tractus soliterii (NST; periferikvisseral organlardan gelen inputları beyne taşıyan nukleus) vasıtasıyla başarmaktadır (160). Büyük ihtimalle anksiyolitik etki periferik ve santral mekanizmaların kompleks ilişkileri sonucu ortaya çıkmakta ve bunu pek çok mekanizma ile yaptığı yönündedir (159).

Çalışmanın sınırlılıkları

Denek sayısının az olması ve sadece tedavi arayışında olan hastaların çalışmaya alınması bulguların genellenebilirliğini sınırlamıştır. Serum oksitosin seviyeleri için alınan örnekler aynı zaman diliminde (sabah 08.00-09.00 arasında) olmasına, tüm örneklerin eşit şartlarda saklanmasına ve aynı zamanda aynı laboratuvarında çalışılmış olmasına rağmen hem erkeklerde hemde kadınlarda oksitosin salınımını stimüle eden artmış ozmotik basınç, beslenme gibi etkenler değerlendirilmemiştir. Hayvan araştırma çalışmaları santral ve serum oksitosin seviyelerinin ilişkili olduğunu desteklese de insanda beyin oksitosin seviyeleri yerine serum oksitosin seviyelerinin seçilmiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada YAB ve PB grubu ile kontrol grubu arasında serum oksitosin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. YAB ve PB’de oksitosin seviyeleri artma eğilimi göstermektedir. Bunun bir nedeninin bu hastalıklarda görülen anksiyete belirtilerini azaltmak için oksitosin salınımının artmış olduğu fakat bu artışın yetersiz kaldığı düşünülmüştür. Oksitosin seviyelerinin artmasının başka bir nedeni de muhtemel bir oksitosin reseptor fonksiyon bozukluğunu telafi etme çabası olabilir. Ancak bu telafi etme çabasında yetersizlik olduğu düşünülebilir. Oksitosinin YAB ve PB’deki rolünün anlaşılması için daha fazla deneğin bulunduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2. Hastalık süresi ve klinik ölçeklerle serum oksitosin seviyeleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Projenin öneri aşamasındaki hedeflerine ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Dünya Sağlık Örgütü, ICD-10, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları, 1992. Çuhadaroğlu F, Kaplan İ, Özgen G, Öztürk MO, Rezaki M, Uluğ B (çeviri. ed.) Medikomat Basım, Ankara 1993.
2. Kırılı S, Sivrioğlu Y (çeviri ed.). Yaygın Anksiyete Bozukluğu: Tanı, Tedavi ve Diğer Anksiyete Bozuklukları ile ilişkisi. Özsan Matbaacılık, Bursa 2000.
3. Köroğlu E. Psikonozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2004.
4. Alkın T. Panik bozukluğu ve agorafobi. Tükel R (ed.), "Anksiyete Bozuklukları"dan (1.Baskı) Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara 2000, s.5-50
5. Onur E, Monkul S, Alkın T. Panik bozukluğunun fenomenolojisi. Tükel R, Alkın T (ed.), “ Anksiyete bozuklukları”ından (1. Baskı) Pozitif Matbaacılık, Ankara 2006, s.41-67.
6. Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, Magee WJ. Panic and panic disorder in the United States. Am J Psychiatry 1994;151:413-20.
7. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH. Oxytocin: the great facilitator of life. Prog Neurobiol 2009;88:127-51.
8. Caldwell HK, Lee HJ, Macbeth AH, Young WS. Vasopressin: behavioral roles of an "original" neuropeptide. Prog Neurobiol 2008;84:1-24.
9. Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. Science 2005;308:245-8.

10. Ingram C, Adams T, Jiang Q, et al. Limbic Regions Mediating Central Actions of Oxytocin on the Milk- Ejection Reflex in the Rat. *J Neuroendocrinol* 1995;7:1-13.
11. Carter CS, Altemus M, Pchrousos G. Neuroendocrine and emotional changes in the post-partum period. *Prog Brain Res* 2001;133:241-9.
12. Neumann ID, Krömer SA, Toschi N, Ebner K. Brain oxytocin inhibits the (re) activity of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis in male rats: involvement of hypothalamic and limbic brain regions. *Regul Pept* 2000;96:31-8.
13. Parker KJ, Buckmaster CL, Schatzberg AF, Lyons DM. Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:924-9.
14. Scantamburlo G, Hansenne M, Fuchs S, et al. Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:407-10.
15. Turan T, Uysal C, Asdemir A, Kilic E. May oxytocin be a trait marker for bipolar disorder? *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:2890-6.
16. Hoge EA, Pollack MH, Kaufman RE, Zak PJ, Simon NM. Oxytocin levels in social anxiety disorder. *CNS Neurosci Ther* 2008;14:165-70.
17. Modahl C, Green LA, Fein D, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998;43:270-7.
18. Bayraktar E. Panik bozukluğun fenomenolojisi. Tükel R, Alkın T (ed.) “ Anksiyete bozuklukları”ndan (1. Baskı) Pozitif Matbaacılık, Ankara 2006, s.469-479.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. American Psychiatric Association Press, Washington DC 1980.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed, revised). American Psychiatric Association Press, Washington DC 1987.
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed). American Psychiatric Association Press, Washington DC 1994.
22. Kaplan & Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). Sadock BJ, Sadock VA (eds). Türkçe Çevirisi; Aydın H, Bozkurt A (çeviri ed.). Güneş Kitabevi, Ankara 2007.

23. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. Dördüncü Baskı. Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000, Köroğlu E (çeviri ed.), Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2007.
24. Özcan M, Uğuz F, Çilli AS. Ayaktan Psikiyatri Hastalarında Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Yaygınlığı ve Ek Tanılar. Türk Psikiyatri Derg 2006; 17:276-285.
25. Merikangas KR. Anxiety Disorders. Epidemiology. In: Sadock BJ S ve, Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed) Lippincott Williams & Wilkins New York, pp.1720-8.
26. Noyes R Jr., Clarkson C, Crowe RR, Yates WR, McChesney CM. A family study of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:1019-24.
27. Andrews G, Stewart G, Allen R, Henderson AS. The genetics of six neurotic disorders: a twin study. *J Affect Disord* 1990;19:23-9.
28. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Generalized anxiety disorder in women. A population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:267-72.
29. Tükel R. Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Patogenezi. Tükel R, Alkın T (ed.), “Anksiyete bozuklukları”ndan (1. Baskı) Pozitif Matbaacılık, Ankara 2006, s.481–508.
30. Malizia AL. Receptor binding and drug modulation in anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:567-74.
31. Korpi ER, Grunder G, Luddens H. Drug interactions at GABA(A) receptors. *Prog Neurobiol* 2002;67:113-59.
32. Weizman R, Tanne Z, Granek M, et al. Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients. *Eur J Pharmacol* 1987;138:289-92.
33. Ferrarese C, Appollonio I, Frigo M, et al. Decreased density of benzodiazepine receptors in lymphocytes of anxious patients: reversal after chronic diazepam treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:169-73.
34. Rocca P, Ferrero P, Gualerzi A, et al. Peripheral-type benzodiazepine receptors in anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:537-44.
35. Cowley D, Roy-Byrne P, Hommer D, Greenblatt D, Nemeroff C, Ritchie J. Benzodiazepine sensitivity in anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1991;29:57.

36. Eşel E, Turan MT, Köse K, et al. Genelleşmiş anksiyete bozukluğunda plazma GABA düzeyi ve sigara içme ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2001;2:21-8.
37. Roy-Byrne PP, Cowley DS, Hommer D, Greenblatt DJ, Kramer GL, Petty F. Effect of acute and chronic benzodiazepines on plasma GABA in anxious patients and controls. *Psychopharmacology* 1992;109:153-6.
38. Argyropoulos SV, Sandford JJ, Nutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drug. Part 2: Pharmacological treatments of anxiety. *Pharmacol Ther* 2000;88:213-27.
39. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:968-74.
40. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:884-95.
41. Charney DS, Deutch A. A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Crit Rev Neurobiol* 1996;10:419-46.
42. Mathew RJ, Ho BT, Francis DJ, Taylor DL, Weinman ML. Catecholamines and anxiety. *Acta Psychiatr Scand* 1982;65:142-7.
43. Munjack DJ, Baltazar PL, DeQuattro V, et al. Generalized anxiety disorder: some biochemical aspects. *Psychiatry Res* 1990;32:35-43.
44. Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001;24:75-97.
45. Abelson JL, Glitz D, Cameron OG, Lee MA, Bronzo M, Curtis GC. Blunted growth hormone response to clonidine in patients with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:157-62.
46. Charney DS, Woods SW, Heninger GR. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 1989;27:173-82.
47. Cameron OG, Smith CB, Lee MA, Hollingsworth PJ, Hill EM, Curtis GC. Adrenergic status in anxiety disorders: platelet alpha 2-adrenergic receptor binding, blood pressure,

- pulse, and plasma catecholamines in panic and generalized anxiety disorder patients and in normal subjects. *Biol Psychiatry* 1990;28:3-20.
48. Hollander E, Simeon D. Anxiety Disorder. In: Hales RE, Yudofsky SC (eds), *Textbook of Clinical Psychiatry* (4th ed) American Psychiatric Publishing Inc. Washington DC 1995, pp.543-630.
 49. Esel E. Genellesmis anksiyete bozuklugunun nörobiyolojisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13:78-87.
 50. Ramboz S, Oosting R, Amara DA, et al. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14476-81.
 51. Olivier B, van Wijngaarden I, Soudijn W. 5-HT₃ receptor antagonists and anxiety; a preclinical and clinical review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:77-95.
 52. Garvey MJ, Noyes Jr. R, Woodman C, Laukes C. Relationship of generalized anxiety symptoms to urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and vanillylmandelic acid. *Psychiatry Res* 1995;57:1-5.
 53. Connor KM, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol Psychiatry* 1998;44:1286-94.
 54. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Bradwejn J, et al. Effects of the cholecystokinin agonist pentagastrin in patients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:700-2.
 55. Adams JB, Pyke RE, Costa J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of a CCK-B receptor antagonist, CI-988, in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:428-34.
 56. Maren S. Synaptic transmission and plasticity in the amygdala. An emerging physiology of fear conditioning circuits. *Mol Neurobiol* 1996;13:1-22.
 57. Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JM. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:2379-81.
 58. Tiller JW, Biddle N, Maguire KP, Davies BM. The dexamethasone suppression test and plasma dexamethasone in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1988;23:261-70.

59. Avery DH, Osgood TB, Ishiki DM, Wilson LG, Kenny M, Dunner DL. The DST in psychiatric outpatients with generalized anxiety disorder, panic disorder, or primary affective disorder. *Am J Psychiatry* 1985;142:844-8.
60. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Lee YB, Zimmerli WD. Cortisol levels in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 1991;38:313-5.
61. Tafet GE, Feder DJ, Abulafia DP, Roffman SS. Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal activity in response to cognitive therapy in patients with generalized anxiety disorder. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2005;5:37-40.
62. Wu JC, Buchsbaum MS, Hershey TG, Hazlett E, Sicotte N, Chad Johnson J. PET in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1991;29:1181-99.
63. De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, et al. Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2002;51:553-62.
64. Dunitz M. Generalized Anxiety Disorder: Diagnosis, Treatment and it's relationship to other Anxiety Disorder, second edition, Bristol 2000'den Türkçeye çevirenler; Kırılı S, Sivrioğlu Y, Özsan Matbaacılık, Bursa 2000 s.1-102.
65. Ceylan M.E, Yazan B. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri 1. Baskı. Altan Matbaacılık, İstanbul 2000.
66. Pine DS, McClure EB. Anksiyete bozuklukları: klinik özellikleri. Aydın H, Bozkurt A (ed.) "Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry"den, sekizinci baskı, Güneş Kitabevi Ankara 2007 s.1768-1771.
67. Özer Ş. Anksiyete ve anksiyete bozukluklarının kısa tarihçesi. Tükel R, Alkın T (ed.), "Anksiyete bozuklukları"ndan (1. Baskı) Pozitif Matbaacılık, Ankara 2006, s.3- 13.
68. Etik Ç, Taner E, Aslan S, et al. Panik Bozukluğu. *Yeni Symposium* 2007; 45:128-133.
69. Angst J. Panic disorder: History and epidemiology. *Eur Psychiatry* 1998; 13:51-5.
70. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. The cross-national epidemiology of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:305.
71. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8.

72. Sartorius N, Üstün B, Costa E et al. An international study of psychological problems in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 819–824.
73. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili-Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiştirimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanım sonuçları. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 1998:77-98.
74. Lépine JP, Pélissolo A. Epidemiology, comorbidity and genetics of panic disorder. In: Nutt DJ, Ballenger JC, Lepine JP. (ed.) *Panic Disorder: Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms* SUNY Pres, London 1999 pp. 9–23.
75. Faravelli C, Paionni A. Panic disorder: clinical course, etiology and prognosis. *Panic Disorder: Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms* SUNY Pres, London 1999 pp.25-44.
76. Katerndahl DA, Realini JP. Lifetime prevalence of panic states. *Am J Psychiatry* 1993;150:246-9.
77. Baykız AF, Doğan İ, Çınar C, Gülsün M. Panic Disorder Related to Organic Etiology. *Düşünen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2005;18:157-63.
78. Smoller JW, Tsuang MT. Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry* 1998;155:1152-62.
79. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:1568-78.
80. Monkul S OE, Alkın T. Panik bozukluğunun patogenezi. Tükel R, Alkın T (ed.) “Anksiyete bozuklukları”ndan, 1. Baskı, Pozitif Matbaacılık, Ankara 2006; s.69-99.
81. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000;157:493-505.
82. Kim J, Gorman J. The psychobiology of anxiety. *Clinical Neuroscience Research* 2005;4:335-47.
83. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000;157:493-505.
84. Ontiveros A, Fontaine R, Breton G, Elie R, Fontaine S, Dery R. Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes on magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989;1:404-8.

85. Reiman EM, Raichle ME, Butler FK, Herscovitch P, Robins E. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature* 1984;310:683-5.
86. De Cristofaro MT, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Faravelli C. Brain perfusion abnormalities in drug-naïve, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry* 1993;33:505-12.
87. Nordahl TE, Semple WE, Gross M, et al. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1990;3(4):261-72.
88. Prasko J, Horáček J, Zalesky R, et al. The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuroendocrinology* 2004;25:340-8.
89. Neumeister A, Bonne O, Charney DS. Anksiyete bozuklukları: nörokimyasal yönleri. Aydın H, Bozkurt A (çeviri ed.) “Kaplan&Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry”den, sekizinci baskı Güneş Kitabevi, Ankara 2007, s.1739-1747.
90. Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:7-15.
91. Abelson JL, Liberzon I, Young EA, Khan S. Cognitive modulation of the endocrine stress response to a pharmacological challenge in normal and panic disorder subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):668-75.
92. Hofmann PJ, Nutzinger DO, Kotter MR, Herzog G. The hypothalamic–pituitary–thyroid axis in agoraphobia, panic disorder, major depression and normal controls. *J Affect Disord* 2001;66:75-7.
93. Tükel R, Kora K, Hekim N, Oğuz H, Alagöl F. Thyrotropin stimulating hormone response to thyrotropin releasing hormone in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:155-60.
94. Kikuchi M, Komuro R, Oka H, Kidani T, Hanaoka A, Koshino Y. Relationship between anxiety and thyroid function in patients with panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:77-81.
95. Freire RC, Lopes FL, Valenca AM, et al. Panic disorder respiratory subtype: a comparison between responses to hyperventilation and CO2 challenge tests. *Psychiatry Res* 2008;157:307-10.

96. Valenca AM, Nardi AE, Nascimento I, Zin WA, Versiani M. Respiratory panic disorder subtype and sensitivity to the carbon dioxide challenge test. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:783-8.
97. Perna G, Cocchi S, Bertani A, Arancio C, Bellodi L. Sensitivity to 35% CO₂ in healthy first-degree relatives of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:623-5.
98. Bellodi L, Perna G, Caldirola D, Arancio C, Bertani A, Di Bella D. CO₂-induced panic attacks: a twin study. *Am J Psychiatry* 1998;155:1184-8.
99. Griez E, de Loof C, Pols H, Zandbergen J, Lousberg H. Specific sensitivity of patients with panic attacks to carbon dioxide inhalation. *Psychiatry Res* 1990;31:193-9.
100. Coryell W. Hypersensitivity to carbon dioxide as a disease-specific trait marker. *Biol Psychiatry* 1997;41:259-63.
101. Topçuoğlu V, Karabekiroğlu A, Yazgan Ç. Panik bozukluğu provokasyon çalışmaları ve provokasyon ajanlarının farklılıkları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005;6:197-205.
102. Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM, et al. Lactate provocation of panic attacks. I. Clinical and behavioral findings. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:764-70.
103. Bayraktar E. Panik bozukluğu ve agorafobi. Güleç C, Köroğlu E (ed.) "Psikiyatri Temel Kitabı"ndan Hekimler yayın birliği, Ankara 2007; s.304-317
104. Stein MB, Tancer ME, Uhde TW. Heart rate and plasma norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders. Comparison of patients with panic disorder and social phobia and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:311-7.
105. Charney DS, Woods SW, Krystal JH, Nagy LM, Heninger GR. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:273-82.
106. Nutt DJ, Forshall S, Bell C, et al. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:81-6.
107. Bell C, Forshall S, Adrover M, et al. Does 5-HT restrain panic? A tryptophan depletion study in panic disorder patients recovered on paroxetine. *J Psychopharmacol* 2002;16:5-14.

108. Schruers K, Klaassen T, Pols H, Overbeek T, Deutz NE, Griez E. Effects of tryptophan depletion on carbon dioxide provoked panic in panic disorder patients. *Psychiatry Res* 2000;93:179-87.
109. Deakin JF, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol* 1991;5:305-15.
110. Schruers K, van Diest R, Overbeek T, Griez E. Acute L-5-hydroxytryptophan administration inhibits carbon dioxide-induced panic in panic disorder patients. *Psychiatry Res* 2002;113:237-43.
111. Coplan JD, Gorman JM, Klein DF. Serotonin related functions in panic-anxiety: a critical overview. *Neuropsychopharmacology* 1992;6:189-200.
112. Bell CJ, Nutt DJ. Serotonin and panic. *Br J Psychiatry* 1998;172:465-71.
113. Nash J, Sargen P, Rabiner E, et al. P3. 044 Altered 5HT1A binding in panic disorder demonstrated by positron emission tomography. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:322-3.
114. Maron E, Kuikka JT, Shlik J, Vasar V, Vanninen E, Tiihonen J. Reduced brain serotonin transporter binding in patients with panic disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2004;132:173-81.
115. Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:917-25.
116. McNally RJ. Anxiety sensitivity and panic disorder. *Biol Psychiatry* 2002;52:938-46.
117. Casey LM, Oei TP, Newcombe PA. An integrated cognitive model of panic disorder: the role of positive and negative cognitions. *Clin Psychol Rev* 2004;24:529-55.
118. De Masi F. The psychodynamic of panic attacks: a useful integration of psychoanalysis and neuroscience. *Int J Psychoanal* 2004;85:311-36.
119. Savino M, Perugi G, Simonini E, Soriani A, Cassano GB, Akiskal HS. Affective comorbidity in panic disorder: is there a bipolar connection? *J Affect Disord* 1993;28:155-63.
120. Öztürk MO. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* 6. Basım. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1995.

121. Abby JF SM, Jeremy DC. Anxiety Disorders in Comprehensive Textbook of Psychiatry 6. baskı .Williams Wilkins, Baltimore 1995.
122. Barlow DH, Shear KM. Panic Disorder. in: Frances AJ, Hales RE (eds.). Review of Psychiatry American Psychiatric Press, Washington DC 1988, pp.10-88.
123. Landgraf R, Neumann ID. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:150-76.
124. Raggenbass M. Vasopressin-and oxytocin-induced activity in the central nervous system: electrophysiological studies using in-vitro systems. *Prog Neurobiol* 2001;64:307-26.
125. Neumann I, Wigger A, Torner L, Holsboer F, Landgraf R. Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol* 2000;12:235-44.
126. Rosenfeld AJ, Lieberman JA, Jarskog LF. Oxytocin, dopamine, and the amygdala: a neurofunctional model of social cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37:1077-87.
127. Mc Carthy MM, McDonald CH, Brooks PJ, Goldman D. An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse. *Physiol Behav* 1997;60:1209-15.
128. Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 2007;62:1187-90.
129. Marazziti D, DellOsso MC. The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. *Curr Med Chem* 2008;15:698-704.
130. Netherton E, Schatte D. Potential for oxytocin use in children and adolescents with mental illness. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:271-81.
131. Gordon I, Zagoory- Sharon O, Schneiderman I, Leckman JF, Weller A, Feldman R. Oxytocin and cortisol in romantically unattached young adults: associations with bonding and psychological distress. *Psychophysiology* 2008;45:349-52.

132. Ozsoy S, Esel E, Kula M. Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment. *Psychiatry Res.* 2009;169:249-52.
133. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 2007;61:498-503.
134. Uvnas-Moberg K, Bjokstrand E, Hillegaart V, Ahlenius S. Oxytocin as a possible mediator of SSRI-induced antidepressant effects. *Psychopharmacology* 1999;142:95-101.
135. Leckman JF, Goodman WK, North WG, et al. The role of central oxytocin in obsessive compulsive disorder and related normal behavior. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19:723-49.
136. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-61
137. Bruss GS, Gruenberg AM, Goldstein RD, Barber JP. Hamilton Anxiety Rating Scale Interview guide: joint interview and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Res* 1994;53:191-202.
138. Löwe B, Decker O, Müller S, et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care* 2008;46: 266-274.
139. Houck P. R., Spiegel D. A., Shear M. K., Rucci P. Reliability of the self-report version of the Panic Disorder Severity Scale. *Depress Anxiety* 2002;15:183-185.
140. Neumann I. Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *J Neuroendocrinol* 2008;20:858-65.
141. Labuschagne I, Phan KL, Wood A, et al. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2403-13.
142. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001;81:629-83.
143. De Vries G, Buijs R. The origin of the vasopressinergic and oxytocinergic innervation of the rat brain with special reference to the lateral septum. *Brain Res* 1983;273:307-17.

144. Mellédo L, Michel J, Bradwejn J, Koszycki D, Bellavance F, Bichet D. Arginine-vasopressin and oxytocin response to cholecystokinin-tetrapeptide. *Peptides* 2001;22:1349-57.
145. Legros JJ. Inhibitory effect of oxytocin on corticotrope function in humans: are vasopressin and oxytocin ying-yang neurohormones? *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:649-55.
146. Windle RJ, Kershaw YM, Shanks N, Wood SA, Lightman SL, Ingram CD. Oxytocin attenuates stress-induced c-fos mRNA expression in specific forebrain regions associated with modulation of hypothalamo-pituitary-adrenal activity. *J Neurosci* 2004;24:2974-82.
147. Dabrowska J, Hazra R, Ahern TH, et al. Neuroanatomical evidence for reciprocal regulation of the corticotrophin-releasing factor and oxytocin systems in the hypothalamus and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat: Implications for balancing stress and affect. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:1312-26.
148. Altemus M, Deuster PA, Galliven E, Carter CS, Gold PW. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2954-9.
149. Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 2003;54:1389-98.
150. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:463-75.
151. McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, et al. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry* 2010;15:237-49.
152. Yoshida M, Takayanagi Y, Inoue K, et al. Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor expressed in serotonergic neurons in mice. *J Neurosci* 2009;29:2259-71.
153. Javed A, Kamradt MC, Van de Kar LD, Gray TS. D-Fenfluramine induces serotonin-mediated Fos expression in corticotropin-releasing factor and oxytocin neurons of the

- hypothalamus, and serotonin-independent Fos expression in enkephalin and neurotensin neurons of the amygdala. *Neuroscience* 1999;90:851-8.
154. Montag C, Fiebach CJ, Kirsch P, Reuter M. Interaction of 5-HTTLPR and a variation on the oxytocin receptor gene influences negative emotionality. *Biol Psychiatry* 2011;69:601-3.
 155. McGregor IS, Bowen MT. Breaking the loop: oxytocin as a potential treatment for drug addiction. *Horm Behav* 2012;61:331-9.
 156. Rotzinger S, Lovejoy DA, Tan LA. Behavioral effects of neuropeptides in rodent models of depression and anxiety. *Peptides* 2010;31:736-56.
 157. Bondy CA, Jensen RT, Brady LS, Gainer H. Cholecystokinin evokes secretion of oxytocin and vasopressin from rat neural lobe independent of external calcium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:5198-201.
 158. Ehrlich I, Humeau Y, Grenier F, Cioocchi S, Herry C, Luthi A. Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. *Neuron* 2009;62:757-71.
 159. Churchland PS, Winkielman P. Modulating social behavior with oxytocin: how does it work? What does it mean? *Horm Behav* 2012;61:392-9.
 160. Norman GJ, Hawkley LC, Cole SW, Berntson GG, Cacioppo JT. Social neuroscience: the social brain, oxytocin, and health. *Soc Neurosci* 2012;7:18-29.

EKLER

Ek 1: HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)

HAMILTON DEPRESYONU DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

- | | |
|--|---|
| 1. Depresif ruh hali
(keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik) | 0. Yok
1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor. |
| 2. Suçluluk duyguları | 0. Yok
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor. |
| 3. İntihar | 0. Yok.
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir). |
| 4. Uykuya dalamamak | 0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor. |
| 5. Geceyarısı uyanmak | 0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın). |
| 6. Sabah erken uyanmak | 0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor. |
| 7. Çalışma ve aktiviteler | 0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir. |

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.
8. Retardasyon
(düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)
9. Ajitasyon
10. Psikik anksiyete
11. Somatik anksiyete
12. Somatik semptomlar
Gastrointestinal
13. Somatik semptomlar
Genel
14. Genital semptomlar
(libido kaybı, adet bozuklukları vb.)
15. Hipokondriyaklık
16. Zayıflama
(A ya da B'yi doldurunuz)
0. Düşünceleri ve konuşması normal.
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
4. Tam stuporda.
0. Yok.
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.
0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve iritabilite.
2. Küçük şeylere üzüiliyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.
0. Yok.
1. Hafif
2. İlmli
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli
- Anksiyeteve eşlik eden fizyolojik sorunlar:
Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı
Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma
Terleme
0. Yok.
1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.
0. Yok.
1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.
0. Yok.
1. Hafif.
2. Şiddetli.
3. Anlaşılamadı.
0. Yok.
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyaklık delüzyonları.
- A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
0. Kilo kaybı yok.
1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

17. Durumu hakkında görüşü
- B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.
0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklerle, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Ek 2: HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-A)

(0) Yok

(1) Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)

(2) Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)

(3) Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)

(4) Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirci)

Birini İşaretleyin

1. ANKSİYETELİ MİZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

6. DEPRESİF MİZAÇ: İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

7. BEDENSEL: (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

8. SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

9. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

10. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

13. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geğirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

TOPLAM:

PSİŞİK:

SOMATİK

(1,2,3,5,6)

(4,7,8,9,10,11,12,13)

Ek 3: YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU 7 MADDELİ (YAB-7) TESTİ

Adı Soyadı:

Tarih:

Lütfen geçirmiş olduğunuz son 15 gününüzü dikkatlice düşününüz. Aşağıdaki testte sıralanan sorunlar bu 15 gün içerisinde ne kadar rahatsız etti, belirlemeye çalışınız. Seçeneklerden hangisi size daha uygun geliyorsa işaretleyiniz.

YAB-7

Son 2 hafta içerisinde aşağıdaki problemler ne sıklıkta sizi rahatsız etti?	Hiç	Sadece birkaç gün	Günlerin yarısından fazla	Hemen hemen hergün
1. Sinirli, kaygılı, uçurumun kenarındaymış gibi hissetme				
2. Endişelenmeyi kontrol edememe ya da durduramama				

3. Farklı farklı konularda çok fazla endişelenme				
4. Gevşeyip rahatlayamama				
5. Yerinizde duramayacak kadar kıpır kıpır ve huzursuz olma				
6. Kolayca kızma ya da rahatsız olma				
7. Her an çok kötü bir şey olabileceği korkusu yaşama				
<i>Sütunlar Toplamı</i>				
<i>Test Toplamı</i>				

Ek 4: PANİK BOZUKLUĞU ŞİDDETİ ÖLÇEĞİ

İSİM SOYADI:

DEĞERLENDİRİCİ:

TARİH:

DEĞERLENDİRİLEN ZAMAN DİLİMİ BİR AY (birini daire içine alın)

DİĞER (BELİRTİNİZ):

DEĞERLENDİRİCİYE GENEL ÖNERİLER

Amaç agorofobili ya da agorofobisiz panik bozukluğundaki DSM-IV belirtilerinin şiddetini ölçmektir.

Panik Atağı sıklığı ve şiddetinin sabit bir biçimde ölçülmesini sağlamak amacıyla puanlamalar son bir ay için yapılır. Kullanıcılar farklı bir zaman dilimi seçerlerse, zaman dilimi tüm başlıklar için tutarlı olmalıdır.

Her soru 0-4 olarak puanlanır, öyle ki 0 = hiç ya da mevcut değil, 1 = ılımlı, nadir belirtiler, hafif bozulma; 2=orta, sık belirtiler, işlevsellikte hafif etkinlenme ama hâlâ idare edilebilir;3= şiddetli, aşırı uğraş halindeki

belirtiler, işlevselliğin büyük ölçüde aksaması ve 4= aşırı, yaygın neredeyse değişmez belirtiler, yeti yitimi yaratıcı.

Görüşmeci hastanın tam ya da sınırlı belirtili panik atağı/ları geçirip geçirmediğini bilmiyorsa önce bunu sormalıdır. Panik yoksa 2. ve 3. sorular 0 olarak puanlanmalı, görüşme 4. sorudan başlatılmalıdır. 4. ve 5. sorular da 0 olarak puanlandıysa 7. ve 8. sorular sorulmadan 0 olarak puanlanır.

1. PANİK ATAĞI SIKLIĞI, SINIRLI BELİRTİLİ ATAKLAR DAHİL

0= Hiç panik atağı ya da sınırlı belirtili panik atağı (SBP) yok

1= Hafif ortalama tam panik atağı sayısı haftada birden az ve bir SBP/günden daha fazla değil

2= Orta, haftada bir veya iki tam panik atağı ve/veya çoğul SBP'ler/gün

3= Şiddetli, haftada ikiden çok panik atakları ama ortalama günde birden çok değil

4= Aşırı, günde birden fazla olması.

2. PANİK ATAĞI SIRASINDA ZORLANMA, SINIRLI BELİRTİLİ ATAKLAR DAHİL

0= Panik atağı ya da sınırlı belirtili panik atağı yok ya da ataklar sırasında hiç zorlanma yok.

1= Ilımlı zorlanma, ama hiç ya da az bir aksama ile etkinliği sürdürebilmektedir.

2= Orta zorlanma, ama hâlâ idare edilebilir, etkinliğini sürdürebilmekte ve/veya konsantrasyonunu idame ettirmekte, ama bunları güçlüklerle yapabilmektedir.

3= Şiddetli, belirgin zorlanma ve aksama, konsantrasyonunu yitirir ve/veya etkinliğini durdurmak zorundadır, ama odanın ya da durumun içerisinde kalabilmektedir.

4= Aşırı, şiddetli ve yeti yitimi yaratıcı zorlanma, etkinliğini durdurmak zorunda, eğer mümkünse odayı ya da durumu terk edecektir, eğer kalırsa konsantre olamamakta, aşırı zorlanmaktadır.

3. BEKLENTİ ANKSİYETESİNİN ŞİDDETİ (paniğe ilişkin korku, kaygılı beklenti ya da endişe)

0= Panik atağı hakkında tasa yok.

1= Ilımlı, panik atağı hakkında ara sıra korku, endişe ya da kaygılı beklentisi oluyor.

2= Orta, sıklıkla endişeli, korkulu ya da kaygılı beklenti içinde, ama anksiyetesiz dönemleri de var. Dikkat çekici bir yaşam biçimi değişikliği var, ama anksiyete hâlâ idare edilebilir ve genel işlevselliği bozulmamıştır.

3= Şiddetli, panik atağı hakkındaki korku, endişe ve kaygılı beklentilerle zihinsel uğraşı, konsantrasyon ve/veya verimli işlev görme becerisinde büyük ölçüde aksama var.

4= Aşırı, neredeyse sabit, yeti yitirici anksiyete, panik atağı hakkındaki korku, endişe ve kaygılı beklenti nedeni ile önemli görevleri sürdürememektedir.

4. AGOROFOBİK KORKU/KAÇINMA

0= Hiç korku ya da kaçınma yok.

1= Ilımlı, ara sıra korku ve/veya kaçınma, ama genellikle durumla yüzleşebilir ve başa çıkabilir yaşam biçimi değişikliği yok ya da az.

2= Orta, dikkat çekici korku ve/veya kaçınma, ama hâlâ kontrol edilebilir; korkulan durumlardan kaçınır ama bir yoldaşla birlikte yüzleşebilir. Biraz yaşam biçimi değişikliği vardır, ama genel işlevsellik bozulmamıştır.

3= Şiddetli, yoğun kaçınma; fobiye uyabilmek için büyük ölçüde yaşam biçimi değişikliği gerekmektedir, bu da olağan etkinlikleri sürdürmeyi güçleştirmektedir.

4= Aşırı, yaygın yeti yitirici korku ve/veya kaçınma, yaşam biçiminde yoğun değişiklik gerekmiştir öyle ki, önemli görevler yapılamamaktadır.

5. PANİK ATAĞI İLE İLİŞKİLİ DURUMLARDAN KORKU/KAÇINMA

0= Zorlanma yaratıcı bedensel duyumları uyaran durum ya da etkinliklerden korku ya da kaçınma yok.

1= Ilımlı, ara sıra korku ve/veya kaçınma, ama genellikle bedensel duyumları uyaran durum ve etkinliklerle az zorlanma ile yüzleşebilir ve sürdürebilir. Yaşam biçiminde az değişiklik vardır.

2= Orta, göze çarpıcı kaçınma ama hâlâ idare edilebilir. Kesin ama sınırlı bir yaşam biçimi değişikliği vardır, öyle ki genel işlevsellik bozulmamıştır.

3= Şiddetli, yoğun kaçınma, yaşam biçiminde büyük ölçüde değişikliğe ya da işlevsellikte aksamaya yol açmaktadır.

4= Aşırı, yaygın ve yetiyitimi yaratıcı kaçınma. Önemli görev ve etkinlikleri yapmayacak kadar yoğun bir yaşam biçimi değişikliği gerekmiştir.

6. PANİK BOZUKLUĞUNA BAĞLI OLARAK ÇALIŞMA İŞLEVSELLİĞİNDE BOZULMA/AKSAMA

(Puanlayıcılara not: Bu soru çalışmaya odaklanmıştır. Eğer kişi çalışmıyorsa, okula tam gün gitmiyorsa evdeki sorumlulukları hakkında sorular sorunuz.)

0= Panik bozukluğu belirtilerinden dolayı bozulma yok.

1= Ilımlı, hafif bozulma, işin zorlaştığını hissetmekte ama performansı hâlâ iyidir.

2= Orta, belirtiler düzenli ve kesin aksamaya yol açmakta ama hâlâ kontrol edilebilir.

3= Şiddetli mesleksi performansta önemli ölçüde bozulmaya neden olmuştur, öyle ki başkaları fark etmiştir, bazı günler işe gidememektedir ya da hiç iş yapamamaktadır.

4= Aşırı, yeti yitirici belirtiler, çalışmamaktadır (ya da okula gidememekte veya ev içi sorumluluklarını sürdürememektedir)

7. PANİK BOZUKLUĞUNA BAĞLI OLARAK TOPLUMSAL İŞLEVSELLİKTE BOZULMA/AKSAMA

0= Bozulma yok

1= Ilımlı, hafif bozulma, toplumsal davranış niteliğinin biraz değiştiğini hissetmektedir ama toplumsal işlevsellik hâlâ yeterli

2= Orta, toplumsal yaşamdan kesin aksama ama hâlâ kontrol edilebilir. Toplumsal etkinliklerin sıklığında ve/veya kişiler arası etkileşimlerin niteliğinde biraz azalma vardır ama hâlâ olağan toplumsal etkinliklerin çoğuna katılabilmektedir.

3= Şiddetli toplumsal performansta önemli ölçüde bozulmaya neden olmaktadır. Toplumsal etkinliklerde belirgin bir azalma ve/veya diğerleriyle etkileşmekte belirgin bir güçlük vardır, diğerleriyle etkileşmek için kendini hâlâ zorlayabilmekte ama toplumsal ya da kişiler arası durumların çoğundan hoşlanmamakta ya da iyi işlev görememektedir.

4= Aşırı, yeti yitimi yaratıcı belirtiler, nadiren dışarı çıkmakta ve diğerleri ile etkileşmektedir, panik bozukluğu nedeni ile bir ilişkisini bitirmiş olabilir.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İsmail KARAATLI'ya ait "Yaygın Anksiyete Bozukluğu ve Panik Bozukluk İle Serum Oksitosin Düzeylerinin İlişkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih

12.13.2014

Başkan

: Doç. Dr. Ertuğrul EŞEL

Üye

: Doç. Dr. M. Turgut TUNAN

Üye

: Doç. Dr. Salih Nurel İZSÜ

