

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PANİK BOZUKLUK TANISI ALAN HASTALARDA  
TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE, PARAOKSANAZ,  
ARİLESTERAZ VE MALONDİALDEHİD  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. IŞIL GÖĞCEGÖZ GÜL  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. RIFAT KARLIDAĞ**

**MALATYA-2011**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PANİK BOZUKLUK TANISI ALAN HASTALARDA  
TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE, PARAOKSANAZ,  
ARİLESTERAZ VE MALONDİALDEHİD  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. IŞIL GÖĞCEGÖZ GÜL  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. RIFAT KARLIDAĞ**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi proje destekleme fonu tarafından 2010/67  
proje numarası ile desteklenmiştir**

# İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	V-VI
TEŞEKKÜR.....	VII
1. GİRİŞ.....	1-2
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Panik Bozukluk	
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Etyoloji	
2.1.4.1. İkiz ve Aile Çalışmaları.....	6
2.1.4.2. Biyolojik Yaklaşımlar.....	7-8
2.1.4.3. Beyin Görüntüleme ve Nörofizyolojik Çalışmalar.....	9
2.1.4.4. Nörotransmitter Sistemleri.....	10
2.1.4.5. Kortikotropin Salınım Faktörü ve Hipotalamo-Pütüiter Adrenal Sistem.....	11
2.1.4.6. Psikopatolojik Yaklaşımlar.....	12-14
2.1.5. Tanı	
2.1.5.1. DSM-IV-TR Panik Atağı İçin Tanı Ölçütleri.....	15
2.1.5.2. DSM-IV-TR Panik Bozukluğu İçin Tanı Ölçütleri.....	16
2.1.5.3. DSM-IV-TR Agorafobi İçin Tanı Ölçütleri.....	17
2.1.6. Klinik Görünüm.....	17-20
2.1.7. Klinik Seyir ve Prognoz.....	21
2.1.8. Ayırıcı Tanı.....	21-23
2.1.9. Eşlik Eden Bozukluklar.....	23- 24

2.1.10. Tedavi.....	25-27
2.2. Serbest Oksijen Radikalleri	
2.2.1. Tanım.....	28-29
2.2.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Etki Mekanizması.....	30
2.2.3. Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehid.....	31
2.2.4. Antioksidan Sistemler.....	32-34
2.2.5. Total Antioksidan Kapasite.....	34
2.2.6. Paraoksonaz Enzimleri.....	
2.2.6.1. Paraoksonaz ve Arilesteraz .....	35
2.2.7. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemlerinin Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi.....	36-37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	
3.1. Örneklem.....	38-39
3.2. Hastalar İçin Çalışmaya Alınma Ölçütleri.....	38
3.3. Hastalar İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	38-39
3.4. Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	39
3.5. Veri Toplama Araçları.....	39-41
3.6. Biyokimyasal Analiz.....	
3.6.1. Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü.....	41
3.6.2. Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü.....	41
3.6.3. Total Antioksidan Kapasite Analizi.....	41
3.6.4. Malondialdehid Analizi.....	42-44
3.7. Uygulama.....	44
3.8. İstatistiksel Değerlendirme.....	45
4. BULGULAR.....	45-53
4.1. Sosyodemografik Özellikler.....	46-47
4.2. Oksidatif Stres Parametresi (MDA) ve Antioksidanlar (TAC, PON, ARE) Yönünden Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	47-51
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında Diğer Değişkenler.....	51-52
4.4. Grup İçi Korelasyon Analizi.....	52-53

5. TARTIŞMA.....	54-62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63-64
7. ÖZET.....	65-66
8. SUMMARY.....	67-68
9. KAYNAKLAR.....	69-82
10. EKLER.....	83-93

## ÇİZELGELER DİZİNİ

- Tablo 1** : Oksijen türevi birleşikler
- Tablo 2** : MDA analizi
- Tablo 3** : Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo 4** : Panik bozukluk alt gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo 5** : Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanlar (TAC, PON, ARE) yönünden hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması
- Tablo 6** : Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanlar (TAC, PON, ARE) yönünden hasta grubun agorafobili ve agorafobisiz alt gruplarının karşılaştırılması
- Tablo 7** : Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanlar (TAC, PON, ARE) yönünden kontrol ve agorafobili gruplarının karşılaştırılması
- Tablo 8** : Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanlar (TAC, PON, ARE) yönünden kontrol ve agorafobisiz gruplarının karşılaştırılması
- Tablo 9** : TAC antioksidanı yönünden kontrol–agorafobili-agorafobisiz gruplarının karşılaştırılması
- Tablo 10** : PON antioksidanı yönünden kontrol–agorafobili-agorafobisiz gruplarının karşılaştırılması
- Tablo 11** : ARE antioksidanı yönünden kontrol–agorafobili-agorafobisiz gruplarının karşılaştırılması
- Tablo 12** : MDA oksidanı yönünden kontrol–agorafobili-agorafobisiz gruplarının karşılaştırılması
- Tablo 13** : HAM-D ve HAM-A puanları yönünden hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması
- Tablo 14** : Atak sayısı, PAÖ toplam, HAM-D ve HAM-A puanları yönünden hasta grubun agorafobili ve agorafobisiz alt gruplarının karşılaştırılması
- Tablo 15** : Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanların (TAC, PON, ARE) kendi aralarında ve haftalık panik atak sayısı, PAÖ toplam, HAM-D, HAM-A puanları arasındaki ilişki
- Şekil 1** : MDA standart grafiği

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ARE** : Arilesteraz
- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
- ADA** : Adenozin Deaminaz
- PB** : Panik Bozukluk
- CAT** : Katalaz
- CRF** : Kortikotropin Salınım Faktörü
- CCK** : Kolesistokinin
- CO<sub>2</sub>** : Karbondioksit
- DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- ECA** : Epidemiological Catchment Area
- GABA** : Gama Aminobutirik Asit
- GH** : Büyüme Hormonu
- GPx** : Glutasyon Peroksidaz
- GST** : Glutasyon Transferaz
- HAM-D**: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
- HAM-A**: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
- HPA** : Hipotalamo Pitüiter Adrenal Sistem
- 5HT** : 5 Hidroksi Triptamin
- ICD** : International Classification of Mental Disorders
- LC** : Locus Ceruleus
- MDA** : Malondialdehid
- MRI** : Manyetik Rezonans Imaging
- MAOI** : Monoamino Oksidaz İnhibitörü
- MD** : Major Depresyon

- PON** : Paraoksanaz
- PET** : Pozitron Emüsyon Tomografi
- PAÖ** : Panik Agorafobi Ölçeği
- SOR** : Serbest Oksijen Radikali
- SOD** : Süperoksit Dismutaz
- SSRI** : Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
- SCID-I** : The Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis-I Mental Disorders
- TAC** : Total Antioksidan Kapasite
- TOC** : Total Oksidan Kapasite
- TCA** : Trisiklik Antidepresan
- TBARS**: Thiobarbiturate Reactive Substances
- XO** : Ksantin Oksidaz



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bilimsel çalışma disiplini her zaman örnek alacağım sayın hocam Doç. Dr. Rıfat Karlıdağ ve psikiyatriyi seçmeme vesile olan, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden çok şey kazandığım sayın hocam Prof. Dr. Süheyla Ünal başta olmak üzere, değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Birgül Elbozan Cumurcu ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Şükrü Kartalci'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında rotasyon eğitimime katkılarından dolayı hocalarım Sayın Prof. Dr. A. Cemal Özcan ve Sayın Doç. Dr. Özlem Özel Özcan'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesai arkadaşlığı yaptığım asistan, hemşire ve psikolog arkadaşlarıma ve bölüm personeline teşekkür ederim. Hayatım boyunca bana güvenen ve yanımda olan değerli ailem, beni her konuda destekleyen sevgili eşim ve bana enerji kaynağı olan oğlum ve küçük kızıma teşekkür ederim.

## 1. GİRİŞ

Panik bozukluk (PB), DSM-IV-TR’de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) anksiyete bozuklukları başlığı altında sınıflandırılır. Temel özelliği yineleyici nitelikte, beklenmedik panik ataklardır. Bu ataklar, kısa süren yoğun bunaltı veya korku dönemleridir. Panik atak sırasında kişiler bir felaketle karşı karşıya olduğu duygusu içindedir. Çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi yakınmaları nedeniyle sıklıkla kalp krizi geçirdiklerini, ölebileceklerini düşünürler. Kişi yeni nöbet geçirme korkusuyla (beklenti anksiyetesi), kalabalıktan, ev dışında tek başına olmaktan veya yolculuk etmekten kaçınır ki bu durum “agorafobi” olarak bilinir. PB genelde 20’li yaşlarda başlasa da yaşamın herhangi bir döneminde başlayabilir. Sosyal ve mesleki işlevsellikte önemli sorunlara yol açabilmektedir (1, 2, 3). Son yıllarda serbest oksijen radikallerinin nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. PB patogenezinde de serbest oksijen radikallerinin önemli rol oynadığı düşünölmektedir (4).

PB'li hastalarda oksidatif ve antioksidatif parametrelerin araştırıldığı bir çalışmada, PB'si olan hastalarda antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidaz (GPx), superoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve bir oksidan olan malondialdehid (MDA) düzeylerine bakılmış ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastalığın şiddetiyle, bu antioksidan enzimler ve MDA düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır (4). Bir başka çalışmada, PB'de antioksidatif enzim olan süperoksit dismutaz, oksidanlardan nitrik oksit ve ksantin oksidaz ile pürin metabolizmasındaki artışı gösteren adenozin deaminaz (ADA) düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve ksantin oksidaz ile ADA daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular sonucunda PB etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin (SOR) rolü olabileceği ve hastalığın biyolojik bir belirteci olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (5). Yine Ersoy ve arkadaşlarının bir çalışmasında PB tanılı hastalarda oksidatif dengesizliğin olduğu ve tedavi ile düzelebildiği gösterilmiştir (6).

Bu konuda yapılmış çeşitli çalışmalarda, PB tanısı almış hastalarda GPx, SOD, CAT gibi antioksidan enzimlere ve nitrik oksit ve ksantin oksidaz gibi oksidanlara bakılmış olduğu, ancak paraoksanaz (PON) ve arilesteraz (ARE) gibi antioksidanlara bakılmadığı görülmüştür. Biz çalışmamızda, PB'de oksidatif stresin artmış olabileceğini öngördük ve PB tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında PON, ARE antioksidan düzeylerine, antioksidanların toplamını gösteren total antioksidan kapasiteye (TAC) ve bir oksidan olan MDA düzeyine bakmayı, ayrıca aynı parametreleri PB agorafobili ve agorafobisiz alt gruplarında karşılaştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Panik Bozukluk**

#### **2.1.1. Tanım**

PB yineleyici, beklenmedik panik ataklarıyla birlikte, ataklar arasında bir seri uzun süreli belirtiler ve tutumlarla seyreden kronik gidişli bir anksiyete bozukluğudur. Mesleki ve sosyal işlevsellik açısından kişiyi zora sokan bu bozuklukta panik ataklar, gün içerisinde hiç beklenmedik bir yerde ve zamanda aniden ortaya çıkar ve 10 dakika içinde doruk noktasına ulaşacak şekilde şiddetlenir. Ataklar yaklaşık olarak 15-20 dakika sürmekle birlikte bazen birkaç dakika, bazen de bir veya birkaç saat sürebilir. Panik ataklar sırasında ölüm ve delirme korkusu, kontrolünü kaybetme endişesi gibi bulguların yanısıra çarpıntı, göğüs ağrısı, bayılacakmış gibi olma, nefes darlığı gibi kardiyovasküler hastalıkları düşündüren belirtiler bulunur. Bu belirtiler, hastanın acil servise başvurmasına neden olur ve yapılan tıbbi incelemelere ve telkinlere rağmen korkularının giderilmesi ve hayati tehlikesinin bulunmadığı konusunda ikna edilmesi

zordur (1, 7). İlk panik atağından sonra birçok hastada yeni atak gelişme olasılığına karşı bir korku gelişir. Bu nedenle hastalar başlangıçta rahat iken, kısa bir süre sonra ataklar arasındaki dönemlerde gerginlik ve kaygı düzeyleri artar. Endişeli beklenti, dikkat ve uyanıklık düzeyinde artış, motor gerginlik, panik atak gelişimine karşı bireyi koruyan eşiğin düşmesine ve yeni bir atak gelişme riskinin artmasına neden olur (7). PB'si olan kişilerde, herhangi bir olay ya da rahatsız edici durumla ilişkili olmayan ve zaman zaman ortaya çıkan anksiyete yaşantısı vardır. Anksiyeteye ilişkin akut ve yoğun yaşantı, panik bozukluktaki kaçma davranışından sorumludur. Kaçma davranışının amacı atağı durdurmaktır. Durum kaçmak için uygun olmadığı takdirde, bazı hastalar huzursuz bir şekilde sürekli yürür veya sürekli konuşur. Hastanın nöbetin ne zaman ortaya çıkacağını bilmemesi kaçınma davranışını kuvvetlendirir, bu da yeni bir atağı hazırlayan anksiyete belirtilerine neden olur. Bazı hastalarda ise beraber yaşadıkları kişilerden ayrı düşme ya da eski sağlıklarını kaybetme endişesi vardır. Genellikle tanı konulamayan ciddi bir rahatsızlıkları olduğu düşüncesine sahiptirler. Bu düşünce hem kronik bir anksiyete oluşmasına, hem de tıbbi veya tıp dışı arayışlar içine girmelerine neden olur (2, 8).

### **2.1.2. Tarihçe**

Panik kelimesi Yunan Mitolojisinde yalnız yaşayan, üzgün olduğu zaman bir mağaraya kapanan, rahatsız edildiğinde çığlık atarak insanların korkmasına neden olan bir tanrının ismi olan "Pan"dan gelmektedir (9). Hippocrates M.Ö. 400 yıllarında, uçurum kenarında, köprü üzerinde hatta çok sığ hendeklerin kenarında bile yürüyemeyen bir erkek hasta olgusu tanımlamıştır (10).

İlk olarak Charles Darwin, akut stres karşısında hayvanlarda somatik ve davranışsal değişiklikler olduğunu bildirmiştir. Stresle karşılaşan hayvanlarda terleme, tüylerde dikleşme, sekresyon artışı, solunum ve kalp atışında hızlanma gibi belirtiler gözlenmektedir (11). Darwin'in bu gözlemi panik atak semptomlarını akla getirmektedir. Bu kavramın kökeni 1871 yılında Jacob Mendes Da Costa tarafından tanımlanan, Amerikan Bağımsızlık Savaşında askerlerde gözlenen irritabl kalp sendromuna (Da Costa sendromu) dayanmaktadır. Da Costa sendromu, bugün panik bozukluğu oluşturan psişik ve somatik birçok belirtiyi içerir. Bu belirtilerden oluşan hastalık, geçmişte asker kalbi, efor sendromu, nörosirkülatuar asteni gibi isimler de almıştır (1, 8). Amerikan psikiyatrist George Miller Beard histeri, obsesyon,

hipokondriyazis ve anksiyeteyi kapsayan “ nevrasteni” terimini kullanmış ve bu terim o yıllarda oldukça kabul görmüştür (12). Anksiyete nevrozu terimini ise ilk kez 1895’de Sigmund Freud psişik ve somatik semptomları tanımlamak için kullanmıştır. Freud’un anksiyete nevrozu, DSM-1V’de tanımlanan PB tanı kriterlerine benzer (12, 13). 1905 yılında ise Sir William Osler, göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı ve sinirlilikten yakınan hastaları tanımlamak için “kalp nevrozu” terimini kullanmıştır. 1918 yılında Sir Thomas Lewis, bu hastalarda görülen, hafif egzersizlere dahi dayanmada güçlüğü yansıtan “efor sendromu” terimini ileri sürmüştür (12). 1950’li yılların sonlarında panik bozukluk belirtileri için, Sargant ve Daily “zıt vejetatif bulgular ve fobik anksiyete ile karakterize depresyon” tanımlamasını yapmıştır. 1961’de Martin Roth “fobik depersonalizasyon sendromu” tanımını kullanmıştır (8).

PB’nin gerçek tanımlanması DSM-III ile ortaya çıkmıştır. 1980 yılında Amerika Psikiyatri Birliği’nin hazırladığı DSM-III’de PB, anksiyete bozuklukları içinde ayrı bir tanı olarak ele alınmıştır. Ayrıca bu sınıflamada agorafobiye de anksiyete bozuklukları içinde tek başına veya panik bozukluk ile birlikte yer verilmiştir. DSM III-R’de PB’ye, agorafobiden çok daha fazla yer verilmiş ve agorafobi olmaksızın PB sınıflaması da eklenmiştir (14). DSM-IV’de ise agorafobili ve agorafobisiz PB tanıları yer almaktadır (13). Dünya Sağlık Örgütü Ruh Sağlığı sınıflaması olan International Classification of Mental Disorders (ICD-9)’de PB tanı kategorisi bulunmazken, ICD-10’da bir ay içerisinde bir kaç kez ağır otonomik bunaltı nöbeti geçiren hastalar için “PB veya paroksizmal bunaltı nöbetleri” tanısı kullanılmıştır (15).

### **2.1.3 Epidemiyoloji**

PB ile ilgili epidemiyolojik veriler, bu hastalığın klinik görünümü, kimlerin risk altında olduğu ve kimlerin tedaviye gereksinimi olduğunu anlamamız açısından önemlidir. Toplumda her on kişiden biri yaşamının bir döneminde, en az bir panik atağı yaşamaktadır. Ancak yineleyici panik atakların sıklığı %7 civarındadır. PB’nin genel nüfusta yaygınlık oranı %1-2 olarak bildirilmiştir (16).Agorofobi ile birlikte görülen ve görülmeyen PB’yi içeren bütün anksiyete bozukluklarında yaygınlık ve insidans hakkındaki en iyi veriler 1980’lerin başından itibaren yapılan bir seri epidemiyolojik çalışmalar sonucu çıkarılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) Epidemiyolojik Saha (Epidemiological Catchment Area; ECA) ve Ulusal Eş Tanı (NCS) çalışmaları bunlara örnektir (17, 18). ABD’de beş ayrı merkezde yürütülen ECA çalışmasında PB

için bir aylık prevalans %0.5 iken yaşam boyu prevalans %1.6 olarak bulunmuştur (19). Her iki çalışma da büyük ölçeklidir ve psikopatoloji hakkında risk faktörlerini, yaygınlık verilerini genelleyebilen, geçerli standardize görüşmelere dayanan toplum tabanlı çalışmalardır (17). DSM III-R ölçütleri temel alındığında PB'nin genel toplumdaki yaygınlığı %3-4 arasında, yaşam boyu prevalansı %3.8 bulunmuştur (19, 20). DSM IV-TR temel alındığında ise yaşam boyu prevalansı %1-4 oranında, 6 aylık yaygınlığı %0.5-1 oranındadır. PB'de agorafobi yaygınlığı farklı çalışmalarda %2-6 oranında değişmektedir. Bu durum agorafobinin PB ile ilişkisinin kavramsal olarak fikir birliğine ulaşılmamış olması ile ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalara göre bütün agorafobi vakalarının en az yarısı PB yokluğunda oluşmaktadır ki bu oran DSM IV-TR'deki agorafobi ve PB arasındaki sıkı bağlantı ile uyumsuzdur. Bu saptama muhtemelen epidemiyolojik çalışmalarda özgül veya sosyal fobilerin agorafobi olarak yanlış tanı alması nedeniyledir (13, 17). Panik ataklarının fobiler ile ayrımı yapıldıkça sanıldığından daha sık görüldüğü anlaşılmaktadır. Ülkemizde 1992 yılında İstanbul'da yapılan bir çalışmada PB yaygınlığı %1.2 iken, 1995 yılında Sivas'ta yapılan bir çalışmada ise %4.3 oranında bulunmuştur (21, 22).

PB tipik olarak geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başlamaktadır, buna rağmen çocukluk ve geç erişkinlik dönemi başlangıçlı olan vakalar da tanımlanmıştır (17). Kadınlarda bozukluğun erkeklerden 3-3.5 kat fazla görüldüğü bildirilmektedir. Aile çalışmalarında da erkeklere kıyasla kadınlarda PB riskinin arttığına ilişkin bulgular dikkati çekmektedir (20, 23). Yine aile çalışmalarında, panik atakların ve PB'nin eğitim, etnik ve sosyal durumla bağlantılı olmadığını ancak boşanma veya ayrılığın panik atakları ve PB riskini artırdığını göstermektedir (18, 19).

#### **2.1.4. Etyoloji**

##### **2.1.4.1. İkiz ve Aile Çalışmaları**

Aile ve ikiz çalışmalarının sonuçları, anksiyete bozukluklarının ailesel geçişinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığını göstermekle birlikte genetik araştırmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. PB'de ailesel risk %3.4 ile %17 arasında değişmektedir. Bozukluğun 20 yaşında veya daha erken başladığı hastaların akrabalarında PB gelişme riski daha fazladır. Bu nedenle başlangıç yaşı PB'nin ailesel alt tiplerinin ayırtilmesini sağlayabilir. Ayrıca hastaların ailesindeki kadınlar arasında erkeklere kıyasla daha sık görülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde PB veya agorafobi, çift

yumurta ikizlerine göre daha yüksek oranda görülmektedir. Bu veriler PB'nin gelişiminde genetik etmenlerin katkısını desteklemektedir (24, 25).

#### **2.1.4.2. Biyolojik Yaklaşımlar**

Son yıllarda yapılan ilaç denemeleri ve nörobiyolojik araştımlar ile eskiden tümnden ruhsal kökenli olduğu kabul edilen anksiyetenin biyolojik bir bozukluk olduğu izlenimi edinilmiş ve bu alanda birçok çalışma yapılmıştır (25, 26). Sodyum laktat, karbondioksit, kafein, yohimbin, izoproterenol ve kolesistokinin gibi panik atakları oluşturan ajanların kullanıldığı laboratuvar araştırmaları ve panik ataklarını ortadan kaldıran ilaçların etki düzeneğini anlamaya çalışan araştırma stratejileri ile PB'nin etyolojisi aydınlatılmaya çalışılmaktadır (14, 27, 28). Karbondioksit (CO<sub>2</sub>), sodyum laktat, yohimbin, pentagastrin, kolesistokinin (CCK-4), kafein, izopreterenol, fenfluramin, flumazenil, m-choloro-phenil-piperazine (m-CPP), epinefrin-norepinefrin gibi maddeler PB'li bireylerde panik atak oluşturabilir (2, 25, 29). Klinik çalışmalarda sık kullanılanlar aşağıda anlatılmıştır.

#### **Sodyum Laktat**

Panik atakların dışardan bir madde vermekle provoke edilebileceğini 1967 yılında ilk olarak saptayan Pitts ve McClure olmuştur. Daha önceki çalışmalarda belirlenmiş olan anksiyöz hastaların egzersiz sırasında kontrollerden daha fazla laktat ürettikleri sonucundan yola çıkarak, anksiyetenin kanda artmış olan laktik asit ile ilişkili olabileceğini düşünmüşler ve bu hipotezlerini test etmek amacıyla hastalara laktat infüze etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, sodyum laktatla provoke edilen panik atakların spontan görülen panik ataklarla aynı olduğunu belirtmişlerdir (30). Son yıllarda laboratuvar ortamında panik atak oluşturmak için en sık kullanılan ajan sodyum laktattır. Laktat infüzyonu sonucu PB'li hastaların %50-70'inde, kontrol grubunda %10'undan azında panik atağı oluşurken, sosyal fobi ve obsesif-kompulsif bozukluk tanılı hastalarda ise panik atak oluşmamaktadır. Merkezi sinir sistemine geçen sodyum laktatın karbondioksite metabolize olduğu ve merkezi sinir sisteminde oluşan hiperkapninin, aşırı duyarlı kemoreseptörleri uyararak panik atağına yol açtığı öne sürülmüştür. Hiperventilasyon, hipokapni oluşturarak beyinde vazokonstriksiyona yol



açmakta böylece nöron içerisinde oluşan anaerobik glikolizle laktat düzeyi artmaktadır. Sonuçta biyokimyasal bir kısır döngü oluşmaktadır. Buradan yola çıkarak laktat infüzyonu sonucunda panik atak oluşmasının PB tanısı için biyolojik bir belirteç olabileceği söylenmektedir. Sodyum laktat, solunumu oldukça güçlü bir şekilde uyaran bir maddedir ve neden olduğu hiperventilasyonun derecesi, panik atağı gelişip gelişmeyeceğini belirleyen en önemli etmendir. Ayrıca Kolesistokinin-B antagonistleri, laktat infüzyonuna bağlı panik ataklarını önlemektedir (30, 31, 32).

### **Hiperventilasyon ve Karbondioksit**

PB'si olan bireylerin hiperventilasyona duyarlı oldukları bilinmektedir. Yüksek konsantrasyonlarda CO<sub>2</sub> inhalasyonunun anksiyeteyi artırdığı ve PB'de panik atakları tetiklediği gösterilmiştir. Obsesif kompulsif bozukluk ve major depresyonda (MD) ise CO<sub>2</sub> ile panik atağı oluşturulamamıştır (33, 34, 35). Oda havasında istemli bir şekilde yapılan hiperventilasyon sonucu hastaların %30-50'sinde panik atak olduğu bilinmektedir. Parsiyel karbondioksit basıncındaki azalma, en azından belirli bir hasta grubunda panik ataklarının patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Hipeventilasyon sonucu hipokapnik alkaloz ve buna bağlı olarak damar yatağındaki daralma ile birlikte beyin kan akımında belirgin azalma oluşur. Hipokapnik alkaloz ve beyin kan akımındaki belirgin azalma; baş dönmesi, göz kararması, soluksuz kalma, ağız kuruluğu, dengesizlik, bulantı, çarpıntı, göğüs ağrısı, el ve ayaklarda uyuşma gibi belirtileri açıklayabilir. Ayrıca PB'li bireylerde hiperventilasyon sırasında baziler arter kan akımında anlamlı şekilde daha fazla azalma olmaktadır. Hem panik belirtileri, hem de akut hiperventilasyon belirtileri birbirine benzediği için PB'li hastaların stress karşısında aşırı solunum nedeniyle hipokapnik alkalozu giren bireyler oldukları öne sürülmüştür. CO<sub>2</sub> açısından zenginleştirilmiş havanın solunumu da PB bulunan bireylerin % 50-80'ninde panik atakların oluşumuna neden olmaktadır. CO<sub>2</sub> konsantrasyonunda artış bu hastalarda hatalı bir şekilde olası bir boğulmanın yaklaştığına ilişkin uyarılar oluşturur (suffocation false alarm) (36). Hastalar hiperventilasyon yapmak suretiyle CO<sub>2</sub> konsantrasyonunu azaltır ve bu tehlikeyi uzaklaştırmaya çalışırlar. CO<sub>2</sub> konsantrasyonları yüksek kalmaya devam ederse hastaların boğulma korkusu artar ve bunu panik atak oluşumu izler (37). Locus ceruleus (LC), solunumu kontrol eden nöronlara çok yakın olan medullar merkezlerden köken alan sinir lifleri bulundurmaktadır. CO<sub>2</sub> inhalasyonu LC'nin ateşlenme hızını

artırmaktadır. Ayrıca noradrenajik sistemi uyarmakta ve serotonin turnoverini artırmaktadır (2, 28, 35).

### **Diğer Provokatif Ajanlar**

Bir alfa-2 adrenerjik reseptör antagonisti olan yohimbin, santral noradrenerjik nöronların deşarjını artırır. Özellikle pons nükleusları ve LC nöronlarının ateşleme oranını da artırmaktadır. Yohimbin uygulaması sonrasında PB hastalarında metilhidroksifenilglükol (MHPG) düzeyleri normal bireylere göre daha çok artmakta ve panik ataklara neden olmaktadır. Ancak şizofreni, major depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu tanılı hastalarda aynı etki görülmemektedir. Bu veriler PB'de noradrenerjik tutulumu desteklemektedir (38).

Kolesistokin-B (CCK-B) reseptörleri, kolesistokin tetrapeptid (CCK-4) ve analogu olan pentagastrinin damar içi uygulanması PB'li hastaların %91-100'ünde, sağlıklı gönüllülerin %17-47'sinde panik atakların ortaya çıkmasından sorumludur. CCK-4 derin kortikal ve hipokampal nöronlar, amigdala anksiyete ile ilgili diğer beyin alanlarının uyarılması aracılığı ile etki göstermektedir. Serotonin, 5-hidroksitriptamin-3 (5-HT<sub>3</sub>) reseptörleri aracılığı ile CCK salınımını güçlü bir şekilde uyarmasının yanı sıra seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin, CCK-4'ün panik atak oluşturucu etkilerini bloke etmesi CCK ile serotonin arasında önemli bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. CCK-B antagonistlerinin, CCK-4 ve sodyum laktatın panik atak oluşturucu etkilerini önlemesi etkin bir anksiyolitik olabileceğini akla getirmektedir (39).

Kafein, özellikle yüksek dozlarda sağlıklı kontrol deneklerinde bile panik atak oluşturabilir. PB hastaları, normal kontrol deneklerine kıyasla kafeinin panik atağı oluşturucu etkilerine daha duyarlıdır. Kafeinin bu etkisi diğer metilksantin türevleri gibi, beyin önemli nöromodülatörlerinden biri olan adenosin reseptörleri düzeyindeki antagonist etkisine bağlıdır. PB'li bireylerde adenosin reseptörleri düzeyinde bir işlev bozukluğu olduğu düşünülebilir (2, 8, 29).

#### **2.1.4.3. Beyin Görüntüleme ve Nörofizyolojik Çalışmalar**

Laktat infüzyonu sonucu panik atak gelişen hastalarda Pozitron Emisyon Tomografi (PET) kullanılmış, hipokampal ve parahipokampal bölgede aktivite artışları ve parahipokampal giruslarda kan akımında azalma olduğu tesbit edilmiştir (40, 41).

PB'li bireylerde sağ prefrontal korteks, medial orbital frontal korteks ve anterior singulat girus glukoz metabolizmasında artış olduğu gösterilmiştir (25). Manyetik Rezonans Imaging (MRI) çalışmalarında, sol temporal lob hacminin anlamlı derecede küçük olduğu ve amigdala hacminde azalma olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca PB hastalarında putamen gri cevherde volüm azalması saptanmıştır (25, 42, 43).

PB hastalarında yapılan elektrofizyolojik çalışmalar bu bozukluğun oluşumunda beyin sapı ve limbik bölge yapılarının katkılarının bulunduğu görüşünü desteklemektedir (44). PB'li hastalarda panik ataklar arası dönemde sağlıklılara göre EEG'de daha fazla yavaş dalga etkinliği sergiledikleri ve bu durumun hiperventilasyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (45).

#### **2.1.4.4. Nörotransmitter Sistemleri**

PB'nin patogenezi aydınlatmak üzere en fazla incelenen nörotransmitter sistemleri noradrenerjik, serotonerjik ve gama-aminobutirik asit (GABA) sistemleridir.

#### **Noradrenerjik Kuram**

Bu kuram 1979 yılında Rhesus cinsi maymunlarda LC'nin uyarılması sonucu korku tepkisinin ortaya çıktığı gözlemine dayanmaktadır. LC'si çıkarılan maymunların ise anksiyete yaratan uyaranlara karşı daha az duyarlı olduğu belirlenmiştir. Bir  $\alpha$ -2 adrenerjik antagonist olan yohimbin ağız yolu ile uygulandığında PB'li hastalarda normal deneklere kıyasla daha çok anksiyete ve panik ataklarına yol açmaktadır. Bu durum PB hastalarının bir bölümünde  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptör aşırı duyarlılığı bulunduğunu düşündürmektedir. Klonidin, hipotalamusta  $\alpha$ -2 adrenerjik agonizmi nedeni ile büyüme hormonu (GH) salınımını artırır. PB hastalarında klonidin ile uyarı sonucu GH salınımı düzleşmiştir. Bu bulgu süregen noradrenerjik deşarjlar nedeniyle postsinaptik  $\alpha$ -2 reseptörlerde down-regülasyon oluştuğunu gösterir. Ayrıca klonidin uygulaması sonucu kan basıncı, kortizol salınımı ve noradrenerjik döngüdeki azalma PB tanılı hastalarda abartılı olmaktadır. Bu veri ise PB'de noradrenerjik sistemde işlev bozukluğu olduğuna işaret etmektedir (46, 47). PB hastalarında gerek damar içi yolla uygulanan isoproterenole karşı duyarlılık, gerekse lenfositlerdeki  $\beta$  adrenoressptörlerin yoğunluğu, isoproterenole verilen c-AMP yanıtı azalması ve  $\beta$  adrenerjik reseptörlerde ortaya çıkan down-regülasyon, hastalardaki sabit yapısal bir bozukluktan çok, aktif ve uyum sağlamaya yönelik düzenleyici bir sürecin varlığını düşündürmektedir (48).

## Serotonerjik Kuram

Serotonerjik sistem sadece PB için değil tüm psikiyatride ilgi odağı olmuştur. Panik nöbetlerin tedavisinde, serotonerjik geri alım inhibisyonu yapan antidepresan ilaçların etkili bulunması, merkezi serotonerjik sistemin işlevindeki bozukluğun panikatakların ortaya çıkışı ile ilişkili olabileceğini gündeme getirmiştir. PB'de serotonerjik işlev bozukluğunu açıklamaya çalışan iki kuram vardır; Bunlardan birisi serotonin eksikliği diğeri ise serotonin fazlalığıdır. İlaç araştırmaları sinapta serotonin düzeyini artırmanın terapötik değeri olduğunu kesin bir şekilde kanıtlamıştır. Tedavinin başlangıcında hastalardaki panik belirtilerinin şiddetlenmesi postsinaptik serotonin reseptörlerinin aşırı duyarlılığı ile açıklanmakta ve serotonin eksikliği lehine bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (49, 50). 5-hidroksitriptofan-1 (5 HT-1) reseptör agonisti m-klorofenilpiperazin (m-CPP) ağız yoluyla 0.5 mg/kg verildiğinde normal deneklerde panik oluşmamasına karşın, PB hastalarının %70'inde panik atakları ortaya çıkarmaktadır. Benzer şekilde serotonin salınımına neden olan fenfluraminin ağız yoluyla 60 mg uygulanması sağlıklı denekler ve MD'si bulunan hastalarda herhangi bir etki göstermezken PB hastalarında anksiyete ve panik oluşturmaktadır. Serotonin sentezinde ve sinaptik aralıktaki serotonin miktarındaki azalma, oto-reseptör duyarlılığının ve sonuçta presinaptik nöronun serotonin salınımı üzerindeki inhibitor etkisinin azalmasına neden olmaktadır. Nitekim PB'li hastalarda 5-HT-1A agonisti olan ipsapiron uygulanmasına düzleşmiş yanıtlar, bu kişilerde reseptör duyarlılığının azaldığını göstermektedir. Serotonin, noradrenalin ve GABA sistemleri birbirleriyle hem anatomik hem de işlevsel olarak bağlantılıdır. Serotonerjik uyarı sonucu LC'de nöronların ateşleme oranı azalır. Noradrenerjik aktivasyon artışı ise rafe nükleuslarında serotonerjik aktivite artışına neden olur. Tüm bu etkileşimlere dayanarak noradrenalinin anksiyete oluşturuca etkilerinin serotonerjik işlevin artışı aracılığı ile ortaya çıktığı sonucuna varmak mümkündür. GABA agonistlerinin sistemik uygulanması sonucu muhtemelen rafe nükleuslarındaki nöron aktivitelerinin inhibe olması ile serotonin sentezi ve serotonerjik işlev azalır. Benzodiazepinler merkezi sinir sisteminde GABA'erişik işlevi artırmak ve serotonerjik işlevi dolaylı olarak azaltmak sureti ile anksiyolitik etkilerini göstermektedirler (26, 51). Ayrıca serotoninin solunumun düzenlenmesindeki rolü PB ile doğrudan ilişkilidir. Hiperventilasyon panik atağı sırasında karşılaşılan en temel belirtilerden biridir. Hayvanlar üzerindeki incelemelerde paraklorofenilalaninin (serotonin antagonisti) ile serotonerjik sistemde oluşturulan

bozukluk bu hayvanlarda hiperventilasyon ve karbondioksit aşırı duyarlılık oluşturmaktadır. Aksine 5-hidroksitriptofan ile serotonerjik iletimin artırılması solunumu yavaşlatmakta ve karbondioksit karşı duyarlılığı azaltmaktadır (52). Dopaminerjik ajanlarla panik ataklarının uyarılabilmesi dopaminerjik sistemde işlev bozukluğu olduğuna işaret etmektedir. Naltreksona bağlı panik ataklarının varlığı ise opioiderjik sistemin panik patogenezinde rolü olduğunu göstermektedir. Sempatovagal dengedeki değişikliğin bu hastalarda laktatın panik oluşturucu etkisine katkılarının olması, kolinerjik anormalliklerin olduğunu gündeme getirmiştir (52).

#### **2.1.4.5. Kortikotropin-Salınım Faktörü ve Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Sistem**

Kortikotropin salınım faktörü (CRF) korku yanıtının oluşumunda, nöroaktif steroidlerin yapımında ve salınımında rol oynamaktadır. Stres altındayken CRF'nin düzeyi artmakta ve hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) sistemini aktive ederek kortizol ve dehidroepiandrosteron salınımını artırmaktadır. Tehdit edici çevresel uyarıların PB hastalarında HPA sistemini sağlıklı insanlara göre daha fazla uyardığı ve bu durumun bilişsel müdahaleler ile değiştirilebileceği gösterilmiştir (53, 54).

#### **2.1.4.6. Psikopatolojik Yaklaşımlar**

##### **Psikoanalitik Yaklaşım**

Freud nevrotik anksiyeteyi başlıca üç farklı grupta incelemektedir:

1. Genel bir endişe veya beklentisel anksiyete.
2. Fobik bozukluklarda görüldüğü gibi, bazı obje ve durumlara bağlı anksiyete.
3. Herhangi bir içsel veya dışsal tehdit edici faktörle bağlantısı olmayan anksiyete.

PB'de görülen anksiyete üçüncü gruba girmektedir. Çünkü ilk panik atak sırasında hasta, panik ile açıkça kayda değer tehlike arasındaki herhangi bir ilişkinin farkına varabilecek durumda değildir. Atak sırasında hastanın yaşadığı nefes darlığı ve çarpıntı gibi fizyolojik belirtiler hastanın aklına ölüm korkusunu getirir. Hastayı oldukça rahatsız eden diğer düşünce, kendi düşünce ve duyguları üzerindeki kontrolünü yitirerek çıldıracağı ya da aklını kayıracağı şeklindeki düşüncelerdir. Panik atak ilk kez bazı durumlarda ortaya çıktığında, hasta anksiyetesinin bazı dışsal durumlara bağlantılı olduğunu ve bu tür durumlardan kaçınmak sureti ile anksiyetesini kontrol altına

alabileceğini düşünür. Freud bir bebeğin annesinden ayrıldığı zaman yaşadığı anksiyeteyi ayrılık anksiyetesi olarak tanımlamıştır. Bu tür bir anksiyete somut anne imajı ne zaman ortadan kaybolursa ya da çocuk annesinin kendisini tek başına bırakacağı tehdidini yaşarsa ortaya çıkmaktadır. Ancak bu durum panik anksiyetenin en merkezindeki fenomenolojik içeriğin anlaşılması için yeterli değildir.

Narsisizm ve kendilik üzerine psikoanalitik teorideki yeni gelişmeler psikiyatrik gelişimin çok erken evreleri hakkında daha hipotetik varsayımların öne sürülmesini ve daha fazla bilgi edinilmesini sağlamıştır. Buna dayanarak panik anksiyetenin temeli ve kökenlerini kavramak mümkün olabilir. Kohut bu bağlamda Freud tarafından öne sürülmüş olan anksiyete türlerine iki yeni tür daha ilave etmiştir. Bunlar parçalanma ve yok olma anksiyeteleridir. İlkinde bireyin kendiliğinde bir parçalanma ya da dağılma durumunda ise kendiliğin yitimi veya daha kesin olarak varlık duygusunun kaybı sözkonusudur. Anksiyetenin bu formları ile panik atak sırasında hastanın yaşadığı delirme ve ölüm korkuları arasında yakın bir benzerlik vardır.

Ayrılık anksiyetesi, çocuk gelişimi ve psikopatolojisine ilişkin birçok teoride önemli bir yer işgal etmektedir. Agorafobik hastalarda görülen panik atakların gerginlik ve rahatsızlığın matür bir anlatımı olduğu ileri sürülmektedir. Genel olarak PB ve agorafobi ile ayrılık anksiyetesi arasındaki ilişkiyi üç grupta toplamak mümkündür. Birincisi çocuklardaki ayrılık anksiyetesi bozukluğu ile erişkinlerdeki agorafobinin tedavisinde kullanılan ilaçların etkileri benzerdir. İkincisi agorafobik erişkinlerin öyküleri dikkatle incelendiğinde, çocukluklarında ayrılık anksiyetesi bozukluğu geçirdikleri gözlenmektedir. Sonuncusu ise ayrılık anksiyetesi bozukluğu ile agorafobinin aynı ailede kümelenmesine ilişkin gözlemlerin varlığıdır. Ayrılık anksiyetesi ile panik atağı arasında bir ilişki bulunduğuna yönelik bu model panik anksiyetesinin en merkezdeki fenomenolojik içeriğinin anlaşılması için yeterli değildir. Gerek ayrılık anksiyetesi bozukluğu gerekse PB daha temel biyolojik ve psikolojik süreçlere bağlı olabilir (8, 26, 55). PB'li hastalar kendi çocukluklarını korkulu, sinirli ve utangaç; anne babalarını ise öfkeli, tehdit edici, eleştirel veya kontrol edici olarak tanımlamaktadırlar. Yapısal nörofizyolojik yatkınlık ve olumsuz duygusal durumlara uzun süre maruz kalma, bireyi panik atak gelişimine karşı daha fazla duyarlılaştırır. Anne babanın çocuk üzerindeki korkutucu, eleştirel ve aşırı kontrol edici davranışları, yabancı durumlara karşı gelişen korkuyu daha da artırır. Bu korku obje ilişkilerinde (PB'li hastalarda zayıf bir kendilik duygusu temsili ile güçlü obje temsilleri söz

konusudur) bozulma ve bağımlılık-bağımsızlık arasındaki çatışmanın sürüp gitmesi ile sonuçlanır (55, 56).

### **Stress – Diates Modeli**

PB tanısıyla takip edilen hastalarda, ilk panik atağın ortaya çıkışından önce olumsuz yaşam olaylarının sıklığının yüksek olduğu gözlemlenmiştir. PB gelişimini “stress – diates” modeli ile açıklamaya çalışan yazarlar, bazı bireylerin olumsuz yaşam olaylarının oluşturduğu strese karşı duyarlı olduklarını öne sürmektedirler. Bu duyarlılık nörobiyolojik faktörlere, sosyal desteklerin nispeten yetersizliğine veya kişilik ve kognitif yeteneklerin bazı kombinasyonlarına bağlı olabilir. İlk panik atakta stresle ilgili noradrenerjik veya serotonerjik aktivite ya da bilgi işlem süreçleri gibi biyolojik ve/veya kognitif değişkenler önemli rol oynamaktadır (8).

### **Bilişsel – Davranışçı Yaklaşım**

Bilişsel davranışçı teorisyenler PB’de gözlenen tüm bulguların yalnızca biyolojik veya psikanalitik teorilerle açıklanmasına karşı çıkmışlardır. Bu modelin temel elemanları şunlardır;

1- Klasik Koşullanma: Agorafobik hastalar korktukları ortamlarla sistematik bir şekilde yüzleştirildiklerinde kaçınma davranışı ile panik atakların sıklığı ve şiddeti azalmaktadır. İlk evrede nötral uyaran ile birlikte rahatsız edici bir olay sonucu ortaya çıkan korkunun edinilmesi önemlidir. İkinci evrede ise zararsız bir durumun oluşturduğu korku tepkisi (koşullu tepki) kaçma ya da kaçınma davranışı ile öğrenilmiş olmaktadır. Ancak hastaların büyük bir bölümünde fobik kaçınmaya yol açan herhangi bir çevresel etmen ayırt edilememektedir.

2- Korkudan Korkma ve İnteroseptif Koşullanma: PB olan hastalar özgül dış uyaranlardan çok, içsel süreçlerden (panik atakları) korkmaktadır. Panik ataklar Pavloviyan interoseptif koşullanmanın sonucudur. Hafif bir baş dönmesi şeklindeki oldukça zararsız bir bedensel yakınma, öğrenilmiş çağrışımlar aracılığıyla kısa bir süre sonra ortaya çıkacak bir panik atağının ön belirtisi olarak değerlendirilir. Sonuçta bu

koşullu uyararı oluşturan içsel olaylar bir süre sonra panik atak şeklindeki koşullu tepkinin ortaya çıkmasına yol açacaktır.

3- Katastrofik Yanlış Yorumlama: PB'li hastalar atak sırasındaki belirtilerini yanlış bir biçimde yorumlama eğilimindedirler. Örneğin; göğüs ağrısı hasta tarafından kalp krizi geçirmekte olduğu biçiminde değerlendirilmektedir. Benzer şekilde depersonalizasyon veya derealizasyon duyularını, davranışları üzerindeki denetimini kaybetmekte ya da delirmekte olduğu biçimde algılayabilirler. Ancak bu modelin uykuda ortaya çıkan panik ataklarını açıklayamamak gibi kısıtlılıkları vardır.

4- Anksiyeteye Duyarlılık: PB'li hastaların anksiyete duyarlılıkları artmış olduğu için stres oluşturan durumlar karşısında zararsız bedensel duyular gelişebilir ve bunlar yanlış bir şekilde yorumlanabilir. Ayrıca bu hastalar tekrar bir panik atak geçirebilecekleri yolunda otomatik düşünceler geliştirirler. Bu ve benzeri otomatik düşünceler kendi savunmalarını küçümsemelerine, güven duygularının yıkılmasına ve hastanın tam anlamıyla anksiyete durumuna girmesine yol açar. Buradan yola çıkarak panik bozukluk otomatik düşünce ve imgelerin gelişmesi ile açıklanmaktadır. Bu düşünce ve imgeler bireyin fiziksel, sosyal ve psikolojik iyilik halini tehdit eden temalar ile belirlidir (26, 57).

## **2.1.5. Tanı**

### **2.1.5.1. DSM-IV-TR Panik Atağı İçin Tanı Ölçütleri**

A) Aşağıdaki belirtilerden dördünün ya da daha fazlasının birden başladığı ve on dakika içinde en yüksek düzeye 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 duyuları
5. Boğulma hissi
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. Kontrolünü kaybedeceği ya da çıldıracağı korkusu
11. Ölüm korkusu
12. Paresteziler (uyuşma ya da karıncalanma duyumları)
13. Üşüme, ürperme ya da ateş basmaları

Bütün diğer tanı ölçütlerini karşılayan ancak somatik ya da kognitif dört belirtiden daha azı bulunan ataklar “sınırlı semptom atakları” olarak adlandırılır.

DSM-IV-TR’de üç farklı panik atağı yer almaktadır: Durumsal yatkınlık gösteren, durumsal olan ve beklenmedik. Beklenmedik panik atakları için tedavi arayışında olan kişiler genellikle korkularını çok yoğun olarak tanımlarlar; Ölecekmiş gibi, kontrolünü kaybedecekmiş gibi, kalp krizi ya da inme geçiriyorlarmış veya çıldırıyorlarmış gibi olduklarını 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 konulabilmesi için yineleyen beklenmedik panik ataklarının ortaya çıkması gerekir. Duruma bağlı panik atakları çoğunlukla sosyal ve özgül fobilere özgüdür. Durumsal yatkınlık gösteren panik atakları özellikle PB’de sık görülür. Ancak bazen özgül fobi ya da sosyal fobide de ortaya çıkar. PB tanım olarak bazı panik ataklarının beklenmedik olmasını gerektiriyorsa da, özellikle bozukluğun ileri dönemlerinde duruma bağlı ataklar görülebilmektedir (3).

#### **2.1.5.2. 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 süre) aşağıdakilerden biri

(ya da daha fazlası) izler:

- (a) Başka ataklarında olacağına ilişkin sürekli kaygı
- (b) Atakların yol açabilecekleri ya da sonuçlarıyla ilgili olarak üzüntü duyma
- (c) Ataklarla ilişkili olarak belirgin bir davranış değişikliği gösterme

B. Agorafobinin olması ya da olmaması

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

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

Not: Tanı agorafobi yoksa “Agorafobisiz PB”, varsa “Agorafobili PB” adını alır (3).

### **2.1.5.3. DSM-IV-TR Agorafobi İçin Tanı Ölçütleri**

A. Beklenmedik bir biçimde ortaya çıkabilecek ya da durumsal olarak yatkınlık gösterilen bir panik atağının ya da panik benzeri belirtilerin çıkması durumunda yardım sağlanamayabileceği ya da kaçmanın zor olabileceği (ya da sıkıntı doğurabileceği) yerlerde ya da durumlarda bulunmaktan anksiyete duyma. Agorafobik korkular arasında özel bir takım 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 düşününüz.

B. Bu durumdan kaçınılır (örneğin geziler kısıtlanır) ya da panik atağı ya da panik benzeri belirtiler olacak anksiyetesiyle ya da yoğun bir sıkıntıyla bu duruma katlanılır ya da eşlik eden birinin varlığına gereksinilir.

C. Bu anksiyete ya da fobik kaçınma, Sosyal Fobi (örneğin korkulan toplumsal durumlarla karşılaşma üzerine ortaya çıkan), Özgül Fobi (örneğin özgül fobik bir durumla karşılaşma), Obsesif Kompulsif Bozukluk (örneğin bulaşma üzerine obsesyonu olan birinin kir ve pislikle karşılaşması), Posttravmatik Stres Bozukluğu (örneğin ağır bir stress etkenine eşlik eden uyarılara tepki olarak) ya da Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu (örneğin evden ya da uzak akrabalarından uzak kalmaya tepki olarak) gibi başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (3).

### **2.1.6. Klinik Görünüm**

PB en sık karşılaşılan anksiyete bozukluğudur. PB’de görülen panik atağın major belirtisi olan anksiyete, genel anksiyeteden kesintili ve neredeyse paroksizmal niteliği ve daha şiddetli oluşu ile ayırt edilir. Bu bozukluğun en temel özelliği tekrarlayan ve ne zaman başlayacağı önceden kestirilemeyen panik ataklarının görülmesidir. Yaşanan huzursuzluk ve anksiyeteye nefes darlığı, çarpıntı ve 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 şey olacağı beklentisi ile ani olarak başlar ve iki- on dakika içinde en yüksek düzeyine ulaşır. Hastayı güçsüz ve tükenmiş halde bırakan bu ataklar genellikle 10-30 dakika sürer, seyrek olarak iki saate kadar uzar. Hastalığın temel özelliği yineleyen anksiyete ya da panik ataklarıdır (58, 59).

Klinik görünüm oldukça heterojendir. Hastalar DSM-IV-TR’de tanı kriteri olan belirtiler haricinde ağız kuruluğu, geğirme, irritabilite, zihnin durması, çaresizlik hissi, kulak çınlaması gibi belirtiler yaşadıklarını da belirtmektedirler. Panik ataklar her durum ve koşulda bazen uykuda bile gelişebilir. Hastaların %7.7-69’u panik ataklar esnasında depersonalizasyon-derealizasyon bildirmektedir (59, 60).

#### **2.1.6.1. Genel Görünüm ve Dışa Vuran Davranışlar**

Panik atakları olmayınca hastaların genel görünümünde bir bozukluk yoktur. Ancak panik atağı olduğu sırada hasta ileri derecede endişeli ve telaşlı görülür. PB’li hastalar psikiyatristin karşısına geldiklerinde çoğunlukla agorafobileri ve beklenti anksiyeteleri nedeni ile somut olarak yaşamla bağlantıları kısıtlanmış, kendileri ile

uğraşları artmış, birçok laboratuvar tetkiklerinden geçmiş ve sonuç alamamış, dolayısıyla hekimlere inançları sarsılmıştır. Sıkıntıları diğer uzmanlık dallarınca giderilememiş olduğundan psikiyatriste de kuşkuyla öykü verirler (26, 61).

#### **2.1.6.2. Konuşma ve İlişki Kurma**

Panik atakları olmadığı zamanlarda hastanın konuşmasında ve kişilerle ilişki kurmasında herhangi bir bozukluk görülmez. Ancak panik atağı sırasında hasta ağır korku ve panik durumu içerisinde rahat konuşamaz, sesi titrer. Klinik belirtilerin ağırlığı altında hasta ile ilişki kurmak güç olabilir (61).

#### **2.1.6.3. Duygulanım**

PB hastaları korku, üzüntü ve endişeye duyarlıdırlar. Panik atakları sırasında hastada ileri derecede korku uyarılmışlık durumu vardır. Ne zaman geleceği önceden kestirilemeyen, akut ve ağır bir korku nöbeti bütün duygularına egemendir. Panik nöbeti yatıştıktan sonra hastanın en önemli yakınması panik nöbetlerini yeniden yaşama korkusudur. Ataklar sırasında fizyolojik belirtilerin yanısıra, hastada şiddetli bir ölüm korkusu ya da delirme, kontrolünü yitirme korkusu belirgindir. Kontrolün kaybedilme tehdidiyle ilintili olarak beklenti anksiyetesi oluşmaktadır. Sık tekrar eden ataklar ve kontrol edilemeyen yoğun anksiyeteden kaçınmak amacıyla intihar girişimleri gözlenebilmektedir. İntihar girişimi ile birey ataklardan kaçmakta ve bir anlamda anksiyeteyi kontrol altına almaktadır. Bu varsayım PB'nin erken döneminde intihar riskinin neden arttığını da açıklamaktadır. Hastalık kronikleştikçe artık intihar nedeni ataklar ya da bastırılmayan anksiyete değil, eşlik eden ikincil faktörler (MD, alkol-madde bağımlılığı, kişilik bozuklukları) olmaktadır (26, 52). Genel olarak nöbetler ya kendiliğinden (yani ortada bir uyarıcı durum yokken) ya da psikososyal bir uyarandan bir süre sonra ortaya çıkar. Bu uyarıcı aslında ileri derecede travmatik bir uyarıcı olmayabilir. Fakat hastaların önemli bir kısmında panik atağından bir kaç hafta, bir kaç ay önce eşinden ayrılma, sevilen birinin ölümü, evlenme, göç gibi ayrılık içerikli olaylar ve ekonomik güçlükler sık olarak yaşanmaktadır (26, 57, 61).

#### **2.1.6.4. Bilişsel Yetiler**

Genel olarak panik atağı dışında hastanın yönelimi, algılaması ve bütün diğer bilişsel yetileri yerindedir. Fakat atak sırasında hastada zaman zaman sanki çevresini tanıımıyormuş ve algı bozukluğu varmış gibi bir durum ortaya çıkabilir. Hasta zihinsel

karışıklık, şaşkınlık içinde olabilir. Ayrıca kişi kendini ve çevresini değişmiş olarak algılayabilir (61).

#### **2.1.6.5. Düşünce İçeriği ve Süreci**

Panik atağı dışında hastanın düşünce sürecinde ve içeriğinde bozukluk yoktur. Ancak düşünce içeriğinde atak yinelerse kendisine ne olur, ne yapar biçiminde kaygılar yoğunur. Atak öyküsü olan bireyler bedensel uyarılarına aşırı duyarlıdırlar ve bunları pek yakında olacak felaketin habercisi gibi düşünürler (26). PB'li hastaların üçte birinden fazlası fiziksel ya da duygusal olarak kendilerinde kötü bir hastalık olduğunu düşündüklerini ifade etmişlerdir. Bu oran birçok psikiyatrik bozukluktan daha yüksektir. PB'un birçok olumsuz sonuca yol açtığı bilinmektedir. Bunların başında alkol ve ilaç kötüye kullanımı, maddi sorunlar, evlilikle ilgili sorunlar, intihar düşünce ve girişimleri gelmektedir. Yeni araştırmalar, PB ve panik atakta da intihar düşünce ve girişimlerinin uygulanım bozuklukları, şizofreni ve alkol bağımlılığı gibi intihar olasılığı yüksek psikiyatrik tablolarındaki kadar yaygın olduğunu bildirmektedir. İntihar girişim riski diğer psikiyatrik bozukluğu olanlara göre 3 kat, hiçbir psikiyatrik bozukluğu olmayanlara göre ise 18 kat fazla olduğu belirtilmekte ve panik atak tanısı olan hastalarda intihar girişim oranı %12, PB tanısı olan hastalarda ise bu oran %20 olarak belirlenmiştir. PB'ye başka psikiyatrik bozukluklar eklendiğinde bu oran %24'e yükselmektedir. PB tanısı olan çocuk ve ergenlerin büyük kısmının geçmiş psikiyatrik öykülerinde en sık rastlanan sorunun ayrılık anksiyetesi olduğu görülmüştür. Çalışmalar PB ve ayrılık anksiyetesi arasında bir ilişkinin bulunduğunu düşündürmektedir. PB bulgularının çocukluk çağındaki ayrılık anksiyetesi ile benzerlikler taşıdığı ileri sürülmektedir (26, 61).

#### **2.1.6.6. Fizik ve Fizyolojik Belirtiler**

PB'li hastalar diğer anksiyete bozukluklarından farklı olarak edinsel değişikliklere karşı artmış bir duyarlılık ve korku geliştirmektedirler. PB'de "kaygıya alışma eksikliği" olduğu söylenmektedir. Normal kişi fizyolojik olarak anksiyete uyarısına hayat içinde alışırken, PB'li hastalarda anksiyeteye duyarlılığın kaybolması geç veya hiç olmamaktadır (26). Panik atak sırasında görülen fizyolojik belirtiler atak semptomlarıyla birlikte genel anksiyete belirtileridir. Atak on dakikadan birkaç saate kadar sürebilir ve ne zaman, nerede geleceği belli olmaz. Atak sonrası birçok hasta derin yorgunluk ve halsizlik tanımlar. Bazı hastalarda atak sonrası saatlerce uyuma

bildirilmektedir. Kişiyi uykudan uyandıran noktural panik ataklar PB'ye özgüdür. PB olgularının toplam uyku süreleri ve evre 2 uykuları daha az, evre 4 uykuları daha fazla ve zayıf bir etkinlik göstermektedir. Uyku ile ilişkili panik ataklar REM uykusu ve rüya ile ilişkili olup, atakların sayısı arttıkça REM latansı uzamaktadır (26, 62).

### **2.1.7. Klinik Seyir ve Prognoz**

PB, yeti yitimlerine neden olan, kronik gidişli, gidişi oldukça çeşitlilik gösteren komorbiditesi fazla bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda 1-2 yıl sonra %25-72 oranında iyileşme, 5-10 yıl sonra %10-30'unda tam düzelme bulunmuştur (2, 63). Genel olarak tedavi sonrası hastaların %30-40'ı iyileşmekte, %30-50'si bazı belirtileri bulunmakla birlikte olağan yaşantılarını sürdürmekte, %10-20'sinde hastalık anlamlı düzeyde sürmektedir. Hastalığın 18 yaşından önce başlaması ve komorbid hastalığın varlığı seyri olumsuz etkilemektedir (64). Tekrarlayan panik ataklarının en sık komplikasyonu agorafobi ve fobik kaçınmalardır (61, 65). Agorafobinin eşlik ettiği olgularda, bulguların daha şiddetli olduğu ve hastalığın daha uzun süre devam ettiği bildirilmektedir. PB'de yaşam kalitesi bozulmuştur. Yaşam kalitesinin bozulması, sağlıkla ilgili ciddi kaygılar, mali sorunlar, mesleki ve toplumsal işlevsellikteki bozulmalar moral bozukluğuna ve ümitsizliğe neden olarak özkıyım riskini artırabilmektedir. Kadın, genç ve evlenmemiş olmak özkıyım riskini artıran diğer etmenlerdir (8, 65). PB'ye sıklıkla eşlik eden agorafobi PB'nin bir komplikasyonu olarak ya da nadiren PB öyküsü olmadan da ortaya çıkabilmektedir. Agorafobi, kadın PB hastalarında daha siktir. Yapılan bir çalışmada PB ile agorafobinin birlikte olduğu durumlarda MD, madde-alkol kötüye kullanım oranının %72 olduğu bildirilmiştir (66).

### **2.1.8. Ayırıcı Tanı**

PB bulunan bir bireyin ayırıcı tanısında fiziksel hastalıkların yanı sıra diğer psikiyatrik bozuklukların da dikkate alınması gerekir. Bedensel belirtilerin ön planda olduğu ve ölümcül olabilme potansiyeli bulunan bir kişi acil olarak başvuruda bulunduğu anda, kapsamlı bir tıbbi öykü alınmalı ve ayrıntılı bir fizik inceleme yapılmalıdır (2). Yaşamı tehdit eden bir hastalığın dışlanması durumunda ön tanı çoğunlukla PB'dir. Hastanın klinik tablosu fonksiyonel PB ile açıklanabildiği takdirde, özellikle hastadan gelen tıbbi inceleme isteklerine yardımcı olunmaması daha uygundur.

Ancak bu hastalar oldukça yoğun bedensel yakınmalar sergiledikleri için bunu sağlamak oldukça güç olacaktır. Klinisyen için PB şeklinde klinik görünüm veren herhangi bir tıbbi durumu dışlamak oldukça önemlidir. Hastalık öyküsünün ayrıntılı bir şekilde alınması ve dikkatli fizik muayene klinisyenin fiziksel hastalığı atlamasını önler. Bu tür hastalarda uygulanması gereken incelemelerin başlıcaları tam kan sayımı, elektrolit düzeyleri, açlık kan şekeri, üre, kreatinin ve kalsiyum düzeyleri ölçümü, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, idrar ve EKG incelemeleridir. Bu testler sonucu tiroid hastalıkları, hipoparatiroidi, hipoglisemi ve bazı kardiyak hastalıklar dışlanabilir. Klinik tablo yalnız organik etyolojiyi düşündürdüğü takdirde daha ileri testler uygulanmalıdır. Göğüs ağrısı bulunan, kalp ve akciğer hastalıkları için risk faktörleri bulunan hastalarda eforlu EKG, akciğer grafisi ve kardiyak enzim düzeylerinin belirlenmesi gerekir. Nabız düzensizliği bulunan ya da ileri derecede taşikardik hastalarda 24 saatlik EKG incelemesi uygun olacaktır. Bedensel bulgulara hiperventilasyon eşlik ettiği takdirde akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri istenmelidir. Güçsüzlük, bilinç yitimi, yönelim bozukluğu, koku varsanıları gibi kuşkulu nörolojik belirtiler, temporal lob epilepsisi, yer kaplayan oluşum veya multipl sklerozu düşündüren diğer bulgular karşısında dikkatli bir nörolojik muayene yapılmalı gerekirse EEG, BT veya MRI gibi tetkikler istenmelidir (8, 26, 57). Hem PB'nin hem de başka bir anksiyete ya da duygudurum bozukluğunun tanı ölçütleri karşılanıyorsa her iki tanı birlikte konulmalıdır. Ancak başka bir bozukluk kapsamında beklenmedik panik atakları ortaya çıkıyor ve bir ay ya da daha uzun süreli olarak başka ataklar olacağı korkusu eşlik etmiyorsa ek bir PB tanısı konulmaz. Panik ataklarının genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olduğu yargısına varılırsa PB tanısı konulmaz. Bu durumda "Genel Tıbbi Bir Duruma Bağlı Anksiyete Bozukluğu" tanısı konur. Panik atakları bir maddenin (tedavi için veya kötüye kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik bir sonucu olduğu yargısına varılırsa PB tanısı konmaz; bu durumda "Madde Kullanımının Yol açtığı Anksiyete Bozukluğu" tanısı konur (3). Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken organik durumlar şu şekilde özetlenebilir (26, 57, 61, 67).

Kafeinizim

İlaç- madde bağımlılığı ve kesilmesi

Endokrin hastalıklar

Hipertiroidi

Hipoglisemi

Feokromasitoma  
Cushing sendromu  
Kardiyak hastalıklar  
Paroksizmal supraventriküler taşikardi  
Anjina pektoris  
Mitral valv prolapsusu  
Solunum sistemi hastalıkları  
Bronşial astım  
Pulmoner emboli  
Kronik obsrükatif akciğer hastalığı  
Nörolojik bozukluklar  
Transient iskemik atak  
Parsiyel kompleks nöbet  
Menapoz  
Anemi  
Steroid tedavisi  
Vestibüler işlev bozuklukları  
Deliryum

Kalıtıl bir bağ doku hastalığı olan eklem hipermobile sendromu, sağlıklı kontrol deneklerine (%15) kıyasla PB tanılı bireylerde %70 oranında görülür. Mitral valv prolapsusu oranı, PB tanılı bireylerde daha yüksektir. Bu alanda iki temel soru akla gelmektedir. İlki, mitral valv prolapsusu PB bulunan bireylerde daha sık karşılaşılan sabit bir kardiyak anormallik midir? İkinci olarak mitral valv prolapsusu, noradrenerjik aktivitedeki artışa ikincil olarak ventrikülde sistol sonunda artmış olan basınca bağlı bir durumsal anormallik midir? Bu aşırı kardiyak uyarılma, anormal derecede elastik mitral kapakta bombeleşmeye yol açabilir. Çeşitli ilaçlarla ve hatta bazı durumlarda bilişsel davranışçı yöntemlerle birlikte tedavi bu bireylerde ekokardiyografik olarak saptanan sarkmanın azalmasını sağlamaktadır. Bu nedenle PB'de mitral valv prolapsusu, kısmen geriye dönüşümlü bir durum izlenimini vermekte olup bağ dokusundaki gevşeklik ile artmış noradrenerjik aktivite etkinliğindeki dolaşımın bir sonucu olabilir (2). Ayrıca şizofreninin başlangıç dönemi, fobik bozukluklar, yaygın anksiyete bozukluğu ve paronoid bozuklukta da benzer ataklar gözlenebilmektedir. Diğer anksiyete bozukluklarında karşılaşılan panik atakları genellikle duruma bağlı ya da durumsal olarak yatkınlık gösteren ataklar şeklindedir. Sosyal fobide sosyal durumların etkisiyle,



obsesif kompulsif bozuklukta obsesyon ile ilgili nesneye maruz kalınca, travma sonrası stres bozukluğunda ise stres kaynağını anımsatan uyaranların etkisiyle panik ataklar ortaya çıkar (2).

### **2.1.9. Eşlik Eden Bozukluklar**

Birinci basamakta saptanan ve ele alınan panik hastalarının %70'nin psikiyatrik bir eş tanı aldığı bildirilmiştir (68). Psikiyatri kliniklerinde görülen panik hasta gruplarında da eş tanı oranları yüksek olarak belirlenmektedir. Bir klinik çalışmada hastaların 2/3'ünde eşlik eden en az bir anksiyete bozukluğu ya da duygudurum bozukluğunun saptandığı bildirilmiştir (69). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde PB'li hastalarda MD eş tanı oranı %13-75 oranında değişmektedir (70). PB'li hastalarda alkol kötüye kullanımı ya da bağımlılığı eş tanısı anksiyete bozukluğu ya da duygudurum bozukluğuna göre daha nadirdir. Herhangi bir madde kullanım bozukluğunun sıklığı agorafobisiz PB'de %27, agorafobili PB'de %37.3'tür (71). Ülkemizde yapılan bir çalışmada PB'si olan hastaların %36.8'de MD, %26.3'de ise distimi saptanmış ve geçirilmiş depresyonların %72'nin PB'ye ikincil olarak geliştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada PB'si olan hastalarda obsesif kompulsif bozukluk %21, alkol kötüye kullanımı ise %15.8 olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalarda PB'li hastalarda %40-65 oranında MD bulunmuştur (72). PB ve depresyon birlikteliği olan hasta grubunun erken yaşta hastalandıkları, anksiyete ve depresyon puanlarının, intihar riskinin, alkol bağımlılığının yüksek ve kliniğinin daha ağır seyrettiği gözlenmiştir (73, 74). PB'nin uzun seyri sırasında %20 oranında yaygınlaşmış anksiyete bozukluğu ile birlikteliği görülmekte ve bunun %60'ında yaygın anksiyete bozukluğu daha önce başlamaktadır. Agorafobinin varlığı yaygın anksiyete bozukluğu görülme riskini artırmaktadır (72). PB'si olanlarda %15-20 oranında sosyal fobi görülebilmekte ve agorafobinin varlığı ile korelasyon göstermektedir. Sosyal fobi birlikteliği hastalığın seyrini olumsuz etkilemekte ve MD gelişimine yatkınlığı artırmaktadır. Genellikle sosyal fobi daha erken başlamakta, bu hastalarda kişiyi tedavi arayışına iten etken panik belirtiler olmaktadır (72, 75, 76). PB'de hipokondriazisin sıklığı %25 olarak bildirilmiştir. Bu tanı, agorafobi sayılmazsa depresyondan sonraki en sık ikinci eşlik eden tanıdır. PB ve hipokondriyazis benzer özellikler taşımakta, epidemiyolojik ve fenomenolojik olarak bu iki bozukluğun ortak oluşumu, birlikte görülme olasılığını artırmaktadır. PB'li hastalar organik bir hastalıktan korkarlar ve bilişsel çarpıtmalar arttıkça hipokondriyazis gelişme riski artmaktadır. Hipokondriyazis, PB'nin başarılı tedavisini engelleyebilmektedir (77, 78). PB'li hastalarda %10-20 oranında obsesif

kompulsif bozukluk görülmektedir. Obsesif kompulsif bozukluğun eşlik ettiği hastalar erken yaşta başlamakta, farmakoterapi dahil tüm tedavilere daha düşük oranda cevap vermekte ve yüksek depresyon riski göstermektedirler (72, 77, 79). Somatizasyon bozukluğu kadınlarda %23 erkeklerde %5 eş tanı oranı ile cinsiyet farklılığının en büyük olduğu grubu oluşturmaktadır (80). Her kişilik yapısındaki insanda PB gelişmekte ancak bazı kişilik yapılarında daha sık görülebilmektedir. PB' li hastalarda C küme kişilik bozuklukları oldukça yaygındır (%42) (77). Çoğunlukla bağımlı, çekingen, obsesif kompulsif, pasif agresif kişilik bozukluklarını içeren C kümesi ve histriyonik, sınırda kişilik bozuklukları görülmektedir (26, 81). Kişilik bozuklukları hastaların tedavi işbirliğini ve seyrini olumsuz etkilemektedir. Tedaviye en az yanıtın çekingen ve histriyonik kişilik bozukluklarının eşlik ettiği grupta olduğu ileri sürülmektedir (81).

### **2.1.10. Tedavi**

Diğer anksiyete bozukluklarında olduğu gibi PB'de de tedavi süreci uzundur. Bu süreç sonunda bile hastalık belirtileri ısrarla sürebilmektedir (8). Tedavi öncesi, hastalardan ayrıntılı öykü alınmalı, hasta hekim arasında güven ilişkisi kurulduktan sonra hastaya hastalık hakkında bilgi verilmeli ve farmakolojik tedavi uygulanacaksa yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir (82). Başka bir psikiyatrik bozukluğa eşlik eden panik ataklarda öncelik primer bozukluk tedavisine yer verilmelidir. Hastalara anksiyeteyi uyaran kahve, çay, kola gibi kafeinli içecekleri azaltmaları söylenmelidir. Ayrıca teofilin, fenilpropilamin içeren diyet ilaçlar ve dekonjestanlar kullanılmamalıdır (2).

PB tanılı hastanın tedavisi için karar ağacını gözden geçirmek oldukça faydalı olacaktır. Bu karar ağacı, klinisyene tedaviyi başlatıp başlatmamak, hangi tedavinin seçilmesi gerektiği ve tedavinin ne kadar süreceği gibi sorulara yanıt verme kolaylığı sağlayacaktır. Mevcut araştırma verileri ve klinisyenlerin deneyimlerinden yararlanılarak, PB'nin psikofarmakolojik tedavi evreleri belirlenebilir. Bu evreler;

1. Akut tedavi evresi
2. Stabilizasyon evresi
3. İdame evresi

1. Akut Tedavi Evresi: Bu dönemdeki temel hedefler; panik atakların ortadan kaldırılması, anksiyetenin ve fobik yakınmaların belirgin biçimde düzeltilmesi ve hastanın ulaşabileceği en üst iyilik durumuna kavuşturulmasıdır. Bu hedeflere ulaşılabilmesi için aktif psikofarmakolojik tedavinin yanında bilişsel davranışçı tedavi tekniklerinin de uygulanması gerekir. Bu evrede; tedavide iki temel strateji vardır.

Bunlardan ilki panik atakların yinelenmesini önlemeye yönelik stratejiler diğeri ise doğrudan henüz başlamış olan panik atağa yönelik stratejilerdir (8). Hastaya panik atakların başlangıcı sırasında oluşan katastrofik yaşantıları baskılaması ve atak başlar başlamaz gevşeme teknikleri ile anksiyetesinin azaltması öğretilir. Panik atağın tekrarlamasını engellemek için daha çok selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRI), trisiklik (TCA) ve monoamino oksidaz inhibitörü (MAOI) gibi antidepresanlar ve benzodiazepinler kullanılmaktadır (2, 8).

2. Stabilizasyon Evresi: Bu evrede temel amaç; hastanın panik atak oluşturabilecek ortam ve durumlardan kaçınma davranışını engellemektir. Ortalama 2-6 ay sürer ve kişiyi hastalık öncesi sağlıklı yaşantısına kavuşturmak amaçlanır.

3. İdame Evresi: Hasta akut tedaviye yanıt verdiği takdirde, tedavinin birkaç ay daha sürdürülmesi önemlidir. Bu evrede, akut tedavi sırasında elde edilen kazançların pekiştirilmesi, hastanın sosyal izolasyonunun veya kaçınma davranışının üstesinden gelmesi amaçlanır. Birçok çalışma verilerine dayanılarak PB tanılı hastalara en az 6-12 ay idame tedavisine devam edilmesi önerilmektedir (8, 83).

PB tedavisinde iki temel ilaç grubu etkindir. Bunlar benzodiazepinler ve antidepresan ilaçlardır (SSRI, TCA, MAOI). Metaanaliz çalışmaları tüm bu ilaç gruplarının tedavide etkin olduğunu göstermektedir. İlaç grupları arasındaki farklar; etkilerinin başlangıç hızı, yan etki profili, uzun süreli tedavide güvenilirlik ve komplikasyonlar açısından oluşmaktadır. İlaç kesiminin kolay olup olmadığı son derece önemlidir, çünkü PB en az 6-8 ay hatta çoğu zaman daha uzun süre ilaç kullanımını gerektiren süregelen bir bozukluktur (84). Antidepresanlar içerisinde en uzun süre kullanılan ve en yoğun şekilde araştırılmış olanı bir TCA olan imipramindir. Tedaviye 25-50 mg dozunda başlanmalı ve yavaş bir şekilde artırılmalıdır. İmipramin dozu ile klinik düzelmeye arasında pozitif bir doz yanıt ilişkisi vardır. Bununla birlikte bazı bireylerde 300 mg'a kadar çıkmak gerekebilir. İmipramin kullanmaya başlayan bireylerin yaklaşık %25'inde huzursuzluk, terleme, kızarma, uykusuzluk, anksiyetede artış ve hatta ajitasyonun görüldüğü "sinirlilik sendromu" olarak bilinen belirtiler görülebilir. İmipraminin temel metaboliti olan desmipramin de PB'de etkili bulunmuştur. Klomipramin genellikle 150-200 mg/gün dozun kullanılır, fakat bazı bireylerde çok düşük dozlarda (10-30 mg/gün) etkili olabilmektedir. Amitriptilin ve nortriptilin de PB'de etkili olabilir ancak her iki ilaçla ilgili çalışmalar oldukça azdır (2). Yeni araştırmalar SSRI'nın önemli ölçüde etkili olduğunu göstermektedir. Gerek etkinlikleri, gerekse olumlu yan etki profilleri nedeniyle SSRI'lar tedavide ilk tercih

edilen ilaçlardır (84). Etkili olabilmeleri için gerekli günlük doz aralıkları, fluvoksamin 150-300 mg/gün, paroksetin 40-60 mg/gün, sertralin 20-200 mg/gün, essitalopram 20-40 mg/gün olarak belirlenmiştir. Paroksetin, PB'nin tedavisinde kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinden (FDA) ruhsat alan ilk SSRI'dır. Paroksetin, sedatif yatıştırıcı etkileri nedeniyle hastalarda panik atakları hızla ortadan kaldırabilir. Bu nedenle tedavi uyumu yüksektir ve tedaviyi bırakan hasta sayısı azdır. Ancak tedavinin ani sonlandırılması durumunda, kesilme belirtilerinin (baş dönmesi, dengesizlik hissi, kabus görme, ellerde titreme, anksiyete ve bulantı ) görülme olasılığı en yüksek olan SSRI'dır (47, 84). SSRI'lar kardiyovasküler açıdan güvenilir ilaçlardır. Antikolinergik yan etkileri daha az oranda görülür. Ortostatik hipotansiyon yapmazlar. Cinsel işlev bozukluğu, SSRI'nın sık görülen (%20-30) yan etkisidir (84, 85).

MAO inhibitörleri de etkin antipatik ve antifobik ilaçlardır. Bu grup ilaçlardan en çok incelenmiş olan fenelzindir. İzokarboksazid ve tranilsipromin de PB'nin tedavisinde etkilidir. Selektif ve geri dönüşümlü MAO inhibitörleri olan moklobemid ve brofarominin PB'de etkinliği gösterilmiştir. Bununla birlikte bazı gıdalar ve ilaçlarla etkileşime girip hipertansif krize yol açtıklarından kullanımları oldukça sınırlıdır (2).

Yeni antidepresanlardan venlafaksin, 2005 yılında PB tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Mirtazapin ve reboksetinin de PB'de etkin olduğuna ilişkin araştırmalar vardır. Trazodonun PB tedavisinde etkinliğine ilişkin veriler çelişkilidir. Trazodonun aktif metaboliti olan m-klorofenil piperazin PB tanılı bireylerde panik ataklarını tetikleyebilme potansiyeli, bu ilacın tedavide kullanımına ilişkin kuşkular doğurmaktadır. Birkaç kontrollü araştırmada bupropion, maprotilin ve ritanserin etkili bulunmamıştır (84, 85).

Anksiyete sırasında santral ve periferik noradrenerjik aktivite artmaktadır. LC'de bu noradrenerjik nöronların %50'si bulunur ve anksiyetede LC uyarılması artar. Anksiyolitik ilaçlar bu uyarılmayı azaltarak etki gösterir (86). Alprozolam ve klonazepam PB'nin tedavisinde son derece etkin anksiyolitiklerdir. Bu ilaçların tedavi edici etkilerine karşı anlamlı bir tolerans gelişmez. Ancak idame tedavi sırasında düşük dozlarda kullanılırlar. Benzodiazepinler kesildiğinde çoğu kez nüksler oluşur. Hatta ilacın dozu oldukça yavaş bir şekilde azaltılırken bile yoksunluk belirtileri ortaya çıkabilir (84). Ayrıca çoğu kez sedasyon oluştururlar, alkolün etkisini artırır ve bağımlılık tablosunun gelişimine neden olurlar (2).

Farmakoterapinin yanı sıra, PB tanılı her hastanın psikodinamik yönden de değerlendirilmesi gerekir. Aniden ve beklenmedik bir panik atak geçiren hasta,

benliğinde yoğun ümitsizlik duyguları yaşar ve buna ikincil narsistik çatışmalar ve sorunlar doğar. Psikoterapinin amacı, benlik değerine ilişkin dengeyi düzeltmektir (8).

Bilişsel ve bilişsel davranışçı tedavide hastaya yanlış bilişsel şemalarını tanıması ve daha sonra bu şemalarını değiştirmesi öğretilir. Terapist daha sonra hastaya bilişsel çarpıtmalarını değerlendirmesi ve düzeltmesi için bazı yöntemler gösterir. Panik atakları azaltmak için kullanılan teknikler; solunum eğitimi, çarpıntıyı kontrol etmek için valsalva tekniği, bedensel duyumlarla ilişkin yanlış yorumları azaltmak amacıyla bilişsel elemanların yeniden yapılandırılmasıdır. Aşamalı üstüne gitme alıştırmaları ile kaçınma davranışı azaltılabilir. Ayrıca gevşeme, sosyal beceri ve sorun çözme eğitimi, aile terapisi kullanılan diğer yardımcı tekniklerdir (47, 84, 85).

## **2.2. Serbest Oksijen Radikalleri**

### **2.2.1. Tanım**

Serbest radikaller dış yörüngelerinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan elektrik yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de oluşmaktadır. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapılı olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (87). Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini ortaya koymadan etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü savunma sistemleri bulunmaktadır. Serbest radikal oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir (88).

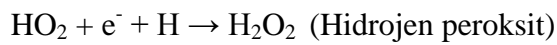
Dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına radikal adı verilmektedir ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgi ile gösterilir ( $R\cdot$ ,  $R^{\cdot}$ ) (140, 141). Oksijen 8 atom numaralı olan ve doğada  $O_2$  olarak bulunan kararsız bir elementtir (89, 90). Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde 'singlet oksijen' oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse oksijen radikali elde edilir. Oluşan radikal eşlenmemiş iki elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını başka bir moleküle verebilir (redüksiyon) ya da başka bir molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuç olarak nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler (89, 91).

**Tablo 1:** Oksijen Türevi Bileşikler

<b>Radikaller</b>	<b>Radikal olmayanlar</b>
Hidroksil (HO $\cdot$ )	Hidrojen Peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Alkoksil (RO $\cdot$ )	Singlet Oksijen (O <sub>2</sub> $\uparrow\downarrow$ )
Peroksil (ROO $\cdot$ )	Ozon (O <sub>3</sub> )
Superoksit (O <sub>2</sub> $\cdot$ )	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik oksit (NO $\cdot$ )	Lipid Hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO <sub>2</sub> $\cdot$ )	Peroksinitrit (ONOO $\cdot$ )

SOR hücrelerde endojen veya ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak tüm hücreler tarafından normal veya patolojik olarak aerobik metabolizma ile sürekli üretilmektedir. Oksijen türevi SOR dışında karbon ve kükürt merkezli radikallerde oluşmaktadır (92, 93). Kimyasal maddelere maruz kalma, karbon tetraklorür, parasetamol gibi ilaç toksisiteleri, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı gibi çevresel faktörler, çeşitli antineoplastik ajanlar SOR oluşumuna neden olan ekzojen kaynaklı etmenlerdir (93).

Oksidatif metabolizma sürecinde oksijenin çoğu hidrojene bağlanarak su oluşturmaktadır. Ancak oksijenin yaklaşık %4-5'lik kısmı ise su oluşumuna katılmaz ve SOR oluşturur. Moleküler oksijenin redüksiyon yolu aşağıda gösterildiği gibidir.



Başlangıçta moleküler oksijenin bir elektron ile redüksiyonu süperoksit anyonunu oluşturmaktadır. Bu da hidrojen peroksit dönüşümüne doğru gider. Bu reaksiyon spontan olabildiği gibi SOD ile de katalizlenebilir. Hidrojen peroksit indirgenmiş metal iyonları ile reaksiyona girerek hidroksil radikallerini oluşturur. Çok güçlü oksidan olan bu radikaller hücrelerde hasara neden olmaktadır (94).

Yetersiz beslenme (düşük antioksidan ve yağ alımı), hava kirliliği, sigara dumanı, radyasyon gibi çevresel faktörler ve psikolojik stres, sedanter yaşam, yaşlılık, doku hasarı, kronik hastalıklar gibi endojen faktörler SOR üretimini artırmaktadır. Ayrıca insanlarda stresli olaylardan sonra birkaç hafta süresince SOR'un arttığı gösterilmiştir (94).

SOR, diabetes mellitus, nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı) gibi patolojilere neden olmaktadır. Mutasyon ve onkojenik transformasyon hızını artırıp DNA hasarına yol açarak tümör gelişimine de neden olmaktadır. Ayrıca birçok psikiyatrik hastalıkta da yükseldiği gösterilmiştir (95).

SOR normal hücre metabolizması süresince devamlı olarak üretilmekte ve antioksidan savunma sistemi tarafından nötralizeedilmektedir. Oksidatif stress ise SOR'un üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin SOR üretimi lehine artması ile meydana gelir (96).

### **2.2.2 Serbest Oksijen Radikallerinin Etki Mekanizması**

SOR'un mitokondrial oksidasyonu, hemoglobin tarafından oksijen transportu ve sitokrom P450 aktivitesi gibi birçok fizyolojik reaksiyonda rolleri olduğu gibi organizmaya zararlı etkileri de olmaktadır. SOR, lipid peroksidasyonu yolu ile karbonhidratları, proteinleri, sülfür içeren enzimleri ve DNA'yı etkileyerek hücre membranının hasarlanmasına neden olmaktadır. SOR'un etkileri kompleks olup lokal konsantrasyonlarına, mikro çevreye ve bireyin genetik yapısına göre değişik etkiler gösterebilir (97). SOR'un etkileri aşağıda özetlenmiştir; (95)

1. Membran ve serum lipidlerinde peroksidasyon
2. Protein oksidasyonu
3. DNA oksidasyonu

4. Enzimlerin inaktivasyonu

5. Hücre yüzeyindeki reseptörlerde değişiklik

6. Na-K-ATPaz, Ca-ATPaz gibi hücre iyon transport proteinlerinin tahrip olması

7. Karbonhidrat oksidasyonu

8. Ekstrasellüler etkiler: Kollajen süperoksit radikali etkisiyle harap olmakta, hiyalüronik asite depolarize olarak bağ dokusu harabiyeti meydana getirmektedir.

### **2.2.3. Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehid**

Serbest oksijen radikallerinin en hasar verici etkisi, poliansatüre yağ asitleri ve fosfolipidden oluşan hücre membranları üzerine olmaktadır. Lipid peroksidasyonu membranda bulunan poliansatüre yağ asitlerinin SOR'lar tarafından peroksitler, alkoller, aldehidler, hidroksi yağ asitleri etan, pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılması reaksiyonudur (98). Membranlarda bulunan poliansatüre yağ asitleri yapının bel kemiğini oluşturur. Yapısındaki çoklu doymamış noktalardan dolayı özellikle peroksidasyon sürecinde parçalanabilirler. Membrandaki ana poliansatüre yağ asitleri, araşidonik asit ve linoleik asittir. Linoleik asit, araşidonik asitten daha fazla bulunduğundan dolayı doğal olarak lipid peroksidasyon ürünlerinin çoğu linoleik asitten üretilir (99). Lipid peroksidasyon reaksiyonları, biyolojik membranların yapı ve fonksiyonlarında belirgin hasara neden olmaktadır. Lipid peroksidasyonu, hücre membranlarının bütünlüğünü tehlikeye sokar, hücre membranının akışkanlığını artırır, membrana bağlı reseptör ve enzimleri inaktive eder. SOR lipid peroksidasyonunu indükleyerek fonksiyonel ve yapısal hücre hasarına neden olur (100).

Lipid peroksidasyonu, lipid molekülündeki iki ansatüre bağ arasında yerleşmiş metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkması ile başlatılan kompleks bir fenomendir. Sonuçta yeni bir karbon merkezli lipid serbest radikali oluşur. Oksijen varlığında bu yeni lipid serbest radikalinden lipid peroksitleri veya hidroperoksitleri oluşmaktadır. Bu son ürünler nispeten daha stabil bir son ürün olan ve lipid peroksidasyonunun belirteci olarak kullanılabilen MDA'ya dönüşür (101). Membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA, deformabilite, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki determinantların agregasyonu gibi iç membranın bazı özelliklerini değiştirmektedir. Ayrıca diffuze



olabildiğinden DNA'nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girmektedir. MDA, bu özelliklerinden dolayı mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (102, 103).

Lipid peroksidasyonu, SOR ve lipid peroksidlerinin yaşlanma, ateroskleroz, kanser, radyasyon hasarı, iskemi-perfüzyon hasarı, inflamasyon, romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıklar, diabetes mellitus, akciğer hastalıkları, santral sinir sistemi hastalıkları (Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı), böbrek bozuklukları (otoimmün nefroz, aminoglikozit nefrotoksitesisi, ağır metal nefrotoksitesisi), kardiyak miyopati, kas hastalıkları (kas distrofisi, multibl skleroz), göz hastalıkları (katarakt, maküler dejenerasyon), karaciğer bozuklukları, kan hastalıkları (favizm, orak hücre anemisi, malaria, protoporfirin fotooksidasyonu), gastrointestinal sistem hastalıkları (ülseratif kolit, inflamatuvar ajanlara bağlı hasar), beslenme yetersizlikleri (kwashiorkor, E vitamini eksikliği) ve bazı psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinden sorumlu tutulmaktadır (104).

#### **2.2.4. Antioksidan Sistemler**

Antioksidan sistemler etkilerini dört şekilde gösterirler; (105)

1. Toplayıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini daha zayıf bir moleküle çevirme ya da tutma etkisi
2. Bastırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek inaktif hale getirme veya etkisini azaltma
3. Tamir Edici Etki: Bu etki ile okside proteinler proteolitik enzimler tarafından, membran lipidleri ise lipazlar, açıl transferazlar ve peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılırlar.
4. Zincir Kırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak reaksiyon zincirini kırarlar.

Organizmada SOR oluşurken eş zamanlı olarak serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek için antioksidan savunma mekanizması gelişmektedir. Vücut biyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmek için oksidan ve antioksidan iki sistemi dengelemeye çalışır. Ancak SOR uygunsuz zamanda, aşırı miktarda veya antioksidan savunmanın tam olarak fonksiyon görmediği durumlarda ortaya çıkarsa oksidatif stresin olumsuz etkileri ortaya çıkabilir (106). Hücreler artan oksidan maddeleri etkisiz hale

getirebilmek için antioksidan savunma mekanizmaları ile donatılmıştır. Bu antioksidanlar ekzojen ve endojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (107, 108).

Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar, SOD, GPx, CAT, Glutasyon transferaz (GST), glutasyon redüktaz ve mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit,  $\alpha$ -tokoferol, askorbik asit, serüloplazmin, transferrin, ferritin ve glutasyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar (107, 108, 109).

Ekzojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetil sistein, mannitol, adenosin, kalsiyum kanal blokörleri, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (107, 108).

Antioksidanlar ayrıca birincil, ikincil ve üçüncül olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlar birincil antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin, serüloplazmin, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedirler (110). İkincil antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini,  $\beta$ -karoten, ürik asit ve albumin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadırlar. Lipid peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan  $\alpha$ -tokoferol hücre zarında bulunmaktadır. Askorbik asit suda erimekte ve radikal toplayıcı olarak rol almakta, E vitamininin etkisini artırmaktadır. Ürik asit, ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltmaktadır (111). Üçüncül antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler bu grupta yer almaktadır. Antioksidan maddeler aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

## **I: Endojen Antioksidanlar**

### **A: Enzim Olanlar**

1. Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz Sistemi

2. SOD

3. CAT

4.GPx, GST

5.Hidroperoksidaz

**B: Enzim Olmayanlar**

1. Lipid Fazda Bulunanlar

$\alpha$  Tokoferol ( E vitamini)

$\beta$  Karoten

2. Sıvı Fazda ( Sitozol veya kan plazmasında ) Bulunanlar

Askorbik asit, Ürat, Melatonin, Sistein, Seruloplazmin, Transferrin,

Laktoferrin, Metionin, Myoglobin, Hemoglobin, Ferritin, Albumin, Bilirubin,

Glutasyon.

## **II: Ekzojen Antioksidanlar**

Ksantin Oksidaz İnhibitörleri: Tungsten, Allopurinol, Okspurinol, Folik Asit

NADPH Oksidaz İnhibitörleri: Adenozin, Lokal Anestezikler

Rekombinant Süperoksit Dismutaz

Endojen Antioksidan Aktiviteyi Artıranlar: Ebselen, Asetilsistein

Diğer Enzimatik Olmayan Serbest Radikal Toplayıcıları: Mannitol, Albumin

Sitokinler: Tümör Nekroz Faktör ve İnter Lökin-1

Demir Şelatörleri

## **III: Gıda Antioksidanları**

Butil Hidroksitoluen

Butil Hidroksianizon

Sodyum Benzoat

Fe-Süperoksit Dismutaz

### **2.2.5. Total Antioksidan Kapasite**

Normal fizyolojik tüm koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. TAC'a en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini yanında, serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır (112). Albumin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki TAC'ın %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutatyon, flavinoidler, alfa tokoferol ve beta karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasıdır. Antioksidan savunma sistemleri, özgül etkiler dışında bir ortak etkiler ve ilişkiler ağı oluşturur. Örneğin C vitamini ve glutatyon, E vitamininin rejenerasyonunu sağlayarak; ürik asit, C vitamininin oto oksidasyonunu engelleyerek sinerjistik etki gösterirler. Böylece antioksidan durumu göstermede tek tek antioksidan ölçümü yanında, değişik antioksidanların ortak etkilerinin ölçümüne yani total antioksidan kapasitenin bilinmesine ihtiyaç doğar. Sonuçta plazmanın total antioksidan kapasitesinin her antioksidanın tek başına etkilerine ek olarak değişik antioksidanlar arasındaki ilişkilere bağlı olduğu söylenebilir (113).

### **2.2.6. Paraoksonaz Enzimleri**

PON, ilk olarak 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütiratı hidroliz eden A-esteraz olarak tanımlanmıştır (114). 1965 yılında, Ooms A.J. ve Boter H.L. tarafından paration ve paraokson hidrolizindeki stereospesifikliğı ile tanımlanmıştır (115). 1985 yılında Mackness ve arkadaşları, HDL-kolesterol ayırımı esnasında lipoprotein fraksiyonunda arilesteraz aktivitesine rastlamışlardır (116). İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda q21.3 ve q22.1 arasında tanımlanabilen PON gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi bulunur. PON1'de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3'de lizin bulunmamaktadır. Bu nedenle paraoksonu hidroliz edemedikleri ileri sürülmüştür. PON1 ve PON2 plazmada bulunurken PON3 plazmada bulunmaz. PON1 özellikle karaciğer, böbrek, ince barsak ve plazmada bulunur. LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonunun önlenmesinde HDL üzerine lokalize olarak aktivite gösterdiği bildirilmiştir (117).

#### **2.2.6.1. Paraoksonaz ve Arilesteraz**

PON ve ARE, aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubu enzimlerdir. Her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılsalar da yapılan

çalışmalar göstermiştir ki insan serumunda tek gen ürünü olan PON enzimi hem ARE, hem de PON aktivitesine sahiptir. PON1'den bahsederken aslında PON1'in PON ve ARE aktivitesi kastedilmektedir. PON1'de iki aminoasit polimorfizmi vardır. PON1 promotor bölgesinde bu polimorfizmlerden başka beş tane daha polimorfizm bulunur. Populasyonlardaki polimorfik dağılım bireyler arasında farklılığa neden olur. Polimorfizm arilesteraz aktivitesini etkilemez ve ARE aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız, esas olarak protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir (118). PON1 enzimi, karaciğer, böbrek, ince barsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur. Bir çalışmada, yenidoğanlarda PON1 aktivitesinin, yetişkilerdekinin yaklaşık yarısı olduğu ve doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaştığı bildirilmiştir (119). Serum PON1 aktivitesi, beslenme, akut faz proteinleri, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı, simvastatin gibi antilipidemik ajan kullanımı ve apo A1 metabolizmasını etkileyen durumlardan etkilenmektedir (120). Başka bir çalışmada ise, PON1 aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığı gösterilmiştir (121). Erkek ve kadınlar arasında serum HDL konsantrasyonlarında fark olmasına karşın insan serum PON1 aktivitesinin cinse bağlı değişmediği bildirilmektedir (122). Günümüzde insan PON1 enziminin antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca akciğer ve beyin konformasyonunu sağlayarak korunmalarında rol oynadığı bildirilmektedir (123).

### **2.2.7. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemlerinin Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi**

SOR'un üretimini arttırdığı veya enzimatik, nonenzimatik antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda, bazı zincir reaksiyonları hücresel hasara hatta hücre ölümüne yol açabilir (124). Beyin ise vücudun oksijen miktarının beşte birini kullandığı, çok miktarda doymuş yağ asidi içerdiği ve antioksidanlar açısından nisbeten daha fakir olduğu için SOR'a ve lipid peroksidasyon ürünlerine duyarlıdır (5, 125). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, serbest oksijen radikallerinin nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Dopamin ve noradrenalin gibi ketokolaminlerin serbest radikal oluşumu ile ilişkili olduğu ve katekolamin metabolizmasının arttığı durumlarda serbest oksijen yükünün arttığı bildirilmiştir (126, 127). Çalışmalar oksidatif stresle indüklenen nöronal süreçlerin depresyon, anksiyete bozuklukları, bipolar bozukluk, şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinde rollerinin olabileceğine dikkat çekmektedir (128, 129).

MD tanısıyla takip edilen hastalarda antioksidan enzim seviyeleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, GPx ve SOD düzeylerinde artma (130, 131), SOD düzeylerinde azalma (132), artma veya azalma olmaması (133) gibi farklı sonuçlar bildirilmiştir. Tedavi almayan MD hastalarında oksidatif stres indeksleri ve peroksid düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (134). Aynı çalışmada, oksidatif stres indeksiyle hamilton depresyon puanları arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Başka çalışmalarda da bu pozitif ilişki bildirilmiştir (130, 135, 136). Elgün ve arkadaşları (163) ADA düzeyini MD grubunda kontrol grubundan düşük olarak saptamışlardır.

Bipolar affektif bozukluk tanısıyla takipli hastalarda, hastalığın değişik fazlarında oksidatif stres yükündeki değişiklikler araştırılmıştır. Bir çalışmaya göre, Thiobarbiturate Reactive Substances (TBARS) düzeyleri manik veya depresif fazda yüksek, GPx düzeyleri ise ötimi döneminde yüksek bulunmuştur. Ayrıca SOD aktivitesi yine manik veya depresif epizodla ilişkilendirilmiş, CAT düzeyleri ise mani ve ötimi döneminde yüksek bulunmuştur (137). Bipolar manik epizod hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise, lityum tedavisi alan ve almayan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırılmış, TBARS, SOD ve CAT düzeylerinin hastalarda kontrol grubuna göre belirgin arttığı, lityum tedavisi alan grupta ise tedavi almayan gruba göre daha düşük TBARS ve SOD düzeyleri tesbit edildiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar ise lityumun antioksidan etkinliğinin olabileceğini gündeme getirmiştir (174). Başka bir çalışmada ise bipolar depresyonda SOD düzeylerinin düştüğü ve NO seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur (138).

Şizofreni hastalarında enzimatik olmayan savunma sistemlerinden hücre içi major antioksidan olan glutasyon düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu saptanmıştır (126, 139). Başka bir çalışmada ise, SOD, CAT, GPx düzeyleri düşük bulunmuştur (140, 141). Bu üç enzim düzeylerinde farklılık bildirmeyen çalışmalar da vardır (139). Zhang ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada, şizofreni hastalarında, pozitif semptom şiddeti ile antioksidan enzim düzeyleri arasında pozitif ilişki ve GPx aktivitesi ile negatif semptomlar arasında negatif ilişki olduğu ileri sürülmüştür (177).

Anksiyete bozukluklarında oksidatif stres ile ilişkili çalışmalar diğer psikiyatrik hastalıklara göre azdır. Obsesif kompulsif bozukluk hastalarının plazmalarında E ve C vitaminlerinin düşük, TBARS düzeylerinin ise yüksek olduğu bildirilmiştir (142, 143). Sosyal fobi hastalarında MDA ve antioksidan enzim aktivitelerinin arttığı ve 8 haftalık sitalopram tedavisi sonrasında ise enzim düzeylerinin normal seviyelere düştüğü

bildirilmiştir (144). Posttravmatik stres bozukluğu hastalarında ise, MDA, SOD, GPx düzeylerindeki değişimler anlamlı bulunmamıştır (145). Ayrıca oksidatif mekanizmaların alkol, madde bağımlılığı ve intoksikasyonlarında rol oynayabileceği ve bu durumların tedavisinde antioksidanların kullanılabilmesi öne sürülmektedir (146).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Örneklem**

Bu araştırma, Ekim 2009 ile Ekim 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri kliniğine başvuran DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre PB tanısı almış hastalar ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubu ile yapılmıştır. Bu süre içinde çalışma kriterlerini karşılayan 53 PB tanısı almış hasta ve 53 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. PB, DSM-IV-TR kriterlerine göre düzenlenmiş olan yapılandırılmış görüşme formu (The Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR: SCID-I) kullanılarak saptanmıştır. Çalışmaya katılanlar yapılacak işlem konusunda bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır. Araştırma projesi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

#### **3.2. Hastalar İçin Çalışmaya Alınma Ölçütleri**

1. DSM-IV TR'e göre PB tanısını karşılamak.
2. 18-65 yaş arasında olmak.
3. Görüşmeye engel olacak sosyokültürel ve eğitim seviyesinin bulunmaması.
4. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak.

### **3.3. Hastalar İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

1. Tanısal amaçlı görüşmeyi engelleyecek düzeyde eğitim ve dil problemi olması.
2. Komorbid psikiyatrik tanı almış olma.
3. Endokrin hastalıklar (hipo/hipertiroidi, adrenel yetmezlik, Cushing, diabet gibi), eşlik eden ciddi hematopoetik, kardiyovasküler, respiratuar sistem hastalıklarının olması, epilepsi, demans ve nörolojik hastalık öyküsünün olması.
4. Ağır bir fiziksel hastalığın varlığı.
5. Alkol, sigara ve madde kötüye kullanımı ve bağımlılığın varlığı.
6. Gebelik
7. Son 3 ay içerisinde ilaç tedavisi öyküsünün olması.

### **3.4. Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

1. Bireysel ve ailesel psikiyatrik hastalık hikâyesi.
2. Yakın zamanda geçirilmiş stresli yaşam olayı.
3. Hipertansiyon, diabet gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olanlar.
3. Son üç ay içerisinde tıbbi tedavi hikâyesi olması.

### **3.5. Veri Toplama Araçları**

1. Sosyodemografik veri formu
2. DSM-IV-TR'e göre yapılandırılmış klinik görüşme formu (SCID-I)
3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)
4. Hamilton Anksiyet Derecelendirme Ölçeği (HAM-A)
5. Panik Agorafobi Ölçeği (PAÖ)

#### **3.5.1. Sosyodemografik Veri Formu**

Bu form, çalışmanın amcına uygun olarak, klinik ve literatür bilgi birikimleri dikkate alınarak tarafımızdan hazırlanmıştır. Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, ekonomik durum, aile yapısı gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık başlangıcında psikososyal stres etmeni gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur. Klinisyen tarafından hastayla yüz yüze görüşülerek doldurulmuştur.

#### **3.5.2. DSM-IV-TR'e Göre Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (The Structured Clinical Interview For DSM-IV-TR Axis I Disorders)**

First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş (147). DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre eksen I bozukluklarının tanısını koymaya yarayan yapılandırılmış bir görüşme çizelgesidir. Çalışmamızda SCID-I'in klinik versiyonu kullanılmıştır. SCID-I klinik



versiyonu Çorapçioğlu ve arkadaşları tarafından Türkçeye çevrilmiş, Türkiye için uyarlama ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (148).

### **3.5.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği**

Klinisyen tarafından tanı konulduktan sonra depresyonun şiddetini ölçmek ya da belirti örüntüsünü saptamak için kullanılan, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Hamilton tarafından 17 itemli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı itemler eklenerek 21 ve 24 itemli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif mizaç, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriyak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt gruplar bulunmaktadır. HAM-D'de 0-2 arası üçlü ve 0-4 arası beşli Likert tipi puanlandırma şekilleri kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda 17 itemli şekli kullanılmıştır. HAM-D'ye göre toplam skor puanlaması; 7 (depresyon yok), 8-12 (hafif düzeyde depresyon), 13-17 (ortadüzeyde depresyon), 18-29 (MD) ve 30-52 (ağır MD) şeklindedir. HAM-D, depresyonlu hastaların depresyon düzeyini ölçmede sıklıkla kullanılan ve ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmış bir ölçektir (149).

### **3.5.4. Hamilton Anksiyet Derecelendirme Ölçeği**

Anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek, şiddet değişimini ölçmek amacıyla uygulanmaktadır. Son 72 saat içindeki anksiyete düzeyini değerlendirmek üzere kullanılır. Hem ruhsal hem de bedensel belirtileri sorgulayan toplan 14 soru içermektedir. Beşli Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Ayrıca genel değerlendirme amacıyla bir depresyon maddesini de içermektedir. Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir ve klinik araştırmalarda oldukça yaygın bir şekilde tercih edilmektedir. Ölçeğin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (149).

### **3.5.5. Panik Agorafobi Ölçeği**

DSM-III-R, DSM-IV ve ICD-10 gibi standart kabul edilen tanı araçlarıyla PB tanısı (agorafobili veya agorafobisiz) almış olan hastalarda panik ataklarını, fobik kaçınmayı, beklenti anksiyetesini, yeti yitimini, sağlık konusunda endişe duymayı göz önüne alarak alt bölümler halinde hastalığın şiddetini belirleyen test, Bandelow tarafından geliştirilmiştir (150). Ölçek özellikle ilaç veya psikolojik tedavilerin etkinliğinin araştırıldığı klinik çalışmaların değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Ayrıca diğer psikiyatrik hasta gruplarında panik bozukluğu ve agorafobi, belirti örüntüsünü araştırmak amacıyla kullanılabilir. Klinik gözlemci ve hasta öz bildirim formları vardır.

Beş alt birimi vardır. Her bir soru 0-4 arasında puanlandırılır. On dört maddeden on üçünün hesaplandığı bir ölçektir.

1. Panik atağı özellikleri: 3 derecelendirme yapılan ve bir derecelendirilmeyen soru
2. Agorafobi ve kaçınma davranışı: 3 soru
3. Beklenti anksiyetesi: 2 soru
4. Yeti yitimi: 3 soru
5. Sağlık konusunda endişe: 2 soru

Her alt bölüm bileşen puanını, tüm bileşenlerin toplamı ise toplam şiddet puanını belirler. Toplam puan aralığı 0-52'dir. Bu çalışmada PAÖ'nün Klinik gözlemci versiyonu kullanılmıştır. Türkçe uyarlaması Tural ve arkadaşlarıca yapılmıştır (151).

### **3.6. Biyokimyasal Analiz**

#### **3.6.1. Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü**

PON-1 enziminin PON aktivitesi, Rel Assay Diagnostics® kiti kullanılarak Microgenics (MGC-240) marka otoanalizörde ölçülmüştür. Birimi: U/L

#### **3.6.2. Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü**

PON-1 enziminin ARE aktivitesi, Rel Assay Diagnostics® kiti kullanılarak Microgenics (MGC-240) marka otoanalizörde ölçülmüştür. Birimi: U/L

#### **3.6.3. Total Antioksidan Kapasite Analizi**

Erel tarafından geliştirilen Rel Assay Diagnostics® kiti ile çalışılmıştır. Bu yöntem tam otomatik olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun TAC'ı ölçen bir metodudur. Çalışma prensipleri;

**Reaktif I:** 75 Mm Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 µmol (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> – 6H<sub>2</sub>O çözümlenerek hazırlanır.

**Reaktif 2:** 7.5 Mm Hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

**Prensip:** Fe<sup>2+</sup> -o- dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikalini oluşturur. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır fakat örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadır. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (152). Birim: µmol Trolox Eqv./L

#### **3.6.4. Malondialdehid Analizi**

Lipid peroksidasyonunun en önemli göstergesi olan MDA, Ohkawa ve arkadaşlarının (153) tarif ettiği metoda göre analiz edildi. Analizin temel prensibi, ortamda bulunan MDA'nın asit ortamda tiyobarbutirik asit ile ısıtıldığında reaksiyona girerek pembe renkli bir kromojen oluşturmasına dayanmaktadır. Pembe rengin şiddeti numunedeki MDA konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

### **Numunelerin Hazırlanması**

En az 12 saatlik açlığı mütakiben sabah 08.00-09.00 arasında alınan kan örnekleri 4000 rpm'de ve +4 C<sup>0</sup>'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen bu serum örnekleri MDA analizinde kullanıldı.

### **Kullanılan Reaktifler**

1. % 8,1'lik sodyum dodesil sülfat (SDS)
2. % 20'lik asetik asit
3. %0.8'lik 2-tiyobarbutirik asit (TBA)
4. 2 mmol/L 1.1',3.3' tetraetoksipropan

**Tablo 2.** MDA analizi

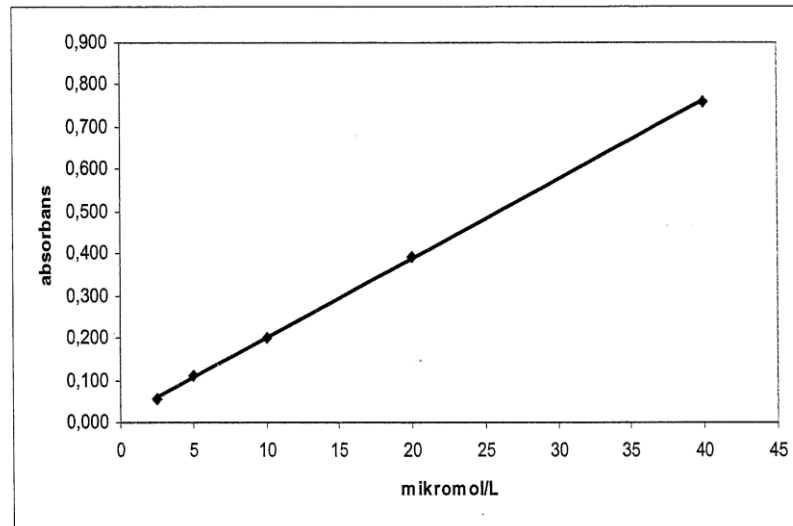
	Numune	Kör
Serum	250 µl	-----
% 1'lik Fosforik asit	1500 µl	1500µl
% 0.6'lık TBA	500 µl	500 µl
Etanol	-----	250 µl

--	--	--

Vortekslendi ve 45 dakika kaynar su banyosunda (95°C) inkübe edildi, sürenin sonunda soğutuldu ve her tüpe 2 mL n-butanol ilave edildi.

n-butanol	2 mL	2 mL
-----------	------	------

Hazırlanan çözeltiler yukarıdaki çalışma tablosunda belirtildiği şekilde deney tüplerine eklendi ve çözeltilerin karışması için 5 dk süreyle iyice vortekslendi. Tüpler kaynar suda (en az 95 derecede) 45 dakika bekletildi, sürenin sonunda tüm tüpler akan çeşme suyunda soğutuldu ve 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Spektrofotometre 532 nm'de körle sıfır absorbansa ayarlandı. Pembe renkli süpernatantların absorbansları 532 nm'de okundu ve 1.1',3.3' tetraetoksipropanla hazırlanan standart grafiğinden yararlanılarak  $\mu\text{mol/L}$  cinsinden MDA düzeyleri bulundu. Serum MDA düzeyleri mikromol/L olarak ifade edilmiştir.



**Şekil 1:** MDA standart grafiği

### **3.7. Uygulama**

Bu araştırma, İnönü Ünivrsitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı ve İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Biriminin desteği alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan tüm katılımcılara, çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildikten sonra yazılı onayları alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm katılımcılarla psikiyatrik görüşme yapıldıktan sonra sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Hasta grubu ile klinik görüşme yapıldıktan ve aile anamnezi alındıktan sonra SCID-I uygulanarak DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre tanısal değerlendirme yapılmıştır. Kontrol ve hasta grubundan gecedan en az 12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-09.00 saatleri arası 8-10 cc kan jelli biyokimya tüpüne alınmıştır. Kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifuj edilerek plazmaları ayrılmıştır. Ayrılan serumlar kuru steril tüplere aktarılmış ve çalışma gününe kadar -80 °C'de saklanmıştır. Araştırma için gerekli laboratuvar analizleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı Laboratuvarında yapılmıştır.

### **3.8. İstatistiksel Değerlendirme**

Araştırma verilerimizin değerlendirilmesinde SPSS ( Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 yazılımı kullanıldı. Nicel değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak, nitel değişkenler ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Nicel değişkenlerin normal dağılım gösterdiği Shapiro Wilk normallik testi ile saptandı ( $p>0.05$ ). Grupların karşılaştırılmasında, Unpaired T Testi, Pearson Ki-Kare Analizi ve Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi kullanıldı. Agorafobili ve agorafobisiz PB ile kontrol gruplarının oksidatif parametrelerini karşılaştırırken one-way analysis of variance (ANOVA) testini kullanıldı ve post-hoc olarak Tukey analiz yapıldı. Grupların kendi içindeki değişkenler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Analizi ile test edildi ve  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmamıza 21'i (%39.6) erkek, 32'si (%60.4) kadın olmak üzere toplam 53 hasta alındı. Hastaların yaşları 18-65 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $36.8 \pm 10.8$  yıl idi. Hastalardan agorafobili olanların sayısı 31, yaş ortalaması  $36.9 \pm 11.2$  yıl iken, agorafobisiz olanların sayısı 22, yaş ortalaması  $36.7 \pm 10.5$  yıl olarak belirlendi. Kontrol grubu ise 21'i (%39.6) erkek, 32'si (%60.4) kadın toplam 53 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Kontrollerin yaş ortalaması  $36.9 \pm 10.8$  yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek ve yerleşim yeri açısından anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). Her iki gruba ait sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	PB n=53 ( ortalama±SD)		Kontrol n=53 ( ortalama±SD)		p
	n	%	n	%	
Yaş	36.8±10.8		36.9±10.8		0.95
Cinsiyet					
Erkek	21	39.6	21	39.6	1.00
Kadın	32	60.4	32	60.4	
Medeni durum					
Evli	41	77.4	34	64.2	0.13
Bekar	12	22.6	19	35.8	
Eğitim					
İlköğretim	19	35.8	22	41.5	0.55
Yükseköğretim	34	64.2	31	58.5	
Meslek					
Çalışıyor	23	43.4	32	60.4	0.08
Çalışmıyor	30	56.6	21	39.6	
Yerleşim yeri					
İlçe	6	11.3	9	17	0.40
İl	47	88.7	44	83	
Sosyoekonomik düzey					
İyi	4	7.5	9	17	0.13
Orta	49	92.5	44	83	

PB'li hastalar agorafobili ve agorafobisiz alt gruplarına ayrılıp sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek,

sosyoekonomik durum ve yerleşim yeri açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Her iki gruba ait sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** PB alt gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	PB(Agorafobili) n=31 ( ortalama±SD)		PB(Agorafobisiz) n=22 ( ortalama±SD)		p
	n	%	n	%	
Yaş	36.9±11.2		36.7±10.5		0.95
Cinsiyet					
Erkek	12	38.7	9	40.9	0.87
Kadın	19	61.3	13	59.1	
Medeni durum					
Evli	25	80.6	16	72.7	0.52
Bekar	6	19.4	6	27.3	
Eğitim					
İlköğretim	11	35.5	8	36.4	0.94
Yükseköğretim	20	64.5	14	63.6	
Meslek					
Çalışıyor	14	45.2	9	40.9	0.75
Çalışmıyor	17	54.8	13	59.1	
Yerleşim yeri					
İlçe	5	16.1	1	4.5	0.38
İl	26	83.9	21	95.5	
Sosyoekonomik düzey					
İyi	1	3.2	3	13.6	0.29
Orta	30	96.8	19	86.4	



#### 4.2. Oksidatif Stres Parametresi (MDA) ve Antioksidanlar (TAC, PON, ARE) Yönünden Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grupları tüm oksidatif ve antioksidatif stres parametreleri yönünden karşılaştırıldığında, TAC, PON, ARE düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (sırasıyla;  $p=0.025$ ,  $0.001$ ,  $0.033$ ). MDA düzeyleri karşılaştırıldığında ise, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ( $p=0.003$ ). Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanlar (TAC, PON, ARE) yönünden hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması Tablo 5’de verilmiştir.

Agorafobili ve agorafobisiz PB alt grupları tüm oksidatif ve antioksidatif parametreler yönünden karşılaştırıldığında ise, TAC düzeyleri agorafobili grupta agorafobisiz gruba oranla anlamlı düzeyde daha düşüktü ( $p=0.014$ ). PON ve ARE düzeyleri agorafobili grupta agorafobisiz gruba göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla;  $p=0.194$ ,  $0.066$ ). MDA düzeyleri ise agorafobili grupta agorafobisiz gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ( $p=0.0001$ ). Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanlar (TAC, PON, ARE) yönünden hasta grubun agorafobili ve agorafobisiz alt gruplarının karşılaştırılması Tablo 6’da verilmiştir.

**Tablo 5.** Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanlar (TAC, PON, ARE) yönünden hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Hasta (n=53) (ortalama±SD)	Kontrol (n=53) (ortalama±SD)	p
TAC ( $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ )	1.71 ± 0.20	1.80 ± 0.20	0.025*
PON (U/L)	67.8 ± 47.17	108.8 ± 70.02	0.001*
ARE (U/L)	93.64 ± 8.19	97.09 ± 8.24	0.033*
MDA ( $\mu\text{mol/L}$ )	2.62 ± 0.90	2.16 ± 0.65	0.003*

**Tablo 6.** Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanlar (TAC, PON, ARE) yönünden hasta grubun agorafobili ve agorafobisiz alt gruplarının karşılaştırılması

	Agorafobili (n=31) (ortalama±SD)	Agorafobisiz (n=22) (ortalama±SD)	p
--	-------------------------------------	--------------------------------------	---

TAC ( $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ )	1.65 $\pm$ 0.21	1.80 $\pm$ 0.11	0.014*
PON (U/L)	60.71 $\pm$ 45.5	77.9 $\pm$ 48.6	0.194
ARE (U/L)	91.9 $\pm$ 8.19	96.09 $\pm$ 7.71	0.066
MDA ( $\mu\text{mol/L}$ )	3.00 $\pm$ 0.98	2.08 $\pm$ 0.34	0.0001*

Oksidatif ve antioksidatif parametreler yönünden PB agorafobili alt grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, TAC, PON, ARE düzeyleri agorafobili grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla; p=0.002, p=0.001, p=0.007). MDA düzeyleri ise, agorafobili grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0.0001). Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanlar (TAC, PON, ARE) yönünden kontrol ve agorafobili grubun karşılaştırılması Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7.** Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanlar (TAC, PON, ARE) yönünden kontrol ve agorafobili gruplarının karşılaştırılması

	PB( agorafobili) (n=31) (ortalama $\pm$ SD)	Kontrol (n=53) (ortalama $\pm$ SD)	p
TAC ( $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ )	1.65 $\pm$ 0.21	1.80 $\pm$ 0.20	0.002*
PON (U/L)	60.7 $\pm$ 45.5	108.8 $\pm$ 70.02	0.001*
ARE (U/L)	91.9 $\pm$ 8.19	97.09 $\pm$ 8.24	0.007*
MDA ( $\mu\text{mol/L}$ )	3.0 $\pm$ 0.98	2.16 $\pm$ 0.65	0.0001*

PB agorafobisiz alt grubu ile kontrol grubunda ise TAC, PON, ARE düzeyleri agorafobisiz grupta kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; p=0.860, p=0.063, p=0.627). MDA düzeyi agorafobisiz grupta kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.627). Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanlar (TAC, PON, ARE) açısından kontrol ve agorafobisiz grubun karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8.** Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanlar (TAC, PON, ARE) yönünden kontrol ve agorafobisiz gruplarının karşılaştırılması

	PB( agorafobisiz) (n=22) (ortalama±SD)	Kontrol (n=53) (ortalama±SD)	p
TAC (µmol Trolox Eqv./L)	1.80 ± 0.17	1.80 ± 0.20	0.860
PON (U/L)	77.9 ± 48.6	108.8 ± 70.02	0.063
ARE (U/L)	96.09 ± 7.71	97.09 ± 8.24	0.627
MDA (µmol/L)	2.08 ± 0.34	2.16 ± 0.65	0.627

TAC, PON, ARE antioksidan düzeyleri yönünden kontrol, agorafobili, ve agorafobisiz olmak üzere üç grupkarşılaştırıldığında, agorafobili grubun TAC, PON, ARE düzeyi agorafobisiz ve kontrol grubuna göre anlamlı olacak düzeyde düşüktü (sırasıyla; p=0.004, p=0.002, p=0.016), agorafobisiz grup ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla; p=0.984, p=0.106, p=0.878). Oksidanlardan MDA düzeyi karşılaştırıldığında ise, agorafobili grupta kontrol ve agorafobisiz gruba göre anlamlı olacak düzeyde yüksekti (p=0.0001). Agorafobisiz grup ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.918). Antioksidanlardan TAC, PON, ARE düzeyleri ve MDA oksidan düzeyi yönünden üç grubun karşılaştırılması Tablo 9, 10, 11, 12’de verilmiştir.

**Tablo 9.** TAC antioksidanı yönünden kontrol–agorafobili-agorafobisiz gruplarının karşılaştırılması

	TAC (µmol Trolox Eqv./L) (ortalama±SD)	p
Kontrol (n=53)	1.80±0.20	0.004
Agorafobili (31)	1.65±0.21	0.004
Agorafobisiz (22)	1.80±0.17	0.984

**Tablo 10.** PON antioksidanı yönünden kontrol–agorafobili-agorafobisiz gruplarının karşılaştırılması

	PON (U/L) (ortalama±SD)	p
Kontrol (n=53)	108.8±70.02	0.002
Agorafobili (31)	60.71±45.56	0.002
Agorafobisiz (22)	77.91±48.60	0.106

**Tablo 11.** ARE antioksidanı yönünden kontrol–agorafobili-agorafobisiz gruplarının karşılaştırılması

	ARE (U/L) (ortalama±SD)	p
Kontrol (n=53)	97.09±8.24	0.016
Agorafobili (31)	91.90±8.19	0.016
Agorafobisiz (22)	96.09±7.71	0.878

**Tablo 12.** MDA oksidanı yönünden kontrol–agorafobili-agorafobisiz gruplarının karşılaştırılması

	MDA ( $\mu\text{mol/L}$ ) (ortalama±SD)	p
Kontrol (n=53)	2.16±0.65	0.0001
Agorafobili (31)	3.0±0.98	0.0001
Agorafobisiz (22)	2.08±0.34	0.918

#### 4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında Diğer Değişkenler

Hasta ve kontrol grupları HAM-D ve HAM-A puanları yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi. HAM-D ve HAM-A puanları yönünden hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması Tablo 13’da verilmiştir.

**Tablo 13.** HAM-D ve HAM-A puanları yönünden hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Hasta (n=53) (ortalama±SD)	Kontrol (n=53) (ortalama±SD)	p
HAM-D	7.38±1.47	4±1.48	0.0001*

HAM-A	10.94±2.87	4.57±2.22	0.0001*
-------	------------	-----------	---------

Agorafobili ve agorafobisiz alt grupları uygulanan ölçek puanlarına ve haftalık atak sayılarına göre karşılaştırıldığında, atak sayısı ile PAÖ toplam ve HAM-A puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi (sırasıyla; p=0,006, p=0,0001, p=0,04). HAM-D puanları karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık yoktu (p=0,54). Atak sayısı, PAÖ toplam, HAM-D ve HAM-A puanları yönünden hasta grubun agorafobili ve agorafobisiz alt gruplarının karşılaştırılması Tablo 14’da verilmiştir.

**Tablo 14.** Atak sayısı, PAÖ toplam, HAM-D ve HAM-A puanları yönünden hasta grubun agorafobili ve agorafobisiz alt gruplarının karşılaştırılması

	Agorafobili (n=31) ( ortalama±SD)	Agorafobisiz (n=22) ( ortalama±SD)	p
PAÖ Toplam	29.97 ± 1.94	23.82 ± 2.90	0.0001*
HAM-D	7.47 ± 1.94	7.23 ± 1.19	0.54
HAM-A	11.87 ± 3.21	9.64 ± 1.64	0.04*
Atak Sayısı	8.26 ± 2.65	6.55 ± 0.91	0.006*

#### 4.5. Grup İçi Korelasyon Analizleri

Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanların (TAC, PON, ARE) kendi aralarında ve diğer değişkenlerle (atak sayısı, PAÖ total, HAM-D, HAM-A) olan ilişkisine bakıldığında, TAC düzeyi ile MDA, PAÖ total, HAM-A ve atak sayısı arasında negatif ilişki vardı (p<0.05). PON ile ARE arasında pozitif, PON ile MDA, PAÖ total, HAM-D, HAM-A ve atak sayısı arasında negatif ilişki vardı (p<0.05). ARE ile MDA, atak sayısı ve PAÖ total arasında negatif ilişki vardı (p<0.05). MDA ile TAC, PON, ARE arasında negatif, MDA ile atak sayısı, PAÖ total arasında ise pozitif ilişki vardı (p<0.05). PAÖ total ile HAM-D, HAM-A ve atak sayısı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı (p<0.05). Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanların (TAC, PON, ARE) kendi

aralarında ve haftalık panik atak sayısı, PAÖ toplam, HAM-D, HAM-A puanları arasındaki ilişki Tablo 15’de verilmiştir.

**Tablo 15.** Oksidatif stres parametresi (MDA) ve antioksidanların (TAC, PON, ARE) kendi aralarında ve haftalık panik atak sayısı, PAÖ toplam, HAM-D, HAM-A puanları arasındaki ilişki

	<b>TAC</b> (r, p)	<b>PON</b> (r, p)	<b>ARE</b> (r, p)	<b>MDA</b> (r, p)
<b>TAC</b>		(0.17, 0.007*)	(0.08, 0.39)	(-0.23, 0.01*)
<b>PON</b>	(0.17, 0.07*)		(0.47, 0.0001*)	(-0.22, 0.02*)
<b>ARE</b>	(0.08, 0.39)	(0.47, 0.0001*)		(-0.34, 0.0001*)
<b>MDA</b>	(-0.23, 0.01*)	(-0.22, 0.02*)	(-0.34, 0.0001*)	
<b>Atak sayısı</b>	(-0.27, 0.005*)	(-0.34, 0.0001*)	(-0.19, 0.04*)	(0.40, 0.0001*)
<b>PAÖ total</b>	(-0.24, 0.01*)	(-0.34, 0.0001*)	(-0.23, 0.01*)	(0.36, 0.0001*)
<b>HAM-D</b>	(-0.14, 0.13)	(-0.29, 0.002*)	(-0.12, 0.20)	(0.11, 0.22)
<b>HAM-A</b>	(-0.23, 0.01*)	(-0.27, 0.005*)	(-0.12, 0.20)	(0.16, 0.09)

---

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin ve antioksidan sistemlerin, şizofreni ve bipolar bozukluk başta olmak üzere MD ve anksiyete bozuklukları gibi birçok psikiyatrik hastalığın patogenezinde rol oynadığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır (154). Yaptığımız bu tez çalışmamız, ruhsal bozuklukların nörobiyolojisinde son yıllarda gündemde olan antioksidanlardan PON, ARE ile antioksidan kapasitenin toplamını gösteren TAC ve bir oksidan olan MDA düzeylerinin PB agorafobili ve agorafobisiz alt tiplerinin etyopatogenezindeki rollerinin açıklanması açısından önemli bir adım olarak değerlendirilebilir. Daha hazırlık aşamasında olan DSM-V'de agorafobi tanımında değişiklik yapılarak, PB olsa da olmasa da kendi başına

kodlanabilir bir bozukluk biçiminde tanımlanmaktadır. Bu düşüncenin ailesel genetik veriler, önceki psikiyatrik öykü, eş tanı örüntüleri, hastalığın seyri, tedaviye yanıt ve güvenilirlik değerlendirilmeleri açısından desteklediği belirtilmektedir (155). Bizim çalışmamızda, PB'nin yanısıra agorafobisinde oksidatif stres ve antioksidan sistemler açısından değerlendirilmiş olması DSM-V'deki bu değişiklikleri destekler niteliktedir.

Serbest radikaller, normal metabolik yolların işleyişlerinin doğal sonucu olarak ortaya çıkan moleküllerdir. Sağlıklı bir organizmanın toplam oksidan ve antioksidanları denge halindedir. Oluşan endojen ve ekzojen oksidanlar belirli bir düzeyi aşarsa veya antioksidanlar yetersiz kalırsa, denge oksidanlar lehine bozulur ve oksidatif stres ortaya çıkar. Normalin üzerinde oluşan serbest oksijen radikalleri, organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlere zarar vererek kalıcı hasara yol açarlar. Aşırı aktif oksidatif metabolizma, fizyolojik stres, patojenler veya inflamatuvar yanıtlar aracılığı ile oluşabilir. Genetik çeşitlilik ve fizyolojik faktörler, bireyin oksidatif savunma kapasitesini etkileyebilir. Bu özellikler hastalığın patogenezinde, semptomların devam etmesinde ve tekrarlamasında yatkınlık oluşturabilir. Hücrenin korunma mekanizmaları, serbest radikal oluşumunu engelleyerek, oksidan maddeleri daha az toksik ürünlere çevirerek, serbest radikalleri yaşamsal önemi olan yapılardan uzaklaştırarak ve moleküler hasarı tamir ederek etkili olmaktadır (154, 158). PON ve ARE, karaciğerden sentezlenen, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı hücreleri koruyan, antioksidan etki gösterdiği bilinen esterazlardır (159). MDA ise oksidatif stresi gösterir ve bir lipid peroksidasyon ürünüdür. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu nedenle kanın antioksidatif durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam değerini veren TAC ölçümü yaygınlaşmıştır. Biz de PB'nin oksidatif stresle olan ilişkisini araştırmak için Erel tarafından geliştirilen TAC'ı çalıştık (152). Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, PB agorafobili ve agorafobisiz alt tiplerinde, PON, ARE, MDA ve TAC'ın birlikte araştırıldığı ilk çalışmadır. Daha önce benzer bir çalışma yapılmadığından ileride yapılacak yeni çalışmalara öncülük etmesi ve PB agorafobili ve agorafobisiz alt tiplerinin patogenezinin araştırıldığı çalışmalara ışık tutması açısından oldukça önemlidir.

Çalışmamızdaki sosyodemografik özellikler ele alındığında, gerek PB hastaları ile kontrol grubu arasında, gerekse PB agorafobili ve agorafobisiz alt grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, 53 PB'li hastanın 32'si (%)



60,4) kadın, 21'i (%39,6) erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından çalışmamızın bu sonuçları, PB'nin kadınlarda 3 kat daha fazla görüldüğünü bildiren literatür bilgilerinden farklıdır. Çalışmamızda, görüşmeyi engelleyecek düzeyde düşük eğitim düzeyi olanlar, sistemik hastalıkları olanlar gibi dışlama kriterlerinin fazlalığı ve ülkemizde kadınların son basamak hastanelere ulaşım imkanlarının erkeklere oranla daha az olması gibi nedenler bu sonuca yol açmış olabilir. Ayrıca şehir yerleşimli ve yüksek öğretim mezunu olma gibi diğer önde gelen özelliklerde PB'nin epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarla uyumludur (8, 156, 157).

Çalışmamızda, ilk olarak PB'si olan hastalar ile sağlıklı kontrollerin, daha sonra PB agorafobili ve agorafobisiz alt tiplerinin son olarakta kontrol, agorafobili ve agorafobisiz olarak ayırdığımız üç grubun antioksidatif parametrelerden TAC, PON, ARE ile bir oksidan olan MDA düzeyleri açısından karşılaştırılması ayrıca atak sayısı, uygulanan ölçek puanları (PAÖ total, HAM-D, HAM-A) gibi klinik değişkenlerle bu parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; PB hastalarında kontrol grubuna göre TAC, PON ve ARE düzeyleri daha düşük, MDA düzeyi ise daha yüksek bulundu. Bu parametreler agorafobili ve agorafobisiz panik bozukluk alt grupları arasında karşılaştırıldığında, agorafobili grupta agorafobisiz gruba oranla TAC, PON ve ARE düzeyleri daha düşük, MDA düzeyi ise daha yüksek iken, agorafobili ve agorafobisiz PB alt grupları ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, agorafobili grupta kontrol grubuna göre TAC, PON, ARE düzeyleri daha düşük, MDA düzeyi daha yüksek saptandı. Ancak agorafobisiz PB alt grubunda kontrol grubuna göre TAC, PON, ARE düzeyleri daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. MDA düzeyi ise agorafobisiz grupta kontrol grubundan farklı değildi. Üç grup kendi aralarında karşılaştırıldığında ise agorafobili grupta TAC, PON, ARE antioksidanlarının kontrol ve agorafobisiz gruptan anlamlı düzeyde düşük, MDA oksidanı ise yüksek saptandı. Aynı parametreler agorafobisiz grupta kontrol grubundan farklı değildi. Bu sonuçlar, PB ve kontrol grubu arasındaki farklılığı agorafobili alt grubun yarattığını ve özellikle agorafobili PB etyopatogenezinde oksidatif/antioksidatif mekanizmaların etkili olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda PB ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalığın klinik görünümünde çeşitlilik olduğu vurgulanmış ve panik-agorafobi spektrumu kavramı ortaya atılmıştır (160, 161). Bu kavrama göre PB ölçütlerinin henüz tam karşılanmadığı, ama bazı belirtilerin bulunduğu bir öncü dönemden söz edilmektedir. Bu dönemde değişik fobiler, uyku bozuklukları, depersonalizasyon, hipokondriyazis gibi ruhsal

belirtilerin yanı sıra nefes alma sorunları, atipik göğüs ağrıları, migren gibi bazı bedensel belirtiler de görülebilmektedir. DSM-IV-TR'de PB'nin bu öncü belirtilerine yer verilmemiş olsa da, PB olgularının yarısından fazlasında, agorafobili PB hastalarının ise %28'inde bu öncü belirtilerinin görüldüğü bildirilmektedir (162, 163). Çalışmamızın sonuçları bu bilgiler ışığında değerlendirildiğinde, hastalığın başlangıcında oksidatif stresin arttığı ve antioksidatif mekanizmaların bu stresle mücadelede yeterli oldukları ancak hastalık kronikleştikçe ve şiddeti arttıkça antioksidatif savunma düzeneklerinde bozulduğu ve dolayısıyla oksidatif strese yanıt veremedikleri şeklinde yorumlanabilir. Nitekim çalışmamızda, PB'ye agorafobinin eklenmesi gibi hastalık şiddetinin arttığını gösteren belirteçler oksidatif stresi ve antioksidatif savunma mekanizmalarındaki hasarı daha da artırmıştır.

Çalışmamızda, PB agorafobili alt grubunda PON, ARE ve TAC antioksidan parametrelerin düşük bulunması oysa agorafobisiz alt grubunda aynı parametrelerin kontrol grubundan düşük olmakla birlikte, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmaması, PB agorafobili alt grubunda oksidatif stres yükünün fazla olduğunu göstermektedir. Teorik olarak, serbest radikallerin aşırı üretilmesi, hasarlı antioksidatif sistemler veya bunların her ikisinin de birlikteliği oksidatif stresle sonuçlanmaktadır. Çalışmamızın diğer bir sonucuna göre, lipid peroksidasyon ürünü olan ve oksidan olarak nitelendirilen MDA, PB agorafobili alt grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Nitekim PB agorafobili alt grubunda TAC, PON, ARE düzeylerinin agorafobisiz alt gruba göre daha düşük, MDA düzeylerinin ise daha yüksek olması agorafobinin oksidatif stresi ve antioksidatif mekanizmalardaki hasarı artırdığı şeklinde yorumlanabilir. Fakat bu noktada artmış oksidatif stresin ve hasarlı antioksidan sistemlerin, patofizyolojinin bir parçası ve hastalığın sebebini yoksa anormal beyin işlevinin bir yansıması mı olduğunun tartışılabileceğini düşünmekteyiz.

Parkinson hastalığı ve Sydenham Koresi gibi serbest radikallerle ilişkili oldukları düşünülen bazı nörodejeneratif hastalıklarda, bazal gangliyonlar gibi bazı beyin bölgelerinin etkilendiği gösterilmiştir. Bu beyin bölgelerinin PB etyolojisinde de rol oynadıkları bilinmektedir (4, 140, 164). Bu bulgular, PB'de serbest radikallerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, dopamin ve noradrenalin gibi katekolaminlerin serbest radikal üretimi ile ilişkili olduğu ve katekolamin artışına neden olan durumların radikal yükü de artırabileceği belirtilmiştir (5, 126). Ayrıca oksidatif yolaklar ile nörotransmitterler, hormonlar ve inflamatuvar mediyatörler arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Dopamin, noradrenalin ve

glutamat aşırı aktivitesi ile hücre hasarında oksidatif mekanizmaların aracı olduğu gösterilmiştir ki, bu da hücre hasarının nöronlara özgü olduğunu düşündürmektedir (164, 165).

Diğer psikiyatrik hastalıklarda oksidatif-antioksidatif parametrelerle ilgili literatürler gözden geçirildiğinde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Cumurcu ve arkadaşları, MD hastalarında total oksidan kapasite (TOC) ve TAC'ı değerlendirdikleri çalışmada, tedavi öncesi TOC düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulurken, TAC düzeyini daha düşük bulmuşlardır. Aynı çalışmada hasta grubunda tedavi sonrası TAC düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükselirken, TOC düzeyleri de düşmüştür (170). Yine Sarandol ve arkadaşlarının MD hastaları ile yaptıkları çalışmada, TAC düzeyleri hasta grupta kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (171). Bu iki çalışma ile benzer olarak bizim çalışmamızda da, PB agorofobili alt grubunda antioksidatif parametrelerden TAC düzeyi yanısıra PON ve ARE düzeyleride kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken, oksidanlardan MDA düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar da, gerek PB'de gerekse MD'de artan oksidatif strese karşı hasarlı bir antioksidatif sistemlerin bulunduğu şeklinde yorumlanabilir.

Barım ve arkadaşları, MD hastalarında yaptıkları bir çalışmada, PON ve ARE antioksidan düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulmuşlardır. Bu sonuçlar bizim PB hastalarında yaptığımız çalışmayla uyumludur ve psikiyatrik hastalıklarda antioksidatif savunma sistemlerinin oksidatif strese karşı yeterli yanıt veremediklerini gösterir. Yanık ve arkadaşlarının MD'de yaptıkları çalışmada, bizim bulgularımızla uyumlu olarak antioksidanların azaldığı fakat bizim bulgularımızdan farklı olarak oksidanların da azaldığının bulunması yanısıra oksidatif stres indeksinin arttığı gösterilmiştir (134). Yine Herken ve arkadaşları (132) MD hastaları ile yaptıkları bir çalışmada, SOD antioksidan aktivitesini, MD grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır. Şizofreninin patofizyolojisine yönelik serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi ile ilgili yapılan pek çok çalışmada oksidatif stres aracılı nöronal hasarın söz konusu olduğu ve antioksidan sistemlerin bozulduğu bildirilmiştir (125, 128). Bu çalışmalardan ikisinde, antioksidanlardan SOD düzeylerinin ilaçsız dönemde arttığı, tedavi ile düştüğü saptanmıştır (173, 174). Kuloğlu ve arkadaşlarının bipolar affektif bozukluk ve şizofreni hastalarında yaptıkları bir çalışmada, SOD antioksidan düzeyleri her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (175). Bazı çalışmalarda şizofreni alt

tipleri ile antioksidan enzim düzeyleri arasında farklılıklar bildirilmiştir (129, 176, 177). Derin ve arkadaşları, şizofreni hastalarında MDA düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır ki bizim PB hastalarında MDA ile ilgili sonuçlarımızla uyumludur (178). Bipolar bozuklukta oksidatif stres ile ilgili yapılan çalışmalarda, depresif dönemde antioksidanlardan SOD düzeyinin azalmış olduğu, ötimik ve manik dönemde ise artmış olduğu bildirilmiştir (138, 179). Gergerlioğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bipolar bozuklukta geçirilmiş manik atak sayısı ile bir antioksidan olan SOD düzeyi arasında negatif ilişki saptanmış ve oksidatif dengenin uzun dönemde oksidanlar lehine kayabileceğine işaret edilmiştir (181). Bulut ve arkadaşlarının erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda yaptıkları iki çalışmada NO ve MDA oksidan düzeyleri yüksek bulunmuştur (182, 183). Bu çalışmaların sonuçları da, bizim PB'de MDA düzeyleri ile ilgili bulgularımızla uyumludur.

Bu konuda, PB tanılı hastalarda yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmada farklı sonuçlar bildirilmiştir. Kuloğlu ve arkadaşları, 20 PB'li hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubu arasında GPx, CAT, SOD antioksidanları ile bir oksidan olan MDA düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada, GPx, SOD ve MDA düzeylerini PB'li grupta anlamlı düzeyde daha yüksek bulmuşlardır (4). Ersoy ve arkadaşlarının 19 PB'li ve 40 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları bir çalışmada ise, antioksidan parametrelerden TAC ve seruloplazmin düzeyleri hasta grupta daha yüksek bulunmuştur (6). Biz çalışmamızda, Kuloğlu ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer olarak MDA'yı yüksek bulurken, bu iki çalışmadan farklı olarak antioksidatif parametrelerden TAC'ın yanı sıra yine antioksidatif parametrelerden PON ve ARE düzeylerini de düşük bulduk. Ayrıca çalışmamızda, PB grubunda kontrol grubuna göre MDA düzeyinin yüksek, TAC, PON, ARE düzeylerinin düşük olmasının, agorafobili PB alt grubundan kaynaklandığı görülmektedir. Bu iki çalışmaya göre hasta sayımızın yüksek olması ve PB agorafobili ve agorafobisiz alt gruplara ayrılmış olması bulgularımızın önemini artırmaktadır.

Herken ve arkadaşlarının 32 PB hastasında tedavi öncesi ve sonrası bir antioksidan enzim olan SOD, oksidanlardan ksantin oksidaz (XO), NO ve pürin metabolizmasının artışı gösteren ve T lenfosit fonksiyonlarında önemli görevleri olan ADA enzim düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada, hasta grubu ile kontrol grubu arasında tedavi öncesi SOD düzeyleri açısından anlamlı fark görülmezken; NO ve XO oksidanları ile ADA düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (5). Bu çalışmada tedavi sonrası ADA düzeyi anlamlı olarak daha da yükselirken, XO ve SOD seviyesi azalmıştır. Bu bulgular sonucunda PB

etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü olabileceği ve hastalığın biyolojik bir belirteci olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Bu çalışmadaki oksidanların (XO, NO) hasta grupta kontrol grubuna göre yüksek olması bizim çalışmamızdaki MDA ile ilgili bulgularla uyumlu olmakla birlikte PB agorafobili ve agorafobisiz alt gruplarında aynı parametrelere bakılmamıştır.

Yapılan bu çalışmalar, PB hastalarında antioksidan enzim metabolizmasında değişiklikler olabileceğine ilişkin kanıtları artırmaktadır. Hatta oksidatif stres ve antioksidan sistemlerin PB'de tanı ve prognoz aracı olarak kullanılabilmesi ve ilaç etkinliğinin izlenmesinde yararlı olabileceği önerilmiştir (4, 5). Bizim çalışmamızda, literatürdeki diğer çalışmaların aksine PB'de antioksidan parametrelerin kontrol grubuna göre azaldığı ve bunun agorafobili alt gruptan kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu bulgu agorafobili PB etyopatogenezinde hasarlı antioksidatif savunma sistemlerinin rolü olabileceğini gündeme getirebilir. Hastalarımızın %58.5'i agorafobili PB tanısı almıştır ki bu oran literatür bilgileri ile uyumludur (58, 60). Çalışmamızın sonuçlarına göre, TAC, PON, ARE düzeylerinin agorafobili grupta agorafobisiz gruba göre düşük, MDA'nın ise daha yüksek olması, PB'de agorafobinin oksidatif stres yükünü ve hasarlı antioksidatif mekanizmaları artırdığını düşündürebilir. Agorafobinin hastalığın şiddetini artırdığı birçok çalışmada bildirilmektedir (156, 166, 167). PB'de pitüiter volümün değerlendirildiği bir çalışmada, agorafobili PB hastalarında pitüiter volümün agorafobisiz olanlara göre daha küçük olduğu tesbit edilmiştir. Aynı çalışmada PB'nin şiddeti ile pitüiter volüm arasında negatif ilişki bulunmuştur (184). PB'de bölgesel beyin kan akımı değişikliklerinin Single-Pozitron Emisyon Tomografisi (SPECT) ile değerlendirildiği bir çalışmada ise, agorafobili PB hastalarında agorafobisiz olanlara göre sağ oksipital bölge bölgesel kan akımının anlamlı olarak düşük olduğu, oksipital bölgede solda göreceli kanlanma artışının olduğunu gösteren bir asimetrinin bulunduğu ayrıca agorafobili PB hastalarında agorafobisiz olanlara göre superior temporal bölge asimetri indeksi değerlerinin anlamlı olarak, lateral temporal bölge asimetri indeksi değerlerinin ise anlamlılık sınırında yüksek bulunmasının bu bölgelerde göreceli kanlanma artışından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (185). Tüm bu bulgular ışığında PB'ye agorafobinin eşlik edip etmemesine göre tanımsal olarak yapılan bu ayrımın yanında, iki grup arasında biyolojik yapıtaşları ve fizyopatoloji açısından farklılıklar olabileceği yorumunu getirebiliriz. Bizim çalışmamızda da agorafobi varlığında, oksidatif stresin ve antioksidatif savunma mekanizmalarındaki hasarın daha çok arttığı

görülmektedir. Dolayısıyla agorafobinin PB şiddetini artırmaktan öte ayrı bir bozukluk olarak değerlendirilmesi gerektiğini gündeme getirebilir.

PB hastaları ile kontrol grubu uygulanan ölçek (HAM-D, HAM-A) puanlarına göre karşılaştırıldığında, hasta grupta HAM-D ve HAM-A puanları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. Çalışmamızda eş tanı varlığı bir dışlama ölçütü olarak alınmakla birlikte, anksiyete düzeyleri ve depresif semptomların varlığını değerlendiren ölçek puanlarının PB grubunda sağlıklı kontrollerden yüksek olması, hastalığın doğal görünülerinden olan beklenti anksiyetesi ve eş tanı eşik altı anksiyete bozukluklarıyla ilişkili olabilir. PB agorafobili ve agorafobisiz alt grupları atak sayısı ve uygulanan ölçeklere (PAÖ total, HAM-D, HAM-A) göre karşılaştırıldığında ise, agorafobili grupta atak sayısı, PAÖ total ve HAM-A puanları agorafobisiz gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. HAM-D puanları açısından ise anlamlı farklılık yoktu. PB’de yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, agorafobisi olan grupta sosyal, meslek, aile yaşamlarında bozulmanın daha fazla olduğu, PAÖ, HAM-A gibi ölçek puanlarının daha yüksek, atak sayısının daha fazla olduğu ve yaşam kalitesindeki bozulmanın daha belirgin olduğu belirlenmiştir (156). Bu bulgular bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

Çalışmamızda, oksidatif ve antioksidatif parametrelerinin kendi aralarında ve diğer değişkenlerle arasındaki ilişki incelendiğinde, MDA düzeyleri ile TAC, PON, ARE düzeyleri arasındaki negatif ilişki PB’de oksidatif parametreler artarken, antioksidatif parametrelerin azaldığını göstermektedir. Atak sayısı ile TAC, PON, ARE düzeyleri arasında negatif ilişki varken, MDA düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunması ise atak sayısı arttıkça, antioksidanların azaldığını, oksidanların ise arttığını düşündürmektedir. Yine çalışmamızda, PAÖ ve HAM-A puanları artarken, TAC, PON, ARE düzeyleri azalmakta, MDA düzeyleri ise artmaktaydı. Bu sonuçlara göre hastalık şiddeti arttıkça, antioksidanların azaldığı, oksidatif parametrelerin ise arttığı görülmektedir.

MD hastalarında yapılan bazı çalışmalarda, antioksidanlardan SOD düzeyi ile HAM-D puanları arasında pozitif ilişki bulunmuştur (130, 171). Bir çalışmada ise MD’li hastalarda Montgomery-Asberg Depression Rating Scale skorları ile TOS ve oksidatif stres indeksi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (170). Bu çalışmaların aksine, PB’li ve MD’li hastalarla yapılan bazı çalışmalarda ise oksidatif-antioksidatif parametreler ve PAÖ, HAM-D, HAM-A gibi ölçek puanları arasında bir ilişki

gösterilememiştir (4, 132, 166). Bizim çalışmamızda ise tam aksine PB'de atak sayısı, PAÖ total, HAM-A ölçek puanları ile TAC, PON ve ARE antioksidan düzeyleri arasında negatif ilişki, yine aynı değişkenler ile MDA oksidan düzeyi arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Bu sonuçlar, PB'ye agorafobi eklenmesinin hastalığın şiddetini artırdığını, hastalığın şiddeti arttıkça da oksidatif stresin arttığını ve oksidatif strese karşı antioksidatif savunmanın bozulduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, artmış oksidatif stres vücutta yeterli antioksidan mekanizmaların yokluğunda serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimine neden olur. Artmış serbest oksijen radikal aktivitesi DNA ve protein hasarına ve lipid peroksidasyonuna yol açar. Yağları yıkan lipid peroksidasyonu, hücre membranları dış etkilere aşırı duyarlı olduğu için hücre içi sinyalleri etkileyebilir. Antioksidanlar ise hücreyi bu hasara karşı korumaktadır (158). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, agorafobisiz PB alt grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek oksidatif stres ve hasarlı antioksidatif mekanizmalar PB'ye agorafobinin eklenmesi ile daha belirgin hale gelmekte ve bu farklılık istatistiksel olarak anlam kazanmaktadır. Dolayısıyla PB'ye agorafobinin eklenmesi, atak sayısının artması, yüksek PAÖ ve HAM-A skorları gibi hastalığın şiddetinin arttığını gösteren değişkenler PB'deki artmış oksidatif stresi ve hasarlı antioksidatif mekanizmaları daha da artırmaktadır. Literatürdeki oksidatif/antioksidatif mekanizmalarla ilgili tüm çalışmalar göz önüne alındığında, psikiyatrik bozukluklar ile oksidan artışı arasındaki neden sonuç ilişkisi henüz net değildir. Artmış oksidanlar mı psikiyatrik bozukluklara yol açıyor, yoksa psikiyatrik bozukluklar mı oksidan artışına neden oluyor kesin olarak bilinmemektedir. Bu nedenle psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stres mekanizmalarının anlaşılması; etyolojinin tesbitinde, tedavi seçeneklerinin genişletilmesinde, oksidatif/antioksidatif belirteçlerin kullanılarak hastalıkların aktivitesini ve tedaviye yanıtlarını belirlemede etkili olabilir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, ilk olarak PB'si olan hastalar ile sağlıklı kontrolleri, daha sonra PB agorafobili ve agorafobisiz alt tiplerini son olarakta kontrol, agorafobili ve agorafobisiz olarak ayırdığımız üç grubu antioksidatif parametrelerden TAC, PON, ARE ile bir oksidan olan MDA düzeyleri açısından karşılaştırmayı ayrıca atak sayısı, uygulanan ölçek puanları (PAÖ total, HAM-D, HAM-A) gibi klinik değişkenlerle bu parametreler arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık ve aşağıda belirtilmiş olan sonuçları bulduk.

1. PB hastaları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grupta kontrol grubuna göre PON, ARE, TAC antioksidanları anlamlı olarak daha düşük, MDA oksidan düzeyi ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
2. PB agorafobili grup ile agorafobisiz grup karşılaştırıldığında, agorafobili grupta agorafobisiz gruba göre PON, ARE, TAC antioksidanları anlamlı olarak daha düşük, MDA oksidanı ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu.



3. PB agorafobili alt grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, agorafobili grupta kontrol grubuna göre PON, ARE, TAC antioksidanları anlamlı olarak daha düşük, MDA oksidantı anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
4. PB agorafobisiz alt grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise, agorafobisiz grupta kontrol grubuna göre TAC, PON, ARE antioksidanları daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. MDA oksidantı ise kontrol grubundan farklı değildi.
5. Üç grup kendi aralarında karşılaştırıldığında ise agorafobili grupta TAC, PON, ARE antioksidanlarının kontrol ve agorafobisiz gruptan anlamlı düzeyde düşük, MDA oksidantı ise yüksek saptandı. Aynı parametreler agorafobisiz grupta kontrol grubundan farklı değildi.

Oksidatif ve antioksidatif parametrelerin kendi aralarında ve diğer değişkenlerle ilişkisi incelendiğinde ise;

6. TAC düzeyleri ile MDA, atak sayısı, PAÖ total, HAM-A arasında negatif ilişki bulundu.
7. PON ile ARE antioksidanlarının kendi aralarında pozitif ilişki varken, yine PON düzeyleri ile MDA, PAÖ total, HAM-A, HAM-D arasında negatif ilişki bulundu.
8. ARE düzeyleri ile MDA, PAÖ total arasında negatif ilişki varken; ARE düzeyleri ile HAM-A ve HAM-D ölçek puanları arasında herhangi bir ilişki bulunmadı.
9. MDA düzeyleri ile TAC, PON, ARE düzeyleri arasında negatif ilişki bulunurken; MDA düzeyleri ile atak sayısı ve PAÖ total arasında pozitif ilişki mevcuttu.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda PB etyopatogenezinde oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaların rol oynadığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda, agorafobisiz PB alt grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek oksidatif stres ve hasarlı antioksidatif mekanizmalar PB'ye agorafobinin eklenmesi ile daha belirgin hale gelmekte ve istatistiksel olarak anlam kazanmaktadır. Dolayısıyla PB'ye agorafobinin eklenmesi, atak sayısının artması, yüksek HAM-A skorları gibi hastalığın şiddetinin arttığını gösteren değişkenler PB'deki artmış oksidatif stresi ve hasarlı antioksidatif mekanizmaları daha da artırmaktadır. Çalışmamızda son olarak agorafobili, agorafobisiz ve kontrol grubu üçe ayrılıp aynı parametreler açısından

karşılaştırıldığında ise agorafobili grupta agorafobisiz ve kontrol grubuna göre oksidatif stresin ve antioksidatif mekanizmalardaki hasarın anlamlı düzeyde daha fazla olduğu oysa agorafobisiz grup ile kontrol grubunun aynı parametreler yönünden benzer olduğu, farkı agorafobili grubun yarattığı görülmektedir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, PB'si olmayan agorafobik hastalarda oksidatif/antioksidatif mekanizmaların rolleri araştırılabilir. Ayrıca PB'nin alt tiplerinde oksidatif stres mekanizmalarını değerlendiren farklı parametrelerin çalışıldığı yeni çalışmalara gereksinim vardır.

## 7. ÖZET

### **PANİK BOZUKLUK TANISI ALAN HASTALARDA TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE, PARAOKSANAZ, ARİLESTERAZ, MALONDİALDEHİD DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Amaç:** Son yıllarda yapılan çalışmalar, oksidatif stresin ve antioksidan sistemlerin, PB patogenezinde rol oynadığına dair kanıtları giderek artırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, ilk olarak PB'si olan hastalar ile sağlıklı kontrolleri, daha sonra PB agorafobili ve agorafobisiz alt tiplerini son olarakta kontrol, agorafobili ve agorafobisiz olarak ayırdığımız üç grubu antioksidatif parametrelerden TAC, PON, ARE ile bir oksidan olan MDA düzeyleri yönünden karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu araştırma, Ekim 2009 ile Ekim 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri kliniğine başvuran

DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre PB tanısı almış 53 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 53 kontrol grubu ile yapılmıştır. Veri toplama aracı olarak, sosyodemografik veri formu, PAÖ total, HAM-D ve HAM-A kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubundan, geceden en az 12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-09.00 saatleri arası 8-10 cc kan jelli biyokimya tüpüne alınmıştır. Kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifuj edilerek plazmaları ayrılmıştır. Ayrılan serumlar kuru steril tüplere aktarılmış ve çalışma gününe kadar -80 C<sup>0</sup>'de saklanmıştır. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16 paket programı ile yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda, PB hasta grubunda kontrol grubuna göre TAC, PON, ARE antioksidanları anlamlı olarak daha düşük, MDA oksidanı ise daha yüksekti. Aynı parametreler, agorafobili ve agorafobisiz PB alt gruplarında karşılaştırıldığında, agorafobili grupta agorafobisiz gruba göre TAC, PON, ARE antioksidanları anlamlı olarak daha düşük, MDA oksidanı ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Agorafobili ve agorafobisiz PB alt grupları ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, agorafobili grupta kontrol grubuna göre TAC, PON, ARE düzeyleri daha düşükken, MDA düzeyi daha yüksekti. Ancak agorafobisiz grupta kontrol grubuna göre TAC, PON, ARE düzeyleri daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. MDA düzeyleri ise kontrol grubundan farklı değildi. Agorafobili, agorafobisiz ve kontrol grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında ise agorafobili grupta TAC, PON, ARE antioksidanları kontrol ve agorafobisiz gruptan anlamlı düzeyde düşük, MDA oksidanı ise yüksekti. Aynı parametreler agorafobisiz grupta kontrol grubundan farklı değildi.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçlarına göre, PB hastalarında oksidatif stres belirteci olan MDA düzeyi yüksek iken, antioksidanlardan PON, ARE ve TAC düzeyleri düşüktü. Agorafobili grupta kontrol grubuna göre MDA'nın daha yüksek, PON, ARE ve TAC'ın daha düşük olması ancak agorafobisiz PB alt grubunda kontrol grubuna göre TAC, PON, ARE düzeyleri daha düşük, MDA düzeyi daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmaması, parametrelerdeki değişikliği agorafobili grubun yarattığını göstermektedir. Bu bulgular, PB'ye agorafobinin eklenmesi, atak sayısının artması, yüksek HAM-A skorları gibi hastalık şiddetinin arttığını gösteren değişkenlerin, PB'deki artmış oksidatif stresi ve hasarlı antioksidatif mekanizmaları daha da artırdığını düşündürür.

**Anahtar Kelimeler:** Panik bozukluk, oksidatif stres, oksidatif/antioksidatif parametreler.

## **8.SUMMARY**

### **EVALUATION OF LEVELS OF THE TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY PARAOXONASE ARYLESTERASE AND MALONDIALDEHYDE IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PANIC DISORDER**

**Aim:** Recent studies have increased evidences that oxidative stress and antioxidant systems play a role in the pathogenesis of panic disorder. The aim of this study is firstly comparing healthy controls with panic disorder diagnosed patients, secondly comparing panic disorder subgroup with and without agoraphobia and lastly, comparing three groups separated as control, with

agoraphobia and without agoraphobia based on antioxidant parameters TAC, PON, ARE levels and oxidant MDA level.

**Material and Method:** This research is performed between October 2009 and October 2010 on gender and age matched 53 control groups with 53 patients who applied to Inonu University Faculty of Medicine Turgut Ozal Medicine Centre Psychiatric Clinic and diagnosed with panic disorder according to DSM-IV-TR criteria. As data collection tools, sociodemographic data form, the Panic Agoraphobia Scale, the Hamilton Depression Rating Scale and Hamilton Anxiety Rating Scale are used. 8-10 cc of blood is taken from patients and control groups between the hours of 08:00 to 09:00 am after fasting for at least 12 hours from the night to biochemistry gel tube. Blood samples were centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes and plasmas are separated. Reserved serums are transferred to dry sterile tubes and stored at -80 Celsius degree. Statistical analysis was done using SPSS 16 packet programs.

**Results:** In our study, TAC, PON and ARE antioxidants were significantly lower and MDA was higher according to control group in the PD diagnosed group. When same parameters are compared to PD subgroups with and without agoraphobia, TAC, PON, ARE antioxidants are found significantly lower and MDA oxidant is found significantly higher in subgroup with agoraphobia compared to the subgroup without agoraphobia. When PD subgroups with and without agoraphobia are compared to the control group separately, in the subgroup with agoraphobia, TAC, PON and ARE levels were lower while MDA level was higher. However, compared to control group, in the subgroup without agoraphobia, despite the fact that TAC, PON and ARE were lower and MDA was higher, the levels were not statistically significant. When with agoraphobia, without agoraphobia and control group are compared among themselves, in group with agoraphobia TAC, PON, ARE antioxidants were significantly lower but MDA oxidant was significantly higher than control group and group without agoraphobia. Same parameters were not different among group without agoraphobia and control group.

**Conclusion:** According to the results of our study, in the patients with panic disorder, while the level of oxidative stress marker MDA was higher, the levels of antioxidants (PON, ARE, and TAC) was lower. Compared to control group, the results of higher MDA, lower PON, ARE and TAC in the subgroup with agoraphobia and, in

the subgroup without agoraphobia, despite lower TAC, PON, ARE and higher MDA levels, being statistically insignificant indicates that the subgroup with agoraphobia is responsible for the change in the parameters. These findings suggest that increased oxidative stress and damaged antioxidative mechanisms are further increased by the variables which indicates the severity of the illness is increased such as adding agoraphobia in PD, increased number of panic attacks and high HAM-A scores.

**Key Words:** Panic disorder, oxidative stres, oxidative/antioxidative parameters

## 9. KAYNAKLAR

1. Kaplan HI, Sadock BJ, Greeb JA. Panic disorder and Agorafobia: in Synopsis of Psychiatry. 7. Baskı Giza: Mass Publishing CO, 1994; 582-592.
2. Bayraktar E. Panik bozukluğu ve agorafobi. Köroğlu E, Güleç C (ed.) “Psikiyatri Temel Kitabı” ndan. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2007; 296-317.
3. 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.
4. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Ustundag B, Bulut S. Antioxidant Enzyme and Malondialdehyde Levels in Patients with Panic Disorder, Neuropsychobiology 2002; 46:186-189.
5. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME, Kalenderoglu A and Gulec M. Nitric Oxide, Adenosine Deaminase, Xanthine Oxidase and

- Superoxide Dismutase in Patients with Panic Disorder: Alterations by Antidepressant Treatment. *Human Psychopharmacology* 2006; 21:53-59.
6. Ersoy MA, Selek S, Celik H, Erel O, Kaya MC, Savas HA. Role of Oxidative Parameters in Etiopathogenesis and Prognosis of Panic Disorder. *International Journal of Neuroscience*, 2008; 118:1025-1037.
  7. Işık E. Panik Bozukluk: Nevrozlar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 1996; 69-119.
  8. Atalay DN, Bayraktar E. Panik bozukluk. İzmir. Ege Üniversitesi Yayınları, 1992.
  9. Ceylan ME, Yazan B. Anksiyete Bozuklukları. “Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri” 1. Baskı, 3. Cilt, İstanbul, Altan Matbaacılık, 2000; 77-112.
  10. Boer JA. Defining panic-a diagnostic dilemma. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 1997; 12:3-6.
  11. Beck AT, Emere G, Greenberg L. Anxiety disorders and phobias a cognitive perspective. *Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder*. Newyork, Basic books 1985; 107.
  12. Özer Ş. Anksiyete ve anksiyete bozukluklarının kısa tarihçesi. Tükel R, Akın T(ed.) *Anksiyete bozuklukları’ndan*, 1.Baskı. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği yayınları, 2006; 3-13.
  13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
  14. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R)*. Washington DC, American Psychiatric Association, 1987.
  15. Öztürk MO, Uluğ B. Dünya Sağlık Örgütü: ICD-10, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması. Ankara, Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.
  16. Hoehn H, Saric R, Mcleod DR. *Biology of anxiety disorders*. American Psychiatric Press, Washington, 1993.
  17. Pine DS, McClure EB. Anksiyete bozuklukları: klinik özellikleri. Aydın H, Bozkurt A (ed.) “Kaplan & Sadock’s *Comprehensive Textbook of Psychiatry*” den, 8.baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2007; 1768-1771.
  18. Repier DA, Narron WE, Rae DS. The Epidemiology of anxiety disorders: the Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. *J Psychiatry Res* 1990; 24:3-14.

19. Regier DA, Myers JK, Kramen M. The NIMH Epidemiologic Catchment Area Program: historical context, major objectives and study population characteristics. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 934-941.
20. Katerndahl DA, Realini JP. Lifetime prevalence of panic states. Am J Psychiatry 1993; 150: 246-249.
21. Altınöz E. İstanbul’ da bir gecekondu bölgesinde mizaç bozuklukları ve anksiyete bozukluklarının yaygınlığı üzerine bir epidemiyolojik çalışma. İstanbul: Bakırköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, 1992.
22. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu O. Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi. Sivas: Dilek Matbaası, 1995: 33-37.
23. Crowe RR, Noyes R, Pauls DL. A family study of panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1983; 40:1065-1069.
24. McMahon FJ, Kassem L. Anksiyete bozuklukları: genetik. Aydın H, Bozkurt A (ed.) “Kaplan & Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry” den, 8.baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2007; 1759-1762.
25. Işık E, Işık Y. Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Anksiyete Bozuklukları (1. Baskı). İstanbul, Golden Print Yayınları, 2006.
26. Abby JF, Salvatore M, Jeremy DC. Anxiety Disorders in Comprehensive Textbook of Psychiatry. 6. Baskı. Baltimore: Williams Wilkins, 1995; 1191-1204.
27. Marks IM. Genetics of fear and anxiety. Br J Psychiatry 1986; 149:406-418.
28. Papp LA, Klein DF, Martinez J. Diagnostic and substance specificity of carbondioxide induced panic. Am J Psychiatry 1993; 150:250-257.
29. Monkul S, Alkın T, Onur E. Panik bozukluğun patogenezi. Tükel R, Alkın T (ed.) “Anksiyete bozuklukları” ndan, 1. Baskı, Ankara, Pozitif Matbaacılık, 2006; 69-98.
30. Liebowitz MR, Gorman JM, Fryer AJ ve ark: Lactate provocation of panic attacks. II. Biochemical and physiological findings. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:709-719.
31. Liebowitz MR, Gorman JM. Possible mechanism for lactate’s induction of panic. Am J Psychiatry 1986; 43:495-502.
32. Cowley DJ, Arana GW. The diagnostic utility of lactate sensitivity in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:277-284.
33. Freire RC, Lopes FL, Valenca MA ve ark. Panic disorder respiratory subtype: A comparison between responses to hyperventilation and CO<sub>2</sub> challenge tests. Psychiatry Research 2008; 157:307-310.



34. Valeca AM, Nardi AE, Nascimento I, ve ark. Respiratory panic disorder subtype and sensitivity to the carbon dioxide challenge test. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35:783-788.
35. Topçuoğlu V, Karabekiroğlu A, Yazgan Ç. Panik Bozuklukta Provakasyon Çalışmaları ve Provakasyon Ajanlarının Farklılıkları, 2005; 38-62.
36. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics and related conditions: an integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 306-317.
37. Bass C, Kartsounis L, Lelliott P. Hyperventilation and its relationship to anxiety and panic. *Integr Psychiatry* 1987; 5:274-291.
38. Charney DS, Woods SW, Goodman WK. Neurobiological mechanism of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1030-1036.
39. Bradwejn J, Koszycki D, Payeur R. Replication of action cholecystokinin tetrapeptid in panic disorder: clinical and behavioral findings. *Am J Psychiatry* 1992; 149:962-964.
40. Reiman EM, Raichle ME, Robins E ve ark. The application of pozitron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143:469-477.
41. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, ve ark. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport* 2005; 16:927-931.
42. Vythilingam M, Andersen ER, Gaddard A, ve ark. Temporal lobe in panic disorder: A quantitative magnetic resonance imaging study. *Psychiatric Res* 2000; 28; 75-82.
43. Yoo HK, Kim MJ, Kim SJ, ve ark. Putaminal gray matter volume decrease in panic disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 2089-2094.
44. Turan M.T, Eşel E. Panik Bozukluğun Elektrofizyolojisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12:106-108.
45. Dratcu L, Bond A. Panic patients in the non-panic state: physiological and cognitive dysfunction. *Eur psychiatry* 1998; 13: 18-25.
46. Coplan JD, Gorman JM. Pathogenesis of panic disorder. IN: Stein DJ, Hollander E(eds.) *Textbook of anxiety disorders*. American Psychiatric Publishing Inc. New York, 2002: 247-256.
47. Faravelli C, Rica V, Truglia E (2001) Panic disorder: Pathogenesis and treatment. İn: Grez EJ, Faravelli C, Nutt D, Zohar J(eds.) *Anxiety Disorders. An Introduction to Clinical Management and Research*. John Wiley&Sons, New York; 80-103.
48. Wang ZW, Crowe RR, Noyes RR. Adrenergic receptor genes as candidate genes for panic disorders: a linkage study. *Am J psychiatry* 1992; 149:470-474.

49. Coplan JD, Gorman JM, Klain DF. Serotonin related functions in panic-anxiety: a critical overview. *Neuropsychopharmacology* 1992; 6:189-200
50. Bell CJ, Nutt DJ. Serotonin and panic. *Br J Psychiatry Res* 1998; 172:465-471.
51. Nutt DJ. Altered central  $\alpha$  2 adrenoceptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:165-169.
52. Cavallini MC, Bellodi L. Genetics of anxiety disorders. Part 1. IN: Gries EJJ, Faravelli C, Nutt D, Zohar J(ed.) *Anxiety disorders. An Introduction to Clinical Management and Research*. John Wiley&Sons, New York 2001:25-40.
53. Neumeister AB, Onne O, Charney DS. Anksiyete bozuklukları: Nörokimyasal yönleri. Aydın H, Bozkurt A (çeviri ed.) “Kaplan & Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry” den, 8.baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2007; 1739-1747.
54. Kim J, Gorman J. The psychobiology of anxiety. *Clin Neurosci Res* 2005; 4:335-347.
55. Shear KM, Kooper AM, Klerman GL. A Psychodynamic model of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:859-866.
56. Ollendick TH, Mattis SG, King NJ. Panic disorder in child. *J Child Psychol Psychiatr* 1994; 35:113-134.
57. Barlow DH, Shear KM. Panic Disorder. İn: Frances AJ, Hales RE (eds.). *Review of Psychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1988:10-88.
58. Onur E, Monkul S, Akın T. Panik bozukluğun fenomenolojisi. Tükel R, Alkın T (ed.) “Anksiyete bozuklukları”ndan, 1. Baskı, Ankara, pozitif matbacılık, 2006; 41-67.
59. Ceylan M E, Yazan B. Anksiyete Bozuklukları. “Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik psikiyatrieden, 1. Baskı, 3. Cilt. İstanbul, Altan Matbacılık, 2000; 77-112.
60. Alkın T. Panik bozukluğu ve agorafobi. Tükel R (ed.) “Anksiyete Bozuklukları”ndan. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 2000; 5-37.
61. Öztürk MO. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 10. Basım, Ankara: Feryal Matbaası, 2004: 350-353.
62. Peckneold JC, Luthe L. Sleep studies and neurochemical correlates in panic disorder and agoraphobia. *Prog Neuro-Psychopharmacol* 1990; 14:753-758.
63. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. Baltimore: 1998; 594-602.
64. Moreau DL, Weissman MM. Panic disorder in children and adolescents. A review. *Am j Psychiatry* 1992; 149:306-1314.

65. Weissman MM. Panic disorder: impact on quality of life. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 6-8.
66. Klerman GL, Weissman MM, Queller R. Panic attacks in the community. Social morbidity and health care utilization. *J Am Med Assoc* 1991; 265:742-748.
67. Savino M, Perugi G, Siminini E. Effective comorbidity in panic disorder: is there a bipolar connection? *J Affect Disord* 1993; 28:155-163.
68. Roy-Byrne PP, Stein MB, Russo J, ve ark. Panic disorder in the primary care setting: comorbidity, disability, service utilization and treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 492-499.
69. Apfeldorf WJ, Shear MK, Leon AC, ve ark. Morbidity of comorbid psychiatric diagnoses in the clinical presentation of panic disorder. *Depress Anxiety* 2000; 12:78-84.
70. Özkan M, Özen Ş, Ertunç N. Panik bozukluğuna komorbid eksen I bozukluklarının oluşumunda travmatik yaşam olaylarının rolü. *Klinik Psikiyatri*, 2005; 8:53-59.
71. Kessler RC, Chiu WT, Cin R, ve ark. The epidemiology of panic attacks, panic disorder and agoraphobia in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:415-424.
72. Tükel MR. Panik bozukluğu ve eşlik eden psikopatolojiler. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992; 29:93-101.
73. Clerman GL. Depression and panic, anxiety: The effect of depressive comorbidity on response to drug treatment of patients with panic disorder and agoraphobia. *J psychiatry Res* 1990; 24:27-41.
74. Leon G, Atul P, Morton B. Clinical characteristics of patients with concurrent major depressive disorder and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151:541-546.
75. Reiter SR, Otto MW, Pollack MH. Major depression in panic disorder patient with social phobia. *J Affect Disord* 1991; 22:171-177.
76. Stein MB, Shea CA, Uhde TW. Social phobic symptoms in patients panic disorder: practical and theoretical implications. *Am J Psychiatry* 1989; 146:235-238.
77. Hoffart A, Thornes K, Hedley LM. DSM III-R Axis I and II disorders in agoraphobic patients with and without panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 186-191.
78. Barsky A, Barnet MC, Cleary PD. Hypochondriasis and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:918 -925.
79. Breier A, Charney DS, Heninger GL. Agoraphobia with panic attacks: development, diagnostic stability and course of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 42: 1029- 1036.

80. Battaglia M, Bernardeschi L, Politi E. Comorbidity of panic and somatization disorder. *Compr Psychiatry* 1995; 36:411-420.
81. Mavissakalian M, Hamann MS, Jones B. A comparison of DSM III personality disorder in panic/agoraphobia and obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 1990; 31: 238-244.
82. Fyer AI, Sandberg D. Pharmacologic treatment of panic disorder. In Frances AJ, Hales RE. *Review of psychiatry Vol 7*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1988; 88-120.
83. Klerman GL. Treatments for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:14-19.
84. Bayraktar E. Panik bozukluğu ve agorafobi. Işık E, Taner E, Işık U (ed.) "Güncel Klinik Psikiyatri" den, Ankara, Golden Print Matbaası 2008; 209-222.
85. Lydiard RB. Pharmacotherapy for panic disorder. In : Stein DJ, Hollander E (eds). *Textbook of Anxiety Disorders*. American Psychiatric Publishing Inc. New York, 2002; 257-271.
86. Birsöz S. Anksiyete ve uyku bozuklukları. Birsöz S, Turgay A'dan Psikiyatride ilaç Tedavisi. Ankara, Medikomat 1994; 8:1-121.
87. Kehrer JP Smith CV. Free radicals in biology: Sources Reactivities and Roles in the Etiology of human Diseases. *Natural Antioxidants in Human and Disease*, 1994: 25-62.
88. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. *Free radicals Res*, 1996; 25: 57-74.
89. Meister A. Glutathione Ascorbate and cellcycle regulation. *Febbs Letters* 1994:1-4.
90. Cross CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen radicals and human disease. *J Ann Int Med*. 1987; 107:526-545.
91. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc*. 1998; 63:381-388.
92. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. *Free Radic Res* 1996; 57-74.
93. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol* 1996;46:15-32
94. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism* 2000; 49:3-8.

95. Kavas G. Serbest radikaller organizma üzerine etkileri. Türkiye Klinikleri Fizyoloji 1989; 9:1-8.
96. Brenneisen P, Steinbrenner H, Sies H. Selenium, Oxidative stres, and health aspets. Mol Aspects Med 2005; 26:256-267.
97. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stres and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. Int J Dermatol 2004; 43:326-335.
98. Gutteridge JM, halliwell B. The measuement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. Tends Biochem Sci 1990; 15:129-135.
99. Spiteller G. Peroxidation of linoleic acid and its relation to aging and age dependt disease. Mech ageing Dev 2001; 122: 617-657.
100. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. Biochem J 1984; 222:1-15.
101. McCord JM, Oxygen-driven free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med 1985; 312: 159-163.
102. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. Lab Invest 1982; 47: 412-426.
103. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. Biochem Biophys Res Commun 2005; 338:668-676.
104. Uysal M. Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. Klinik gelişim 1998; II: 336-341.
105. Marzatico M, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic metabolites as key mediators of the central nerveus system tissue injury. Funt Neurol, 1993; 8:51-66.
106. Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. Free Radic Biol Med 2000; 28:463-499.
107. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, ed.I. Konya: Mimoza Yayınları 1995.
108. Scandalios, J.G, The rise of ROS. Trends in Biochemical Sciences, 2002; 27: 483-486.
109. Gupta PM, Narang B, Banerjee D. ve ark. Oxidative stres in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: a case control study. BMC Pediatr, 2004; 4:1-14.
110. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. Arch Biochem Biophys, 1990; 280:1-8.

111. Tomaro ML, Battle AM. Bilirubin: its role in cytoprotection against oxidative stress. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2002; 34:216-236.
112. Stocker RY, Yamamoto AF, ve ark. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 1987; 235:1043-1049.
113. Polidori MC, Stahl W, Eichler O, ve ark. Profiles of antioxidants in human plasma. *Free Radic Biol Med*, 2001; 30(5):456-462.
114. Aldridge W N. An enzyme hydrolyzing diethyl p-nitro phenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953; 53: 117-124.
115. Ooms A J, Boter H L. Sterospecificity of hydrolytic enzymes in their reaction with optically active organophosphorus compounds. The reaction of cholinesterases and paraoxonase with S-alkyl p-nitrophenyl methyl phosphono thiolates. *Biochem Pharmacol* 1965; 12:1839-1845.
116. Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH. The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B*. 1985; 82:675-677.
117. Hong-Liang L, De-Pei L, Chihj-Chuan L. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *J Mol Med*. 2003; 81:766-779.
118. Gülcü F, Gürsu F. The standardization of paraoxonase and arylesterase activity measurements; *Turkish Journal Biochemistry*, 2003; 28(2):45-49.
119. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, ve ark. Human serum paraoxonase/ arylesterase retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDL by binding phospholipids. *Atheroscler Thromb VASC Biol*, 1999; 19:2214-28.
120. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, ve ark. Paraoxonase activity and paraoxonase I gene polymorphism in patients with uremia. *Asaio J*, 2003; 49:295-9.
121. Seres I, Paragh G, Deschene E, ve ark. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol*, 2004; 39:59-66.
122. Mackness B, Durrington PN, Macknes MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 329-336.
123. Costa L, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology*. 2005; 15; 69(4): 541-550.
124. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science* 1992; 257:1220-1224.
125. Güzelhan Y, Sayar K, Öztürk M, Kara İ. Şizofrenide Serbest Radikaller. *Klin Psikofarm Bül* 2000; 10: 90-96.

126. Grapham DG. Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinones. *Mol Pharmacol* 1978; 14: 633-643.
127. Chan AS, Ng LW, Poon LS, Chan WW, Wong YH. Dopaminergic and adrenergic toxicities on SK-N-MC human neuroblastoma cells are mediated through G protein signaling and oxidative stress. *Apoptosis* 2007; 12: 167-179.
128. Gümüştaş MK, Atukeren P. Oksidatif ve Nitrozatif Stresin Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2008; 62:329-340.
129. Arvindakshan M, Sitasawad S, Debsikdar V, Ghate M, Evans D, Horrobin DF. Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never medicated and medicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2003; 53:56-64.
130. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: Alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2001; 64:43-51.
131. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Report* 2003; 8:365-370.
132. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M. Adenosine Deaminase, Nitric Oxide, Superoxide Dismutase and Xanthine Oxidase in Patients with Major Depression: Impact of Antidepressant treatment. *Arch Med Res* 2007; 38:247-252.
133. Serivastata N, Barthwal MK, Dalal PK, Argalvar AK, Nag D, Seth PK, Srimal RC, Dikshit M. A study on nitric oxide, beta-adrenergic receptors and antioxidant status in the polymorphonuclear leukocytes from patients of depression. *J Affect Disord* 2002; 72: 45-52.
134. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr* 2004; 16:200-203.
135. Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med* 2006; 68:1-7.
136. Owen AJ, Batterham MJ, Probst YC, Grenyer BF, Tapsell LC. Low plasma vitamin E levels in major depression: diet or disease? *Eur J Clin Nutr* 2005; 59:304-306.
137. Frey BN, Andrezza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, Goncalves CA, Kapczinski F. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:283-285.
138. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord* 2008; 107:89-94.

139. Buckman TD, Kling AS, Eiduson S. Glutathion peroxidase and CT Scan abnormalities in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1987; 28:1349-1356.
140. Lohr BJ. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness. Some speculations. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1097-1104.
141. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Sogut S, Virit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2001; 6:66-73.
142. Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E, Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30:1039–1042.
143. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive–compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46:27–32.
144. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Tunckol H . Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia before and after citalopram treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254:231–235.
145. Tezcan E, Atmaca M, Kuloglu M, Ustundag B. Free radicals in patients with post traumatic stress disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253:89–91.
146. Kovacic P. Unifying mechanism for addiction and toxicity of abused drugs with application to dopamine and glutamate mediators: electron transfer and reactive oxygen species. *Med Hypotheses* 2005; 65:90–96.
147. First MB, Spitzer LR, Gibbon M, ve ark. Structured Clinical Interview for Axis I Disorders (SCID-I), Clinical version first publishion in the United States by American Psychiatric Press Inc. Washington D.C and london, England. 1997.
148. Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I), Türkçe formu. Ankara; Hekimler Yayın Birliği, 1999.
149. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. Hekimler Yayın Birliği, 2006.
150. Bandelow B, Brunner E, Broocks A, ve ark. The use of the Panic and Agoraphobia Scale (PAS) in a Clinical Trial. *Psychiatry Res* 1998; 16: 43-49.
151. Tural Ü, Fidaner H, Alkın T ve ark. Panik Agorafobi Ölçeği (PAÖ) Türkçe Uyarlaması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2000; 11: 1.
152. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J. Clinical Biochemistry*, 2004; 37: 391-5.



153. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay of lipid peroxides in animal tissue by thiobarbutiric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95:351-58.
154. Felicity N, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stres in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *J of IntNeuropsychopharm* 2008; 11:851-876.
155. Şar V. DSM-5 Taslak Tanı Ölçütlerine Genel Bir Bakış: “Batı Cephesinde Yeni Bir Şey Yok”mu? *Klinik Psikiyatri* 2010; 13:196-208.
156. Altıntaş EY. Panik Bozuklukta Yaşam Kalitesi: 3 Aylık İzlem Çalışması. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi 2006.
157. Fyer AJ, Mannuzza S, Copland JD. Panic Disorders and Agoraphbi. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI Vol 1* (Eds: Kaplan HI, Sadock BJ) Williams and Wilkins, Baltimore 1995; 1191-1203.
158. Seven A, Candan G. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu. *Klinik Gelişim* 1995; 8:3906-3911.
159. Lipincott W. Paraoxonase a cardioprotective enzyme: continuing issues, *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:261-267.
160. Onur E, Alkın T, Monkul SE, Fidaner H. Panik-Agorafobi Spektrumu Kavramı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15(3):215-223.
161. Goodwin RD, Hamilton SP, Milne BJ ve ark. Generalizability and correlates of clinically derived panic subtypes in the population. *Depress Anxiety* 2002; 15:69-74.
162. Eaton WW, Antony JC, Romanoski A ve ark. Onset and recovery from panic disorder in the Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Br J Psychiatry* 1998; 173:501-507.
163. Garssen B, De Beurs E, Buikhuisen M ve ark. On distinguishing types of panic. *J Anxiety Dis* 1996; 10:173-184.
164. Bourin M, Baker GB, Bradwejn J. Neurobiology of panic disorder. *J Psychosom Res* 1998; 44:163-180.
165. Penugonda S, Mare S, Goldstein G, Banks WA, Ercal N. Effects of N-acetylcysteine amide (NACA) a novel thiol antioxidant against glutamate-induced cytotoxicity in neuronal cell line PC12. *Brain Res* 2005; 1056:132-138.
166. Yarpuz AY, Yılmaz A, Soykan A, Elgün S, Kumbasar H. Panik Bozukluğunda Adenozin Deaminaz ve Dipeptidil Peptidaz IV Enzim Düzeyleri. *Türk Psikiyatri Derg* 2008; 9:149-156.
167. Tükel R. Panik Bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası* 1997; 1:12-17.

168. Agargun MY, Kara H. Recurrent nocturnal panic, insomnia and suicidal behavior in patients with panic disorder. *Compr Psychiatry* 1998; 39:149-151.
169. Elgun S, Kesginege A, Kumbasar H. Dipeptidyl peptidase IV and adenosine deaminase activity, decrease in depression. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24:823-832.
170. Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: Impact of antidepressant treatment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63:639-645.
171. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: Short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Hum. Psychopharmacol* 2007; 22:67-73.
172. Barim OA, Aydin S, Colak R, Dag Ersel, Deniz O, Sahin I. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment. *Clin Biochem* 2009; 42:1076-1081.
173. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Effects of haloperidol on antioxidant defence system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998; 32:385-391.
174. Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV, Mahadik SP. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res* 2002; 58:1-10.
175. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patient with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct* 2002; 20:171-175.
176. Pavlova O. Comparative studies of lipid peroxidations and antioxidant status in patients with Schizophrenic, Affective and Schizoaffective psychosis. X. Dünya Psikiyatri Kongresi Tebliğ Özeti, Madrid 1996.
177. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, Zhou DF. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2006; 81:291-300.
178. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11:174-182.
179. Savas HA, Gergelioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E ve ark. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7:51-55.

180. Machado–Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser Jr. V, da Silva Vargas R, Kapczinski F, Portela LV, Souza DO, Salvador M, Gentil V. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Letters* 2007; 421:33–36.
181. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:697–702.
182. Bulut M, Gergerlioglu HS, Savas HA, Selek S, Yilmaz HR. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda oksidatif Stresin Rolü. 10. Gazi Psikiyatri Günleri, 9–12 Nisan, G. Magosa, Kıbrıs 2006.
183. Bulut M, Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Yilmaz HR, Yuce M, Ekici G. Malondialdehyde levels in adult attention deficit /hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2007.
184. Kartalci S, Dogan M, Unal S, Ozcan AC, Ozdemir S, Atmaca M. Pituitary volume in patients with panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:203-207.
185. Eren İ, Tükel R, Polat A ve ark. Panik bozukluğunda bölgesel kan akımı değişikliklerinin Tc99m-HMPAO SPECT ile değerlendirilmesi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13(2):89-97.

## 10. EKLER

### Ek 10.1. Sosyodemografik Veri Formu

Adı Soyadı:

Tarih: //

Telefon:

Cinsiyeti: Kadın Erkek

Yaşı:

Eğitim düzeyi:  İlkokul  Ortaokul  Lise  Yüksekokul

Meslek:

Medeni durumu:  Bekar  Evli  Dul  Boşanmış

Hastalık süresi:

Haftalık panik atak sayısı:

Psikiyatrik hastalıklar:

Psikiyatri dışı hastalıklar:

Kullandığı ilaçlar:

Sigara kullanımı:  Yok  Var

Alkol ve/veya Madde kullanımı:  Yok  Var

Ailede ruhsal hastalık öyküsü:

### **Ek.10.2. Panik Agorafobi Ölçeği (Hasta Anketi)**

Adı Soyadı:

Tarih: Vizit:

Bu anket panik atakları ve agorafobiden yakınan kişiler için hazırlanmıştır. Geçtiğimiz hafta içindeki belirtilerinizin şiddetini puanlayınız.

Panik atakları aşağıdaki belirtilerin eşlik ettiği bunaltı (sıkıntı) nöbetleri olarak tanımlanmaktadır.

• Çarpıntılar veya kalp atımlarının güçlü olması veya hızlanması

• Terleme

• Titreme, sarsılma

• Ağız kuruluğu

• Nefes almada güçlük

• Boğulma duygusu

• Göğüste ağrı, sıkıma hissi

• Bulantı ya da karın bölgesinde rahatsızlık hissi (örneğin midenin alt üst olması)

• Baş dönmesi, düşecek gibi olma baygınlık ya da başta sersemlik hissi

• Nesnelerin gerçek dışı olduğu (rüyadaymış gibi) veya benliğin yabancılaşması ya da "tam olarak burada değilim" duyguları

• Denetim kaybı, "delirme" ya da bayılma korkusu

• Ölüm korkusu

- Ateş basması ya da ürperme
- Uyuşma ya da karıncalanma duyguları

A.1. Ne sıklıkta panik atağı geçirdiniz?

0. Geçen hafta hiç panik atağı olmadı
1. Geçen hafta içinde 1 panik atağı oldu.
2. Geçen hafta içinde 2-3 panik atağı oldu.
3. Geçen hafta içinde 4-6 panik atağı oldu.
4. Geçen hafta içinde 6'dan fazla panik atağı oldu.

A.2. Geçen hafta içindeki panik ataklarınız ne şiddetteydi?

0. Panik atağı olmadı
1. Ataklar çok az şiddetteydi.
2. Ataklar orta derecede şiddetliydi
3. Ataklar epeyce şiddetliydi.
4. Ataklar çok şiddetliydi.

A.3. Panik atakların her biri genellikle ne kadar sürüyordu?

0. Panik atağı olmadı.
1. 1-10 dakika arası sürdü.
2. 10 dakikadan çok 1 saatten az sürdü.
3. 1 saatten çok 2 saatten az sürdü.
4. 2 saatten daha uzun sürdü.

U. Ataklardan çoğu beklenen atak mıydı (yani korkulan durumlarda ortaya çıkan) yoksa beklenmedik anda (kendiliginden) mi ortaya çıkıyordu?

0. Çoğunlukla beklenmedik.
1. Beklenmedikler beklenenlerden çok
2. Bazısı beklendik bazısı beklenmedik
3. Beklenenler beklenmediklerden çok
4. Çoğunlukla beklendik

B.1. Geçtiğimiz hafta panik atağı geçireceğiniz veya rahatsız olacağınızdan korkmanız nedeniye belirli durumlardan kaçındınız mı?

0. Kaçınma yok (veya panik ataklarımın nerede ortaya çıkacağı belli olmuyor)

1. Oldukça nadir kaçındım.

2. Bazen kaçındım.

3. Sık sık kaçındım.

4. Her zaman kaçındım

B.2. Lütfen kaçındığınız durumları ya da birisi yanınızda değilken panik atağı geçirdiğiniz veya rahatsız olduğunuz durumları işaretleyiniz.

01. Uçaklar

09. Parti ya da sosyal toplantılar 17. Geniş salonlar (lobiler)

02. Metro (yer altında)

10. Kalabalıklar

18. Sokakta yürümek

03. Otobüsler, trenler

11. Lokantalar

19. Tarlalar, geniş caddeler

04. Gemiler

12. Müzeler

20. Yüksek yerler

05. Tiyatrolar, sinemalar

13. Asansörler

21. Köprülerden geçmek

06. Süpermarketler

14. Kapalı yerler (tünel gibi)

22. Evden uzaklara gitmek

07. Kuyrukta beklemek

15. Sınıflar, konferans salonları

23. Evde tek başına kalmak

08. Konser salonları

16. Otomobile binmek

Diğer durumlar:

B.3. Kaçındığınız bu durumlar sizce ne kadar önemliydi?

0. Önemli değil (veya kaçınma yok)

1. Çok az önemli

2. Orta derecede önemli

3. Epeyce önemli

4. Çok önemli

C. 1. Geçen hafta içinde panik atağı geçirmekten korkunuz oldu mu?

0. Hiçbir zaman korkum olmadı.

1. Oldukça nadiren korktum.

2. Bazen korktum.

3. Sık sık korktum.

4. Her zaman korktum.

C. 2. Bu " korkudan korkmak" ne kadar şiddetliydi?

0. Yok

1. Çok az
2. Orta derecede
3. Epeyce
4. Çok şiddetli

D.1. Geçen hafta içinde panik ataklarınız ya da agorafobinin aile ilişkilerinizde (eş, çocuklar vb.) kısıtlanmaya ya da bozulmaya yol açtı mı?

0. Bozulma yok.
1. Çok az bozulma oldu.
2. Orta derecede bozulma oldu.
3. Epeyce bozulma oldu.
4. Çok şiddetli bozulma oldu.

D.2. Geçen hafta içinde panik ataklarınızın ya da agorafobinizin toplumsal yaşamınız veya boş zamanlarınızı değerlendirirken kısıtlanmaya ya da bozulmaya (sinemaya veya bir arkadaş toplantısına gidememe gibi) yol açtı mı?

0. Bozulma yok.
1. Çok az bozulma oldu.
2. Orta derecede bozulma oldu.
3. Epeyce bozulma oldu.
4. Çok şiddetli bozulma oldu.

D.3. Geçen hafta içinde panik ataklarınız ya da agorafobinizin iş veya evdeki sorumluluklarınızı yerine getirmenizde kısıtlanma ya da bozulmaya yol açtı mı?

0. Bozulma yok.
1. Çok az bozulma oldu.
2. Orta derecede bozulma oldu.
3. Epeyce bozulma oldu.
4. Çok şiddetli bozulma oldu.

E.1. Geçen hafta içinde bunaltı belirtilerinizden dolayı zarar göreceğiniz (örneğin kalp krizi geçirmek, yığılıp kalmak ya da yaralanmak) endişesini yaşadınız mı?

0. Yok
1. Çok az
2. Orta derecede



3. Epeyce
4. Çok şiddetli

E. 2. Doktorunuz sizin çarpıntı, bas dönmesi, karıncalanma, nefes tıkanması gibi belirtilerinizin ruhsal nedenli olduğunu söylediğinde onun yanlış düşündüğüne inandığınız olur mu? Gerçek nedenin henüz adı konmamış bedensel bir durum olduğunu düşünür müsünüz?

0. Hiçbir zaman (daha çok ruhsal bir hastalıktır)

1. Oldukça nadir

2. Bazen

3. Sık sık

4. Her zaman (daha çok organik bir hastalıktır)

**PUANLAMA**

B.2. Başlığı: Tüm korkulan durumları ekleyin.

Korkulan durum yok = 0 puan,

Korkulan 1 durum var =1 puan

Korkulan 2-3 durum var = 2 puan

Korkulan 4-8 durum var = 3 puan,

Korkulan durum 8'den çok = 4 puan

**TOPLAM PUAN = U hariç bütün başlıklara ait puanları**

### **Ek 10.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği**

#### **1. Depresif ruh hali** (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. yok

1. Yalnızca soruları cevaplariken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü ya da sözsüz olarak belirtiyor.

#### **2. Suçluluk duyguları**

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığını ceza olarak görüyor. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

#### **3. İntihar**

0. Yok

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. “Keşke ölmüş olsaydım” diye düşünüyor ya da 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 şikayetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

### **5.Gece yarısı uyanmak**

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

### **6.Sabah erken uyanmak**

0. Herhangi bir sorun yok
1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

### **7.Çalışma ve aktiviteler**

0. Herhangi bir sorun 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 ya da üretimi azalıyor.
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış.

### **8.Retardasyon** (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma).

0. Düşünce ve konuşması normal.
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
4. Tam stuporda.

### **9.Ajitasyon**

0. Yok
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

### **10.Psişik anksiyete**

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzüleniyor.
3. Yüzünden ya da konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

### **11.Somatik anksiyete**

0. Yok
1. Hafif
2. İlimli
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli

### **12.Gastrointestinal somatik semptomlar**

0. Yok

1. İştahsızlık, karnının şiş olduğunu söylüyor.
2. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

### **13.Genel somatik semptomlar**

#### **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.

### **14.Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)**

#### **0. Yok**

1. Hafif
2. Şiddetli
3. Anlaşılamadı.

### **15.Hipokondriaklık**

#### **0. Yok**

1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriaklık delüzyonları.

### **16.Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)**

#### **A.Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)**

##### **0. Kilo kaybı yok**

1. Önceki hastalığına bağlı olası zayıflama
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

#### **B.Psikiyatr 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

### **17.Durumu hakkında görüşü.**

#### **0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.**

1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olmasına bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

#### Ek10.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

0. Yok

1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)

2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli ortaya çıkar, hastanın bunlarala başa çıkması önemli çabalar gerektirir)

3. Şiddetli (sürekli hastanın yaşamına egemen)

4. Çok şiddetli ( kişiyi inkapasite durumuna getirici)

BİRİNİ İŞARETLEYİN

- |  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Anksiyeteli mizaç:</b> Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite  | 0 1 2 3 4 |
| <b>2. Gerilim:</b> Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama                          | 0 1 2 3 4 |
| <b>3.Korkular:</b> Karanlıktan, yabancılardan, hayvanlardan, yalnız bırakılmaktan, trafik ve kalabalıktan  | 0 1 2 3 4 |
| <b>4.Uykusuzluk:</b> Uykuya dalmakta güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları | 0 1 2 3 4 |
| <b>5. Entelektüel (Kognitif):</b> Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.   | 0 1 2 3 4 |
| <b>6.Depresif mizaç:</b> İlgi yitimi, depresyon, hobilerden zevk alamama, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar                                 | 0 1 2 3 4 |
| <b>7.Somatik (Müsküler):</b> Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma,                          | 0 1 2 3 4 |

artmış kas tonusu. (Duygusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu.

**8. Kardiyovasküler Semptomlar:** Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller. 0 1 2 3 4

**9.Solunum Semptomları:** Göğüste baskı ya da sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne. 0 1 2 3 4

**10.Gastrointestinal Semptomlar:** Yutma güçlüğü, barsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon. 0 1 2 3 4

**11.Genitoüriner Semptomlar:** Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans. 0 1 2 3 4

**12.Otonomik Semptomlar:** Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması. 0 1 2 3 4

**13.Görüşme sırasında davranış:** Yerinde duramama, huzursuzlukya da gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme ya da hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus. 0 1 2 3 4

Toplam Puan: Psişik (1, 2, 3, 5, 6) Somatik (4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)