

T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DSM- 5 KRİTERLERİNE GÖRE TANI KONAN
DEPRESYON, YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU,
SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞU VE PANİK
BOZUKLUK HASTALARINDA SERUM OKSİTOSİN
DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. TAHA CAN TUMAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

BOLU 2015

T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DSM- 5 KRİTERLERİNE GÖRE TANI KONAN
DEPRESYON, YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU,
SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞU VE PANİK
BOZUKLUK HASTALARINDA SERUM OKSİTOSİN
DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. TAHA CAN TUMAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. OSMAN YILDIRIM

BOLU 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, başta tez danışmanlığımı üstlenen Doç. Dr. Osman YILDIRIM olmak üzere Doç. Dr. M. Hamid BOZTAŞ, Yrd. Doç. Dr. Özden ARISOY, Yrd. Doç. Dr. Uğur ÇAKIR ve bölümümüzün emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa SERCAN'a, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan doktor arkadaşlarım ve diğer Psikiyatri Anabilim Dalı çalışanlarına, psikiyatri eğitimine başladığım ve on altı ay çalıştığım Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında görev yapan hocalarım Prof. Dr. Mustafa BAŞTÜRK, Prof. Dr. Ertuğrul EŞEL, Prof. Dr. M. Tayfun TURAN, Doç. Dr. Saliha ÖZSOY, Öğr. Gör. Dr. Akif ASDEMİR ve tanıdığım olmaktan onur duyduğum asistan doktor arkadaşlarım ve diğer Psikiyatri Anabilim Dalı çalışanlarına, Acil Tıp rotasyonunda bilgi ve deneyimlerini paylaşan Prof. Dr. Ö. Levent AVŞAROĞULLARI, Prof. Dr. Polat DURUKAN ve tanıdığım olmaktan onur duyduğum asistan doktor arkadaşlarım ve diğer Acil Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına, Nöroloji rotasyonunda bilgi ve deneyimlerini paylaşan Prof. Dr. Nebil YILDIZ, Prof. Dr. Serpil YILDIZ ve Yrd. Doç. Dr. Şule Aydın TÜRKÖĞLU ve tanıdığım olmaktan onur duyduğum asistan doktor arkadaşlarım ve diğer Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları rotasyonundaengin bilgisi, çalışkanlığı ve yol göstericiliği ile bilgi ve deneyimlerini paylaşan Doç. Dr. Ali Evren TUFAN ve tanıdığım olmaktan onur duyduğum asistan doktor arkadaşlarıma, ilk günden bu yana desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve varlığıyla verdiği manevi desteğinden dolayı sevgili eşim Dr. Bengü ALTUNAY TUMAN'a teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	i
İNGİLİZCE ÖZET	ii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. DEPRESYON	11
2.1.1. Tarihçe	12
2.1.2. Epidemiyoloji	12
2.1.3. Tanı	13
2.1.4. Etyoloji	14
2.2. PANİK BOZUKLUĞU (PB)	20
2.2.1. Tarihçe	20
2.2.2. Epidemiyoloji	21
2.2.3. Tanı	22
2.2.4. Etyoloji	24
2.3. SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞU (SAB)	32
2.3.1. Tarihçe	32
2.3.2. Epidemiyoloji	32
2.3.3. Tanı	33
2.3.4. Etyoloji	34
2.4. YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU (YAB)	40

2.2.1. Tarihçe.....	40
2.2.2. Epidemiyoloji	41
2.2.3. Tanı.....	42
2.2.4. Etyoloji	43
2.5. OKSİTOSİN VE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
3.1. GEREÇ	54
3.2. YÖNTEM	56
3.2.1. Biyokimyasal analiz	56
3.2.2. İstatiksel analiz	57
4. BULGULAR.....	58
4.1. Depresyon, YAB, PB, SAB ve kontrol gruplarının antropometrik ve sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	58
4.2. Depresyon, YAB, PB, SAB ve kontrol gruplarının klinik ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	61
4.3. Depresyon, YAB, PB, SAB ve kontrol gruplarının oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması	62
4.4. Depresyon alt tip belirleyicileri ve kontrol grubunun oksitosin düzeyi ve klinik ölçekler açısından karşılaştırılması	63
4.5. SAB alt tiplerinin oksitosin düzeyi açısından karşılaştırılması	64
4.6. Korelasyon analizleri	65
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇLAR.....	72
KAYNAKLAR.....	74
TABLolar.....	102
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	103

ÖZET

Giriş ve Amaç: Oksitosin, doğum, emzirme, anne-çocuk ve çiftler arasında bağlanma üzerindeki etkileri iyi bilinen bir hormondur. Ayrıca, oksitosin endojen antistres, antidepresan ve anksiyolitik hormon olarak adlandırılmakta ve stresli durumlarda artan HPA eksen ve amigdala hiperaktivitesini azalttığı, stresle başa çıkmayı kolaylaştırdığı, sosyal işlevselliği arttırdığı bildirilmektedir. Bu çalışmada depresyon, YAB, SAB, PB ve PB+Agorafobi hastalarında serum oksitosin seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ekim 2013 ile Ocak 2015 tarihleri arasında AİBÜ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, ayaktan takip edilen, psikotrop kullanmayan, 18-65 yaşları arasında Major Depresyon tanısı konan 50 (25 erkek, 25 kadın), YAB tanısı konan 26 (9 erkek, 17 kadın), SAB tanısı konan 31 (14 erkek, 17 kadın) ve PB tanısı konan 40 (17 erkek, 23 kadın) ve 30 (13 erkek, 17 kadın) sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 176 katılımcı alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm gruplara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ), Anksiyete Duyarlılığı İndeksi (ADİ-3) uygulanmıştır. Ayrıca YAB grubuna Yaygın Anksiyete Bozukluğu 7 Maddeli (YAB-7) testi ve PB grubuna Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği (PBŞÖ), SAB grubuna Liebowitz Sosyal Fobi Ölçeği (LSFÖ) uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm grupların serum oksitosin seviyeleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: Depresyon grubunda serum oksitosin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, YAB, SAB ve PB+Agorafobi grubunda serum oksitosin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, PB grubunda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da yüksek olma eğilimindeydi. Depresyonun anksiyeteli alt tipinde melankolik ve atipik alt tipe ve kontrol grubuna göre oksitosin düzeyi anlamlı olarak yüksekti. PB+Agorafobi grubunda PB grubuna göre oksitosin düzeyi anlamlı olarak yüksekti. SAB grubunda genelleşmiş ve performans alt tiplerinde oksitosin düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada depresyon hastalarında saptanan oksitosin düşüklüğü, oksitosinin, serotonin, dopamin ve norepinefrin üretimini arttırdığı, BDNF üretimini ve

MAP kinaz yolağını aktive ettiği, CREB fosforilasyonunu arttırdığı düşünöldöğünde depresyon gelişimine katkıda bulunan bir faktör olabilir. Depresyon grubunda anksiyeteli alt tipte, YAB, SAB ve PB+Agorafobi grubunda görölen oksitosin yüksekliği ise artmış anksiyeteyi ve stresi azaltmaya yönelik ya da oksitosin reseptöründeki muhtemel işlev bozukluğu nedeniyle kompensatuar bir mekanizma olabilir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, YAB, SAB, PB, Agorafobi, Oksitosin

ABSTRACT

Introduction and aim: Oxytocin is a hormone which effects are well known on birth , breastfeeding and bonding between mother and child and couples. In addition, oxytocin is called endogenous anti-stress, antidepressants and anxiolytic hormone and reported that increase in stressful situations to reduce the hyperactivity of the HPA axis and amygdala, facilitate to coping with stress and improve social functioning. In this study, it was aimed to compare serum oxytocin levels with depression, generalized anxiety disorder, panic disorder, panic disorder with agoraphobia and social anxiety disorder patients with healthy controls.

Material and method: Total 176 participants admitted to the Abant İzzet Baysal University Medical Faculty psychiatry outpatient clinic between October 2013 to January 2015, between 18-65 years of age, without any psychotropic drugs, 50 patients (25 male, 25 female) diagnosed with major depression, 25 patients (9 male and 16 female) diagnosed with generalized anxiety disorder, 31 patients (14 male and 17 female) diagnosed with social anxiety disorder, 40 patients (17 male and 23 female) diagnosed with panic disorder and 30 healthy control (13 male and 17 female) were included in this study. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Perceived Stress Scale (PSS) and Anxiety Sensitivity Index (ASI-3) were applied to all groups. In addition, Generalized Anxiety Disorder 7-Item Test (GAD-7) was applied to patients with generalized anxiety disorder, Panic Disorder Severity Scale (PDSS) was applied to patients with panic disorder and Liebowitz Social Phobia Scale (LSPS) was applied to patients with social anxiety disorder. Serum levels of oxytocin, all of the groups included in the study was measured by ELISA.

Results: In patients with depression, serum oxytocin levels were significantly lower compared with healthy controls. In patients with generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and panic disorder with agoraphobia serum levels of oxytocin were significantly higher compared with healthy controls. In patients with panic disorder serum levels of oxytocin tended to be high but not statistically significant difference compared

with healthy controls. In depressed patients with anxiety subtype, serum levels of oxytocin were significantly higher compared with melancholic and atypical subtypes of depressed patients and healthy controls. In patients with panic disorder+agoraphobia, serum levels of oxytocin were significantly higher compared with panic disorder patients without agoraphobia. There was no significant difference in oxytocin levels between generalized and performance subtype of generalized anxiety disorder patients.

Conclusion: In this study, lower oxytocin levels in depressed patients may be a factor contributing to the development of depression, because oxytocin is thought to increase the production of serotonin, dopamine and norepinephrine and activate BDNF production, MAP kinase pathway and phosphorylation of CREB. Increased oxytocin levels in patients with anxiety subtype of depression, generalized anxiety disorder, panic disorder with agoraphobia and social anxiety disorder may be a compensatory mechanism to reduce anxiety and stress or oxytocin receptor dysfunction.

Keywords: Depression, GAD, SAD, PD, Agoraphobia, Oxytocin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

DSM-5'in yayınlanması ile duygudurum bozuklukları kavramı depresif ve ilişkili bozukluklar ve bipolar ve ilişkili bozukluklar olarak ikiye ayrılmış, ayrıca depresyona eşlik eden alt tiplere anksiyete belirtileri gösteren, melankolik özellikler gösteren ve karma özellikler gösteren alt tipleri eklenmiştir. Panik bozukluk ve agorafobi tanıları birbirinden ayrılarak ayrı ayrı veya birlikte tanı koyma imkanı verilmiştir (1).

Oksitosin doğum, emzirme, annelik davranışı, bağlanma ve sosyal davranışlar üzerindeki rolüyle bilinen peptid yapıda bir hormondur. Oksitosin, psikopatoloji üzerine olan muhtemel etkileri nedeniyle çeşitli psikiyatrik hastalıklarda araştırılmıştır. Oksitosinin, adrenokortropik hormon (ACTH) ve basal kortizol seviyelerini düşürerek strese yanıtın düzenlenmesi, duygudurum ve anksiyete bozukluklarında rolü olabileceğini düşündürmektedir (2).

Bu çalışmada depresyon, Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), Panik bozukluk (PB), PB+Agorafobi ve Sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) hastalarında serum oksitosin seviyeleri ve hastalık belirti şiddetleri, anksiyete duyarlılığı ve algılanan stres arasında kontrol grubu ve hasta grupları arasında fark olup olmadığının araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEPRESYON

Depresyon, yaygınlığı, kişisel ve toplumsal maliyetleri göz önünde bulundurulduğunda ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Rutin etkinliklerden ve daha önce kişiye zevk veren etkinliklerden eskisi gibi zevk alamama ve bunlara karşı ilginin kaybolmasıyla ortaya çıkan, karamsarlık, çökkünlük, elem ve keder duygularıyla seyreden depresif duygudurum ile kendini gösterir. Bu duygular, insanlarda olumsuz yaşam olaylarına karşı yaygın olarak gözlenebilirse de, depresyonda bu duygular hem süregelen, hem de kişinin günlük işlevlerini bozacak şiddette ve yoğunlukta izlenir (3-5). Tanı için depresif duygudurumu ya da ilgi/istek azlığı ve alışagelmış etkinliklerden zevk alamama “anhedoni” belirtilerinden birinin bulunması şarttır. Bunlara ilaveten umutsuzluk, karamsar düşünceler, suçluluk düşünceleri, değersizlik duyguları, özgüvende ve özsaygıda azalma, yineleyici intihar ve ölüm düşünceleri, odaklanma güçlüğü, uykusuzluk ya da aşırı uyuma, iştahsızlık ve kilo kaybı ya da aşırı iştah ve kilo alımı belirtilerinden birkaçının varlığı gerekmektedir (4, 5). Depresyon, hastanın yaşam kalitesini bozmakta, üretkenliğini

düşürmekte, kişiler arası ve sosyal ilişki sorunlarına yol açmaktadır. Ayrıca depresyon, intihar, kaza ve kalp damar hastalıkları risklerini arttırması nedeniyle insan kayıplarına ve toplumsal tükenmeye yol açmaktadır (5).

2.1.1. Tarihçe

Depresif duygu durumunun insanlar tarafından tanınması ve sembolize edilmesi antik çağlara kadar uzanır. Depresyon tarihte ilk olarak Niobe (ağlayan kaya) anıtında sembolize edilmiştir (3). İlk kez Hipokrat, “melankoli” kavramı ile bu sendromun belirtilerini tanımlamış ve etyolojisi ile ilgili olarak vücutta insanın emosyonları ile ilgili dört sıvının olduğunu (kan, sarı safra, kara safra, lenf) ve bunlardan kara safra ve lenf sıvısının melonkali gelişimine neden olduğunu iddia etmiştir. Hipokrat’ın ‘eğer üzüntü uzun sürerse artık melankolidir’ sözü, o zamanlarda depresyonun bir rahatsızlık olarak ele alındığına dair iyi bir fikir vermektedir (3, 5). 19.yy’da Pinel’den başlayarak depresyon ve mani kavramları bugünküne benzer şekilde formüle edilmiştir. 19.yy’da Delasiave "depresyon" terimini hastalık tanımlamada kullanan ilk kişilerdendir (6). Kraepelin, “involusyonel depresyon” kavramını ortaya atarak depresyonun kişide çoğunlukla doğuştan var olan biyolojik bir zeminle ilgili olduğunu savunmuştur. (3). Kraepelin depresyonun çekirdek belirtilerini, duygudurumda azalma, psikomotor ve bilişsel süreçlerde yavaşlama olarak tanımlamıştır (7). DSM-5’te ise “anksiyete ile giden alt tip” tanımlanarak tedaviye yanıt olumsuz etkileyen, intihar riskini arttıran ve prognozu kötüleştiren anksiyetenin depresyon hastalarında tanınmasının önemi vurgulanmıştır. Ayrıca DSM-5’te “karma özellikler gösteren alt tip” tanımlanarak bu grup hastaların bipolar afektif bozukluk geliştirme risklerinin göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmıştır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Depresyon, en sık görülenler psikiyatrik hastalıklardandır (8). Depresyon, özellikle 25–44 yaşları arasında olmak üzere orta yaşlarda daha sık görülür (9, 10). Toplumda her 10 kişiden birinde görülmektedir (11). Kadınlarda, erkeklerden iki kat daha fazla görülmektedir (8). Yaşam boyu depresyon yaygınlığını; Angst % 4.4- %19.6, Kessler ise %17 olarak belirtmiştir (9, 11). Bir majör depresif epizottan sonra yaşam boyu yeniden depresif epizod geçirme olasılığı %50, ikinci epizottan sonra bu oran %70-80’e ulaşmaktadır. Hastaneye yatırılan hastalarda ortalama epizodun uzunluğu 5.4 ay olup %25

olguda 11 ayı aşmaktadır (12). Depresyon artık önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmakta ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından, dünya genelinde 4. acil sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir (13).

2.1.3. Tanı

Depresyonun tanımlanması, klinik belirtilerin saptanması ve bir sınıflama sistemine göre tanı koyulmasını içerir. Depresyon tanısı ile kastedilen depresif sendrom tanısıdır. Depresif sendrom tanısı, etiyolojiden bağımsız, klinik belirtilere göre koyulan deskriptif bir tanıdır. Bu aşamada psikopatolojik örüntü ayrıntılarıyla tanımlanır. Bu belirtilerin şiddeti ve öyküsü başta olmak üzere, özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulanır. Klinik tanımlamada depresyon belirtilerinin ve tanı ölçütlerinin bilinmesi önem taşır.

2.1.3.1. DSM-5 Major Depresyon İçin Tanı Ölçütleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir.

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere ilgide belirgin azalma ya da bunlardan artık zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.

3. Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma.

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon.

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da enerji azlığı.

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları.
 8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama.
 9. Yineleyici ölüm düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.
- B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
- C. Bu dönem bir maddenin ya da bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
- D. Yeğin depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.
- E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir (1).

2.1.4. Etyoloji

2.1.4.1. Genetik Etkenler

Evlat edinme, ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar depresyon gelişiminde genetik etkenlerin rolünü ortaya koymuştur (2). Depresyonla ilişkili olduğu düşünülen gen allellerindeki polimorfik varyasyonları değerlendiren çalışmalar yapılmış, ancak depresyona neden olan kesin bir gen bölgesi saptanamamıştır (14). Depresyonu olan bireylerin birinci dereceden akrabalarında depresyon görülme riski, depresyonu olmayan bireylere göre belirgin olarak yüksektir. Ancak bu ailesel geçiş depresyonda bipolar bozukluk kadar belirgin değildir (2). İkiz çalışmalarında ise eş hastalanma oranı monozigotlar için dizigotlardan daha yüksek tespit edilmiştir (15). Çalışmalar, gen-çevre etkileşiminin önemli olduğunu, bazı bireylerin belli çevresel risklere maruz kaldıklarında

depresyon geçirme olasılıklarının arttığını tespit etmiş ve bu da genetik yüklölüğe bağlanmıştır (16-18).

2.1.4.2. Depresyonda Beyin Görüntölleme Bulguları

Depresyonda, Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) 'te gri madde hacmi, glikoz metabolizması ve bölgesel kan akımında azalma olduğu saptanmıştır (19). Ayrıca depresyon hastalarında gözlenen DLPFK'daki düşük metabolizmanın antidepresan tedavi ile düzeldiği görölmektedir. Bir çalışmada medial prefrontal kortekste BDT sonrası metabolizma azalması izlenmiştir. Ayrıca depresyonda subgenual anterior singulat kortekste aktivite artışının artmış ruminasyonlarla ilişkili olduğu ve remisyonunda iken anterior singulat korteks aktivitesinin normale döndüğu bildirilmiştir (20). Amigdala aktivitesi üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Amigdala hacmi bazı çalışmalarda artmış, bazı çalışmalarda azalmış olarak saptanırken, depresyonda basal amigdala aktivitesinin arttığı ve bunun depresyonun şiddeti ile bağlantılı olduğu, depresif hastalarda emosyonel uyaranlara artmış amigdala yanıtı izlendiği bildirilmiştir (19). Depresyonda hipokampal hacimde azalma olduğu, hipokampal hacimdeki azalmanın tedavisiz epizot sayı ve süresiyle ilişkili olduğu, rekürren depresyonda ise remisyonunda bile hipokampal hacim azalmasının sebat ettiği, rekürren depresyonun bunama riskini arttırdığı bildirilmektedir (21).

2.1.4.3. Kortikotropin Salıcı Faktör (CRF), Hipotalamo-Pitüter Adrenal (HPA) ve Hipotalamo–Pitüter-Tiroid (HPT) Sistem

Artmış HPA aktivitesi, depresyon ve kronik stres arasındaki en net bağlantılardan birisidir (22). Depresyondaki hastaların yaklaşık %50'si yükselmiş kortizol düzeylerine sahiptir (23). Ayrıca hiperkortizoleminin, yaşlılarda, sık tekrarlayan ve psikotik özellikli depresyonlarda daha sık görüldüğu bildirilmiştir. Depresyonda noradrenerjik iletimin azalmasına bağlı olarak CRF inhibe edilemez. CRF artışı sonucu HPA eksenini daha fazla çalışır ve kortizol düzeyini artır. Depresyon hastalarında deksametazon supresyon testinde (DST), kortizol düzeyinde beklenen baskılanma oluşmamaktadır (2, 23). Anormal DST oranı şiddetli ve psikotik depresyonlarda, ciddi intihar girişimi olan depresif hastalarda, yatan hastalarda ve ailesinde duygudurum bozukluğu hikayesi olanlarda %80-90'a kadar yükselir (24). Ayrıca Tiroid Salıcı Hormon (TRH)'nın, nöronal eksitabilite, davranış ve

nörotransmitter regülasyonunda doğrudan etkisi bulunmaktadır (25). HPT ekseniiyle ilişkili olarak; TRH düzeyinde artış ve TRH infüzyonuna karşı gelişen tiroid stimulan hormon (TSH) yanıtında azalma izlenmektedir (2, 23). TRH hipersekresyonunun primer bir patoloji mi yoksa depresyonda azalmış noradrenerjik yanıtı arttırmak için oluşan kompensatuar bir mekanizma mı olduğu da tartışmalıdır. Depresyon hastalarında serebrospinal sıvıya doğrudan TRH uygulanması hızlı ve kısa süreli antidepresan etkiye yol açmaktadır (26, 27).

2.1.4.4. Nörokimyasal maddeler ve Depresyon

2.1.4.4.1. Norepinefrin (NE)

Beyinde noradrenerjik sistemin merkezi lokus ceruleus (LC)'tur. LC tarafından amigdala ve hipokampusun aktivasyonu strese davranışsal duyarsızlaşmaya yol açarken, bu aktivasyon uzun sürdüğünde öğrenilmiş çaresizliğe neden olduğu öne sürülmektedir. Depresyonda, adrenerjik reseptörlerde bir aktivasyon sonucu sinaptik aralığa noradrenalin salınımının azaldığı düşünölmektedir (2). Noradrenalin sistemi etkilendiğinde, dikkati yöneltme ve sürdürme, çalışma belleğı gibi birçok prefrontal korteks (PFK) işlevinin bozulmasına neden olur. Depresyonu olan veya intihar etmiş bireylerde yapılan postmortem çalışmalarda frontal kortekste ve LC'de alfa-2 reseptör yoğunluğu ve afinitesinde artış bulunmuştur (28). Noradrenerjik sistemdeki bu etkilenme enerji azalması, yaşamdan zevk alamama, cinsel istek azlığı gibi depresif belirtilere neden olmaktadır. Depresyonda, alfa-1 adrenerjik postsinaptik reseptörlerin sayı ve duyarlılığındaki azalma ve inhibitör etkili alfa-2 adrenerjik presinaptik reseptörlerde artış olduğu ve inhibitör alfa-2 adrenerjik reseptörlerin noradrenalin salınımını azalttığı, bu reseptörlerin serotonerjik nöronlarda da bulunduğu için serotonin salınımını da kontrol ederek benzer şekilde serotonin salınımını da azalttıkları bilinmektedir (29).

2.1.4.4.2.Serotonin

Serotonin, duygudurum, uyku, iştah, metabolizma, vücut ısı ve libidonun düzenlenmesinde rol oynar. Akut stres, geçici olarak serotonin salınımını arttırırken, kronik stres, serotonin depolarının boşalmasına ve serotonin aktivitesinin azalmasına neden olur. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)'nin depresyonun tedavisinde etkin bir şekilde kullanılması depresyonun patofizyolojisinde serotonerjik sistemin rolüne dikkat çekmektedir. Depresyonda, beyinde özellikle de limbik alanda ortaya çıkan serotonerjik işlev yetersizliğinden söz edilmektedir (23). Bunun yanında reseptör sayısı ve duyarlılığındaki değişikliklerin önemi üzerinde de durulmaktadır (23, 28). Yapılan çalışmalar, depresif hastalarda ve intihar sonucu ölen kişilerde postsinaptik 5-HT₂ reseptörlerinin sayısında artma olduğu halde presinaptik serotonin bağlanma alanların sayıca azaldığını göstermiştir. İntihar girişiminde bulunan hastalarda beyin omurilik sıvılarında (BOS) serotonin metabolitlerinin düşük düzeyde, trombositlerdeki serotonin geri alım yerlerinin de düşük konsantrasyonlarda olduğunun gösterilmesi depresyonun etyopatogenezinde serotoninin rolünü ortaya koymaktadır (2, 23, 28).

2.1.4.4.3.Dopamin

Dopamin, beyinde duygu dışavurumu, öğrenme, zevk alma, ödül sistemi, motivasyon, konsantrasyon ve amaca yönelik, karmaşık bilişsel işlemlerin başlatılmasını düzenler. Mezolimbik ve mezokortikal dopamin aktivitesinin azalması depresyonda görülen zevk alamama ve dikkat, konsantrasyon güçlüğü gibi bilişsel işlevlerdeki bozulma ile ilişkilidir. Mezolimbik dopamin yolağının depresyonda işlev bozukluğu gösterdiğine ve dopamin tip 1 (D1) reseptörünün depresyonda hipoaktif olduğuna ilişkin ileri sürülen kuramlar da vardır (23, 30).

2.1.4.4.4.Gama aminobütirik asit (GABA)

GABA, asendan monoamin yolaklarında özellikle mezokortikal ve mezolimbik sistemde baskılayıcı etki yapar. Depresyonda plazmada, serumda ve Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda GABA düzeyleri düşük bulunmuştur. Ayrıca kronik stresin de GABA düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Antidepresan tedavi ile remisyona giren depresyon

hastalarında GABA düzeylerinin remisyondan dört yıl sonra normale döndüğü bildirilmiştir (3, 31, 32).

2.1.4.4.5. Asetilkolin

Asetilkolin, serebral korteks nöronlarında çok yaygın olarak bulunmaktadır. Postmortem çalışmalarda depresyon hastalarında asetilkolin öncülü kolinin artmış saptanması, depresyon hastalarında gelişen bir fosfolipid kompozisyonundaki bozukluğu yansıtır olabilir. Ayrıca kolinerjik agonist verilen sağlıklı bireylerde uyku hali, psikomotor yavaşlama ve enerji kaybı gözlenmektedir. Kolinerjik agonistler, depresyondakine benzer şekilde HPA aktivitesi artışına neden olabilir (3, 29). Kolinerjik agonistlere olan duyarlılığın depresyon hastalarının sağlıklı birinci dereceden akrabalarında da gösterilmesi, endofenotipik bir özellik olduğunu düşündürmektedir (29).

2.1.4.4.6. Glutamat

Glutamat, öğrenme ve bellek üzerine etkili beynin ana eksitatör nörotransmitteridir. Depresyonda görülen HPA aktivitesinin glutamat miktarını arttırdığı, artan glutamatın N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerini uyararak hücre içine kalsiyum iyonu girişini arttırdığı ve hipokampal nöronlarda harabiyete yol açtığı düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde NMDA reseptörleri ketamin ile antagonize edildiğinde antidepresan yanıt olduğu gözlenmiştir (33,34).

2.1.4.5 Psikolojik Etkenler

Psikanalitik açıdan oral dönemde anne- bebek ilişkisindeki düzensizlikler, yaşamın ilerleyen yıllarında depresyon gelişimini hazırlayabilir (3). Depresyonda, gerçek ya da hayali bir sevgi nesnesi kaybı, kayıp ile başa çıkabilmek için kaybedilen nesnenin içe alımı, daha sonra içe alınan nesne ile narsistik özdeşim kaybedilen sevgi nesnesine karşı duyulan sevgi ve nefret duygularının bir arada olması ve öfke ve nefret gibi duyguların kişinin kendine yönlendirilmesi depresyon oluşumuna neden olmaktadır (35). Nesne kaybı kuramına göre yaşamın erken dönemlerinde sevgi bağlarının kopması sonucunda depresyona yatkınlık geliştiği ve erişkinlikte yaşanan kayıpların çocukluktaki örseleyici kaybı yeniden canlandırarak depresif dönemleri tetiklediği düşünülmüştür (35, 36). Freud'a göre; yas dıştaki bir varlığın kaybına tepki iken, melankolik hastada nesne gerçek

anlamda ölmemiş olsa bile sevgi nesnesi kaybedilmiştir (36). Benlik saygısının kaybını ise Fenichel, depresyondaki bireyin erken çocukluk döneminde yaşadığı narsisistik örselenmeyi devam ettirdiğini, böylece benlik saygısı ile sevgiyi aynı şeyler olarak değerlendirdiğini ve depresyonun benliği tamir etme çabası olduğunu ileri sürmüştür (36, 37). Bilişsel yaklaşıma göre depresyon kişinin yaşadığı herhangi bir yaşam olayının, kendisinde daha önceden mevcut, ancak işlevsel olmayan olumsuz şemaları harekete geçirmesiyle oluşmaktadır (37, 38). Bilişsel yanlılıklar, kayıp veya engellenmenin abartılmış, kişiselleştirilmiş ve olumsuz bir tarzda yorumlanmasıyla olumsuz yaşam olaylarına karşı duyarlılığı artırır. Beck'in bilişsel modeli, bilişsel değerlendirmenin birçok düzeyi olduğunu ileri sürer. En yüzeyde olan düzey; kendiliğinden ortaya çıkan, kişiye doğru gelen, sorunlu davranış veya rahatsız edici duygularla ilişkili olan otomatik düşüncelerdir (3, 38). Bilişsel kurama göre depresyondaki bireyler, kendilerini, çevre ve geleceklerini tümüyle olumsuz değerlendirirler. Olumsuz kendilik tasarımları vardır. Yaşam onlar için savaşılan bir engeldir. Kendilerini beceriksiz sorunlarını çözümsüz görürler. Sorunlarının gelecekte de süreceğine inanırlar, bunları çekecek yetilerinin olmadığı kanısındadırlar (39). Davranışçı kurama göre (Martin Seligman) depresyon baş edilemeyen geçmiş yaşantılardan öğrenilen bir davranış kalıbıdır. Deneysel olarak köpeklere rastgele hoş gitmeyen elektrik şoku verilmiş, elektrik şokundan kaçmaları engellenmiş ve sonunda köpekler bu uyarandan kaçmak için hiçbir çaba göstermemeye başlamışlardı. Bu gözlem insanlara da genişletilerek Seligman'ın kuramında depresyonun, bireyin negatif yaşam olaylarından kaynaklanan kayıpları sonucu gerçek ya da hayali anlamda kontrolü yitirmesiyle oluştuğu ileri sürülmüştür (35-38).

2.2. PANİK BOZUKLUĞU (PB)

PB, beklenmedik anda ortaya çıkan ve dakikalar içinde doruğa ulaşan tekrarlayıcı panik ataklar, başka panik atakların da olacağı ya da atakların olası sonuçlarıyla (örn; denetimini yitirme, kalp krizi geçirme, çıldırma) ilgili sürekli bir kaygı duyma ve tasalanma ve ataklarla ilgili olarak uyumu bozucu davranış değişiklikleri gösterme ile karakterize bir hastalıktır (40). PB, toplumda sık görülen bir psikiyatrik bozukluk olup, uzun vadede beklenti anksiyetesi ve kaçınma davranışları ciddi işlev kayıplarına neden olmaktadır (41).

2.2.1. Tarihçe

Panik kelimesi Yunan mitolojisinde bir tanrı olan Pan'dan türetilmiştir (42). Panik atağı ilk kez 17. Yüzyılda Robert Burton tarafından tanımlanmıştır (43). PB antik dönemlerden beri bilinen bir hastalık olmasına rağmen ilk kez 1980 yılında DSM-III'de ayrı bir tanı kategorisi olarak tanımlanmıştır.

Westpal 1872 yılında, Lengrand 1877 yılında bugünkü agorafobi ölçütlerini karşılayan benzer tabloları tanımlamışlardır (44). Sigmund Freud, 1895 yılında terleme, solunum güçlüğü, baş dönmesi, parestezi, kalp spazmı belirtileri ile giden “anksiyete nevrozu” nu tanımlamıştır (45). Freud, anksiyete ataklarının yaygın anksiyeteden ve fobilerden farklı olduğunu, ani ve beklenmedik başlangıç gösterdiğini, kaçınma davranışlarına yol açtığını belirtmiştir (43).

Kraepelin, 1909' da anksiyetenin otonomik ve davranışsal belirtilerine vurgu yapmış ve “korku nevrozu”ndan söz etmiştir. Francis Heckel ise 1917'de çıkan kitabında “paroksizmal anksiyete atağı”nı tanımlamış, belirtileri sınıflandırmış ve nedenlerini tartışmıştır. 1918'de Lewis “efor sendromu” terimini önermiş, Oppenheim ise kardiyak semptomlar ve bitkinliğin birlikteliğine vurgu yaparak “nörosirkulatuar asteni” terimini tercih etmiştir (43)

Klein, 1960'larda yaptığı çalışmasında, imipraminin panik ataklarına iyi gelmesine karşın genel anksiyete üzerine etkili olmaması PB ile genel anksiyetenin iki farklı hastalık olduğunu öne sürmüş böylece PB'nin ve YAB'nin ayrı birer hastalık olarak DSM-III'te yer almalarına büyük katkıda bulunmuştur. Klein, beklenti anksiyetesinin panik atakların

sonucu geliştiğini, takiben kaçınma davranışlarının ortaya çıktığını vurgulamış ve hastalığı kavramsallaştırmıştır (46).

2.2.2. Epidemiyoloji

Toplumda her on kişiden biri yaşamının bir döneminde, en az bir panik atağı yaşamaktadır. Ancak yineleyici panik atakların sıklığı %7 civarındadır (51). PB, genel nüfusta sık görülen bir psikiyatrik bozukluktur (42). PB'nin genel nüfusta yaygınlığı %1–2'dir (51, 52) . “Epidemiyolojik Alan Çalışması” ve “Ulusal Eştanı Çalışması” verilerine göre agorafobili ya da agorafobisiz panik bozukluğunun yaşam boyu yaygınlığı %1.5-3.8 arasında değişmektedir (52,53). PB, aile sağlığı merkezlerine başvuran hastalar arasında da sık görülmektedir. Sartorius ve arkadaşlarının yayınladığı Dünya Sağlık Örgütü çalışmasında Türkiye’de birinci basamak sağlık hizmetlerinde panik atağı yaygınlığı %3.4 ve PB yaygınlığı ise %0.2 olarak verilmiştir (54). Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre genel toplumda PB erkeklerde %0.2, kadınlarda %0.5’dir (55). PB hastaları, diğer tıbbi birimlere de sıkça başvurabilmektedir. Denge bozukluğu nedeniyle KBB polikliniğine başvuran hastaların %15’inde PB olduğu saptanmıştır (56). PB, sıklıkla ergenlik ile otuz yaş arasındaki dönemde başlamaktadır. Ortalama başlangıç yaşı 25 civarındadır. Yaşlandıkça panik bozukluk sıklığı azalmakta ve ileri yaşlarda nadiren ve genellikle sekonder nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Başlangıç yaşı, erken başlangıçlı (15-25 yaş) ve geç başlangıçlı (45-54 yaş) olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir (43). Ayrıca agorafobinin eşlik ettiği panik bozukluğun sıklıkla yirmili yaşların başında, agorafobinin eşlik etmediği panik bozukluğun ise yirmili yaşların sonlarında başladığı bildirilmiştir (57, 58). PB kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Yaklaşık olarak kadın/erkek oranı 2:1’dir (59). İleri yaşlarda cinsiyetler arasındaki fark kadınlar lehine artmaktadır. Ayrıca evli olmayanlarda evlilere göre, şehirde yaşayanlarda kırsal kesimde yaşayanlara göre PB riski yüksektir (60).

2.2.3. Tanı

PB, hastane servislerinde ve polikliniklerinde sık karşılaşılan bir psikiyatrik tablo olup, yineleyen, beklenmedik panik ataklarının olması ile karakterizedir. Panik atakları, PB'ye özgü değildir. Birçok tıbbi ve psikiyatrik durum esnasında görülebilir. Panik bozukluğundaki panik atakların ayırt edici özelliği “kendiliğinden ve beklenmedik” olmasıdır. Tekrarlayan panik ataklar, kişide bir sonraki panik atağın ne zaman olacağı konusundaki endişeli beklentiye tanımlayan beklenti anksiyetesi ve panik ataklara sekonder gelişen ve işlev kaybından sorumlu olduğu düşünülen kaçınma davranışlarına neden olur (47-49).

2.2.3.1. DSM-5 Panik Bozukluk ve Agorafobi Tanı Ölçütleri

DSM-5'e göre agorafobi ve panik bozukluk tanıları birbirinden ayrılmış ve agorafobi varlığında tanının tek başına ya da panik bozukluk tanısı ile birlikte konulabilmesine imkan sağlanmıştır.

2.2.3.1.1. Panik Bozukluk Tanı Ölçütleri

A. Yineleyen beklenmedik panik atakları. Bir panik atağı, dakikalar içinde doruğa ulaşan ve sırada aşağıdaki belirtilerden dördünün (ya da daha fazlasının) ortaya çıktığı, birden yoğun bir korku ya da yoğun bir içsel sıkıntının bastırıldığı bir durumdur:

1. Çarpıntı, kalbin küt küt atması ya da kalp hızının artması
2. Terleme.
3. Titreme ya da sarsılma.
4. Soluğun daraldığı ya da boğuluyor gibi olma duyumu.
5. Soluğun tıkanıldığı duyumu.
6. Göğüs ağrısı ya da göğüste sıkışma.
7. Bulantı ya da karın ağrısı.

8. Baş dönmesi, ayakta duramama, sersemlik ya da bayılacak gibi olma duyumu.

9. Titreme, üşüme, ürperme ya da ateş basması duyumu.

10. Uyuşmalar.

11. Derealizasyon ya da depersonalizasyon duyumu.

12. Denetimini yitirme ya da çıldırma korkusu

13. Ölüm korkusu.

B. Ataklardan en az birinden sonra, aşağıdakilerden biri ya da her ikisi en az bir ay süreyle olur:

1. Başka panik ataklarının olacağı ya da bunların olası sonuçlarıyla ilgili olarak sürekli bir kaygı duyma ya da tasalanma.

2. Ataklarla ilgili olarak, uyum bozukluğu ile giden davranış değişiklikleri gösterme.

C. Bu bozukluk bir maddenin ya da bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

D. Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozukluk ile daha iyi açıklanamaz (50).

2.2.3.1.2. Agorafobi Tanı Ölçütleri

A. Aşağıdaki beş durumdan ikisi (ya da daha çoğu) ile ilgili olarak belirgin korku ya da kaygı duyma.

1. Toplu taşıma araçlarını kullanma (örn. otomobiller, otobüsler, trenler, gemiler, uçaklar)

2. Açık yerlerde bulunma (örn. otoparklar, alışveriş merkezleri, köprüler)

3. Kapalı yerlerde bulunma (örn. mağazalar, tiyatrolar, sinemalar).

4. Sırada bekleme ya da kalabalık bir yerde bulunma.

5. Tek başına evin dışında olma.

B. Kişi, kaçmanın güç olabileceğini ya da panik benzeri ya da yetersizleştiren ya da utanç veren (örn. yaşlılarda düşme korkusu, altına kaçırma korkusu) diğer belirtilerin olması durumunda yardım alamayabileceğini düşündüğü için bu tür durumlardan korkar ya da kaçınır.

C. Agorafobi kaynağı durumlar, neredeyse her zaman, korku ya da kaygı doğurur.

D. Agorafobi kaynağı durumlardan, etkin bir şekilde kaçınılır, bir eşlikçiye gereksinilir ya da yoğun bir korku ya da kaygı ile buna katlanılır.

E. Duyulan korku ya da kaygı, agorafobi kaynağı durumların yarattığı gerçek tehlikeye göre ve toplumsal-kültürel bağlamda orantısızdır.

F. Korku, kaygı ya da kaçınma sürekli bir durumdur, altı ay ya da daha uzun sürer.

G. Korku, kaygı ya da kaçınma, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

H. Sağlığı ilgilendiren başka bir durum varsa (örn. inflamatuvar barsak hastalığı, parkinson hastalığı) korku, kaygı ya da kaçınma açıkça aşırı düzeydedir.

I. Korku, kaygı ya da kaçınma, başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz.

Not: Agorafobi tanısı, panik bozukluk olup olmadığına bakılmaksızın konur. Kişinin klinik görünümü, hem panik bozukluk, hem de agorafobi tanı ölçütlerini karşılıyorsa he iki tanı birlikte konulmalıdır (50).

2.2.4. Etyoloji

PB'de birçok beyin işlevinin bozulduğuna dair çeşitli varsayımlar bulunmaktaysa da, panik ataklarının, beklenti anksiyetesinin ve agorafobinin gelişiminin altında yatan nörobiyolojik ve/veya psikolojik düzeneklerin neler olduğu, birbirleriyle nasıl etkileştikleri ve hastalık gelişimine ve gidişine nasıl etki ettikleri halen belirsizdir (61).

2.2.4.1. Genetik Etkenler

PB hastalarının birinci derece akrabalarında, normal popölasyona göre, panik bozukluğunun 4-7 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir (62). Panik bozukluğun ailesel kümelenme gösterdiği bildirilmiştir (63). İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerde konkordans oranı %24-73, dizigot ikizlerde konkordans oranının %0-17 olduğu bildirilmiştir (64). Virginia ikiz çalışmasında ise panik bozukluk oranları monozigot ikizlerde %24, dizigot ikizlerde %11 bulunmuştur. Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen bulgular, kalıtılan panik bozukluğundan çok paniğe duyarlılık olduğu ve panik bozukluk ve diğer anksiyete bozuklukları arasında paylaşılmış bir genetik yatkınlık olduğunu düşündürmektedir (56). PB'ye yatkınlıkta genetik geçişin bulunduğu anlaşılrsa da sorumlu genler henüz belirlenememiştir (65). Genetik bağlantı çalışmalarında 7, 9, 22 ve 4. kromozomların üzerinde hastalığa yatkınlık lokusları olduğu, ilişkilendirme çalışmalarında ise kesin sonuçlar olmamakla birlikte dopamin ve serotonin ve kolesistokinin sistemindeki bazı gen varyantlarının panik bozukluğun kalıtımında rolü olduğu ifade edilmektedir (66).

2.2.4.2. Nöroanatomi

Nöroanatomik hipoteze göre panik atağı beyin sapında serotonerjik ve noradrenerjik ileti sistemlerini kullanan ve solunumsal kontrolü sağlayan merkezlerden, beklenti anksiyetesi limbik sistem yapılarından, kaçınma davranışları ise prefrontal korteks aktifleşmesinden kaynaklanmaktadır (67). Bu hipoteze göre, antidepresanlar beyin sapı aktivitesini normale döndürerek, benzodiazepinler ve gevşeme egzersizleri limbik sistemi düzenleyerek, bilişsel metodlar ise korteks kaynaklı felaketleştirici düşünceler ve kaçınma davranışlarını azaltarak tedavide rol almaktadır. Amigdalanın karşılıklı bağlantılı olduğu hipokampus, medial frontal korteks ve hipotalamusun oluşturduğu devredeki aşırı duyarlılığının koşullu bir korku yanıtı olarak kavramsallaştırılan panik ataklara neden olduğu, duyarlı korku şebekesinin genetik olarak belirlendiği, çevresel etkiler ile de yatkın olan bireylerde panik bozukluğu gelişiminin yol açtığı ileri sürülmektedir (68).

2.2.4.3. Panik Bozuklukta Beyin Görüntüleme Bulguları

PET ve SPECT çalışmalarında, özellikle hipokampus, parahipokampal yapılar, ve sağ frontal kortekste artmış kan akımı ve metabolizması olduğu saptanmıştır (70-72) PET çalışması ile beyinde GABA-A benzodiazepin bağlanmasında global bir azalma olduğu, hipokampusta benzodiazepin reseptör bağlanmasında azalmanın ise panik bozukluğunda görülen anksiyete artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (73, 74). Magnetik Rezonans (MR) ile yapılan görüntüleme çalışmalarında hipokampal hacimde azalma, bilateral amigdala hacminde azalma, sol temporal lob hacminde azalma, bilateral putamen gri cevher hacminde azalma bulunmuştur (75-78). Bunun yanında panik bozukluğunun PET bulgularının başarılı bilişsel psikoterapi ve farmakoterapi ile düzelebildiğini gösteren çalışmalarda vardır (79, 80).

2.2.4.4. CRF, HPA ve Hipotalamo–Pitüiter-Troid Sistem (HPT)

CRF anksiyojenik etkide, nöroaktif steroidlerin yapımında ve salınımı ile rol oynamaktadır (81). CRF, lokus ceruleus başta olmak üzere noradrenerjik sistemle karşılıklı ilişki içindedir. HPA aksı stres yanıtlarının oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Stres altındayken CRF'nin düzeyi artmakta ve HPA sistemi aktive ederek kortizol ve dehidroepiandrosteron salınımını artırmaktadır (82). PB'de yapılan bir çalışmada DST sonucunda kontrollere göre kortizol seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. (83). Son araştırmalar yeni, tehdit edici ve denetlenemez çevresel uyaranların PB hastalarında HPA sistemini sağlıklı insanlara göre daha fazla uyardığı ve bu durumun bilişsel müdahaleler ile değiştirilebileceği gösterilmiştir (84). PB olan hastalarda TSH düzeyleriyle ilgili bazı düzensizlikler olduğu, TRH'ya TSH yanıtının küntleştiği ve panik belirtilerinin şiddetinin TSH yüksekliğiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (85-87).

2.2.4.5. Panik atak oluşturan maddeler

PB hastalarında karbondioksit, sodyum laktat, doksapram, kafein, yohimbin, izopreterenol, norepinefrin/epinefrin, m-chloro-phenil-piperazine (m-CPP), fenfluramin, flumazenil, kolesistokinin (CCK-4), pentagastrin panik ataklar ortaya çıkarabilir (65, 88).

2.2.4.5.1. Karbondioksit (CO₂)

Yüksek konsantrasyonlarda (%5-35) CO₂ inhalasyonunun PB hastalarında anksiyetede artışa neden olduğu ve panik atakları tetiklediği gösterilmiştir (89, 90). %35 CO₂ solumakla doğal olarak oluşan panik atağı OKB ve majör depresyonda gösterilememiştir (91). Perna ve arkadaşları, 23 PB hastasının sağlıklı birinci dereceden akrabasının 22'sinde %35 CO₂ provokasyon testi ile panik atak geliştiğini ve panik yatkınlığının kalıtsal olduğunu saptamışlardır (92). CO₂ inhalasyonu periferik ve santral CO₂ düzeyini arttırmakta, beyindeki CO₂ artışı lokus ceruleus uyararak noradrenerjik uyarılmaya ve ayrıca ventral meduller kemoreseptörleri uyararak hiperventilasyona neden olmaktadır. Hiperventilasyon hiperkapniyi azaltmak için kompensatuar olarak ortaya çıksa da respiratuar alkaloz ve serebral vazokonstriksiyona yol açmakta ve sersemlik hissi, baş dönmesi, çevreye yabancılaşma gibi belirtilere neden olmaktadır (43). CO₂ duyarlılığının PB dışında hiçbir psikiyatrik bozuklukta saptanmadığından panik bozukluğu için özgül olduğu ve biyolojik marker olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir (93-95).

2.2.4.5.2.Sodyum laktat

Laktat uygulamasıyla PB hastalarının %50-70'inde, sağlıklı kontrollerin ise %10'undan azında panik atağı oluşmaktadır (89, 91). 1967 yılında yapılan bir çalışmada sodyum laktat infüzyonu sonrası 14 PB hastasından 13'ünde panik atak geliştiği, kontrol grubunda ise 10 hastadan 2'sinde panik atak ortaya çıktığı saptanmıştır (89). Sodyum laktatın merkezi sinir sistemine geçerek karbondioksit metabolize olduğu ve aşırı duyarlı kemoreseptörlerin oluşan bu hiperkapni ile uyarılarak panik atağa yol açtığı öne sürölmüştür. Kompensatuar olarak gelişen hiperventilasyon ise hipokapniye neden olarak beyin kan damarlarını daraltarak beyin kan akımında azalmaya yol açmakta ve nöronda anaerobik glikolizle oluşan laktat düzeyi artmaktadır. Böylece, hastaların kanda yükselen karbondioksit düzeylerini düşörmek için başvurdukları hiperventilasyon biyokimyasal düzeyde kısır

döngü oluşumuna yol açmaktadır. Tüm bu veriler, laktat duyarlılığının PB tanısı için biyolojik bir belirteç olabileceğine işaret etmektedir (91, 96, 97).

2.2.4.6. Nörokimyasal maddeler ve PB

2.2.4.6.1. Norepinefrin (NE)

LC, korku ve alarm tepkilerinden sorumludur. LC'den salgılanan norepinefrin otonom sinir sistemini uyarak anksiyete belirtilerinin oluşumuna neden olmaktadır. Çalışmalar panik nöbetlerinde LC'de noradrenalin salgılayan nöronlarda artmış uyarılma ya da baskılayıcı mekanizmalarda yetersizlik olduğu üzerine odaklanmıştır. Panik bozukluk hastalarında presinaptik alfa-2 otoresptörlerinin yetersiz işlev gördüğü ileri sürülmektedir (62). PB hastalarına alfa-2 otoresptör antagonisti yohimbin verildiğinde, LC'nin ateşlenmesi artmakta ve santral noradrenerjik yanıtta artış gözlenmektedir (91). Yohimbinin kontrol grubuna göre PB hastalarında daha fazla panik atağı oluşturduğu bildirilmiştir (98). Yohimbin ile panik atağı geçirenlerde kontrollere göre Metilen hidroksifenil etilenglikol (MHPG) plazma düzeylerindeki artışın daha fazla olduğu saptanmıştır (91). Alfa-2 adrenerjik otoresptörlerini uyaran klonidin ise PB hastalarında anksiyeteyi azaltmakta ve kontrollere göre plazma MHPG düzeylerinde daha fazla düşmeye neden olmaktadır. Tüm veriler PB hastalarında alfa-2 otoresptör duyarlılığında artış olduğuna işaret etmektedir (65, 99).

2.2.4.6.2. Serotonin

Klinik ve deneysel çalışmalar korku ve savunma yanıtlarının düzenlenmesinde serotoninin rolüne dikkat çekmektedir (62). Panik nöbetlerinin tedavisinde, SSRI'ların etkili olması, fenfluramin ve m-klorofenilpiperazin uygulamalarının anksiyete artışı ve panik ataklara yol açması PB'de serotonerjik sistemin işlevlerindeki bozukluğu göstermektedir (91-95). PB'de serotonin fazlalığı ya da aşırı etkinliği ile serotonin eksikliği ya da etkinlik azalması gibi iki zıt görüş bulunmaktadır. İlaç araştırmaları sinaptik aralıkta serotonin düzeyini artırmanın terapötik değeri olduğunu kesin bir şekilde kanıtlamışlardır. Tedavinin başlangıcında hastalardaki panik belirtilerinin şiddetlenmesi postsinaptik serotonin reseptörlerinin aşırı duyarlılığı ile açıklanmakta ve serotonin eksikliği lehine bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (100, 101). Serotonin sisteminin işlevsel görüntüleme

alışmaları, 5-HT1A reseptörlerinin rolüne dikkat çekmektedir. PET ile panik hastalarının raphe bölgesi, amigdala ile orbitofrontal ve temporal kortekslerinde 5-HT1A reseptör bağlanmasının azaldığını saptanmış, paroksetin tedavisi ile postsinaptik reseptör yoğunluğu normale dönmüş; ancak, raphe ve hipokampustaki 5-HT1A reseptör yoğunluğundaki azalmanın sebat ettiği tespit edilmiştir. Bu değışikliklerin durumsal belirteç olabileceği düşünülmektedir (102). SPECT ile yapılan bir çalışmada, serotonin taşıyıcı bağlanmasının, raphe çekirdeği, temporal loblar ve talamusda kontrollerden daha düşük olduğu bu durumun hastalığın remisyon döneminde talamus dışında normale döndüğünü göstermiştir (103). Sağlıklı kişilerde medulladaki serotonerjik nöronlar CO2 sensörü işlevi görmekte ve P maddesi ve TRH ile birlikte solunumun kontrolünden sorumlu nöral şebekeyi uyarmaktadır. Orta beyindeki serotonerjik nöronlar kemosenitif olup CO2 zorlanmasında oluşan uyarılma gibi solunumsal olmayan yanıtları oluşturmaktadır (104). Panik hastalarında gösterilmiş olan bozulmuş beyin pH'sı ve ile solunum ilişkisinde büyük olasılıkla beyin pH homeostazında önemli rol oynayan serotonin sisteminin düzensizlikleri rol oynuyor olabilir (105).

2.2.4.6.3. Gama aminobütirik asit (GABA)

GABA reseptörleri korku şebekesinde tanımlanan yapılarda yaygın olarak bulunmaktadır (106). GABA agonistleri anksiyolitik etkiye sahipken, invers agonistleri anksiyojenik etkilidir. Bir GABA antagonisti olan flumazenil infüzyonu PB hastalarında anksiyete ve panik ataklara neden olmaktadır. Bu bulgu PB hastalarına özgü olup, benzodiazepin reseptör ayarlarında bir kayma olduğu biçiminde yorumlanmıştır (107). SPECT ve PET alışmaları, beyinde GABA-BZ bağlanmasında özellikle orbitofrontal kortekste olmak üzere belirgin azalma olduğunu göstermektedir (73, 74). Panik hastalarının oksipital korteksindeki GABA yoğunluklarının, sağlıklı kontrollere göre %22 oranında daha düşük olduğu bildirilmiştir. Nöron içi GABA miktarındaki azalmayı gösteren bu durumun glutamat dekarboksilaz enzim eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (108). Sonuç olarak, PB'de duyarlılık azalması ya da reseptöre bağlanmanın azalması gibi gösterilmiş olan bazı GABA reseptör anormallikleri olmakla birlikte bunların neden mi yoksa sonuç mu olduğu net değildir (65, 109).

2.2.4.6.4. Glutamat

Amigdala ve kortekste yaygın olarak bulunan başta NMDA olmak üzere glutamat reseptörlerinin uyarıcı etkilerinin azalması, anksiyolitik etki oluşturur. Beynin birçok bölgesinde GABA ve glutamat nöronları etkileşim içinde ve denge halindedir. Glutamatın anksiyete ve panik oluşumuna olası katkısı ve glutamat düzenleyici ilaçların anksiyolitik etkisi hakkındaki kanıtlar henüz klinik öncesi çalışmalar ile sınırlıdır (110).

2.2.4.6.5. Kolesistokinin (CCK)

Bir barsak-beyin hormonu ya da peptid yapıdaki nörotransmitteri olan CCK anksiyojenik nitelikli bir maddedir. Anksiyeteye bağlantılı olduğu düşünülen beyin bölgelerinde oldukça yaygın olarak bulunur. Klinik öncesi çalışmalarda CCK-B reseptör antagonistlerinin anksiyolitik benzeri etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Santral CCK-B reseptör seçici agonistleri olan CCK-tetrapeptid (CCK-4) ve bunun sentetik analogu pentagastrin laboratuvarlarda panik atağını tetikleyici ajan olarak kullanılmaktadır (65). Bir grup çalışmacı ise panik atağı tetikleyici etkinin doğrudan CCK reseptörü üzerinden olmayıp ACTH, kortizol, norepinefrin, GABA ve serotonin sistemlerinin etkilenmesi ile ilişkili olduğu ve CCK'nın doğrudan anksiyeteyi tetiklemeyip daha çok ikincil mesajcı olduğunu ileri sürmüşlerdir (111).

2.2.4.6.6. Psikolojik Etkenler

Bilişsel kurama göre PB'de temel sorun zararsız bedensel belirti ya da duyumların ciddi bir bedensel hastalığın işaretleri olarak katastrofik biçimde yorumlanmasına bağlı ortaya çıkan yoğun korkudur. Agorafobinin ya da panik ataklarının “korkudan korku” sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu korku bedensel belirtileri artırarak ve bedensel bir zarar görme inancını pekiştirerek içinden çıkılmaz bir kısır döngü oluşturmaktadır (65). Bu modelde bedensel duyumların felaketleştirici olarak yorumlanması üzerinde durulmaktadır. Panik içten (bilişler ya da bedensel duyumlar) ya da dıştan (korkulan bir durum ya da etkinlik) ile tetiklenebilir. Bu uyaran ani bir tehdit ya da yaklaşmakta olan tehdit algısını harekete geçirir. Bununla ilgili felaketleştirici yorumlamalar, daha ileri uyarılmışlık haline, tehlikeli veya tehdit edici olarak algılanan daha ileri bedensel duyumlara ve yeni panik ataklarına yol açar (112). Anksiyete belirtilerinin bizzat kendisinden korkma ile karakterize olan

“anksiyete duyarlılığı”nın PB gelişmesinde rol oynayan bilişsel bir risk etkeni olduğu düşünülmektedir (113). Yalnızca olumsuz bilişlerin değil, kendine yeterlilikle ilgili kontrol ve başa çıkma temalı olumlu düşüncelerin de bilişsel modele katılarak daha bütüncül bir yaklaşım geliştirilebileceği belirtilmiştir (114). Bilişsel model bozukluğun fenomenolojisinin tüm boyutlarını açıklamamakla birlikte, bilişsel davranışçı terapinin PB olan hastalarda oldukça etkin olmasından dolayı, tedavi uygulamasında yaygın olarak kullanılmaktadır (115).

Psikodinamik yaklaşıma göre, anksiyete bilinçdışı savunma düzeneklerinin hem nedeni hem de sonucudur ve panik atağı anksiyete oluşturan uyaranlara (travmatik yaşantılar) karşı başarısız kalan savunmaların sonucunda gelişir. Bir çalışmada PB olan hastaların %53’ünde çocuklukta ebeveyninden ayrılma öyküsü olduğu gösterilmiş, başka bir çalışmada da panik atakları olan agorafobiklerin öykülerinde sağlıklı kontrollere göre, çocukluk ve ergenlik döneminde daha fazla travmatik yaşam olayı bildirilmiştir (116). Çocukluk çağında yaşanan travmatik olay, sinir sistemini etkileyerek erişkin dönemde anksiyete ve panik ataklara biyolojik yatkınlık oluşturmakta ve çevresel stresörlerin varlığında biyolojik yatkınlık zemininde hastalık gelişmektedir. Panik bozukluğun başlangıcı çoğunlukla çevresel ve psikolojik faktörlerle ilişkilidir. Retrospektif çalışmalar PB hastalarının büyük çoğunluğunun son bir yıl içerisinde yaşam stresörü bildirdiğini ve hastaların büyük kısmının bu stresörün panik bozukluğunu tetiklediğine inandıklarını göstermektedir (115, 116) Panik bozukluğu hastalarında semptom şiddeti, negatif yaşam olayları ile korele bulunmuştur (115). Sonuç olarak ise psikodinamik görüşler PB’nin patogenezi kapsamlı olarak açıklamaktan uzak olsa da olası mekanizmaları anlamamızı kolaylaştırmaktadır (116).

2.3. SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞU (SAB)

Sosyal anksiyete bozukluğu (SAB), işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açan sosyal ya da performans gerektiren durumlarda artmış incelenme, utanma veya aşağılanma korkusu ile karakterize yaygın bir bozukluktur. Kişi, olumsuz değerlendirileceği şekilde davranmaktan ya da kaygı duyduğuna ilişkin belirtiler göstermekten korkar. Bu nedenle toplumsal durumlardan kaçınır ya da yoğun bir korku ve kaygı ile katlanır (117).

2.3.1. Tarihçe

SAB, ilk kez Janet tarafından 1903'te performansa dayalı bireyleri tanımlamak için kullanılmışsa da ilk iki DSM sınıflandırmasında bu tanıya yer verilmemiştir. DSM-III'te ise kaçınılan durumun çok sayıda olması halinde kaçınan kişilik bozukluğu tanısı konulmaktaydı (118). Ayırıcı tanı yetersizliğinin tedavide eksik kalınmasına yol açması sonucu, DSM-III-R'de sosyal fobi tanısı genişletilmiş ve birçok sosyal durumdan korkan bireyler de bu tanı grubuna dahil edilmiştir. Bu değişiklik ile kaçınan kişilik bozukluğu dışlama kriteri olarak belirtilerek yaygın ve sınırlı alt tipler tanımlanmıştır. DSM-IV'te ise sosyal fobide anksiyete belirtilerinin önemi vurgulanmış ve adı SAB olarak değiştirilmiştir. 1992'de yayınlanan ICD-10 daha çok anksiyete belirtilerine ağırlık verirken, DSM-IV bilişsel belirtilere vurgu yapmaktadır (118, 119).

2.3.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik ve toplum temelli çalışmalarda SAB'nin yaşam boyu prevalansı %2-13 arasında saptanmıştır (120). Epidemiyolojik alan çalışmasında SAB'nin yaşam boyu yaygınlığı %2.4 olarak tespit edilmiştir (121). DSM-III-R kullanılarak yapılan Ulusal eştanı çalışmasında ise SAB'nin bir yıllık prevelansı %7.9, yaşam boyu prevelansı ise %13.3 saptanmıştır (122). Ülkemizde yapılan ibr çalışmada ise DSM-III-R tanı ölçütleri kullanılarak üniversite öğrencilerinde SAB tanısı %22 oranında saptanmıştır (123). Çalışmalarda kullanılan tanı ölçütlerindeki farklılıklar oldukça geniş bir aralık oluşmasına yol açmıştır. Kültürlerarası epidemiyolojik farklılıklar açısından bakıldığında Batı kültürlerinde SAB oranları benzer iken, Doğu kültürlerinde SAB oranı daha düşük tespit edilmiştir (124). Doğu kültürlerinde kendinden ziyade başkalarını önemseme, Batı kültüründe ise kendine yönelik tutumların bu farklılığa neden olduğu düşünülmektedir

(125). Birinci basamak kurumlarında ise SAB'nin yaşam boyu prevalansı %9-14, insidansı ise %4.9 olarak saptanmıştır (126). SAB'nin psikiyatrik komorbiditesi sıktır. Psikiyatrik komorbidite, SAB'nin şiddetinin artmasına, tedavi yanıtının azalmasına ve intihar oranının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca erken başlangıç, psikiyatrik komorbidite sıklığını arttırmaktadır (127). Hastalar genelde SAB için değil, eklenen hastalığın iyileşmesi için hekime başvurmaktadır. Eşitani varlığı, SAB tanısını maskeleyebilmektedir. SAB ile en sık birliktelik gösteren psikiyatrik bozukluklar; diğer anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları ve madde kullanım bozukluklarıdır (128, 129).Epidemiyolojik alan çalışmasına göre tek başına SAB görülme sıklığı %31 olarak belirlenmiştir. Yani SAB'de %70 en az bir psikiyatrik komorbidite saptanmıştır (129, 130). Ulusal eşitani çalışmasında ise SAB'de komorbidite %81 saptanmıştır (122). Tek bir bozukluk ile komorbiditesi değerlendirildiğinde SAB'ye en sık eşlik eden psikiyatrik hastalık özgül fobi iken, klinik ortamlarda komorbidite majör depresyon, distimi, diğer anksiyete bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları olduğu gözlenmiştir (131).

2.3.3. Tanı

Sosyal anksiyete bozukluğu, kişinin sosyal performans gerektiren durumlardan alay edileceği ya da utanç verici bir şey söyleyeceği ya da yapacağı endişesi ile sürekli ve aşırı biçimde korkmasıdır. SAB olan bireyler, bu toplumsal etkileşimlerden kaçınırlar ya da bu durumlara yoğun bir korku ve kaygı ile katlanırlar (120).

2.3.3.1. DSM-5 Sosyal Anksiyete Bozukluğu Tanı Ölçütleri

A. Kişinin, başkalarınca değerlendirilebilecek olduğu bir ya da birden çok toplumsal durumda belirgin bir korku ya da kaygı duyması. Örn. toplumsal etkileşimler, izlenme ya da başkalarının önünde performans sergileme.

B. Kişi, olumsuz olarak değerlendirilebilecek bir biçimde davranmaktan ya da kaygı duyduğuna ilişkin belirtiler göstermekten korkar.

C. Söz konusu toplumsal durumlar, hemen her zaman, korku ya da kaygı doğurur.

D. Söz konusu toplumsal durumlardan kaçınılır ya da yoğun bir korku ya da kaygı ile bunlara katlanılır.

E. Duyulan korku ya da kaygı, söz konusu toplumsal ortamda çekinilecek duruma göre ve toplumsal-kültürel bağlamda orantısızdır.

F. Korku, kaygı ve kaçınma sürekli bir durum olup en az altı ay sürer.

G. Korku, kaygı ve kaçınma, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

H. Korku, kaygı ya da kaçınma, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

I. Korku, kaygı ya da kaçınma, panik bozukluk, beden algısı bozukluğu ya da otizm spektrum bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz.

J. Sağlığı ilgilendiren başka bir durum varsa (örn. Parkinson hastalığı, şişmanlık, yanık, yaralanmadan kaynaklanan biçimsel bozukluk) korku, kaygı ya da kaçınma bu durumla açıkça ilişkisizdir ya da aşırı düzeydedir.

Varsa belirtiniz: Performans alt tipi: Duyulan korku, toplum önünde konuşma ya da başka bir eylemi gerçekleştirme ile sınırlı ise (50).

2.3.4. Etyoloji

SAB'nin gelişiminde biyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerin belli oranlarda etkili olduğu düşünülmektedir (132).

2.3.4.1. Genetik Etkenler

İkiz çalışmaları, utangaçlığın genetik olarak geçen bir özellik olduğunu göstermektedir (132). SAB hastalarında yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerde konkordans %24,4, dizigotik ikizlerde ise %15,3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmalarda SAB 'nun kalıtsal geçip, indeksinin %22 - 50 civarında olduğu öne sürülmüştür. İkizler üzerinde yapılan bir çalışmada ikizlerden birinde SAB olması durumunda diğerinde de SAB olma olasılığı

özgül tipte %6, yaygın tipte ise %16 olarak belirlenmiştir (133). 707 monozigot ve 491 dizigot ikiz üzerinde yürütülen bir çalışmada da ikizlerden birinde SAB olmasının diğerinde SAB riskini artırdığı saptanmış ve bu riskin % 36 oranında genetik etkenlerden, % 59 oranında çevresel etkenlerden kaynaklandığını bildirilmiştir (134). İkiz çalışmaları davranışsal ketlenme ve çocukluk çağı anksiyetesinin genetik geçişli olduğunu göstermektedir (135). Aile çalışmaları, davranışsal ketlenmesi olan çocukların ebeveynlerinde SAB sıklığının artmış olduğunu göstermektedir (136). Ayrıca okul reddi olan çocukların ebeveynlerinde SAB sıklığının artmış olduğu saptanmıştır. (137).

2.3.4.2. Nöroanatomi

Çalışmalarda SAB hastalarında ödül ile ilintili sosyal uyaran sürecinin düzenlenmesinde ana rolü üstlenen corpus striatumda dopaminerjik nörotransmisyonunda bozulma olduğu gösterilmiştir. SPECT ile yapılan bir çalışmada striatumda dopaminerjik innervasyonlarda eksiklik ve erken dönemde striatal alt bölgelerde anormallikler saptanmıştır (138, 139). Amigdala, duygusal ve türe özgü sosyal davranışın düzenlenmesi ile ilgili limbik yapıdır (140). Doğumdan hemen sonra amigdalaları çıkartılmış maymunlarda uzun dönemde bağlantı ve sosyal davranışın bozulduğu saptanmıştır (141). Anterior cingulat korteks de duygulanım ve duygusal düzenleme ile ilintilidir. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) bulguları anterior cingulat işlevlerinin yaşamın erken dönemlerindeki stresörler ile ilişkili olduğunu göstermektedir (142).

2.3.4.3. SAB Beyin Görüntüleme Bulguları

Striatal dopamin gerialım bölgelerinin yoğunluğunu ölçen bir çalışmada SAB hastalarında kontrollere kıyasla striatumda dopamin gerialım bölge yoğunluğunun belirgin olarak azalmış olduğu ve SAB'nin dopamin işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (138). Sosyal olarak anksiyeteli olan kişilerde sağ dorsolatereal prefrontal korteks ve sol parietal kortekste aktivasyon artışı saptanmıştır (143). Bir çalışmada SAB belirtisi aktivasyonunun subkortikal aktivitedeki artışla ilişkili olduğu, sağlıklı kontrollerde ise kortikal aktivasyonda artış olduğu belirtilmiştir (144). Ayrıca tedaviye yanıt veren grupta tedavi yaklaşımının etkisi olmaksızın toplum içinde konuşma yapıldığında limbik yapılarda bilateral beyin kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir (145).

2.3.4.4. CRF, HPA ve Hipotalamo–Pitüiter-Tiroid Sistem (HPT)

Akut stresin tetiklediği HPA aktivasyonu ile plazma kortizolunun artışı akut anksiyetede de aynı değişikliğin olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Sosyal ortamlar ve sosyal etkileşim gibi stres faktörleri olan SAB hastaları ile yapılan çalışmalarda kontrol grubuna göre plazma kortizol düzeyleri, idrar serbest kortizol ile DST açısından farklılık saptanmamıştır. Bu durum depresyonu olmayan SAB hastalarının HPA aktivitesinde herhangi bir anormallik olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (146). Bir çalışmada, çocuklarda SAB'nin öncülü olarak kabul edilen davranışsal ketlenmenin CRF genindeki bir nokta mutasyon ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (147). Hipertiroidizmin anksiyete ile ilişkisi bilinmesine karşın SAB hastalarında yapılan bir çalışmada, SAB hastalarında T3, T4, serbest T4, TSH, antitiroid antikor düzeylerinin yanı sıra TRH'ya TSH yanıtı da incelenmiş ve sonuçta tiroid fonksiyon bozuklukları ile SAB arasında nöroendokrin bir bağ olmadığı gösterilmiştir (148). Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda psikiyatrik bozuklukların yaygınlığının incelendiği bir çalışmada SAB genel popülasyonla eşit oranda görüldüğü saptanmıştır (149).

2.3.4.5. Nörokimyasal maddeler ve Sosyal Fobi

2.3.4.5.1. Norepinefrin (NE)

Sempatik aktivite artışı terleme, taşikardi, tremor gibi belirtilere yol açtığından SAB'de de diğer anksiyete bozukluklarında olduğu gibi belirtilerin sempatik aktivite artışından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (150). Toplum önünde konuşma gibi sosyal anksiyeteyi tetikleyici görevleri yerine getiren SAB hastaları ve kontrol grubunda otonomik belirtiler açısından fark saptanmazken, SAB hastalarının otonomik belirtilerin başkaları tarafından anlaşılacağına dair daha yoğun kaygı yaşadıkları saptanmıştır. Sempatik aktivite sonrası ortostatik uyarım ile gözlenen kan basıncı düşüklüğünün SAB hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve bu sonucun sempatik hiperaktivite göstergesi olduğu belirtilmiştir (150, 151). Toplum önünde konuşma uyarımı ile yaygın tip SAB'de kontrollere göre kalp hızı değişkenliği açısından fark olmadığı, performans alt tipinde ise kalp hızı artışının daha fazla olduğu saptanmıştır (151). Bu sonuç, sempatik aktiviteyi

azaltan beta bloker ilaçların performans alt tipinde etkili iken, yaygın tip SAB hastalarında neden etkili olmadığını açıklamaktadır (152). Ayrıca yohimbin uygulaması SAB hastalarında anksiyete düzeylerini arttırmaktadır (153) SAB hastalarında klonidine büyüme hormonu yanıtının kontrollere göre azaldığı ve bu sonucun postsinaptik adrenerjik reseptör aktivitesinin azaldığının göstergesi olduğu belirtilmiştir (154).

2.3.4.5.2.Serotonin

MAO inhibitörleri ve SSRI'ların SAB'de etkili olması SAB patofizyolojisinde serotoninin önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir. Maymunlarda sosyal baskınlık yüksek serotonin ile ilişkili iken, itaatkarlık düşük serotonin düzeyi ile ilişkilidir (155). Serotonin salınımını arttıran fenfluramin ve m-CCP ile SAB hastalarında kortizol yanıtlarının arttığı, prolaktin yanıtlarında ise değişiklik olmadığı gözlenmiştir (156). Bu sonuçlar, prolaktin salınımından sorumlu olan 5-HT1 reseptörleri normal iken, anksiyete oluşumundan sorumlu 5-HT2 reseptörlerinin aşırı duyarlı olduğu şeklinde yorumlanabilir (157). Serotonin artışı amigdalayı uyaran kortikal impulsları inhibe ederek anksiyete düzeyini azaltmaktadır (158). Aynı zamanda bilişsel davranışçı terapinin serotonerjik yollar üzerinden tedaviye katkıda bulunduğu belirtilmektedir (159).

2.2.4.5.3.Dopamin

Parkinson hastalarında yüksek oranda SAB bildirilmesi, haloperidol gibi dopamin bloke edici ilaçların SAB belirtileri oluşturmaları ve MAOI ve bupropion gibi dopamini artırıcı ilaçların tedavide etkili olması, SAB'de dopaminerjik işlev kaybı olduğunu düşündürmektedir (160, 161). SAB hastalarında BOS homovalinik asit düzeyi PB hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Striatumdaki dopamin işlev bozukluğunun ise gülümseme, göz hareketleri, konuşma gibi sosyal motor işlevlerin akışının bozulmasına, sosyal anksiyetede bilişsel belirtilerin ve kaçınma davranışlarının oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir (156, 162).

2.2.4.5.4.Gama aminobütirik asit (GABA)

Gabapentin, pregabalin gibi GABAerjik ilaçlar ve alkolün SAB belirtilerini azaltması, SAB’de alkol bağımlılığının sık görülmesi, benzodiazepinlerin SAB tedavisinde etkili olması, SAB patogeneğinde GABA’nın rolünü akla getirmektedir (163). Ancak SAB hastaları ve sağlıklı kontrollerin flumazenil ve plasebo yanıtları karşılaştırılmış, panik oluşumu açısından farklılık saptanmamıştır (164).

2.2.4.6. Psikolojik Etkenler

Psikanalitik kuramcılardan Fenichel sosyal anksiyetenin narsistik ve oral özellikler ile ilişkili olabileceğini, bu kişilerin narsistik ve libidinal gereksinimleri arasında ayrım yapamadıklarını, bu nedenle öz-saygılarını intrapsişik bir süperegö işlevi ile tesis etmek yerine bu gereksinimlerini diğer insanlara üzerinden karşıladıkları şeklinde yorumlamıştır (165). Buradan hareketle Kaufman sosyal anksiyete bulguları gösteren bir vakasını babasını fazlasıyla kastre edici bir figür olduğu için içselleştiremediği ve kendi yansımaları sonucu babasını temsil etmeye başlayan çevresindeki insanların kendisini cezalandırmasından (kastre etmesinden) korktuğu şeklinde formülize etmiştir (166). SAB’nin gelişiminde birçok psikolojik model öne sürülmüş olsa da, en çok kabul gören koşullanma modeli, kişilik modeli, davranışsal ketlenme modeli ve bilişsel modeldir. Koşullanma modeline göre SAB’nin de diğer fobilerde olduğu gibi bir ya da daha fazla travmatik yaşantının sonucunda geliştiği ileri sürülmektedir. Doğrudan travmatik koşullanmada SAB hastaları fobilerinin kaynağını oluşturan yaşantıları belleğe geri çağırılmaktadır (167). Gözlemsel öğrenmede ise belirli bir durum ve nesne karşısında bir başkasının korkusunun gözlenmesi, fobi koşullanması için yeterli olmaktadır. Tutumlar yoluyla sosyal ortamların tehlikeli olduğu bilgisinin kişiye aktarılması bilgi aktarımı yoluyla sosyal korkuların kazanılmasına neden olmaktadır (168, 169). SAB hastaları ile yapılan bir çalışmada yaygın tip SAB’de çocukluk çağı utangaçlığının, performans alt tipinde ise travmatik deneyimlerle doğrudan koşullanmanın ön planda olduğu bildirilmiştir (170, 171). Kişilik modeli açısından bakıldığında ise utangaçlık ile ilişkili belirgin kişilik özelliklerinin SAB gelişiminde risk etmeni olduğu öne sürülmüştür. Utangaçlığın sosyal ortamlarda rahatsız olmaya, endişelenmeye ve kaçınmaya yol açtığı ve SAB gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmekle birlikte birçok utangaç birey SAB ölçütlerini karşılamamaktadır (172). Sosyal anksiyete ile bazı klinik özellikleri paylaşan

davranışsal ketlenme, mizacın kalıtımla geçen bir boyutudur. Davranışsal olarak alışılmadık durumlarda geri çekilme, ağlama, bağlanma nesnelere yapışma davranışları gösterirler (173). Ketlenmiş çocukların ebeveynlerinde ketlenmemiş çocukların ebeveynlerine göre SAB yaygınlığı daha yüksektir (174). Bilişsel açıdan ise SAB olan bireyler insanların önündeyken uygun olmayan biçimde davranacaklarından korkarlar ve bu davranışları sonucunda reddedilecekleri, değer veya mevki kaybedecekleri ya da hedeflerine ulaşamayacaklarını düşünürler. SAB’de bilişsel açıdan iki ana sorun olumsuz değerlendirilme korkusu ve kişinin tüm dikkatini kendi içsel uyaranlarına odaklamasıdır. Ayrıca SAB hastalarının kendi performanslarını olumsuz yönde değerlendirdiklerini, en azından kısmen çarpıttıklarını, olumsuz deneyimleri daha fazla hatırladıklarını ve sosyal beceri düzeylerini küçümsediklerini öne sürer. Beck, SAB’de kişinin olumsuz sosyal yargı olasılığını yaşamda merkezi bir tehdit olarak algıladığını ve dikkatini bu konuya odakladığını belirtmiştir (175, 176). Bir çalışmada SAB hastalarının diğer anksiyete bozuklukları ve sağlıklı kontrollere göre kendilerini daha olumsuz, sosyal yetenekleri sınırlı ve yetersiz olarak değerlendirdiklerini ve kontrol grubuna göre daha fazla olumsuz düşüncelere sahip olduklarını saptanmıştır. SAB’de sık görülen üç grupta özetlenebilir. Bunlar, küçük düşme ve rezil olma düşünceleri, sosyal etkileşimde diğer insanların anksiyeteyi fark etmesi ve olumsuz yargıya varması ve kendini değerlendirirken sosyal performansını olumsuz yargılamadır (177).

2.4. YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU (YAB)

YAB, en az altı ay süren, kontrol etmenin oldukça güç olduğu, aşırı ve kalıcı endişe ile karakterize olup, belirgin sıkıntı ve işlev bozukluğuna yol açan, süreğen seyirli bir rahatsızlıktır. Diğer özellikleri ise anksiyetenin psikolojik belirtileri olan huzursuzluk, sinirlilik, bilişsel belirtisi konsantrasyon güçlüğü ve fiziksel belirtileri olan kas gerginliği ve çabuk yorulma ve uyku bozukluğudur (178).

2.4.1. Tarihçe

Kraepelin 1896 yılında bütün psikiyatrik bozuklukları 13 ayrı kategori olarak sınıflandırmış ve anksiyete bozuklukları ilk kez bu kategorilerden biri olan “psikojenik nevroz” adıyla sınıflandırmadaki yerini almıştır. Freud 1894 yılında nevrasteniden ayırarak oluşturduğu şiddetli ve kronik bir irritabilite, endişeli beklenti, anksiyete atakları ve kaçınma davranışlarını içeren “anksiyete nevrozu” ile ilk kez tıbbi nozolojik antite olarak ele alınmıştır (179). 1952’de yayınlanan DSM-I Freud’un görüşlerinden büyük ölçüde etkilenmiş ve anksiyete bozukluklarını anksiyöz reaksiyon ve fobik reaksiyon olarak iki gruba ayırmıştır (179, 180). 1980 yılında DSM III’te “anksiyete durumları” başlığı altında ele alınarak yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk bu gruba dahil edilmiştir (180). Yaygın anksiyete, genelleşmiş ve ısrarlı bir anksiyete bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Otonom hiperaktivite, motor gerilim, endişeli beklenti ve uyanıklık alt kategorilerinden en az üç kategoriden belirtinin olması tanı için şart koşulmuştur. I. Eksende başka bir psikiyatrik hastalığın ölçütlerini karşılayan hastalıkların dışlanması, YAB’nin kalıntı bir hastalık olarak değerlendirilmesine neden olmuştur. (181)

DSM III-R’de YAB tanısı konabilmesi için I. Eksen tanılarının dışlanması şartı kaldırılmış, “endişeli beklenti” ve “kaygılı olma” ölçütleri ön planda vurgulanmıştır. Tanı için gerekli süre bir aydan altı aya çıkarılmıştır (182). DSM-III-R’de tanı için 18 olan belirti sayısı, DSM IV’te otonom hiperaktivite belirtilerinin kaldırılması ile 6’ya indirilmiş ve tanı için en az üç belirti olması gerektiği vurgulanmıştır (183). Dünya Sağlık Örgütü tarafından sınıflandırılması ise 1990 yılında, ICD-10 ile olmuştur (184). DSM-5’te ise YAB tanı kriterlerinde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır (50).

2.4.2. YAB' nin Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Ulusal Eşanı Çalışması'nda YAB'nin güncel yaygınlığı %1.6, bir yıllık yaygınlığı %3.1 ve yaşam boyu yaygınlığı %5.1 saptanmıştır (185). Bir çalışmada YAB'nin kadınlarda iki kat fazla görüldüğü, ayrıca işsizler, boşanmışlar, ayrı yaşayanlar, dullar ve 24 yaşın üzerindekilerde yaygın olduğu bulunmuştur. Epidemiyolojik Alan Çalışması verilerinde ise bir yıllık YAB prevelansı %3.8, eşlik eden depresyon ve anksiyete bozukluğu dışlandığında %2.7 ve diğer bütün hastalıklar dışlandığında %1.7, yaşam boyu prevelansı ise %4.1-6.6 olarak saptanmıştır (185, 186). DSM-III ölçütleri kullanılarak 14-17 yaşları arasındaki 356 ergende yaşam boyu YAB'nin sıklığı %3.7 olarak saptanmış olup erkek/kadın oranı 1.8/4.6 olarak belirlenmiştir. Yaşlılık döneminde YAB'nin yaygınlığı herhangi bir anksiyete bozukluğundan daha yüksektir. DSM-III ölçütleri kullanıldığı, yaşları 65-79 arasında değişen 442 katılımcıyı kapsayan bir araştırmada YAB'nin bir yıllık yaygınlığı %7.1 olarak saptanmıştır (179). Bir araştırmaya göre YAB, yaşlılarda panik bozukluğu ve fobiler ve majör depresyondan daha sık görülmektedir (187). Konya ilinde ayaktan görülen psikiyatri hastalarında DSM IV tanı ölçütlerini karşılayan YAB hastaları tüm başvuran hastaların %10,3'ünü oluşturmuştur ve erkeklerde, bekarlarda, çalışan kadınlarda, bedensel hastalık öyküsü olmayanlarda ve eğitim düzeyi yüksek olanlarda bu bozukluğun yaygınlığının anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir (188). YAB birinci basamakta en sık tanımlanan anksiyete bozukluğudur. Buna karşılık ruh sağlığı merkezlerinde, diğer anksiyete bozuklukları ile karşılaştırıldığında en düşük yaygınlık oranına sahip olan bozukluktur, çünkü hastaların büyük kısmı özelleşmiş ruh sağlığı kurumları yerine birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuruda bulunurlar (179). YAB sıklıkla genç erişkin dönemde başlar. Bozukluk çoğunlukla süregelen gidiş gösterir ve semptomlarda ara sıra alevlenmeler görülebilir. YAB ciddi işlev kayıplarına neden olur. YAB'nin gidişinin süregelen, iyileşme oranlarının düşük olması, çoğunlukla kötü prognozla seyretmesine neden olur. Prognozu kötüleştiren diğer faktörler, ek ruhsal hastalıklar, hastalık süresinin uzun olması, kişilik bozukluğu birlikteliği ve sosyal uyumun bozuk olmasıdır (189). Birçok çalışma YAB hastalarının yaklaşık üçte ikisinde komorbid eksen I bozuklukları olduğunu göstermektedir. Ayrıca YAB'ye eşlik eden kişilik bozukluklarının da yaklaşık %50 olduğu öne sürülmüştür (186).

2.4.3. Tam

YAB sık, süregiden korku ve anksiyete ile karakterizedir. Hemen hergün birçok olay veya etkinlik hakkında aşırı endişe ve üzüntü duyma, üzüntüsünü zor kontrol edebilme, anksiyete ve üzüntüye huzursuzluk, kolay yorulma, konsantrasyon güçlüğü veya zihnini durmuş gibi hissetme, irritabilite, kas gerginliği ve uyku bozukluğunun eşlik etmesiyle karakterize bir hastalıktır. YAB bulunan hastalar kendi korkularının çok fazla olduğu bilgisini vermeyebilir ancak korkularının düzeyinden sıkıntı yaşamaktadırlar (40).

Bu hastalar genellikle küçük şeylere üzülen, sürekli bir korku içinde olan ve olabileceğın en kötüsünün başlarına gelebileceğini bekleyen, sürekli kaygı içerisinde olan kişilerdir (190).

2.4.3.1. DSM- 5 Yaygın Anksiyete Bozukluğu için tam ölçütleri

A- En az 6 aylık bir sürenin çoğu gününde, birtakım olaylar ya da etkinliklerle(işte, ya da okulda başarı gösterebilme gibi) ilgili olarak, aşırı bir kaygı ve kuruntu(kaygılı beklenti) vardır.

B- Kişi, kuruntularını denetim altına almakta güçlük çeker.

C- Bu kaygı ve kuruntuya, aşağıdaki altı belirtiden üçü (ya da daha çoğu) eşlik eder (en azından kimi belirtiler son altı ayın çoğu gününde bulunmuştur):

NOT: Çocuklarda yalnızca bir maddenin olması yeterlidir.

1. Dinginleşememe
2. Kolay yorulma
3. Odaklanmakta güçlük çekme ya da zihnin boşalması
4. Kolay kızma
5. Kas gerginliği

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

D- Kaygı, kuruntu ya da bedensel belirtiler, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

E- Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. hipertiroidi) fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

F- Bu bozukluk başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (50).

2.4.4. Etyoloji

YAB etyolojisinde genetik, nörokimyasal düzensizlikler, nöroendokrin anormallikler, psikolojik etkenler birlikte rol oynamaktadır (189).

2.4.4.1. Genetik Etkenler

Aile hikayesinin sık olması genetik teorinin gelişmesine neden olmuştur (186). Bir çalışmada YAB görülme oranı, hastaların birinci derece akrabalarında (%19,5), kontrol grubundakilere (%3,5) göre 5 kat daha yüksek bulunmuştur (191). İkiz çalışmalarında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada monozigot ve dizogit ikizlerin eş-hastalanma oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, diğer çalışmada YAB'nin kadın ikizlerdeki kalıtımsallık oranının %30 olduğu bildirilmiştir. YAB ve duygudurum bozuklukları için paylaşılmış bir kalıttan söz edilmektedir (192, 193). Birçok çalışma, YAB hastalarında büyük bir kısmında duygudurum bozukluğunun eşlik ettiğini göstermektedir. Bir çalışmada YAB hastalarında majör depresyon komorbiditesi %62.4, bipolar bozukluk komorbiditesi ise %10.5 bulunmuştur (185). Bu sonuçlara bakarak YAB ve duygudurum bozukluğu genetik yatkınlığının ortaklığına dikkat çekmektedir (194). YAB'de moleküler genetik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bir çalışmada 17. kromozomun kısa kolunda yerleşen serotonin transporter geninde kontrollere göre STin2.12 aleli anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (195). Ancak sonrasında OKB hastalarında da benzer oranlar elde edilmiştir. COMT geni polimorfizmi açısından ise YAB grubunda kontrollere göre anlamlı fark bulunamamıştır (196). Moleküler genetik çalışmalarda, GABA, NE, CRF ve

serotonin sistemleri üzerindeki reseptörler, aday-gen stratejileri için en önemli adaylar konumundadır (197). YAB ile ilgili daha fazla moleküler genetik çalışmaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak diğer psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi çoklu genetik aktarım zemininde var olan yatkınlığın çevresel etmenlerle etkileşiminin YAB'yi ortaya çıkardığı düşünülmektedir (198).

2.4.4.2. Nörokimyasal maddeler ve YAB

2.4.4.2.1.GABA/Benzodiazepin (GABA/BZ) kompleksi

GABA MSS'de temel inhibitör nörotransmitterdir. GABA reseptörleri başta frontal korteks, hipokampus ve amigdala olmak üzere MSS'de yaygın bir dağılıma sahiptir. (199) GABA reseptörleri BZ reseptörleri ile yakın ilişki içindedir. BZ molekülü, GABA/BZ reseptör kompleksindeki bağlanma yerine bağlanınca GABA'nın etkinliği artar (200, 201). GABA/BZ reseptör kompleksi YAB'nin ortaya çıkışında önemli bir rol oynamaktadır. Bu teoriyi destekleyen bulguların bazıları şöyledir;

Trombositlerde ve lenfositlerde periferik BZ bağlama bölgelerinin sayısında azalma, BZ ile yapılan tedavi sonucunda periferik bağlama yerlerinin sayısında artış (202, 203, 204), sakkadik göz hareketlerinin hızının ölçülmesi ile yapılan bir çalışmada diazepamın sakkadik göz hareketlerinin hızını yavaşlatma derecesinde azalma yani BZ-GABA reseptörlerinin duyarlılığında azalma saptanması (205). Sağlıklı kontroller ve yaygın anksiyete bozukluğu hastalarıyla yapılan SPECT çalışmasında, yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında sağ prefrontal kortekste benzodiazepin ligandı bağlanmasında artış olmadığı ortaya konmuştur (206). YAB hastalarında, periferik mononükleer hücrelerde benzodiazepin reseptör çalışmalarında izlenen azalma, reseptör proteinleri ve reseptör mRNA'sındaki azalma ile paralel bulunmuştur. Tedavi ile reseptör mRNA'sındaki azalma ortadan kalkmış ve kontrollerle aynı düzeyde saptanmıştır (207, 208). YAB hastalarında dış uyaranların baskılanmasının azaldığı saptanmıştır. Bunun kortikal inhibitör nöronal aktivitenin azalması ile olasılıkla da GABAerjik nöroiletimde azalma ile ilişkili olduğu izlemiştir (209). Bir çalışmada kaçılamayacak strese maruz kalan hayvanlarda

frontal korteks, hipokampus ve amigdalave hipotalamusta benzodiazepin reseptör bağlanmasında azalma saptanmıştır (210). Bir diğer çalışmada ise stres sonrası hayvanlarda hipokampus ve amigdalada benzodiazepin reseptörlerinde azalma saptanmıştır (211). Aynı zamanda GABA sisteminin beyinde diğer nörotransmitter sistemlerle etkileşerek hastalığın gelişimine katkıda bulunması muhtemeldir. Tüm bu bulgular, YAB'de BZ reseptör işlevlerinde ve GABA sisteminde bozulma olduğunu düşündürmektedir (205).

2.4.4.2.2. Norepinefrin (NE)

NE organizma için tehlike oluşturacak durumlarda verilen yanıtta rol oynayan lokus seruleus-otonom sinir sistemi ilişkili yanıtta rol oynar. Beyindeki ana noradrenalin çekirdeği LC olup, anksiyetede rol oynayabilecek beyin bölgelerine uzantılar verir ve korku, uyarılma ve stres yanıtları açısından önemlidir (212). Lokus seruleus stres ile etkinleşmekte ve hayvanlarda korku davranışı ile ilişkilidir, aynı zamanda vijilans ve dikkatle ilişkili süreçlerde rol oynamaktadır (213). Çeşitli çalışmalar, noradrenalin işlevinin başta PB'de olmak üzere anksiyete bozukluklarında anormal olarak arttığını göstermiştir (212). YAB hastalarında plazma katekolamin düzeyleri ve metaboliti olan 3- metoksi 4- hidroksifenilglükol (MHPG) düzeyleri kontrollerden farklı bulunmamıştır (214). Diğer bir çalışmada YAB grubu ile kontrol grubu COMT, dopamin beta hidroksilaz ve monoamin oksidaz plazma düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (215). Bazı çalışmalarda ise zıt sonuçlar elde edilmiştir. Sevy ve ark. yaptığı bir çalışmada YAB hastalarında plazma NE ve metaboliti MHPG düzeyleri, kontrol grubundan yüksek, depresyon grubundan ise düşük saptanmıştır (216). Aynı çalışmada noradrenerjik sistemin etkinleştirildiğini gösteren inhibitor $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörlerde azalma saptanmıştır. Bu reseptörlerin presinaptik inhibisyonu NE aktivitesinde artışa ve hayvanlarda anksiyete davranışlarına yol açmaktadır (217). NE'nin diğer metaboliti vanilmandelik asit düzeylerinin idrarda arttığı ve anksiyete şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (218). Aynı zamanda YAB tedavisinde etkili olan imipramin, venlafaksin gibi ilaçların noradrenerjik etkileri bu nörotransmitter sisteminin patofizyolojide rol oynadığını düşündüren bulgulardan birisidir. Ancak tüm bu çalışmalar çeşitli kısıtlılıklar içermektedir. Adrenal medulla tümörlerinde periferik NE anksiyete ortaya çıkarmakta yetersiz olduğu bildirilmiştir (219). Ayrıca hiçbir çalışmada anksiyete düzeyini etkileyen diyet ve egzersiz kontrol edilememektedir (220). Bu bulgular merkezi NE etkinliğinin önemine işaret etmektedir.

YAB'de $\alpha 2$ adrenerjik reseptörde duyarlılık azalması ve artmış norepinefrin etkinliğinin gösteren, klonidine büyüme hormonu yanıtının küntleştiği, presinaptik $\alpha 2$ adrenerjik reseptör antagonisti yohimbinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında YAB olan hastalarda MHPG yanıtını uyardığı, YAB'de trombosit $\alpha 2$ adrenerjik periferik reseptör bağlama yerlerinin azaldığı bildirilmiştir (221, 222). YAB'si olan hastalarda inhibitör etkili presinaptik $\alpha 2$ reseptör duyarlılığını azaltacak şekilde süregelen aşırı NE salındığı düşünülmektedir. Adrenerjik reseptör duyarlılığındaki değişimin nedeni henüz anlaşılamasa da, LC etkinlik artışının rol oynadığı düşünülmektedir. Noradrenerjik sistemdeki anormalliğin YAB'nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu ise tartışmalıdır (223).

2.4.4.2.3. Serotonin

Orta beyinde yer alan dorsal ve median rafe çekirdeklerinden köken alan ve limbik sistem, hipotalamus ve talamusu innerve eden serotonin yolaklarının, anksiyete oluşumunda önemli rolleri bulunmaktadır. Dorsal rafe çekirdeğinden frontal korteks ve amigdalaya giden efferent yollar şartlı korkuyu arttırırken, median rafe çekirdeklerinden hipokampusa giden efferentler ise strese uyumu kolaylaştırmaktadır (224, 225). Öte yandan serotonin zengin rafe nukleusu ile noradrenalin zengin lokus seruleus arasında da karşılıklı uzantılar bulunmaktadır. Rafe nukleusundan lokus seruleusa gönderilen inhibitör uzantılar aracılığı ile serotonin noradrenalin üzerinde nöromodülatör etki gösterirken, noradrenerjik uyarılar da rafedeki serotonin aktivitesini arttırmaktadır. Pre-sinaptik ve post-sinaptik olmak üzere çok sayıda serotonin reseptörü tanımlanmıştır. Bunlardan 5-HT_{1A} ve 5HT₂ gibi birkaçının YAB'de önemli olduğu belirtilmiştir. Hayvan deneylerinde 5-HT_{1A} reseptörleri bulunmayan (5-HT_{1A} knock out) farelerin artmış anksiyete belirtileri gösterdiği bulunmuştur (226). 5-HT_{1A} parsiyel agonisti olan buspiron YAB'nin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (224). Serotoninin sinaptik aralıktan hücreye geri alınmasını engelleyen veya 5HT_{2A} antagonizması özelliği olan antidepresan ilaçlar anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkili ajanlardır (227).

Çelişkili yayınlar olmakla birlikte ondansetron gibi 5HT₃ reseptör antagonistlerinin YAB, PB gibi anksiyete bozukluklarında olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir (228). Tedaviyle ilgili bu bilgiler serotoninin YAB'deki rolünü desteklemektedir. YAB hastalarında artan anksiyete seviyelerinin idrarda serotonin metabolizması artışının göstergesi olan 5-

hidroksiindolasetik asit miktarının artışı ile korelasyon gösterdiği ve bunun yüksek anksiyete seviyesinin bir belirteci olduğu bildirilmiştir (229). YAB’de beyin omurilik sıvısında (BOS) 5-HT seviyesi düşük bulunmuştur (230). Sonuç olarak, serotoninin reseptör alt tiplerine göre farklı etkilerde bulunduğu düşünülmektedir.

2.4.4.2.4. Kolesistokinin (CCK)

CCK beyinde korteks, hipokampus ve substansia nigra da sentezlenir ve çoğunlukla sülfatlanmış formu CCK-8 olarak bulunur. CCK-A ve CCK-B olarak iki farklı reseptöre sahiptir (231). CCK’nin anksiyete ile ilişkisi doğrudan etkilerle ya da dolaylı olarak 5-HT, NE veya GABA üzerindeki etkileri aracılığıyla olabilir. CCK sisteminin GABA üzerinde inhibitör etkisi anksiyete oluşumunda rol oynamaktadır (230). Hayvan çalışmalarında CCK uygulaması sonrası korku ve uyanıklık artışı, arama davranışında azalma ve boyun eğici davranışlarda artış gözlenmektedir (231, 232). Bir CCK agonisti olan pentagastrinin intravenöz uygulamasında YAB olan hastalar kontrollere göre daha fazla panik atak yaşamışlardır (232). Anksiyolitik ilaç geliştirme çabaları doğrultusunda yapılan klinik çalışmalarda ise CCK antagonistleri hayal kırıklığı yaratmıştır (233).

2.4.4.2.5. Nöropeptid Y (NPY)

Nöropeptid Y ve reseptörleri anksiyete ve stresin düzenlenmesinde yer alır. Hayvan modellerinde NPY uygulanmasının anksiyolitik ve yüksek dozlara çıkıldığında sedatif etkileri vardır. NPY CRF’nin oluşturduğu stres yanıtını antagonize eder ve beyin sapına enjekte edildiğinde LC’nin ateşlenmesini baskılar (197). Nöropeptid Y’nin strese karşı kompansatuar olarak arttığına dair kanıtlar mevcuttur (234). Nöropeptid Y agonistleri anksiyolitiklerle ilgili çalışmalar açısından hedef gibi görülebilir (235).

2.4.4.2.6. Glutamat

Stres, kortikal glutamaterjik sistemi aktive eder. Glutamaterjik sistemin anksiyete, korku koşullanması, korkunun dışavurumu üzerinde önemli bir rolü vardır. Glutamat, amigdala ile diğer limbik ve kortikal yapılarda yaygın olarak bulunur (197). Hayvanlarda amigdalanın elektriksel olarak uyarılması korkutucu bir uyaran cevabına benzer davranış değişiklikleri yapmakta buna karşın amigdalada oluşturulan lezyon ise korkutucu uyaran yanıtını engellemektedir (236). Hayvan modellerinde NMDA tipi reseptör antagonistlerinin

bazolateral amigdalaya uygulanması ile anksiyetenin azaldığı gösterilmiştir. YAB hastalarında antiglutamaterjik ajanların etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, riluzole tedavi yanıtının %80 olduğu, remisyon oranının ise %53 olduğu bildirilmiştir (237).

2.4.4.2.7. Taşikininler

Taşikininler, P maddesi, Nörokinin-A ve Nörokinin-B'yi içeren bir grup nöropeptittir. Amigdala, hipokampus ve periaquaduktal gri madde gibi korku ve anksiyetenin kontrolü ile ilişkili beyin bölgelerinde yaygındır (238). NK-1 antagonistleri zayıf da olsa anksiyolitik etkiye sahiptir. Hayvan çalışmalarında NK-2 reseptör antagonistlerinin anksiyolitik olduğu ortaya konmuştur (217). P maddesi, NK-1 reseptörüne bağlanır. Bu reseptörün antagonistleri anksiyolitik ve antidepresan etki ortaya çıkarabilmektedir (234). Bazı çalışmalarda NK-1 antagonisti MK 869'un anksiyete ve depresyon tedavisinde paroksetin kadar etkili olduğu bulunmuştur (238). GABA sistemi ile glutamat sistemi arasındaki dengenin glutamat lehine bozulması anksiyetenin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (239).

2.4.4.3 HPA eksen ve nörosteroidler

Korku ve anksiyete uyarıları limbik sistemden hipotalamusa iletilerek CRH salınımına yol açar. CRH, hipofiz bezinden ACTH salınımına, ACTH ise adrenal bezden kortizol salınımına yol açar. Kortizol stres yanıtının en önemli endokrin belirteçidir (240). Hem akut, hem kronik stres CRF düzeylerini artırır. CRF'nin YAB'deki yüksekliği teorisine ilişkin klinik kanıt elde edilememiştir, ancak bu sonuçların CRF'nin epizodik salınımı ve BOS CRH düzeylerinin beyindeki bölgesel CRH işlevlerini yansıtmaması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (194). Birçok çalışmada YAB hastaları ve kontroller arasında idrar ve plazma kortizol düzeyleri arasında farklılık bulunamamasına rağmen, birçok çalışmada ise YAB hastalarında kontrol grubuna göre kortizol artışı olduğu bildirilmiştir. YAB hastalarının yaklaşık %27-38'inde deksametazon supresyon testi (DST) pozitifliği bildirilmiştir (241, 242). Ancak DST pozitifliği açısından depresyon eş tanısı karıştırıcı bir faktör olabilir (194). Bilişsel terapi uygulanan YAB hastalarında DST pozitifliğinin negatife dönmesi YAB'de süregelen hiperkortizolemi olduğu tezini desteklemektedir (243). Bunun dışında GABAerjik aktiviteyi modüle eden progesteron ve diğer nöroaktif steroidlerin anksiyolitik etki gösterdikleri bilinmektedir (230).

2.4.4.6. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Sağlıklı erişkinlerde beyinde uyarılmışlık ile kan akımında artış gözlenmektedir. Düşük basal anksiyetesi olanlarda anksiyete düzeyi arttıkça beyin kan akımında artış görülürken, basal anksiyete düzeyi yüksek olanlarda anksiyete arttıkça beyin kan akımında azalma saptanmıştır (244). Bu bulgu strese uyum mekanizmalarının yüksek basal anksiyetesi olanlarda bozulduğu şeklinde yorumlanabilir. Bölgesel beyin metabolizmasının değerlendirildiği PET çalışmasında, YAB hastalarında, kontrol grubuna göre, oksipital lob, sağ posterior temporal lob ve sağ presantral frontal girus bölgelerinde glikoz metabolizma oranları görece yüksek; bazal gangliyonlar ve beyaz maddedeki mutlak metabolizma oranları düşük bulunmuştur. Vijilans görevleri sırasında YAB hastalarında basal ganglion ve sağ parietal lob metabolizma artışının BZ ile tedavi sonrası azaldığı saptanmıştır (245). Bu bulgu YAB’de basal ganglionların rolüne işaret etmektedir. MR görüntüleme ile yapılan bir çalışmada, YAB olan çocuk ve ergenlerde kontrollere göre, anlamlı olarak daha geniş sağ ve toplam amigdala hacmi bulmuşlardır. Bu çalışmanın uzantısı olan bir diğer çalışmada, YAB olan çocuk ve ergenlerde kontrollere göre, hem gri hem de beyaz madde superior temporal girus hacimlerinin daha geniş olduğu bildirilmiştir (246). YAB ile ilgili görüntüleme çalışmaları, henüz erken bir aşamada olmasına karşın, YAB hastalarının beyin bölgeleri arasında karmaşık etkileşimlerin olduğunu göstermektedir (197).

2.4.4.7. Psikojenik Etkenler

Psikodinamik açıdan anksiyete iç psikolojik dengedeki bozulmanın bir işaretidir. Anksiyete aynı zamanda kabul edilemeyen bir dürtünün bilinç düzeyinde temsil edilmek ve boşalım yolu bulabilmek için çalıştığına, söz konusu durumu karşılamak ya da ondan kaçınmak üzere benliğin emrindeki güçleri harekete geçirmesine hizmet eden bir sinyaldir. Bu sinyalle birlikte benlik, içerden gelen baskıya karşı savunma önlemlerine başvurur. Savunmaların yeterince devreye girememesi durumunda, anksiyete sinyal olarak işlev gördüğü düşük düzeyin üstüne çıkarak yaygın anksiyeteye ya da psikanalitik yazındaki ismiyle serbest anksiyeteye (free-floating anxiety) dönüşmektedir (197).

Bilişsel Davranışçı Kurama göre ise insan için faydalı olan ve uyuma dönük işlevleri harekete geçiren korkudan farklı olarak YAB’de görülen aşırı korku patolojiktir ve sanal tehditlere yanıt olarak uyumu bozucu davranışlara neden olur. Mowrer’in korkunun iki

aşamalı kuramına göre korku klasik koşullanma ile kazanılmakta ve edimsel koşullanma ile koşullu uyaranlardan kaçınma korkunun sürmesine yol açmaktadır. Bu teori alıştırma tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Endişenin kaçınma kuramına göre ise insan için yaygın bir yaşantı olan endişe gelecekteki kötü olayların olmasından kaçınma işlevi gördüğü, tehdidi ortadan kaldırdığı ve kötü olayları engellediği şeklinde algılandığı ölçüde bir kaçınma davranışı gibi olumsuz olarak pekiştirilir. Bu sayede endişe bilişsel bir kaçınma yanıtı olarak işlev görmektedir (247). Wells'in kognitif modelinde Tip 1 ve Tip 2 olarak iki farklı tipte endişe tanımlanmıştır. Tip 1 endişe, dış faktörler ve fiziksel belirtiler gibi bilişsel olmayan iç faktörlere atıf yaparken, Tip 2 endişe, kişinin kendi bilişleri hakkında kaygılarını ve bunları negatif olarak değerlendirmesini kapsar (248). Dugas'ın bilişsel modeli ise, bir kişinin bilgiyi belirsiz bir durumda algılaması ve bu bilgiye bilişsel, emosyonel ve davranışsal tepki dizisiyle yanıt vermesi olarak tanımlanan “belirsizliğe tahammülsüzlük” üzerine kurulmuştur (249).

2.5. OKSİTOSİN VE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

Oksitosin doğum, emzirme, annelik davranışı, bağlanma ve sosyal davranışlar üzerindeki rolüyle bilinen peptid yapıda bir hormondur (250, 251). Oksitosin, hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerde sentezlenerek doğrudan projeksiyonlarla nörotransmitter olarak görev aldığı beynin diğer bölgelerine ve nörofizin denilen taşıyıcı protein ile arka hipofize taşınır ve arka hipofizden yolu ile salınarak periferdeki hedeflerine ulaşır (252, 253). Oksitosinin tek tip reseptörü olduğu bilinmektedir (254). Oksitosini araştırmak için yapılan hayvan çalışmaları, bu hormonun doğum, emzirme, agresyondan koruma, sosyal davranışlar, anne ve bebeği arasında bağlanma ve çiftler arasında bağlanma üzerine olan önemli etkisini vurgular (250). İnsan çalışmalarında ise bağlanma hissini arttırdığı, sosyal etkileşimi kolaylaştırdığı, prososyal nöropeptid olarak adlandırılabilceği, sosyal fonksiyon bozuklukları görülen psikiyatrik hastalıklarda terapötik potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (251, 255). Oksitosin, sosyal strese karşı meydana gelen anksiyeteyi kortizol salınımını ve amigdala aktivitesini baskılayarak azaltır (256, 257). Oksitosin bağlanmanın ödüllendirici yönlerini düzenlerken, stresle başetmeyi kolaylaştırmakta ve anksiyete giderici etkide bulunmaktadır. Ayrıca; öfkeye yanıtının düzenlenmesinde ve agresyonun azaltılmasında da rolü olduğu bildirilmiştir (258-261). Memelilerdeki anne-çocuk arasındaki bağlanmanın hem bebek için hayati öneme sahip olduğu, hem de kurulan bu ilişkinin erişkinlik döneminde emosyonel fonksiyonların düzenlenmesini sağladığı bilinmektedir. Erken yaşam deneyimleri, erişkin dönemde strese nöroenezis yanıtını değiştirebilir. CRF sisteminde erken yaşam deneyimleri ile kalıcı değişiklikler olabilir (262, 263). Oksitosin sistemi de erken yaşam deneyimlerinden etkilenir (264). Bir çalışmada kadınlarda duygusal istismara uğramış olmanın serebrospinal sıvıda düşük oksitosin düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Oksitosin sistemindeki bozukluğun çocukluk çağı travmasının olumsuz bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (265). Bu durumun erişkin dönemde bireylerin kişisel uzlaşma yeteneklerini, duygusal düzenlemesini ve güvenli bağlanma oluşturma yeteneklerini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (266). Oksitosin, stresin indüklediği hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen yanıtını baskılar (267). Hayvan çalışmalarında stres maruziyeti sonrası serebrospinal sıvı ve kan dolaşımına oksitosin salındığı bulunmuştur (268). Oksitosinin doğal bir anksiyolitik gibi kendini sakinleştirme mekanizmaları üzerinde etkili olduğu, bu mekanizmalar bozulduğunda kişinin sosyal, bilişsel ve duygusal açıdan güçlükler yaşayabileceği belirtilmiştir (269).

Oksitosin, psikopatoloji üzerine muhtemel etkileri nedeniyle çeşitli psikiyatrik hastalıklarda araştırılmıştır. Oksitosinin adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve bazal kortizol seviyelerini düşürerek strese yanıtı düzenlenmesi duygudurum ve anksiyete bozukluklarında rolü olabileceğini düşündürmektedir (254, 269). Postpartum dönemde duygudurum dalgalanmalarının oksitosin seviyeleri ile ilişki olabileceği yönünde kanıtlar mevcuttur (254). Bazı çalışmalarda majör depresyon hastalarında düşük plazma oksitosin seviyeleri bildirilmiştir (270). Depresyonu olan fibromyalji hastalarında günlük ağrı, anksiyete ve depresyon skorları ile oksitosin seviyeleri arasında negatif korelasyon, mutluluk skorları ile pozitif korelasyon saptanmıştır (271). Birçok çalışmada ise majör depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller arasında BOS ve kan oksitosin seviyeleri açısından farklılık olmadığı gözlenmiştir (272, 273). Yaygın tip sosyal anksiyete bozukluğu hastalarında ise, sağlıklı kontrollere göre plazma oksitosin düzeylerinde fark saptanmamıştır. Ancak yüksek oksitosin düzeyleri, artmış sosyal anksiyete semptom şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (274). Diğer bir çalışmada ise başlangıçta kontrol grubu ile benzer olan oksitosin düzeylerinin, sosyal anksiyete bozukluğu hastalarında partneri ile güven oyunu görevini tamamladıktan sonra kontrol grubuna göre düşük saptanması hormonun sosyal uyaranlar ile salınımında bozukluk olabileceğini düşündürmektedir (275). fMRI ile korkulu yüzler gösterilerek amigdala aktivitesi ölçülen sosyal anksiyete bozukluğu hastalarında tek doz intranasal oksitosin sonrası amigdala aktivitesinin azaldığı, ancak hastalarda subjektif duygudurum ve anksiyete değişikliği olmadığı bildirilmiştir (276). Bazı çalışmalarda zıt sonuçlar elde edilse de oksitosin ile duygudurum ve anksiyete bozuklukları arasında psikopatolojiyi etkileyen çok sayıda faktörle birlikte karmaşık bir ilişki olduğu söylenebilir. TSSB hastaları ile yapılan bir çalışmada intranasal oksitosin uygulaması sonrası kişisel savaş imajinasyon egzersizinde fizyolojik yanıtta plasebo grubuna göre azalma saptanmıştır (277). OKB hastalarında ise çalışmalarda zıt sonuçlar elde edilmiştir (278-280). Otistik hastalardaki sosyal fonksiyon bozukluğunun oksitosin eksikliğiyle ilişkili olduğu ve oksitosin uygulaması sonrasında sosyal fonksiyonlarda düzelme gözlemlendiği bildirilmiştir (266, 281). Hayvan çalışmalarında oksitosin ile sosyal agresif davranış arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (266). İnsanlarda da sosyal agresif davranışların oksitosin düzeyi ile ilişkili olduğunu öne sürülürken, kişilik bozukluğu tanısı konan hastalarda yaşam boyu agresyon skorlarının BOS oksitosin seviyeleri ile ters korelasyon gösterdiği, düşük BOS oksitosin seviyelerinin tanıdan bağımsız olarak intihar girişimi öyküsünün bağımsız prediktörü olduğu bildirilmiştir (282).

Oksitosin, stresle başa çıkmadaki rolü, anksiyolitik etkileri, amigdalanın sosyal uyaranlara yanıtını düzenlemesi, öfkeyi azaltması, oksitosin uygulanmasının anksiyete seviyelerini ve stresle indüklenen HPA eksen yanıtını azaltması, depresyon ve anksiyete bozuklukları tedavisinde kullanılan SSRI'ların oksitosinle ilişkisi göz önüne alındığında; depresyon, YAB, PB ve SAB'da serum oksitosin seviyelerinde değişiklikler olabileceği düşünülmüştür (258, 259, 261, 279). Bu nedenle bu çalışmada depresyonun melankolik, anksiyeteli, atipik alt tiplerinde, YAB, agorafobi eş tanısı olan ve olmayan PB ve genelleşmiş ve performans tipi SAB hastalarında ve sağlıklı kontrollerin serumlarında oksitosin seviyelerinin hastalığın klinik şiddeti, anksiyete duyarlılığı ve algılanan stres ile ilişkisi ve altgruplar arasında fark olup olmadığının araştırılması planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

Bu çalışmaya, Ekim 2013 - Ocak 2015 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, psikotrop ilaç kullanmayan, 18-65 yaşları arasında DSM 5 tanı kriterlerine göre Major Depresyon tanısı konan 50 (25 erkek, 25 kadın), YAB tanısı konan 26 (9 erkek, 17 kadın), SAB tanısı konan 31 (14 erkek, 17 kadın) ve PB tanısı konan 40 (17 erkek, 23 kadın) ve 30 (13 erkek, 17 kadın) sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 176 katılımcı alınmıştır. Tanılar, klinik görüşme ile DSM-5'e göre revize edilmiş SCID tanı çizelgesi vasıtasıyla konulmuştur, ek psikiyatrik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalar için dışlama kriterleri:

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

- Epilepsi gibi organik beyin bozukluğuna neden olabilecek nörolojik hastalıklar,
- Son bir ay içinde psikotrop ilaç kullanımı olanlar.

Kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan, hasta grubu ile aynı yaş aralığında, bilinen herhangi bir psikiyatrik, endokrin ve metabolik hastalığı olmayan, 13'ü erkek, 17'si kadın toplam 30 sağlıklı kişi değerlendirilmeye alınmıştır.

Kontroller için dışlama kriterleri:

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

Bu araştırma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje No: 2015.08.35.828) ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 02.06.2014 tarih ve 2013/22-105 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Hasta ve kontrollere, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılaş biçimi anlatılarak yazılı onamları alınmıştır.

3.2. YÖNTEM

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

Sosyodemografik veri formu doldurulduktan sonra, Depresyonun değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) uygulanmıştır (283). Anksiyetenin değerlendirilmesi için Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır (284). YAB'nin şiddetini değerlendirmek için YAB grubuna Yaygın Anksiyete Bozukluğu 7 Maddeli (YAB-7) testi uygulanmıştır (285). PB'nin şiddetini değerlendirmek için PB grubuna Panik bozukluğu şiddeti ölçeği (PBŞÖ) uygulanmıştır (286). SAB'nin şiddetinin değerlendirilmesi için SAB grubuna Liebowitz Sosyal Fobi Ölçeği (LSFÖ) uygulanmıştır (287). Anksiyete duyarlılığını değerlendirmek için Anksiyete Duyarlılığı Indexi-3 (ADİ-3) ve algılanan stres düzeyini ölçmek için Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ-14) tüm gruplara uygulanmıştır (288). Oksitosin düzeylerinin ölçümü; hastalardan ve kontrollerden sabah 08:00-09:00 saatleri arasında oksitosin serum seviyelerinin ölçümü için 1 kez toplam 10 cc. kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri standart vakumlu tüpe konularak 30 dakika içerisinde biyokimya laboratuvarında 1600 rpm.' de 15 dk. santrifüj edilmiştir. Ayrılan serum örnekleri analiz edilinceye kadar -70°C' de saklanmıştır.

3.2.1. Biyokimyasal analiz

Serum örnekleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda ELISA (Sunrise Basic Tecan, Tecan Austria GmbH) cihazı ile değerlendirilmiştir. Serum oksitosin düzeyi Enzyme-liked immune-sorbent assay (ELISA) (Phoenix Human Oxytocin ELISA Kit) kiti ile ölçülmüştür. (Ölçüm aralığı: 0- 100 ng/ml, Sensitivite: 0.09 ng/ml). Elde edilen optik dansite değerleri QC data levhasında gösterilen ters sigmoidal şekil çizen absorbans/konsantrasyon eğrisi vasıtası ile serum konsantrasyon değerlerine çevrilmiştir. Analiz için oksitosin kitinin prospektusunda önerilen QC data levhası kullanılmıştır.

3.2.2. İstatiksel analiz

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Varyansların homojen olduğu veriler Post Hoc Tukey testi, homojen olmadığı verilerde Tamhane testi ile karşılaştırılmıştır. Dağılımın normal olmadığı veriler Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Cinsiyet, sigara kullanımı, medeni durum, agorafobi varlığı ve soy geçmiş ruhsal hastalık varlığı gibi kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki- Kare testi kullanılmıştır. Sosyodemografik, klinik veriler ve oksitosin seviyeleri arasındaki ilişki, dağılımın normal olduğu veriler için Pearson korelasyon testi, dağılımın anormal olduğu veriler için Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Veriler tablolarda normal dağılım gösterenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde; anormal dağılım gösterenler için ortanca (%25-%75) şeklinde; kategorik veriler için oranlar şeklinde yazılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmesi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Depresyon, YAB, PB, SAB ve kontrol gruplarının antropometrik ve sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik özellikleri

	Depresyon (n:50)	YAB (n:25)	PB (n:20)	SAB (n:31)	PB+Agorafobi (n:20)	Kontrol (n:30)
Boy	1.68±7.26	1.67±7.76	1.66±7.44	1.69±6.51	1.67±7.19	1.68±7.48
Kilo	66.3±11.87	66.12±13.24	65.60±12.97	66.7±11.78	65.6±14.61	67.76±16.37
Bel çevresi	73.06±5.68	73.8±6.46	74.2±7.316	73.87±5	74.25±7.77	75.21±14.74

Hasta ve kontrol grupları arasında boy, kilo ve bel çevresi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.834/ 0.995/ 0.632). (Tablo 1.)

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

	Depresyon (n:50)	YAB (n: 25)	PB (n:20)	SAB (n:31)	PB+Agorafobi (n:20)	Kontrol (n:30)
Yaş	28.4±5.87	32.08±6.73	27.9±6.29	24.54±4.19	28.55±6.03	28.4±5.15
Cinsiyet*	25/25	16/9	12/8	17/14	11/9	17/13
Medeni hal	23/23/4/0	17/8/0/0	7/10/3/0	4/24/2/1	8/11/1/0	5/20/0/5
Eğitim***	2/25/23	0/12/13	0/12/8	1/4/26	4/10/6	0/6/24
Gelir****	13/16/19/2	7/11/7/0	5/4/8/3	17/9/5/0	3/10/7/0	6/5/8/11
Sigara*****	27/17/5/1	19/5/1/0	14/5/1/0	24/6/1/0	14/5/1/0	20/4/6/0
Anne sütü*****	6/39/5/0	2/18/5/0	5/15/0/0	2/25/4/0	5/13/2/0	6/14/7/3
Ailede psikiyatrik hastalık*****	10/40	3/22	2/18	6/25	3/17	4/26

*: Kadın/Erkek **: Evli/Bekar/Boşanmış/Dul

***: Ortaokul/ Lise/ Üniversite

****: 1000TL'den az/ 1000-2000TL arası/2000-3000TL arası/3000TL'den fazla

*****: Yok/1-10 adet/10-20 adet/20'den fazla

*****: 0-6 ay/6-12 ay/12-18 ay/18 aydan fazla

*****: Var/Yok

YAB grubunun yaş ortalaması diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$). SAB grubu yaş ortalaması açısından diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.01$). PB, PB+Agorafobi, Depresyon ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Aylık gelir, anne sütü ve günlük sigara miktarı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. (Tablo 4.2)

4.2. Depresyon, YAB, PB, SAB ve kontrol gruplarının klinik ölçek puanlarının karşılaştırılması

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının klinik ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Depresyon (n:50)	YAB (n:25)	PB (n:20)	SAB (n:31)	PB+Agorafobi (n:20)	Kontrol (n:30)
HAM-A	13.6±6.33	25.64±6.61	25.15±5.90	15.83±4.64	28.15±6.01	1.73±2.21
HAM-D	24.82±5.44	12.16±3.10	7.70±4.54	7.41±3.39	10.75±5.12	0.73±1.52
LSFÖ KAYGI				52.38±6.80		
LSFÖ KAÇINMA				50.41±7.14		
LSFÖ TOP.				102.80±13.81		
YAB-7		13.08±2.28				
PBŞÖ			11.40±3.70		14.75±4.72	
ASÖ	24.32±12.24	35.92±6.68	34.35±5.16	35.58±8.93	37.6±6.15	14.5±8.22
ADİ-3	23.44±14.96	42.96±8.76	29.65±6.51	28.83±6.69	35.55±7.85	13.8±6.26

YAB, SAB, PB, Panik bozukluk+Agorafobi ve Depresyon hastalarında HAM-A, HAM-D, ASÖ ve ADİ-3 puanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$).

PB+Agorafobi hastalarında PB hastalarına göre PBŞÖ ve ADİ-3 skorları anlamlı olarak yüksekti (p değeri sırasıyla 0.018 ve 0.016 ($p<0.05$ için)). PB+Agorafobi hastalarında PB hastalarına göre ASÖ, HAM-A ve HAM-D puanları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.06, 0.09 ve 0.05). (Tablo 3.)

SAB alttipleri arasında ise yaygın alt tipte, LSFÖ kaygı, kaçınma ve toplam puanları ile ASÖ ve ADİ-3 puanları performans alt tipine göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.01$)

4.3. Depresyon, YAB, PB, SAB ve kontrol gruplarının oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması

	Depresyon (n:50)	YAB (n:25)	PB (n:20)	PB+Agorafobi (n:20)	SAB (n:31)	Kontrol (n:30)
Oksitosin (ng/ml)	2.46±2.81	11.50±11.34	2.99±2.20	6.97±5.0	10.67±11.30	2.87±0.72

YAB, SAB ve PB+Agorafobi grubunda oksitosin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$).

Depresyon grubunda oksitosin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0.04$).

PB grubunda oksitosin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermese de yüksek olma eğilimindeydi ($p=0.147$).

Agorafobi+ PB hastalarının oksitosin düzeyi agorafobinin eşlik etmediği PB hastalarına göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.01$). (Tablo 4.)

4.4. Depresyon alt tip belirleyicileri ve kontrol grubunun oksitosin düzeyi ve klinik ölçekler açısından karşılaştırılması

Tablo 4.5. DSM-5'e göre depresyon alttiplerinin oksitosin düzeyi ve klinik ölçekler açısından karşılaştırılması

	Melankolik (n:17)	Anksiyeteli (n:17)	Atipik (n:16)	Kontrol (n:30)
Oksitosin	0.57±0.48	5.81±2.34	0.91±0.64	2.87±0.72
ASO	16.52±7.69	36.64±9.01	19.50±8.63	14.5±8.22
ADİ-3	13.64±4.10	40.05±12.03	16.18±9.02	13.8±6.26
HAM-A	10.70±3.36	20.82±4.00	9±3.26	1.73±2.21
HAM-D	24.05±5.89	26.70±3.85	23.62±6.15	0.73±1.52

Depresyonun anksiyeteli alt tipinde oksitosin düzeyleri ile ADİ-3, ASÖ ve HAM-A puanları diğer iki alt tipe göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$), HAM-D puanları açısından alt tipler arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.184$)

Melankolik ve atipik alt tipler arasında oksitosin düzeyleri, ASO ve ADİ-3, HAM-A ve HAM-D skorları açısından anlamlı bir farklılık yoktu (p değeri sırasıyla 0.089 / 0.234 / 0.586 / 0.212 / 0.773)

Anksiyeteli alt tipte, kontrol grubuna göre oksitosin düzeyi, HAM-D, HAM-A, ASÖ ve ADİ-3 anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$).

Melankolik alt tipte kontrol grubuna göre oksitosin düzeyleri anlamlı olarak düşük, HAM-D, HAM-A skorları anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$). ASÖ, ADİ-3 ve puanları açısından kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.329 / 0.973).

Atipik alt tipte kontrol grubuna göre oksitosin düzeyi anlamlı olarak düşük, HAM-D ve HAM-A skorları anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$) Atipik alt tipte kontrol grubuna göre ASO puanları anlamlı olarak yüksek iken, ADİ-3 puanları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.046 / 0.487). (Tablo 5.)

4.5. SAB alt tiplerinin oksitosin düzeyi açısından karşılaştırılması

Tablo 4.6. SAB hastalarının genelleşmiş ve performans alt tiplerinin oksitosin düzeyi açısından karşılaştırılması

	Genelleşmiş SAB (n:17)	Performans tipi SAB (n:14)	Kontrol (n:30)
Oksitosin	13.70±14.55	7.00±2.79	2.87±0.72

SAB hastalarının genelleşmiş ve performans alt tipi arasında oksitosin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.088$) (Tablo 6.)

4.6. Korelasyon analizleri

Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde oksitosin düzeyinin algılanan stres düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ($p=0.027$). Oksitosin düzeyi ile yaş, cinsiyet, tanı, anksiyete duyarlılığı, HAM-A ve HAM-D skorları, tanı, anne sütü alım süresi ve ebeveynlerde psikiyatrik hastalık varlığı arasında korelasyon saptanmadı.

Tüm anksiyete grupları birlikte değerlendirildiğinde oksitosin düzeyi ile yaş, cinsiyet, anne sütü, hastalık süresi, HAM-A, HAM-D skorları, anksiyete duyarlılığı ve algılanan stres düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.

Depresyon grubunda oksitosin düzeyi, algılanan stres düzeyi ile pozitif korelasyon gösteriyordu ($p=0.038$). Oksitosin düzeyi ile HAM-A ve HAM-D skorları, anksiyete duyarlılığı arasında korelasyon saptanmadı.

PB grubunda oksitosin düzeyi ile PBŞÖ ve HAM-A skorları, anksiyete duyarlılığı ve algılanan stres düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.

YAB grubunda oksitosin düzeyi ile anksiyete duyarlılığı ve YAB-7 skoru arasında korelasyon saptanmadı.

SAB grubunda oksitosin düzeyi ile LSFÖ toplam puanı, anksiyete duyarlılığı ve algılanan stres arasında korelasyon saptanmadı.

5. TARTIşMA

Bildiğimiz kadarı ile bu klinik alışma, DSM-5 kriterleri ve alt tipleri, anksiyete duyarlılığı ve algılanan stres ile oksitosin düzeyinin ilişkisinin incelendiği ilk araştırmadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçları özetleyecek olursak; depresyon grubunda oksitosin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, Agorafobi+PB, SAB ve YAB grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, PB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olma eğiliminde olduğu saptandı. Agorafobi+PB hastalarında, agorafobinin eşlik etmediği PB hastalarına göre oksitosin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Depresyonun anksiyeteli alt tipinde oksitosin düzeyleri ve ADİ-3, AS ve HAM-A puanları melankolik, atipik alt tiplere ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Depresyonun melankolik ve atipik alt tipinde kontrol grubuna göre oksitosin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmış olup, atipik ve melankolik alt tip arasında oksitosin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. SAB hastalarında genelleşmiş ve performans alt tipleri arasında oksitosin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

5.1. Depresyon ve oksitosin

Oksitosin, psikososyal uyaranlar ile salınmakta, sosyal bağlanma ve sosyal tanımayı stimüle etmektedir. Ayrıca psikososyal ilişkilerdeki bozulmanın depresyonu tetiklediği iyi bilinmektedir (289). Ayrıca oksitosin stres ile tetiklenen HPA aktivitesini baskılamakta ve anksiyeteyi azaltmaktadır (290). Oksitosin içeren sinir liflerinin parvoselüler hücrelerden duygu durum kontrolü ve stres adaptasyonu ile ilişkili merkezler olan amigdala, hipokampus ve lateral septuma uzanması, oksitosinin depresyon patofizyolojisindeki önemini ortaya koymaktadır (290, 291). Bilindiği gibi oksitosin, sosyalleşmeyi arttıran bir hormondur. Depresyonun çekirdek belirtisi olan daha önce zevk alarak yaptığı etkinliklere katılımda azalma ve ilgi kaybı, sosyal işlevsellikte bozulmaya yol açmaktadır. Ayrıca depresyonda artmış anksiyete, cinsel istek azlığı ve HPA disregülasyonu görülmektedir (291). Bu nedenle oksitosin depresyon patofizyolojisinde rolü nedeniyle sıklıkla araştırma konusu olmuştur. Çalışmamızda ilk atak depresyon grubunda oksitosin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamız ile uyumlu olarak Frasch ve ark. (292) on iki major depresyon hastası ile on iki sağlıklı kontrolü nokturnal oksitosin düzeyi açısından karşılaştırdığı bir çalışmada nokturnal oksitosin düzeyini major depresyon hastalarında anlamlı olarak düşük saptamışlardır. Bir diğer çalışmada depresyonu olan on dört fibromyalji hastasında depresyonu olmayan yirmi beş kadın fibromyalji hastası ve otuz sağlıklı kontrollere göre plazma oksitosin düzeyi düşük saptanmış ve oksitosin seviyelerinin günlük depresyon, ağrı ve stres puanları ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (293). Bir çalışmada ise unipolar ve bipolar depresyon nedeniyle hospitalize edilen kırk hastada serum oksitosin düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük saptandığı ve antidepresan tedavi sonrası oksitosin düzeylerinde değişme olmadığı bildirilmiştir (294). Başka bir çalışmada ise depresyon hastalarında oksitosin seviyelerinin, HAM-D skorları ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (270). Kronik depresyonu olan kadınlarda tükrük oksitosin düzeyi, sağlıklı kontrollere göre düşük saptanmıştır (295). Major depresyonu olan kadınlarda sağlıklı kontrollere göre oksitosin düzeyleri düşük saptanmıştır (296). Depresyon hastalarında saptadığımız düşük oksitosin düzeyleri iştah azlığı, kilo kaybı, cinsel istek azlığına katkıda bulunuyor olabilir. Ayrıca azalmış oksitosin nedeniyle HPA eksenini baskılayamıyor olabilir. Literatürde zıt sonuçlar da mevcuttur. Van Londen ve arkadaşlarının 52 major depresyon hastası ve 37 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları bir çalışmada plazma oksitosin seviyeleri arasında fark olmadığı

bildirilmiştir (297). Parker ve arkadaşları ise on bir depresyon hastasının dahil edildiği bir çalışmada akşam saat 18:00'dan sabah 09:00'a kadar saatlik plazma oksitosin ölçümleri sonucunda nokturnal oksitosin pikinin depresyon hastalarında belirgin olduğunu ve kontrol grubuna göre oksitosin düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (291). Sonuçlardaki bu farklılıklar örneklem büyüklüklerinin sınırlı olması, hasta seçimindeki farklılıklar, hasta gruplarının homojen olmaması (unipolar depresyon, bipolar depresyon, fibromyalji vb.), hastaların yaş, cinsiyet, BMI ve menapoz dönemi açısından eşleştirilmemiş olması, bir çok çalışmada çalışmaya dahil edilen hastaların kullandığı psikotrop ilaçların olması, bağlanma biçimleri ve çocukluk çağı travmasının göz ardı edilmesi, kan alım zamanındaki farklılıklar ve tek ölçüm ile kesitsel değerlendirme yapılması ve depresyona eşlik eden anksiyete semptomları ile ilişkili olabilir. Oksitosin düzeyi ile mizaç faktörleri arasındaki ilişki, yapılan çalışmalarda alınan sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir. Major depresyon hastaları ile yapılan bir çalışmada oksitosin düzeyleri ödül bağımlılığı ve yenilik arayışı ile pozitif korelasyon göstermekteydi (298). Hayvan depresyon modellerinde oksitosin antidepresan benzeri anksiyolitik ve stres azaltıcı etki göstermektedir (299). Oksitosindeki azalma depresyondaki HPA eksen düzensizliğine katkıda bulunuyor olabilir. Çünkü oksitosin stresle indüklenen HPA eksen aktivitesini baskılamaktadır (256). Ayrıca oksitosin lifleri doğrudan rafe nükleusunu uyararak serotonin salınımına neden olmaktadır. Oksitosin düzeylerindeki azalma serotonin salınımını etkileyerek depresyon gelişmesine yol açıyor olabilir (270). Depresyon patofizyolojisinde önemli bir yere sahip olan nörepinefrin de oksitosin salınımının düzenleyicilerindendir. Nörepinefrin lifleri hipotalamustan oksitosin salınımını kolaylaştırmakta, hipokampal oksitosin reseptör mRNA ifadesini ve plazma oksitosin seviyelerini arttırmaktadır (300). Ayrıca oksitosin reseptörleri bloke edildiğinde strese yanıt olarak salınan nörepinefrin miktarı azalmaktadır. Oksitosin, sosyal etkileşim ve bağlanmadaki rolü ile başa çıkma mekanizmalarının gelişiminde ve psikiyatrik hastalıklara karşı dayanıklılığı arttırmakta rol oynamaktadır (301). Kemirgenlerde sosyal etkileşim için anahtar rol oynayan olfaktör süreçler oksitosin ile aktive olmaktadır. Olfaktör bulbusta bulunan oksitosin nörepinefrin salınımını kolaylaştırmakta ve sosyal davranışları stimüle etmektedir (302). Depresyon patofizyolojisinde önemli bir yere sahip olan dopamin sistemi ile oksitosin arasında sıkı bir etkileşim mevcuttur. Dopamin ile oksitosin etkileşimi anne-çocuk bağlanması, eşler arasındaki bağlanma, sosyal kognisyon, seksüel davranış ve ödül sistemlerini modüle etmektedir. Örneğin, PFK ve nükleus akümbensi içeren mezokortikolimbik yollarlarda oksitosin reseptör yoğunluğu fazladır. Ayrıca dopamin de

amigdaladaki oksitosin reseptör ifadesini etkilemektedir (303, 304). Oksitosin, CREB fosforilasyonunu arttırarak MAP kinaz yolağını ve hipokampal nöral plastisiteyi aktive etmekte, BDNF ifadesini indüklemekte ve glukokortikoid ya da stres ile indüklenen hipokampal küçülmeyi zayıflatmaktadır. Oksitosinin antidepresan etkilerinden birisinin de bu yolağı aktive etmesi olduğu düşünülmektedir (305). Ayrıca oksitosin, depresyonda strese HPA aks yanıtını zayıflatarak proinflamatuvar sitokin yanıtını zayıflatmakta ve depresif semptomları sınırlamaktadır (306). Ayrıca depresyonda görülen sosyal izolasyon ve iç çekilme oksitosin salınımını azaltıyor olabilir.

5.2. Anksiyete bozuklukları ve oksitosin

Oksitosin, stresle başa çıkmadaki rolü, bağlanma ve çocukluk çağı travmaları ile ilişkisi, anksiyolitik etkileri, sosyal uyaranlara amigdala yanıtının düzenlemesi, öfkeyi azaltmadaki rolü, oksitosin uygulanmasının anksiyete seviyelerini ve stresle indüklenen HPA eksen yanıtını azaltması, serotonerjik, noradrenerjik sistemler ve büyüme faktörleri ile ilişkisi nedeniyle anksiyete bozukluklarında da araştırma konusu olmuştur (258, 259, 261, 305, 306). Oksitosin, anksiyeteyi azaltmakta, ayrıca oksitosin strese yanıt olarak salınmaktadır (307). Oksitosin, anksiyete bozukluklarında aktivitesi artan amigdalanın aktivitesini baskılamaktadır (257). Çalışmamızda YAB, SAB ve Panik bozukluğu+Agorafobi gruplarında serum oksitosin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Panik bozukluk grubunda ise oksitosin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olma eğilimindeydi. İlginç olarak panik bozukluk+ agorafobi grubunda oksitosin düzeyleri agorafobinin eşlik etmediği panik bozukluk grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Literatüre bakıldığında yirmi dört genelleşmiş SAB hastası ile yapılan bir çalışmada oksitosin düzeyleri kontrol grubu ile farklılık göstermezken, yüksek sosyal anksiyete puanlarının yüksek oksitosin seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (308). Bir diğer çalışmada ise başlangıçta kontrol grubu ile benzer olan oksitosin düzeylerinin partneri ile güven oyunu görevini tamamladıktan sonra kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır (309). Oksitosin, amigdalada gabaerjik internöronları aktive ederek anksiyete ve stresi azaltmaktadır. SAB hastalarına emosyonel yüzler gösterilerek fMRI ile beyin aktivitelerinin incelendiği bir araştırmada SAB hastalarında amigdala hiperaktivitesi saptanmış ve tek doz intranasal oksitosin sonrası

amigdala hiperaktivitesinin normale döndüğü ancak hastaların bildirdikleri subjektif anksiyete semptomlarında değişiklik olmadığı bildirilmiştir (310). Stresli uyaranlar, amigdaladaki oksitosinerjik lifleri uyarak doğrudan oksitosin seviyelerini arttırmaktadır. Oksitosin, endojen antistres nöropeptid olarak adlandırılmakta ve stres yanıtında rol oynamaktadır (299). Hasta gruplarında artmış stres maruziyeti ve anksiyete seviyeleri oksitosin seviyelerini arttırmış olabilir. Ayrıca stresin indüklediği HPA aktivitesi de oksitosin salınımını uyarmakta ve oksitosin düzeylerini arttırmaktadır. (311). Bizim çalışmamızda da YAB, SAB, PB, Panik bozukluk+Agorafobi hasta gruplarında algılanan stres düzeyi ve anksiyete duyarlılığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. YAB, SAB ve Agorafobi+PB hastalarında görülen beklenti anksiyetesi, kaçınma davranışları ve bunun neden olduğu kronik stres oksitosin salınımını uyarmış olabilir. Oksitosin ile CRH arasında karşılıklı bir etkileşim mevcuttur. CRH, ACTH ve oksitosin salınımını stimüle etmektedir. CRH-1 reseptör antagonisti verilen sıçanlarda artmış anksiyete ile ilişkili davranışlarda oksitosin salınımının azaldığı, oksitosin salınımı için CRH reseptör uyarımının gerekli olduğu bildirilmiştir (312, 313). Oksitosin, HPA eksenini baskılamakta, parasempatik kalp kontrolünü arttırmakta, tükrük kortizol seviyelerini azaltmakta ve amigdala aktivitesini baskılamaktadır. Yüksek oksitosin seviyeleri, düşük norepinefrin seviyeleri, kan basıncı ve kalp hızı ile ilişkilidir (314). Oksitosin seviyelerinin yüksek olduğu laktasyondaki sıçanlarda da stres yanıtı belirgin olarak azalmıştır (315). Oksitosin geni silinmiş farelerde ise psikojenik stresörlere kortikosteron yanıtı belirgin olarak artmıştır (316). Sıçanlarda akut stres sonrası salınımı artan oksitosin yirmi dört saat sonra normalize olurken, kronik stres maruziyetinde oksitosin düzeyi normalize olamamaktadır (317). Gerek YAB, gerek SAB, gerek Agorafobi hastalarının kronik strese maruz kalması stres ile artan oksitosin düzeylerinin normalize olamaması ve yüksek seyretmesini açıklayabilir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde oksitosin düzeyi algılanan stres düzeyi ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Diğer mekanizma ise kronik stres maruziyeti sonrası oksitosin reseptör fonksiyonunda değişiklik olması ile ilişkili olabilir. Kemirgenlerde oksitosin geninin silinmesi anksiyeteyi arttırmaktadır (318). Kronik stresörler, oksitosin reseptör mRNA ifadesini azaltmakta, dolayısıyla oksitosin düzeyleri kompensatuar olarak yükselmektedir. (319). Oksitosin reseptöründeki genetik varyasyonlar nedeniyle oksitosin işlevlerinin bozulması, oksitosin düzeylerinde kompensatuar artışa yol açıyor olabilir. Ayrıca endotoksin ve IL-1 beta enjeksiyonu plazma oksitosin seviyelerini arttırmaktadır. Ayrıca bu

hastalıklarda artmış proinflatuar sitokinler, oksitosin düzeyini arttırmış olabilir. (320). Oksitosin ile anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynayan serotonerjik ve noradrenerjik sistem arasında karşılıklı etkileşim mevcuttur. SSRI'ların antidepresan ve anksiyolitik etkilerinin bir mekanizmasının da oksitosin düzeylerini arttırmaları olduğu düşünülmekte olup, ayrıca oksitosinin anksiyolitik ve antidepresan etkilerinden birisinin de serotonin düzeylerini arttırmaları olduğu düşünülmektedir . Rafe çekirdeğindeki serotonerjik nöronlarda oksitosin reseptör aktivasyonu, serotonin salınımına ve anksiyolitik etkiye yol açması, serotonin reseptörleri antagonize edildiğinde oksitosinin anksiyolitik etkisinin ortadan kalkması bu görüşü desteklemektedir (321). Sosyal yoksunluk da oksitosin düzeylerini etkilemektedir. Kronik sosyal izolasyona maruz bırakılan kır farelerinde hipotalamustaki oksitosin hücre sayılarında ciddi bir artış saptanmıştır (322). Oksitosinin etkileri, kişilik özellikleri ve sosyal ipuçlarının algılanmasına göre farklılık göstermektedir. Eğer çevresel uyaranlar güvenli olarak algılanıyorsa oksitosin, sosyalliği arttırmakta, eğer sosyal ipuçları güvensiz ve tehlikeli olarak algılanıyorsa antisosyal davranışlara yol açmakta ve anksiyeteyi arttırmaktadır (323). Anksiyete bozuklukları gruplarında görülen oksitosin yüksekliği kişilik özelliklerinden de etkileniyor olabilir. Borderline KB olan bireylerde oksitosin, güven ve sosyal davranışları azaltmaktadır (324). Sonuç olarak, HPA eksen hiperaktivitesinin, 5HT-1A reseptörlerini down-regüle etmesi nedeniyle serotonin aktivitesinin azalması sonucunda, azalan serotonerjik aktiviteyi arttırmak ve dengelemek için oksitosin üretiminde artış kompensatuar fizyolojik bir mekanizma olabilir.

5.3. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın kesitsel olması, verilerin öz bildirim ölçeklerine dayalı olması ve tek ölçüm ile kesitsel değerlendirmeye imkan vermesi, aynı bireyin birden fazla öz bildirim ölçeği doldurması, yalnızca polikliniğe başvuran hastaların çalışmaya dahil edilmesi, oksitosin reseptöründeki genetik varyasyonların, oksitosin düzeyini etkileyen beslenme biçimleri, mizaç ve karakter özellikleri, bağlanma biçimleri ve çocukluk çağı travmalarının değerlendirilmemiş olması, oksitosin salınımının durumsal farklılıklar göstermesi ve kortizol düzeylerine bakılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda depresyon hastalarında oksitosin düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Bu sonuç, depresyon hastalarında bağlanma, sosyal biliş, başa çıkma mekanizmaları, ödül sistemi ve serotonin salınımı üzerinde rolü olan oksitosin eksikliğinin depresyon gelişimine katkı sağlayabileceğini ve düşük oksitosin düzeylerinin depresyonun gelişimine zemin hazırlamış olabileceğini düşündürmektedir.

2. Depresyon hastalarında anksiyeteli alt tipte, melankolik ve atipik alt tiplere göre oksitosin düzeylerinin yüksek saptanması, anksiyeteli alt tipte görülen artmış anksiyete, algılanan stres düzeyi ve anksiyete duyarlılığının oksitosin düzeylerinde yükselme ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yükselmiş oksitosin, depresyon hastalarında anksiyeteli alt tipin belirteci olabilir.

3. YAB, SAB ve Agorafobi+PB hastalarında oksitosin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek, PB grubunda ise yüksek olma eğiliminde olması artmış oksitosin düzeylerinin anksiyete bozukluklarının hormonal bir özelliği olabileceğini düşündürmektedir.

4. Agorafobi+PB hastalarında oksitosin düzeyinin PB hastalarına göre yüksek olması, agorafobinin oksitosin düzeyinde artışa neden olan ayrı bir faktör olabileceğini düşündürebileceği gibi, bu hastalarda oksitosin yüksekliği, Agorafobi+PB hastalarında, PB hastalarına göre yüksek saptanan hastalık şiddeti ve anksiyete duyarlılığı ile ilişkili olabilir.
5. SAB hastalarında genelleşmiş ve performans alt tipi arasında oksitosin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. SAB hastalarında görülen oksitosin yüksekliği, artmış sosyal anksiyeteyi azaltmak için gelişen bir başa çıkma mekanizması olabilir.
6. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde oksitosin düzeyinin algılanan stres düzeyi ile pozitif korelasyon göstermesi, tanıdan bağımsız olarak algılanan stres düzeyi ile oksitosin arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Algılanan stresin artması, oksitosin üretimini tetikleyerek insanlarda oksitosin düzeylerinde yükselmeye yol açıyor olabilir.
7. Genel olarak hastalıkların şiddeti ile oksitosin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.
8. Geniş örneklemeler ile aktif hastalık dönemleri dışında remisyon dönemlerinde ve tedavi öncesi ve sonrası oksitosin düzeylerinde fark olup olmadığına bakılması, oksitosin düzeylerindeki değişikliklerin hastalık dönemlerine özgü olup olmadığının belirlenebilmesine katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Köroğlu E. DSM-5 Ruhsal bozuklukların tanıs l ve sayımsal el kitabı. HYB, Ankara, 2013.
2. Cochran D, Fallon D, Hill M, Frazier J. The role of oxytocin in psychiatric disorders: A review of biological and therapeutic findings. Harv Rev Psychiatry, 2013; 21(5): 219-247.
3. Işı  E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. G rsel sanatlar Matbaacılık, Ankara. 2003; 5-11.
4. Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı, yeniden gözden geçirilmiş 4. baskı (DSM-IV-TR), APA Washington DC, 2000'den  eviren Köroğlu E, 2001.
5. Öztürk M, Uluşahin O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11.Basım, Ankara. 2008; 1,337-427.
6. Berrios GA. Depressive and Manic States During the Nineteenth Century. In: Georgotas A, Cancro R, editors. Depression and Mania. New York Elsevier Science Publishing Co, Inc; 1988.
7. Babaoğlu A. Psikiyatri Tarihi. İstanbul: Okuyan Us Yayın; 2002; s 56, 95, 188-9.
8. Doğan O. Depresyonun Epidemiyolojisi, Duygudurum Bozuklukları Dizisi 2000; 1(1):29-38.
9. Angst J. Epidemiology of depression. Psycopharmacology, 1992; 106 (Suppl): 71-74.
10. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Journal of the American Medical Association 2003;289:3095-105.
11. Kessler RC, McGonagle KA, Nelson CB, Hughes M, Swartz M, Blazer DG. Sex and depression in the National Comorbidity Survey II. J Affect Disord. 1994; 30: 15-26.

12. K ro lu E. Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2007; s:240-264.
13. Brundtland GH. The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: World Health Organization. 2001;30.
14. Wurtman RJ. Genes, stress, and depression. Metabolism 2005;54:16-19.
15. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Baskı, Güneş Kitabevleri, İstanbul. 2007; s:1559-1800.
16. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science, 2003; 301(5631): 386-89.
17. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. Proc Natl Acad Sci USA, 2004; 101(49): 17316-17321.
18. Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Volzke H, Lucht M, Freyberger HJ. Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. Mol Psychiatry, 2005; 10(2): 220-224.
19. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications of neurocircuitry models of depression. Brain Structure and Function, 2008; 213: 93-118.
20. Goldberg JF. Diagnostic Issues in Depression and Generalized Anxiety Disorder, Refining the Research Agenda for DSM-V, American Psychiatric Publishing, 2010.
21. Neumeister A, Wood S, Bonne O. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects, Biologic Psychiatry, 2005; 57: 935-937.
22. Deuschle M, Blum WF, Englaro P, Schweiger U, Weber B, Pflaum CD, Heuse I. Plasma Leptin in Depressed Patients and Healthy Controls. Hormone and Metabolic Research, 1996; 28(12): 714-717.
23. Kaplan&Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8. Baskı, Ankara. 2000; s:60-71.
24. Nelson JC, Davis JM. DST Studies in Psychotic Depression: a meta-analysis. American Journal of Psychiatry, 1997; 154: 1497-1503.

25. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry. 9. Ed., Lippincott, Williams and Wilkins, 2003; p:536-39.
26. Eşel E, Sofuoğlu S. Depresyonun Nöroendokrinolojisi, Duygudurum Bozuklukları, 2001; 3: 132-144.
27. Ceylan ME, Oral T. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 4. Cilt, Duygudurum Bozuklukları 2001; 1: 109-12.
28. Pedro L, Delgado MD, Francisco A. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. 2007; 101-16.
29. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji, Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları Çev. Ed: Taneli B, Taneli Y. İstanbul. Yelkovan, 2003.
30. Dunlop DJ. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. J Clin Psychiatry, 2006; 76(6): 3-8.
31. Ge S, Pradhan DA, Ming GL, Song H. GABA sets the tempo for activity-dependent adult neurogenesis Trends Neuroscience, 2007; 30: 18.
32. Peety F. Plasma concentrations of GABA in mood disorders. Clin Chem, 1994; 40(2): 296-302.
33. McNally L, Bhagwagar Z, Hannestad J. Inflammation, Glutamate and Glia in Depression: A literature Review. CNS Spectrums, 2008; 13: 501-510.
34. Gass JT, Olive MF. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. Biochem. Pharmacology, 2008; 75(1): 218-265.
35. Lusen PT, Beyer JL, Selis SR, Gwirtsman HE, Shelton RC, Bird RP, Nash JL. Duygudurum Bozuklukları. Güneş Kitabevi; 2003; s:290-327.
36. Aşkın R. Depresyon El Kitabı. 2nd ed. 1999.
37. Akiskal HS. Mood Disorders: Introduction and Overview. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2000. p:1284-98.
38. Lealiy RL 2003, Bilisel Terapi Yöntemleri (Çeviri editörleri: Türkçapar H, Köroğlu E.). Ankara: HYB Yayıncılık; 2007.
39. Odağ C. Nevrozlar-2. Halime Odağ Psikanaliz ve Psikoterapi Vakfı Yayınları 2001; 43-44.
40. Kaplan & Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). Sadock BJ, Sadock VA (eds). Türkçe Çevirisi; Aydın H, Bozkurt A (çeviri ed.). Güneş Kitabevi, Ankara. 2007.

41. Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, Magee WJ. Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 413-20.
42. Ceylan M.E, Yazan B. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri 1. Baskı. Altan Matbaacılık, İstanbul 2000.
43. Tükel R. Anksiyete bozuklukları. Çizgi Tıp Kitabevi, Ankara. 2000.
44. Özer Ş. Anksiyete ve anksiyete bozukluklarının kısa tarihçesi. Tükel R, Alkın T ed., Anksiyete bozuklukları, 1. Baskı, Pozitif Matbaacılık, Ankara. 2006; s:3- 13.
45. Güleç C, Köroğlu E. Temel Psikiyatri Kitabı, Ankara. 1997; s:461-478.
46. Alkın T. Panik bozukluğu ve agorafobi. Tükel R (ed.), Anksiyete Bozuklukları (1.Baskı) Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara. 2000; s:5-50.
47. Etik Ç, Taner E, Aslan S. Panik Bozukluğu. *Yeni Symposium*, 2007; 45: 128-133.
48. Fyer AJ, Mannuza S, Coplan JD. Anxiety disorders. Kaplan HI, Sadock BJ (ed.) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Sixth edition. Baltimore; Williams&Wilkins, 1995, p: 1191-1203.
49. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth edition. American Psychiatry Association, Washington, DC. 1994.
50. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı , DSM-5, Tanı Ölçütleri Başvuru El kitabı'ndan, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013.
51. Angst J. Panic disorder: History and epidemiology. *Eur Psychiatry* 1998; 13:51-55.
52. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ. The cross-national epidemiology of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1997; 54: 305.
53. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S. Lifetime and 12 month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1994; 51: 8.

54. Sartorius N, Üstün B, Costa E. An international study of psychological problems in primary care. *Arch Gen Psychiatry*, 1993; 50: 819-824.
55. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili-Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiyitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanım sonuçları. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 1998; 77-98.
56. Lepine JP, Pelissolo A. Epidemiology, comorbidity and genetics of panic disorder. İn: Nutt DJ, Ballenger JC, Lepine JP. (ed.) *Panic Disorder: Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms* SUNY Pres, London 1999; p:9-23.
57. Baykız AF, Doğan İ, Çınar C, Gülsün M. Organik Etyolojiye Bağlı Panik Bozukluğu: Olgu Sunumu, Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi, 2005; 18(3): 157-163.
58. Faravelli C, Paionni A. Panic disorder: clinical course, etiology and prognosis. *Panic Disorder: Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms* SUNY Pres, London. 1999; p:25-44.
59. Katerndahl DA, Realini JP. Lifetime prevalence of panic states. *Am J Psychiatry*, 1993; 150: 246-249.
60. Tükel R. Panik bozukluğu. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2002; 3: 5-13.
61. Onur E, Monkul S, Alkın T. Panik bozukluğunun fenomenolojisi. Tükel R, Alkın T (ed.), *Anksiyete bozuklukları*. Pozitif Matbaacılık, Ankara. 2006; s:41-67.
62. Tükel R. Panik bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası*, 1997; 1: 12-17.
63. Smoller JW, Tsuang MT. Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry*, 1999; 155: 1152-1162.
64. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 1568-1578.
65. Monkul S, Alkın T, Onur E. Panik bozukluğun patogenezi. Tükel R, Alkın T (ed.) *Anksiyete bozuklukları*, Ankara. 2006; s: 69-99.
66. Maron E, Nikopencius T, Koks S, Altmae S, Heinaste E, Vabrit K. Association study of 90 candidate gene polymorphisms in panic disorder: important, but why? *Neuropsychopharmacology*, 2006; 31: 1-11.

67. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry*, 1989; 146: 148-161.
68. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 493-505.
69. Kim J, Gorman J. The psychobiology of anxiety. *Clinical Neuroscience Research*, 2005; 4: 335-347.
70. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Butler FK, Herscovitch P, Robins E. The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry*, 1986; 143: 469-477.
71. Nordahl TE, Semple WE, Gross M, Mellman TA, Stein MB, Goyer P. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 1990; 3: 261-272.
72. Eren İ, Tükel R, Polat A, Karaman R, Ünal S. Evaluation of regional cerebral blood flow changes in panic disorder with Tc99m-HMPAO SPECT. *Psychiatry Res*, 2003; 123: 135-143.
73. Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55: 715-720.
74. Bremner JD, Innis RB, White T, Fujita M, Silbersweig D, Goddard AW. SPECT(I-123) iomanzil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry*, 2000; 47: 96-106.
75. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gasto C, Jungue C, Massana J. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 2003a; 19: 80-90.
76. Uchida RR, Del-Ben CM, Santos AC, Araujo D, Crippa JA, Guimares FS. Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Braz J Med Biol Res*, 2003; 36: 925-929.
77. Vythilingam M, Anderson ER, Goddard A, Woods SW, Staib LH, Charney DS. Tempoeal lobe volume in panic disorder-a quantitative magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*, 2000; 99: 75-82.

78. Yoo HK, Kim MJ, Kim SJ, Sung YH, Sim ME, Lee YS. Putaminal gray matter volume decrease in panic disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Eur J Neurosci*, 2005; 22: 2089-2094.
79. Prasko J, Horacek J, Zalesky R, Kopacek M, Novak T, Paskova B. The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuroendocrinology*, 2004; 25: 340-348.
80. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T. Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage*, 2006; 33: 218-226.
81. Kim J, Gorman J. The psychobiology of anxiety. *Clinical Neuroscience Research*, 2005; 4: 335-47.
82. Neumeister A, Bonne O, Charney DS. Anksiyete bozuklukları: nörokimyasal yönleri. Aydın H, Bozkurt A (çeviri ed.) “Kaplan&Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry”den, sekizinci baskı Güneş Kitabevi, Ankara. 2007; s: 1739-1747.
83. Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 1996; 15: 7-15.
84. Abelson JL, Liberzon I, Young EA, Khan S. Cognitive modulation of the endocrine stress response to a pharmacological challenge in normal and panic disorder subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 2005; 62(6): 668-675.
85. Hofmann PJ, Nutting DO, Kotter MR, Herzog G. The hypothalamic–pituitary–thyroid axis in agoraphobia, panic disorder, major depression and normal controls. *J Affect Disord*, 2001; 66: 75-77.
86. Tükel R, Kora K, Hekim N, Oğuz H, Alagöl F. Thyrotropin stimulating hormone response to thyrotropin releasing hormone in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 1999; 24: 155-160.
87. Kikuchi M, Komuro R, Oka H, Kidani T, Hanaoka A, Koshino Y. Relationship between anxiety and thyroid function in patients with panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005; 29: 77-81.

88. Bayraktar E. Panik bozukluğun fenomenolojisi. Tükel R, Alkın T (ed.) “Anksiyete bozuklukları”ndan (1. Baskı) Pozitif Matbaacılık, Ankara. 2006; s: 469-479.
89. Valenca AM, Nardi AE, Nascimento I, Zin WA, Versiani M. Respiratory panic disorder subtype and sensitivity to the carbon dioxide challenge test. *Braz J Med Biol Res*, 2002; 35: 783-788.
90. Freire RC, Lopes FL, Valenca AM. Panic disorder respiratory subtype: a comparison between responses to hyperventilation and CO2 challenge tests. *Psychiatry Res*, 2008; 157: 307-310.
91. Topçuoğlu V, Karabekiroğlu A, Yazgan Ç. Panik bozukluğu provokasyon çalışmaları ve provokasyon ajanlarının farklılıkları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2005; 6: 197-205.
92. Perna G, Cocchi S, Bertani A, Arancio C, Bellodi L. Sensitivity to 35% CO2 in healthy first-degree relatives of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 1995; 152: 623-625.
93. Bellodi L, Perna G, Caldirola D, Arancio C, Bertani A, Di Bella D. CO2-induced panic attacks: a twin study. *Am J Psychiatry*, 1998; 155: 1184-1188.
94. Griez E, de Loof C, Pols H, Zandbergen J, Lousberg H. Specific sensitivity of patients with panic attacks to carbon dioxide inhalation. *Psychiatry Res*, 1990; 31: 193-199.
95. Coryell W. Hypersensitivity to carbon dioxide as a disease-specific trait marker. *Biol Psychiatry*, 1997; 41: 259-263.
96. Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM. Lactate provocation of panic attacks. I. Clinical and behavioral findings. *Arch Gen Psychiatry*, 1984; 41: 764-770.
97. Bayraktar E. Panik bozukluğu ve agorafobi. Güleç C, Köroğlu E (ed.) “Psikiyatri Temel Kitabı”ndan Hekimler yayın birliği, Ankara. 2007; s: 304-317.
98. Charney DS, Woods SW, Krystal JH, Nagy LM, Heninger GR. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*, 1992; 86: 273-282.

99. Kent JM, Sullivan GM, Rauch SL. The neurobiology of fear: relevance to panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Ann*, 30: 733-742.
100. Coplan JD, Gorman JM, Klein DF. Serotonin related functions in panic-anxiety: a critical overview. *Neuropsychopharmacology*, 1992; 6: 189-200.
101. Bell CJ, Nutt DJ. Serotonin and panic. *Br J Psychiatry*, 1998; 172: 465-471.
102. Nash J, Sargen P, Rabiner E. P3. 044 Altered 5HT1A binding in panic disorder demonstrated by positron emission tomography. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004; 14: 322-323.
103. Maron E, Kuikka JT, Shlik J, Vasar V, Vanninen E, Tiihonen J. Reduced brain serotonin transporter binding in patients with panic disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2004; 132: 173-81.
104. Richerson GB. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. *Nature Neurosci*, 2004; 5: 449-461.
105. Friedman SD, Mathis CM, Hayes C, Renshaw P, Dager SR. Brain pH response to hyperventilation in panic disorder: preliminary evidence for altered acid-base regulation. *Am J Psychiatry*, 2006; 163: 710-715.
106. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 493-505.
107. Nutt DJ. Altered central alpha-2 sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1989; 46: 165-169.
108. Goddard AW, Mason GF, Appel M, Rothman DL, Guergieva R, Behar KL. Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder. *A J Psychiatry*, 2004; 161: 2186-2193.
109. Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1990; 47: 917-925.
110. Mathew SJ, Coplan JD, Schoepp DD, Smith EL, Rosenblum LA, Gorman JM. Glutamate-hypothalamic-pituitary-adrenal axis interactions: implications for mood and anxiety disorders. *CNS Spectr*, 2001 ; 6(7): 555-556.

111. Swain J, Koszycki D, Shlik J, Bradwejn J. Pharmacological challenge agents in anxiety. Nutt DJ, Ballenger JC (ed.) *Anxiety Disorders*. Oxford; Blackwell Science Ltd, 2003; p:269-295.
112. Clark DM, Salkovskis PM, Ost LG, Breitholtz E, Koehler K, Westling B. Misinterpretation of body sensations of panic disorder. *J Consult Clin Psychol*, 1997; 65: 203-213.
113. McNally RJ. Anxiety sensitivity and panic disorder. *Biol Psychiatry*, 2002; 52: 938-46.
114. Casey LM, Oei TP, Newcombe PA. An integrated cognitive model of panic disorder: the role of positive and negative cognitions. *Clin Psychol Rev*, 2004; 24: 529-555.
115. Simon NM, Fischmann D. The implications of Medical and Psychiatric comorbidity with panic disorder. *J Clin Psychiatry*; 66 (Suppl 4).
116. De Masi F. The psychodynamic of panic attacks: a useful integration of psychoanalysis and neuroscience. *Int J Psychoanal*, 2004; 85: 311-336.
117. Dilbaz N. Sosyal fobi. Güleç C, Koroğlu E (ed.) *Temel Psikiyatri Kitabı*. Ankara; Hekimler Yayın Birliği, 1997, s.483-493.
118. Janet P. *Les Obsessions et la Psychasténie*. Paris; Felix Alcan, 1903.
119. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Klein DF. Social phobia. Review of a neglected disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1985; 42: 729-736.
120. Dilbaz N, Sosyal Fobi, *Psikiyatri Dünyası*, 1997; 1: 18-24.
121. Schneier FR, Johnson J, Hornig CD, Liebowitz MR, Weissman MM. Social phobia. Comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49: 282-288.
122. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle KA, Kessler RC. Agoraphobia, simple phobia and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1996; 53: 159-168.
123. Dilbaz N. The prevalence of social phobia among the Turkish university students. XII. World Congress of Psychiatry, Yokohama, August 24-29, 2002.

124. Seedat S, Toshihiko N. Cross-cultural aspects of social anxiety disorder. Bandelow B, Stein DJ (ed.) Social Anxiety Disorder. New York; Marcel Dekker, 2004, s. 65-74.
125. Chang SC. Social anxiety and east Asian culture. *Depress Anxiety* 1997; 5: 115-120.
126. Cavira DA, Stein MD. Phenomenology of social phobia. Stein DJ, Hollander E (ed.) Textbook of Anxiety Disorders. Washington, DC; American Psychitric Publishing, 2002, p:289-300.
127. Lewinsohn PM, Zinbag R, Seeley JR, Lewingsohn M, Sack WH. Lifetime comorbidity among anxiety disorders and between anxiety disorders and other mental disorders in adolescents. *J Anxiety Disord*, 1997; 11: 377-394.
128. Sanderson WC, Di Nardo PA, Rapee RM, Barlow DH. Syndrome comorbidity in patients diagnosed with a DSM-III-R anxiety disorder. *J Abnorm Psychology*, 1990; 99: 308-312.
129. Van Ameringen M, Mancini C, Stayan G. Relationship of social phobia with other psychiatric illness. *J Affect Disord*, 1991; 21: 93-98.
130. Akdemir A, Cinemre B. Sosyal fobi: Epidemiyoloji, eşlik eden hastalıklar, klinik gidiş, prognoz. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 1996; 4 : 11-17.
131. Lepine JP, Pelissolo A. Social phobia and alcoholism: a complex relationship. *J Affect Disord* 1998; 50: 23-28.
132. Rowe DC, Plomin R. Temparement in early childhood. *J Personality Assess*, 1977; 41: 150-156.
133. Barlow DH, Pincus DB, Heinrichs N, Choate ML. Anxiety disorders in handbook of Pyschology. Weiner BI, Stricker G, Widiger TA (editors). John Wiley & Sons New York, 2003; 8: 129-130.
134. Fyer AJ, Mannuzza S, Gallops MS, Martin LY, Aaronson C, Gorman JM, Liebowitz MR, Klein DF. Familial transmission of simple phobias and fears. A preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*, 1990; 47(3): 252-256.
135. Robinson JL, Kagan J, Reznick JS, Corley RP. The heritability of inhibited and uninhibited behavior: a twin study. *Dev Psychol*, 1992; 28: 1030-1037.

136. Hirshfield DR, Rosenbaum JF, Biederman J, Bolduc EA, Faraone SV, Snidman N. Stable behavioral inhibition and its association with anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31: 103-111.
137. Stein MB, Gelernter J, Smoller JW. Genetics of social anxiety disorders and its traits. Bandelow B, Stein DJ (ed.) *Social Anxiety Disorder*. New York; Marcel Dekker, 2004; 197-214.
138. Tiihonen J, Kukikka J, Bergstrom K, Lepola U, Koponen H, Leinonen E. Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *Am J Psychiatry*, 1997; 154: 239-242.
139. Davidson JRT, Krishnan KR, Charles HC, Boyko O, Potts NL, Ford SM. Magnetic resonance spectroscopy in social phobia: preliminary findings. *J Clin Psychiatry*, 1993b; 54: 19-25.
140. Emery NJ, Capitanio JP, Mason WA, Machado CJ, Mendoza SP, Amaral DG. The effects of bilateral lesions of the amygdala on dyadic social interactions in rhesus monkeys. *Behav Neurosci*, 2001; 115: 515-544.
141. Bachevalier J, Malkova L, Mishkin M. Effects of selective neonatal temporal lobe lesions on socioemotional behavior in infant rhesus monkeys. *Behav Neurosci*, 2001; 115: 545-559.
142. Mathew SJ, Coplan JD, Gorman JM. Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 1558-1567.
143. Malizia AL, Wilson SJ, Bell CJ, Nutt DJ, Grasby P. Neural correlates of anxiety provocation in social phobia. *Neuroimage*, 1997; 5: 301-311.
144. Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Langström B et al. Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 1220-1226.
145. Furmark T. Social phobia: Overview of community surveys. *Acta Psychiatrica Scand*, 2002; 105: 84-93.
146. Stein MB, Tancer ME, Uhde TW. Heart rate and plasma norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders. Comparison of patients with panic disorder and social phobia and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49(4):311-317.

147. Coupland NJ, Wilson SJ, Potokar JP, Bell C, Nutt DJ. Increased sympathetic response to standing in panic disorder. *Psychiatry Res*, 2003; 118(1): 69-79.
148. Stein MB, Asmundson GJ, Chartier M. Autonomic responsivity in generalized social phobia. *J Affect Disord*, 1994; 31(3): 211-221.
149. Potts NL, Book S, Davidson JR. The neurobiology of social phobia. *Int Clin Psychopharmacol*, 1996; 3: 43-48.
150. Coupland NJ, Bailey JE, Potakar JP. Abnormal cardiovascular responses to standing in panic disorder and social phobia. *J Psychopharmacol*, 1995; 9: 73.
151. Levin AP, Saoud JB, Strauman T. Responses of "generalized" and "discrete" social phobics during public speaking. *J Anxiety Disord*, 1993; 7: 207-221.
152. Peet M. The treatment of anxiety with beta-blocking drugs. *Postgrad Med J*, 1988; 64 (Suppl 2): 45-49.
153. Goddard AW, Woods SW, Goodman WK, Price LH, Heninger GR. Responses To Yohimbine in Social Phobia. *Neuropsychopharmacology*, 1994; 11: 270.
154. Manuel ET, Murray BS, Thomas WU. Growth hormone response to intravenous clonidine in social phobia. *Biological Psychiatry*, 1993; 34: 591-595.
155. Stein MB, Delaney SM, Chartier MJ, Kroft CD, Hazen AL. (3H) paroxetine binding to platelets of patients with social phobia: comparison to patients with panic disorder and healthy volunteers. *Biol Psychiatry*, 1995; 37: 224-228.
156. Tancer ME, Mailman RB, Stein MB, Mason GA, Carson SW, Golden RN. Neuroendocrine responsivity to monoaminergic system probes in generalized social phobia. *Anxiety*, 1995; 1: 216-223.
157. Tancer ME. Neurobiology of social phobia. *J Clin Psychiatry*, 1993; 54 : 26-30.
158. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 493-505.
159. Baer L. Behavior therapy: Endogenous serotonin therapy? *Journal of Clinical Psychiatry*, 1996; 57(suppl 6): 33-35.

160. Richard IH, Schiffer RB, Kurlan R. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci*, 1996; 8: 383-392.
161. Mikkelsen EI, Deltor J, Cohen DJ. School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patients with Tourette' syndrome. *Am J Psychiatry*, 1981; 138: 1572-1576.
162. Johnson MR, Lydiard RB, Zealberg JJ ve ark. Plasma and CSF HVA levels in panic patients with comorbid social phobia. *Biol Psychiatry*, 1994; 36: 425-427.
163. Van Ameringen M, Mancini C. The promise of neurobiology in social anxiety disorder. Bandelow B, Stein DJ (ed.) *Social Anxiety Disorder*. New York; Markel Dekker, 2004; s181-196.
164. Coupland NJ, Bell C, Potakar JD, Dorkins E, Nutt DJ. Flumanezil challenge in social phobia. *Depress Anxiety*, 2000; 11: 27-30.
165. Fenichel O. *Outline of Clinical Psychoanalysis*. W. W. Norton & Company, New York, 1934, p. 459.
166. Kaufman MR. A Clinical Note on Social Anxiety. *Psychoanal Rev*, 1941; 28: 72- 77.
167. Mineka EJ, Zinbarg R. Conditioning and ethological models of social phobia. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR. (ed.) *Social Phobia: Diagnosis, Assessment and Treatment*. New York; Guilford Press 1995, s134-162.
168. Türkçapar HM. Sosyal fobinin psikolojik kuramı. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 1999; 2: 247-253.
169. Clark DM, McManus F. Information processing in social phobia. *Biol Psychiatry*, 2002; 51: 92-100.
170. Alden LE, Taylor CT. Interpersonal processes in social phobia. *Clin Psychol Rev*, 2004; 24: 857-882.
171. Stravynski A, Bond S, Amado D. Cognitive causes of social phobia: a critical appraisal. *Clin Psychol Rev*, 2004; 24: 421-440.
172. Bruch MA, Cheek JM. Developmental factors in childhood and adolescent shyness. Heimberg RG (ed.) *Social Phobia: Diagnosis, Assessment and Treatment*. New York 1995, s.163-182.

173. Kagan J, Reznick JS, Snidman N, Gibbons J, Johnson MO. Childhood derivatives of inhibition and lack of inhibition to the unfamiliar. *Child Dev*, 1988b; 59: 1580-1589.
174. Mancini C, van Ameringen M, Szatmari P. A high risk pilot study of the children of adults with social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996; 35: 1511-1517.
175. Clark DM, Wells A. A cognitive model of social phobia. Heimberg RG (ed.) *Social Phobia: Diagnosis, Assessment and Treatment*. New York. 1995; s: 69-94.
176. Beck AT, Emery G, Greenberg RL. *Anxiety Disorders and Phobias: a Cognitive Perspective*. New York; Basic Books, 1985.
177. Stopa L, Clark DM. Cognitive process in social phobia. *Behav Res Ther*, 1993; 31: 225-267.
178. Kırılı S, Sivrioğlu Y (çeviri ed.). *Yaygın Anksiyete Bozukluğu: Tanı, Tedavi ve Diğer Anksiyete Bozuklukları ile ilişkisi*. Özsan Matbaacılık, Bursa. 2000.
179. Bayraktar E. *Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Fenomenolojisi*, TPD Anksiyete Bozuklukları, Tükel R. Alkın T. (ed.), Ankara 2006; 469-476.
180. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*. American Psychiatric Association Press, Washington DC, 1980.
181. Caycedo N, Griez EJJ. Generalized anxiety disorder. Griez EJJ (ed.) *Anxiety disorders: An Introduction to Clinical Management and Research*. London; John Wiley and Sons, 2001.
182. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed, revised)*. American Psychiatric Association Press, Washington DC 1987.
183. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed)*. American Psychiatric Association Press, Washington DC 1994.
184. Dünya Sağlık Örgütü, ICD-10, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları, 1992. Çuhadaroğlu F,

Kaplan İ, Özgen G, Öztürk MO, Rezaki M, Uluğ B (çeviri. ed.) Medikomat Basım, Ankara 1993.

185. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R Generalized Anxiety Disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry, 1994; 51: 355-364.

186. Özdemir A, Kocabaşoğlu N. Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Psikiyatri Temel Kitabı, Köroğlu E, Güleç C (ed.) HYB, Ankara. 2007; s: 360-363.

187. Papp LA, Kleber MS. Phenomenology of generalised anxiety disorder. Srein DJ(ed.) Textbook of Anxiety Disorders.; American Psychiatric Publishing, Washington, DC. 2002; p109-118.

188. Özcan M, Uğuz F, Çilli AS. Ayaktan Psikiyatri Hastalarında Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Yaygınlığı ve Ek Tanılar. Türk Psikiyatri Dergisi, 2006; 17: 276-285.

189. Merikangas KR. Anxiety Disorders. Epidemiology. In: Sadock BJ SVe, Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed) Lippincott Williams & Wilkins New York, pp.1720-8.

190. Köroğlu E. Psikonozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2004.

191. Noyes R Jr., Clarkson C, Crowe RR, Yates WR, McChesney CM. A family study of generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry, 1987; 144: 1019-1024.

192. Andrews G, Stewart G, Allen R, Henderson AS. The genetics of six neurotic disorders: a twin study. J Affect Disord, 1990; 19: 23-29.

193. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Generalized anxiety disorder in women. A population-based twin study. Arch Gen Psychiatry, 1992; 49: 267-272.

194. Brouette TE, Goddard AW. Pathogenesis of generalized anxiety disorder. Stein DJ, Holander E (ed.) Textbook of Anxiety Disorders. Washington, DC; American Psychiatry Publishing, 2002, s.119-134.

195. Ohara K, Suzuki Y, Ochiai M, Tsukamoto T, Tani K, Ohara K. A variable number tandem repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1999; 23: 55-65.

196. Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ochiai M, Ohara K. No association between anxiety disorders and catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatry Res*, 1998; 80: 145-148.
197. Tükel R. Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Patogenezi. Tükel R, Alkın T (ed.), *Anksiyete bozuklukları (1. Baskı) Pozitif Matbaacılık*, Ankara 2006, s.481–508.
198. Kendler KS, Walters EE, Neale MC ve ark. The structure of genetic and environmental risk factors for a major psychiatric disorder in women. *Arch Gen Psychiatry*, 1994; 52: 374-383.
199. Petrovich GD, Swanson LW. Projections from the lateral part of the central amygdalar nucleus to the postulated fear conditioning circuit. *Brain Res*, 1997; 763: 247-254.
200. Malizia AL. Receptor binding and drug modulation in anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2002; 12: 567-574.
201. Korpi ER, Grunder G, Luddens H. Drug interactions at GABA(A) receptors. *Prog Neurobiol*, 2002; 67: 113-159.
202. Weizman R, Tanne Z, Granek M. Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients. *Eur J Pharmacol*, 1987; 138: 289-92.
203. Ferrarese C, Appollonio I, Frigo M. Decreased density of benzodiazepine receptors in lymphocytes of anxious patients: reversal after chronic diazepam treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 1990; 82: 169-173.
204. Rocca P, Ferrero P, Gualerzi A, et al. Peripheral-type benzodiazepine receptors in anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 1991; 84: 537-544.
205. Cowley D, Roy-Byrne P, Hommer D, Greenblatt D, Nemeroff C, Ritchie J. Benzodiazepine sensitivity in anxiety disorders. *Biol Psychiatry*, 1991; 29: 57.
206. Tiihonen J, Kuikka J, Rasanen P, Lepola U, Koponen H, Liuska A ve ark. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Mol Psychiatry*, 1997; 2: 463-471.

207. Rocca P, Beoni AM, Eva C, Ferrero P, Zanalda E, Ravizza L. Peripheral benzodiazepine receptor Messenger RNA is decreased in lymphocytes of generalised anxiety disorder patients. *Biol Psychiatry*, 1998; 43: 767-773.
208. Sacerdote P, Panerai AE, Frattola L, Ferraresse C. Benzodiazepine- induced chemotaxis is impaired in monocytes from patients with generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 1999; 24: 243-249.
209. Wang Y, Fujita I, Murayama Y. Neuronal mechanisms of selectivity for object features revealed by blocking inhibition in inferotemporal cortex. *Nat Neurosci*, 2000; 3(8): 807-813.
210. Drugan RC, Skolnick P, Paul SM, Crawley JN. A pretest procedure reliably predicts performance in two animal models of inescapable stress. *Pharmacol Biochem Behav*, 1989; 33: 649-654.
211. Farabollini F, Fluck E, Albonetti ME, File SE. Sex differences in benzodiazepine binding in the frontal cortex and amygdala of the rat 24 hours after restraint stress. *Neurosci Lett*, 1996; 218: 177-180.
212. Charney DS, Deutch A. A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Crit Rev Neurobiol*, 1996; 10: 419-446.
213. Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P. Conditioned responses of monkey locus ceruleus neurons anticipate acquisition of discriminative behavior in a vigilance task. *Neurosci*, 1997; 80: 697-715.
214. Mathew RJ, Ho BT, Francis DJ, Taylor DL, Weinman ML. Catecholamines and anxiety. *Acta Psychiatr Scand*, 1982; 65: 142-147.
215. Khan A, Lee E, Dager S, Hyde T, Raisys V, Avery D. Platelet MAO-B activity in anxiety and depression. *Biol Psychiatry*, 1986; 21: 847-849.
216. Sevy S, Papadimitrou GN, Surmont DW, Goldman S, Mendlewicz J. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder, major depressive disorder and healthy subjects. *Biol Psychiatry*, 1989; 25: 141-152.
217. Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 2001; 24: 75-97.

218. Garvey MJ, Noyes R Jr, Woodman C, Laukes C. The association of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and vanillylmandelic acid in patients with generalized anxiety. *Neuropsychobiology*, 1995; 31: 6-9.
219. Starkman MN, Cameron OG, Nesse RM, Zelnik T. Peripheral catecholamine levels and the symptoms of anxiety: studies in patients with and without pheochromocytoma. *Psychosom Med*, 1990; 52: 129-142.
220. Sinha SS, Mohlman L, Gorman JM. *Neurobiology*. Heimberg (ed.) Generalized anxiety disorder. New York. 2004; p:187-216.
221. Abelson JL, Glitz D, Cameron OG, Lee MA, Bronzo M, Curtis GC. Blunted growth hormone response to clonidine in patients with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48: 157-162.
222. Charney DS, Woods SW, Heninger GR. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res*, 1989; 27: 173-182.
223. Cameron OG, Smith CB, Lee MA, Hollingsworth PJ, Hill EM, Curtis GC. Adrenergic status in anxiety disorders: platelet alpha 2-adrenergic receptor binding, blood pressure, pulse, and plasma catecholamines in panic and generalized anxiety disorder patients and in normal subjects. *Biol Psychiatry*, 1990; 28: 3-20.
224. Hollander E, Simeon D. Anxiety Disorder. In: Hales RE, Yudofsky SC (eds), *Textbook of Clinical Psychiatry*. 4th. Ed., American Psychiatric Publishing Inc, Washington DC. 1995; p:543-630.
225. Eseli E. Genellesmis anksiyete bozuklugunun nörobiyolojisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2003; 13: 78-87.
226. Ramboz S, Oosting R, Amara DA, et al. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95: 14476-14481.
227. Argyropoulos SV, Sandford JJ, Nutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drug. Part 2: Pharmacological treatments of anxiety. *Pharmacol Ther*, 2000; 88: 213-227.

228. Olivier B, van Wijngaarden I, Soudijn W. 5-HT₃ receptor antagonists and anxiety; a preclinical and clinical review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2000; 10: 77-95.
229. Garvey MJ, Noyes Jr. R, Woodman C, Laukes C. Relationship of generalized anxiety symptoms to urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and vanillylmandelic acid. *Psychiatry Res*, 1995; 57: 1-5.
230. Connor KM, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol Psychiatry*, 1998; 44: 1286-1294.
231. Harro J, Vasar E, Bradwejn J. CCK in animal and human research on anxiety. *Trends Pharmacol Sci*, 1993; 14: 244-249.
232. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Bradwejn J, et al. Effects of the cholecystokinin agonist pentagastrin in patients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 1997; 154: 700-702.
233. Adams JB, Pyke RE, Costa J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of a CCK-B receptor antagonist, CI-988, in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 1995; 15: 428-434.
234. Gould TD, Gray NA, Manji NK. Cellular neurobiology of severe mood and anxiety disorders. Charney DS (ed.) *Molecular Neurobiology for the clinician*. American Psychiatric Publishing, Washington, DC. 2003; p:123-227.
235. Kask A, Harro J, von Horsten S, Redrobe JP, Dumont Y, Quirion R. The neurocircuitry and receptor subtypes mediating anxiolytic-like effects of neuropeptide Y. *Neurosci Biobehav Rev*, 2002; 26: 259-283.
236. Maren S. Synaptic transmission and plasticity in the amygdala. An emerging physiology of fear conditioning circuits. *Mol Neurobiol*, 1996; 13: 1-22.
237. Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JM. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 2005; 162: 2379-2381.
238. Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB. Neurokinin receptor antagonists as potential antidepressants. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2001; 41: 877-906.

239. Sajdyk TJ, Shektar A. Excitatory amino acid receptors in the basolateral amygdala regulate anxiety responses in the social interaction test. *Brain Res*, 1997; 764: 262-264.
240. Levine S. The psychoendocrinology of stress. *Ann N Y Acad Sci*, 1993; 697: 61-69.
241. Rosenbaum AH, Schatzberg AF, Jost FA, Cross PD, Wells LA, Jiang NS. Urinary free cortisol levels in anxiety. *Psychosomatics*, 1983; 24: 835-837.
242. Avery DH, Osgood TB, Ishiki DM, Wilson LG, Kenny M, Dunner DL. The DST in psychiatric outpatients with generalized anxiety disorder, panic disorder, or primary affective disorder. *Am J Psychiatry*, 1985; 142: 844-848.
243. Tafet GE, Feder DJ, Abulafia DP, Roffman SS. Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal activity in response to cognitive therapy in patients with generalized anxiety disorder. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2005; 5: 37-40.
244. Gur RC, Gur RE, Resnick SM, Skolnick BE, Alavi A, Reivich M. The effect of anxiety on cortical cerebral blood flow and metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1987; 7: 173-177.
245. Wu JC, Buchsbaum MS, Hershey TG, Hazlett E, Sicotte N, Chad Johnson J. PET in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, 1991; 29: 1181-1199.
246. De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H. Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, 2002; 51: 553-562.
247. Borkovec TD, Alcaine OM, Behar E. Avoidance theory of worry and generalized anxiety disorder. Heimberg RG (ed.) *Generalized Anxiety Disorder*. New York. 2004; p77-108.
248. Wells A, Carter K. Preliminary tests of a cognitive model of generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther*, 1999; 37: 585-594.
249. Dugas MJ, Gagnon F, Ladouceur R, Freeston MH. Generalized anxiety disorder: a preliminary test of a conceptual model. *Behav Res Ther*, 1998; 36: 215-226.
250. Insel TR, Young LJ. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci*, 2001; 2(2): 129-136.

251. Macdonald K, Macdonald TM. The peptide that binds: A systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harv Rev Psychiatry*, 2010; 18(1): 1–21.
252. Swaab DF, Pool CW, Nijveldt F. Immunofluorescence of vasopressin and oxytocin in the rat hypothalamo-neurohypophyseal system. *J Neural Transm*, 1975; 36(3–4): 195–215.
253. Pittman QJ, Blume HW, Renaud LP. Connections of the hypothalamic paraventricular nucleus with the neurohypophysis, median eminence, amygdala, lateral septum and midbrain periaqueductal gray: An electrophysiological study in the rat. *Brain Res*, 1981; 215(1–2): 15–28.
254. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol*, 2009; 88: 127–151.
255. Hollander E, Bartz J, Chaplin W. Oxytocin increases retention in social cognition in autism. *Biol Psychiatry*, 2007; 61(4): 498–503.
256. Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*, 2003; 54(12): 1389–1398.
257. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci*, 2005; 25(49): 11489–11493.
258. Rosenfeld AJ, Lieberman JA, Jarskog LF. Oxytocin, dopamine, and the amygdala: a neurofunctional model of social cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2011; 37: 1077–1087.
259. Mc Carthy MM, McDonald CH, Brooks PJ, Goldman D. An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse. *Physiol Behav*, 1997; 60: 1209–1215.
260. Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry*, 2007; 62: 1187–1190.
261. Marazziti D, DellOso MC. The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. *Curr Med Chem*, 2008; 15: 698–704.

262. Heim C, Owens MJ, Plotsky PM. Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacol Bull*, 1997; 33(2): 185-192.
263. Mirescu C, Peters JD, Gould E. Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nat Neurosci*, 2004; 7: 841-846.
264. Wismer Fries AB, Ziegler TE, Kurian JR, Jacoris S, Pollak SD. Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior. *Proc Natl Acad Sci*, 2005; 102: 17237-17240.
265. Heim C, Young LJ, Newport DJ. Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol Psychiatry*, 2009; 14: 954-958.
266. Modahl C, Green LA, Fein D. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry*, 1998; 43: 270-277.
267. Parker KJ, Buckmaster CL, Schatzberg AF, Lyons DM. Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys. *Psychoneuroendocrinology*, 2005; 30: 924-929.
268. Neumann ID, Krömer SA, Toschi N, Ebner K. Brain oxytocin inhibits the (re) activity of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis in male rats: involvement of hypothalamic and limbic brain regions. *Regul Pept*, 2000; 96: 31-38.
269. Netherton E, Schatte D. Potential for oxytocin use in children and adolescents with mental illness. *Hum Psychopharmacol*, 2011; 26: 271-281.
270. Scantamburlo G, Hansenne M, Fuchs S. Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2007; 32: 407-410.
271. Anderberg UM, Uvnas-Moberg K. Plasma oxytocin levels in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol*, 2000; 59(6): 373–379.
272. Pitts AF, Samuelson SD, Meller WH, Bissette G, Nemeroff CB, Kathol RG. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and oxytocin concentrations in treated patients with major depression and controls. *Biol Psychiatry*, 1995; 38(5): 330–335.

273. Van Londen L, Goekoop JG, van Kempen GM, et al. Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology*, 1997; 17(4): 284–292.
274. Hoge EA, Pollack MH, Kaufman RE, Zak PJ, Simon NM. Oxytocin levels in social anxiety disorder. *CNS Neurosci Ther*, 2008; 14(3): 165–170.
275. Hoge EA, Lawson EA, Metcalf CA. Plasma oxytocin immunoreactive products and response to trust in patients with social anxiety disorder. *Depress Anxiety*, 2012; 924-930.
276. Labuschagne I, Phan KL, Wood A. Medial frontal hyperactivity to sad faces in generalized social anxiety disorder and modulation by oxytocin. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011: 1–14.
277. Pitman RK, Orr SP, Lasko NB. Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*, 1993; 48(2): 107–117.
278. Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJ. Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49(1): 29–36.
279. Leckman JF, Goodman WK, North WG. Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive-compulsive disorder. comparison with tourette's syndrome and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*, 1994; 51(10): 782–792.
280. Altemus M, Jacobson KR, Debellis M. Normal CSF oxytocin and NPY levels in OCD. *Biol Psychiatry*, 1999; 45(7): 931–933.
281. Hollander E, Bartz J, Chaplin W. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry*, 2007; 61: 498-503.
282. Lee R, Ferris C, Van de Kar LD, Coccaro EF. Cerebrospinal fluid oxytocin, life history of aggression, and personality disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 2009; 34(10): 1567–1573.
283. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960; 23: 56-61.

284. Bruss GS, Gruenberg AM, Goldstein RD, Barber JP. Hamilton Anxiety Rating Scale Interview guide: joint interview and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Res*, 1994; 53: 191-202.
285. Löwe B, Decker O, Müller S. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care*, 2008; 46: 266-274.
286. Houck PR, Spiegel DA, Shear MK, Rucci P. Reliability of the self-report version of the Panic Disorder Severity Scale. *Depress Anxiety*, 2002; 15: 183-185.
287. Soykan C, Ozguven HD, Gencoz T. Liebowitz Social Anxiety Scale: the turkish version. *Psychol Rep*, 2003; 93: 1059-1069.
288. Mantar A, Yemez B, Alkın T. Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3'ün Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2010; 21: 225-234.
289. Striepen N, Kendrick KM, Maier W, Hurlemann R. Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2011; 32: 426-450.
290. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol*, 2009; 88(2): 127-151.
291. Parker KJ, Kenna HA, Zeitzer JM, Keller J, Blasey CM, Amico JA, Schatzberg AF. Preliminary evidence that plasma oxytocin levels are elevated in major depression. *Psychiatry Research*, 2010; 178: 359-362.
292. Frasch A, Zetzsche T, Steiger A, Jirikowski GF. Reduction of plasma oxytocin levels in patients suffering from major depression. *Adv Exp Med Biol*, 1995; 38: 330-335.
293. Anderberg UM, Uvnäs-Moberg K. Plasma oxytocin levels levels in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol*, 2000; 59(6): 373-379.
294. Özsoy S, Eşel E, Kula M. Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment. *Psychiatry Research*, 2009; 169: 249-252.
295. Apter-Levy Y, Feldman M, Vakart A, Ebstein RP, Feldman R. Impact of maternal depression across the first 6 years of life on the child's mental health,

social engagement and empathy: the moderating role of oxytocin. *Am J Psychiatry*, 2013; 170(10): 1161-1168.

296. Yuen KW, Garner JP, Carson DS, Keller J, Lembke A, Hyde SA, Kenna HA, Tennakoon L, Schatzberg A. Plasma oxytocin concentrations are lower in depressed vs. healthy control women and are independent of cortisol. *Journal of Psychiatric Research*, 2014; 51: 30-36

297. Van Londen L, Goekoop JG, Van Kempen GM. Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. *Biol Psychiatry*, 1998; 43(3): 196-204.

298. Bell CJ, Nicholson H, Mulder RT, Luty SE, Joyce PR. Plasma oxytocin levels in depression and their correlation with temperament dimension of reward dependence. *J Psychopharmacol*, 2006; 20(5): 656-660.

299. Legros, J.J. Inhibitory effect of oxytocin on corticotrope function in humans: are vasopressin and oxytocin ying-yang neurohormones? *Psychoneuroendocrinology*, 2001; 26(7): 649–655.

300. Bealer, SL, Crowley WR. Noradrenergic control of central oxytocin released during lactation in rats. *Am. J. Physiol*, 1998; 274: 453-458.

301. Onaka T, Ikeda K, Yamashita T, Honda K. Facilitative role of endogenous oxytocin in noradrenaline release in the rat supraoptic nucleus. *Eur. J. Neurosci*, 2003; 18: 3018–3026.

302. Lévy F, Guevara-Guzman R, Hinton M.R, Kendrick KM, Keverne EB. Effects of parturition and maternal experience on noradrenaline and acetyl-choline release in the olfactory bulb of sheep. *Behav. Neurosci*, 1993; 107: 662–668.

303. Insel TR, Shapiro LE. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 1992; 89: 5981–5985.

304. Bale TL, Davis AM, Auger AP, Dorsa DM, McCarthy MM. CNS region-specific oxytocin receptor expression: importance in regulation of anxiety and sex behavior. *J. Neurosci*, 2001; 21: 2546-2552.

305. Matsuzaki M, Matsushita H, Tomizawa K, Matsui H. Oxytocin: a therapeutic target for mental disorders. *J. Physiol. Sci*, 2012; 62: 441-444.

306. Clodi M, Vila G, Geyeregger R, Riedl M, Stulnig TM, Struck J. Oxytocin alleviates the neuroendocrine and cytokine response to bacterial endotoxin in healthy men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*, 2008; 295: 686-691.
307. Carter CS. Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology*, 1998; 23: 779-818.
308. Hoge E, Pollack MH, Kaufman RE, Zak PJ, Simon NM. Oxytocin Levels in Social Anxiety Disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2008; 145: 165-170.
309. Hoge EA, Lawson EA, Metcalf CA, Keshaviah A, Zak PJ, Pollack MH, Simon NM. Plasma oxytocin immunoreactive products and response to trust in patients with social anxiety disorder. *Depress Anxiety*, 2012; 29(11): 924-930.
310. Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, Stout JC, Nathan PJ. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2010; 35(12): 2403-2413.
311. Neumann ID, Wigger A, Torner L, Holsboer F, Landgraf R. Brain oxytocin inhibits basal and stress induced activity of the HPA axis in male and female rats, partial action within the paraventricular nucleus. *Journal of Neuroendocrinology*, 2000; 12: 235–243.
312. Bruhn TO, Sutton SW, Plotsky PM, Vale WW. Central administration of corticotropin-releasing factor modulates oxytocin secretion in the rat. *Endocrinology*, 1986; 119: 1558-1563.
313. Keck ME, Welt T, Müller MB, Landgraf R, Holsboer F. The high-affinity non- peptide CRH1 receptor antagonist R121919 attenuates stress-induced alterations in plasma oxytocin, prolactin, and testosterone secretion in rats. *Pharmacopsychiatry*, 2003; 36: 27–31.
314. Light KC, Grewen KM, Amico JA, Boccia M, Brownley KA, Johns JM. Deficits in plasma oxytocin responses and increased negative affect, stress, and blood pressure in mothers with cocaine exposure during pregnancy. *Addict. Behav*, 2004; 29: 1541-1564.
315. Walker CD, Deschamps S, Proulx K, Tu M, Salzman C, Woodside B. Mother to infant or infant mother? Reciprocal regulation of responsiveness to stress in rodents and the implications for humans. *J. Psychiatry Neurosci*, 2004; 29: 364–382.

316. Amico JA, Cai HM, Vollmer RR. Corticosterone release in oxytocin gene deletion mice following exposure to psychogenic versus non-psychogenic stress. *Neurosci. Lett*, 2008; 442: 262–266.
317. Danevova V, Kvetnansky R, Jezova D. Kinetics of oxytocin response to repeated restraint stress and/or chronic cold exposure. *Horm. Metab. Res*, 2013; 45: 845–848.
318. Amico, J.A., Mantella, R.C., Vollmer, R.R., Li, X. Anxiety and stress responses in female oxytocin deficient mice. *Journal of Neuroendocrinology*, 2004; 16: 319–324.
319. Flak JN, Jankord R, Solomon MB, Krause EG, Herman JP. Opposing effects of chronic stress and weight restriction on cardiovascular, neuroendocrine and metabolic function. *Physiol. Behav*, 2011; 104: 228-234.
320. Naito Y, Fukata J, Shindo K, Ebisui O, Murakami N, Tominaga T. Effects of interleukins on plasma arginine vasopressin and oxytocin levels in conscious, freely moving rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 1991; 174: 1189-1195.
321. Yushida M, Takayanagi Y, Inoue K, Kimura T, Young L, Onaka T, Nishimori K. *The Journal of Neuroscience*. 2009; 29(7): 2259-2271.
322. Grippo, A.J., Cushing, B.S., Carter, C.S., 2007. Depression-like behavior and stressor-induced neuroendocrine activation in female prairie voles exposed to chronic social isolation. *Psychosomatic Medicine* 69, 149–157
323. Olff M, Frijling JL, Kubzansky LD, Bradley B, Ellenbogen MA, Cardoso C, Bartz JA, Yee JR, van Zuiden M. The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: An update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology*, 2013; 38: 1883-1894.
324. Bartz J, Simeon D, Hamilton H, Kim S, Crystal S, Braun A, Vicens V, Hollander E. Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci*, 2011a; 6: 556-560.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik özellikleri.....	50
Tablo 2.	Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri.....	51
Tablo 3.	Hasta ve kontrol gruplarının klinik ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.	Hasta ve kontrol gruplarının oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 5.	DSM-5'e göre depresyon alt tiplerinin oksitosin düzeylerinin ve klinik ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	55
Tablo 6.	SAB hastalarının genelleşmiş ve performans alt tiplerinin oksitosin düzeylerinin karşılaştırılması	56

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADİ-3	: Anksiyete Duyarlılığı İndeksi
ASÖ	: Algılanan Stres Ölçeği
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BZ	: Benzodiazepin
CCK	: Kolesistokinin
CO₂	: Karbondioksit
CRF	: Kortikotropin Salınım Faktör
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DLPFK	: Dorsolateral prefrontal korteks
DSM	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı
DSM- 5	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Beşinci Baskı
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
EKT	: Elektrokonvulzif Tedavi
ELISA	: Enzyme-liked immune-sorbent assay
f-MRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans görüntüleme
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GABA-BZ	: Gama Amino Bütirik Asit- Benzodiazepin
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Aksı
HPT	: Hipotalamo-Pitüiter-Tiroid Aksı
ICD	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması

LC	: Lokus Serule
LSFÖ	: Liebowitz Sosyal Fobi Ölçeği
m-CPP	: m-chloro-phenil-piperazine
MHPG	: 3- Metoksi 4-Hidroksifenilglolikol
MR	: Manyetik Rezonans
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MVP	: Mitral Valv Prolapsus
NE	: Norepinefrin
NK	: Nörokinin
NPY	: Nöropeptid Y
PB	: Panik Bozukluğu
PBŞÖ	: Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PVN	: Paraventriküler Nükleus
rpm.	: Devir/dakika
SAB	: Sosyal Anksiyete Bozukluğu
SPECT	: Single Pozitron Emisyon Tomografi
SSRI	: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri
TRH	: Tirotropin Salınım Hormonu
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
YAB–7	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu 7 Maddeli Test

