

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**PANİK BOZUKLUĞU HASTALARINDA SERUM miRNA
EKSPRESYON PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fikret Poyraz ÇÖKMÜŞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Erol ÖZMEN

Manisa,2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Ayşen Esen DANACI, Prof. Dr. Ömer AYDEMİR, Prof. Dr. M. Murat DEMET, Prof. Dr. Artuner DEVECİ, Doç. Dr. E. Oryal TAŞKIN, Doç. Dr. Erol OZAN, Doç. Dr. A. Haldun Soygür ve Yrd. Doç. Dr. Şermin YALIN SAPMAZ'a;

Hedeflerime ulaşmamda desteğini hiçbir zaman esirgemeyerek, bana öncülük eden, bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Erol ÖZMEN'e;

Tez sürecimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Tunç ALKIN, Prof. Dr. F. Sırrı ÇAM ve Doç. Dr. Beyhan CENGİZ ÖZYURT hocalarıma;

Asistanlığımın ilk gününden bu yana her anımı değerli kılan tüm asistan arkadaşlarıma, bana yardımcı olan hemşirelerimize, sekreterlerimize ve sağlık personelimize;

Bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem, babam ve abime;

Hayatıma varlığıyla anlam kazandıran, tıp fakültesinden bu yana her zaman yanımda olan değerli eşim Hüray KARACA ÇÖKMÜŞ'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum...

Dr. Fikret Poyraz ÇÖKMÜŞ

İÇİNDEKİLER

I.GİRİŞ ve AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Panik Bozukluğu	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etyoloji	5
2.1.4.1. Biyolojik Faktörler	5
2.1.4.1.1. Genetik Faktörler	5
2.1.4.1.2 Nörotransmitterler	6
2.1.4.1.2.1. Serotonin	6
2.1.4.1.2.2. Norepinefrin	7
2.1.4.1.2.3. Gamma Amino Bütirik Asit	8
2.1.4.1.2.4. Glutamat	8
2.1.4.1.2.5. Kolesistokinin	9
2.1.4.1.3. Nöroendokrin Sistem	9
2.1.4.1.4. Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları	10
2.1.4.2. Psikososyal Faktörler	11
2.1.4.2.1 Psikodinamik Kuram	11
2.1.4.2.2. Bilişsel Davranışçı Kuram	11
2.1.5. Klinik Özellikler	12
2.1.5.1. Cinsiyet Dağılımı	12
2.1.5.2. Başlangıç Yaşı	12
2.1.5.3. Hastalığın Gidişi	12
2.1.6. Tanı	13

2.1.6.1. Panik Atağı	14
2.1.6.2. Beklenti Anksiyetesi	15
2.1.6.3. Agorafobi	16
2.1.6.4. DSM-IV-TR'ye göre Panik bozukluğu tanısı	17
2.1.7. Ayırıcı Tanı	18
2.1.8. Eş Tanılar	21
2.2. Genetik ve Psikiyatri	22
2.2.1. miRNA	23
2.2.1.1. miRNA sentez ve işlevleri	23
2.2.1.2. Psikiyatrik bozukluklarda miRNA'ların yeri ve önemi	24
2.2.1.2.1. Unipolar Depresyon	25
2.2.1.2.2. Şizofreni ve Bipolar Bozukluk	26
2.2.1.2.3. Otizm Spektrum Bozuklukları ve DEHB	27
2.2.1.2.4. Alkol ve Madde Bağımlılığı	27
2.2.1.2.5. Anksiyete Bozuklukları	28
III. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Örneklem ve Uygulama	29
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri (Hastalar için)	29
3.1.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri (Hastalar için)	29
3.1.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri (Sağlıklı Kontrol için)	30
3.1.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri (Sağlıklı Kontrol için)	30
3.2. Uygulanan formlar ve ölçekler	31
3.2.1. Sosyodemografik Bilgi Formu	31
3.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi-Klinik Versiyonu ..	31
3.2.3. Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği (PBŞÖ)	32
3.3. Veri Toplama Yöntemi ve Etik Onay	33
3.4. Biyolojik materyalin toplanması ve Genetik Değerlendirme	33
3.4.1. miRNA İzolasyonu İçin Hastalardan Serum Eldesi	33

3.4.2. miRNA İzolasyonu	34
3.4.3. cDNA sentezi	34
3.4.4. miRNA Spesifik Primerlerin Dizaynı	35
3.4.5. Real-Time PCR Aracılığıyla miRNA Ekspresyon Seviyelerinin Belirlenmesi	35
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	36
 IV. BULGULAR	 37
4.1. Sosyodemografik Özellikler	37
4.2. Klinik Özellikler	40
4.3. Gruplar arası miRNA ekspresyon farklılıkları	41
4.4. Panik Bozukluğu Grubunda Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği ile miRNA Ekspresyonun Karşılaştırılması	42
4.5. Klinik Değişkenler ile miRNA Ekspresyon Düzeylerinin İlişkisi	42
4.6. miR-1297 ve miR-4465'in ROC Eğrileri	44
 V. TARTIŞMA	 45
 VI. SONUÇ ve ÖNERİLER	 51
6.1. Araştırmanın Kısıtlılıkları	52
 VII. ÖZET	 53
 VIII. İNGİLİZCE ÖZET	 54
 IX. EKLER	 55
 X. KAYNAKLAR	 65

TABLO DİZİNİ:

Tablo-1. Panik bozukluğu ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlar	20
Tablo-2. Panik bozukluğu grubu ile sağlıklı kontrol grubunun yaş, boy, beden ağırlığı ve beden kitle indeksi açısından karşılaştırılması	37
Tablo-3. Panik bozukluğu grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	38
Tablo-4. Panik bozukluğu ve sağlıklı kontrol grubunun ve ebeveynlerinin eğitim düzeyleri	39
Tablo-5. Panik bozukluğu ve sağlıklı kontrol grubunun klinik özellikleri	40
Tablo-6. Gruplar arası miRNA ekspresyon profillerinin karşılaştırılması	41
Tablo-7. Panik bozukluğu grubunda miRNA ile PBŞÖ ilişkisi	42
Tablo 8. Klinik değişkenler ile miRNA ekspresyon düzeylerinin ilişkisi	43
Tablo 9. miR-1297 ve miR-4465'in etkiledikleri gen bölgeleri	46

EKLER DİZİNİ:

Ek-1: Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	55
Ek-2: Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği (PBŞÖ)	57
Ek-3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	61

KISALTMA VE SEMBOLLER DİZİNİ

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

BDNF: Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör

CCK: Kolesistokinin

cDNA: Komplementer DNA

COMT: Katekol-O-Metiltransferaz

CRF: Kortikotropin Serbestleştirici Faktör

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DGCR8: DiGeorge Sendromu Kritik Bölge Protein 8

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DYKG-I-KV: DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi-Klinik Versiyonu

ECA: Epidemiyolojik Alan Çalışması

EKT: Elektrokonvülf Terapi

ESEMeD: Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojik Avrupa Çalışması

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

GABA: Gamma Aminobütirik Asit

HPA: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Aks

5-HT: 5-Hidroksitriptamin

ICD: International Classification of Disorder

MAO-İ: Monoamin Oksidaz İnhibitörü

miRNA: mikroRNA

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRNA: messenger RNA

NCS: Ulusal Ektanı Çalışması

ncRNA: Kodlanamayan RNA

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

OSB: Otizm Spektrum Bozuklukları

PB: Panik Bozukluğu

PBŞÖ: Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

primiRNA: Primer RNA

PTEN: Fosfataz ve Tensin Homologu

RDC: Research Diagnostic Criteria

RNA: Ribonükleik Asit

RISC: RNA-Induced Silencing Complex

SCID: DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi

SK: Sağlıklı Kontrol

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

SSGİ: Seçici Serotonin Geri alım İnhibitörleri

TRBP: Transactivator RNA Binding Protein

TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Tekrarlayıcı, şiddetli korku ve huzursuzluk hissi yaratan panik atakları yanı sıra bu atağın ardından başka panik atakları yaşanacağına ilişkin beklenti anksiyetesi ile karakterize panik bozukluğu; hem işlevselliği bozduğu hem de nüks etmesi nedeniyle hemen tanınmalı ve tedavisinin de etkin bir şekilde yapılması gerekmektedir (1). Panik bozukluğu sıklıkla kronik seyir gösterir. Hastaların yarısında belirtiler işlevselliği bozmayan düzeylerde devam ederken %10-20'sinde ise düzelme olmayabilir. Sıklık ve şiddet düzensiz devam edebilmektedir (2).

Panik bozukluğunun gelişiminde rol oynadığı düşünülen birçok nörotransmitter ve gen bölgeleri mevcuttur. Bunlardan bazıları serotonin/HT2A-HT2C, katekolaminler/COMT, dopamin/DRD1, GABA/GABRA4-GABRA6-GABRB3, adenosin/ADORA2A, kolesistokinin/CCKA-CCKB'dır (1).

Psikiyatrik hastalıkların nörobiyolojisi ve genetiğini anlamaya dönük oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Genetik geçiş oranı bazı hastalık gruplarında yüzde seksene kadar çıkıyor olsa da psikiyatrik hastalıklar genetik açıdan tam olarak tanımlanabilmiş değildir (3-6). Anksiyete bozukluklarının genetik çalışmaları diğer psikiyatrik rahatsızlıklara göre ihmal edilmiştir. Genetik çalışması en çok yapılan, en kuvvetli ailesel geçişin ve kalıtılma özelliğinin olduğu ikiz çalışmalarıyla gösterilmiş anksiyete bozukluğu panik bozukluğudur (1, 7).

Psikiyatrik hastalıklarda genetik araştırmalar sırasında karşılaşılan zorluklar arasında genetik ve fenotipik heterojenite, çevresel faktörlerin genler üzerine etkisi ve genlerin birbirleriyle epistatik etkileşimi sayılabilir (8). Bu noktada genlerin birbirleriyle olan etkileşiminde önemli bir rol oynayan ve gen ekspresyonunu değişik aşamalarda azaltıp arttıran yapılar, yani

mikroRNA'lar (miRNA) devreye girmektedir. 20-25 nükleotid uzunluğundaki miRNA'lar translasyonel baskılama yaparlar ya da hedef mRNA'yı (messenger RNA) keserek gen ekspresyonunu azaltarak düzenleme işlevi görürler (9). On binden fazla genin ekspresyon düzeyini etkileme kapasitesine sahip olan miRNA'lar (10) hücrel çöğalma ve farklılaşma, apoptoz, sinaptik plastisite, nörogenez ve hareket gibi birçok aşamada etkin rol oynamaktadır (11). miRNA'ların düzeyini etkileyeceğini düşündüğümüz faktörlerden bazıları ek psikiyatrik hastalık varlığı, kullanılan psikotrop ilaçlar, yaş, cinsiyet ve beden kitle indekaidir (12)

Araştırmanın Amacı

Panik bozukluğu genetik açıdan nispeten diğer anksiyete bozukluklarına göre daha çok araştırma konusu olsa da elde edilen sonuçlar net ve yeterli değildir. Son yılların popüler konularından olan miRNA ekspresyon düzeyleri diğer psikiyatrik hastalıklarda daha çok araştırılmış olmasına rağmen anksiyete bozuklukları için az sayıda çalışma bulunmaktadır. miRNA'ların hastalıklarda ekspresyonlarının kan ve beyin dokusunda korele olduğu görülmüştür, literatürde biyobelirteç olması hedeflenen ve periferik dolaşımdan bakılan birçok miRNA çalışması mevcuttur (13-15). Bu durumdan dolayı miRNA'ların psikiyatrik hastalıklarda serum düzeylerinin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin ve panik bozukluğunda ekspresyonu değişen miRNA'ların ortaya konmasını ve böylece panik bozukluğunun etyopatogenezi hakkında veriler sağlamayı amaçladık.

Araştırmanın Hipotezleri:

- 1) Panik bozukluğu ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum miRNA ekspresyon düzeyleri farklılıkları vardır.
- 2) Panik bozukluğu şiddeti ile miRNA ekspresyon düzeyi arasında pozitif korelasyon vardır.
- 3) Panik bozukluğu tanısında miRNA'lar biyobelirteç olarak kullanılabilir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Panik bozukluğu

2.1.1. Tanım

Anksiyete bozuklukları içerisinde yer alan panik bozukluğu beklenen veya beklenmedik durumlarda meydana gelen, tekrarlayıcı, şiddetli korku ve huzursuzluk hissi yaratan panik atakları yanı sıra bu atağın ardından başka panik atakları yaşanacağına ilişkin beklenti anksiyetesi ile karakterizedir. Aynı zamanda panik bozukluğu kişide yaşam kalitesini düşürür ve önemli düzeyde işlev kaybına yol açar (16). Panik bozukluğunun işlevselliği ve yaşam kalitesini etkilemesinin yanı sıra; alkol kötüye kullanımına, ekonomik sorunlara ve yüksek işsizlik sorunlarına yol açtığına ve sağlık hizmeti tüketimini sağlıklı bireylere göre 5-8 kat arttırdığı bilinmektedir (17). Panik bozukluğu tanısında mutlaka olması gereken panik atakları ise sadece panik bozukluğunda gözlenmemektedir, hemen hemen her anksiyete bozukluğunda ve diğer ruhsal hastalıklarda da gözlenebilmektedir.

2.1.2. Tarihçe

Panik (Panikos) sözcüğü, Yunan tanrısı Pan'dan üretilmiştir. Milattan önce 600'lü yıllarda Yunan şair Sappho tarafından yazılan bir şiirde ilk kez panik atağı tanımlanmıştır. Tarih boyunca da farklı dönemlerde birçok edebi ve tıbbi yayında panik atağına benzer tabloların yer aldığı görülmüştür.

Panik atağın belirtileri ilk kez 17. yüzyılda Robert Burton tarafından Melankolinin Anatomisi isimli kitabında tariflenmiştir. 1871 yılında Da Costa'nın irritabl kalp kavramını, 1872 yılında Alman psikiyatrist Westphal'in panik atağı olan hastalarda görülen kalabalık ortam korkusunu tanımlaması

ile başlayan süreç 1892’de Pavlov’un klasik koşullanma modeli ve 1895’de Freud’un panik atakları tanımlayan anksiyete nevrozu modeli ile gelişme göstermiştir. 1959 yılında Klein ilk kez panik bozukluğu kavramını ileri sürmüş ve panik bozukluğu hastalarında imipramin ile yürütülen ilk çift kör desenli çalışmayı planlamış ve sürdürmüştür. Klein bu çalışmasında imipraminin panik ataklarına iyi gelmesine rağmen genel anksiyete üzerine etkili olmadığını, aynı zamanda düşük doz benzodiazepinlerin de panik ataklara etkisiz olduğunu fakat genel anksiyete üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Klein panik bozukluğu ile genel anksiyetenin iki ayrı kavram olduğunu ileri sürmüş, böylece panik bozukluğun önce 1978 yılında RDC (Research Diagnostic Criteria) ölçütlerine (18) ilk kez panik bozukluğu terimi dâhil edilmesine büyük katkıda bulunmuştur. DSM-III’te (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (1980) ilk kez panik bozukluğu terimi kullanılmış ardından da DSM-III-R’de agorafobi kavramı panik bozukluğuna eşlik eden bir klinik durum olarak eklenmiştir. DSM-IV (19) ve DSM-IV-TR’de (20) panik atağın tanımı yapılmış ve agorafobili ya da agorafobisiz panik bozukluğu olarak kodlanmıştır. 1992’de yayınlanan International Classification of Disorder-10 (ICD-10) agorafobiyi ayrı bir bozukluk olarak tanımlarken (21), DSM-5’te de panik bozukluğu ile agorafobi birbirinden ayrılmış ve ayrı birer anksiyete bozuklukları olarak sınıflandırılmıştır (16).

2.1.3. Epidemiyoloji

Panik ataklarının yaşam boyu prevelansı %10-15, bir yıllık prevelansı ise %7.3’tür. Panik atağa kıyasla panik bozukluğunun yaygınlığı daha düşüktür. Panik bozukluğu olan her iki veya üç kişiden birinde agorafobi klinik tabloya eşlik etmektedir (22). Epidemiyolojik Alan Çalışmasında (ECA) panik bozukluğu için 12 aylık prevelans %0.9, yaşam boyu prevelans ise %1.6 olarak saptanmıştır (22). Ulusal Etkinlik Çalışmasında (NCS-R) 12 aylık prevelans %3.1, yaşam boyu yaygınlık %5.2 (23), Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojik Avrupa Çalışmasında (ESEMeD) 12 aylık prevelans %0.7, yaşam boyu yaygınlık %1.6 (24) ve Wittchen ve ark. yaptığı meta analizde

ise 12 aylık prevalans %0.7, yaşam boyu prevalans ise %3.1 olarak bulunmuştur (25).

2.1.4. Etiyoloji

Panik bozukluğunun etyolojisinde rol oynadığı düşünülen birçok etken bulunmaktadır. Bu etkenleri biyolojik ve psikososyal olarak ikiye ayırabiliriz.

2.1.4.1. Biyolojik Faktörler

2.1.4.1.1. Genetik Faktörler

Panik bozukluğu hastalarının birinci derece akrabalarında, panik bozukluğu olmayan kişilerin akrabalarına göre yaşam boyu panik bozukluğu görülme riskinin 3-17 kat arttığı ve panik bozukluğu görülme sıklığının da %5-17.3 arasında olduğu bildirilmiştir (7, 26, 27). Özellikle 20 yaş altında başlayan panik bozukluğunda bu oran daha da artmaktadır (28). Panik bozukluğunun ailesel geçişi bazı ailelerde açıkça gösterilmesine karşın çalışmalarda genetik katkıyı çevresel etmen katkısından ayırmakla ilgili kısıtlılıklar bulunduğunu göz ardı etmemek gerekir (29). Birçok ülkede yapılan ikiz çalışmalarında genetik etkenlerin panik bozukluğunda varyansın yaklaşık %30-46'sını açıklayabildiğini göstermiştir (30-32). Beş binden fazla ikiz üzerinde gerçekleşen çalışmada panik bozukluğunun kalıtılabilirliği 0.28 olarak saptanmıştır (32). Bu bilgiler bize panik bozukluğunda çevresel etkenlerin de önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Genetik çalışmalarda özellikle bazı kromozom bölgeleri üzerinde durulmakta ve çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Panik bozukluğunda 1, 2q, 3, 4q, 7, 9, 10q, 11p, 12q, 13, 15q ve 22. kromozomlar çalışılmıştır (33-37). Son dönemde yapılan bir bağlantı analiz çalışmasında 4q21 ve 7p kromozomlarının panik ve korku içeren anksiyete bozukluklarında güçlü aday bölgeler olarak göz önüne alınması gerektiği bildirilmiştir (38).

Genetik çalışmalarda panik bozukluğu etyolojisinde rol oynadığı düşünülen nörotransmitterler üzerine de çalışılmıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada 1q32'de bulunan plakofilin-1 geni panik bozukluğu ile ilişkili bulunurken (39), daha geniş örneklemin alındığı ikinci çalışmada ilişkisiz bulunmuştur (40). 22q11.2 üzerinde yer alan katekol-O-metil transferaz (COMT) geninin Val158Met polimorfizminin kadın hastalarda biraz daha öne çıkmak üzere panik bozukluğuna yatkınlık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41). 5-HT'nin (5-hidroksitriptamin) merkezi sinir sisteminde sentezlenmesinden sorumlu olan triptofan hidroksilaz-1 geninin rs4570625 alleleline ilişkin de anlamlı sonuç bulunmuştur. Diğer nörotransmitter ve nöromodülatörler üzerinde yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (29).

2.1.4.1.2. Nörotransmitterler

Daha önceden panik bozukluğun artmış sempatik etkinliğe bağlı olduğu düşünülse de artık günümüzde sempatik etkinliğin panik ataklarının etyopatogenezinde sorumlu olduğu düşünülmemektedir. Temel sorunun otonom sinir sistemi işlevlerini düzenleyen ve korku ile anksiyeteden sorumlu beyin merkezleri olduğu düşünülmektedir (42).

2.1.4.1.2.1. Serotonin

Serotonin duygudurum, dürtü kontrolü, iştah, uyku, libido, bilişsel yetiler ve özellikle anksiyete ile korku olmak üzere birçok fonksiyonda önemli rol oynar. Serotonin içeren nöronların büyük kısmı raphe nükleusunda yer alır ve buradan çıkan serotonerjik nöronlar başta lokus seruleus, talamik çekirdekler, amigdala, hipokampus ve temporal lob olmak üzere beyin birçok bölgesine uzanır (43). Panik bozukluğu ile ilgili olan ve anksiyetede önemli bir yere sahip olan serotonin reseptörlerinden biri 5HT_{1A} 'dır. Bu reseptör otoreseptör olarak görev görür. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarının sonucunda, özellikle tedavi

almamış panik bozukluğu hastalarında azalmış 5HT_{1A} reseptör bağlanmasının patofizyolojide önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (44).

Panik bozukluğunda serotonin fazlalığı ya da aşırı etkinliği ile serotonin eksikliği ya da etkinlik azalması gibi iki zıt görüş bulunmakla beraber (45, 46) serotonerjik sistemde düzensizlik olduğu konusunda görüş birliği mevcuttur. Panik bozukluğu tedavisinde günümüzde ilk basamak tedavi olarak kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) etkilerini beyinde serotonerjik aktiviteyi arttırarak ve de noradrenerjik aktiviteyi azaltarak gösterirler. SSGİ'ler taşikardi ve diastolik kan basıncı artışı gibi panik atağın kardiyovasküler belirtilerini azaltırlar. Sonuç olarak serotonerjik sistem panik bozuklukta rol oynayan majör sistemlerin başında gelmektedir.

2.1.4.1.2.2. Norepinefrin

Noradrenerjik sistem anksiyete, dikkat, uyarılmışlık ve vijilans ile ilişkilidir (47). Ponsun dorsal bölümünde yer alan lokus seruleus noradrenerjik nöronların yarısından çoğunun içeren bir çekirdektir. Lokus seruleustan çıkan noradrenerjik yollar hipokampus, amigdala, limbik lob ve serebral korteksi de içeren geniş bir alana yayılır. Noradrenerjik sistem ve hipotalamo-pituitar-adrenal aks (HPA) organizmanın strese karşı yanıtını oluşturan iki ana sistemdir. Bir alfa-2 reseptör antagonisti olan yohimbinin panik atakları arttırdığı (48, 49), alfa-2 reseptör agonisti olan klonidinin ise anksiyolitik özellikler gösterdiği bulunmuştur. Aynı zamanda beta-blokerlerin, benzodiazepinlerin ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAO-İ) de anksiyete ve tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Panik bozukluğu sıklık ve yaygınlığında 15 yaşından sonra artma, 40 yaşından sonra azalma olması şu nedenlerle açıklanabilir. Noradrenerjik sistem ergenlik dönemine kadar tam olgunlaşamaz ve yaş ilerledikçe duyarlılığında azalma olur. Lokus seruleusta noradrenerjik nöronların azalması, noradrenalin reseptörü ve postsinaptik noradrenalin hassasiyetinin azalması yaşla korelasyon gösterir. Bu verilere rağmen noradrenerjik sistemin tek başına panik bozukluğu patogenezinde rol oynamadığı diğer sistemlerle de ilişkili olduğu düşünülebilir.

2.1.4.1.2.3. Gamma Aminobütirik Asit

Gamma Aminobütirik Asit (GABA) santral sinir sisteminde en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Panik bozukluğu hastalarının tedavisinde denenen ilk ilaç gruplarından olan benzodiazepinler de etkisini GABA-benzodiazepin reseptör kompleksi üzerinden gösterir. GABA hızlı inhibitör etkisini çoğunlukla GABA-A reseptörleri üzerinden gösterir. GABA-A reseptörleri benzodiazepinlerin yanı sıra barbitüratların, alkolün, nöroaktif steroidlerin ve bazı antikonvulzanların hedef reseptörüdür. GABA agonistleri anksiyolitik etki gösterirken, GABA antagonistleri anksiyojenik etki gösterir. Panik bozukluğu hastalarına GABA antagonisti flumazenil verilmesiyle anksiyete ve panik belirtileri ortaya çıkar ve bu bulgu panik hastalarına özgüdür (50). GABA-A-benzodiazepin reseptörü ile ilişkili SPECT çalışmalarında panik bozukluğu olan hastalarda benzodiazepin reseptör bağlanmasında azalma olduğu gösterilmiştir. Başka bir SPECT çalışmasında tedavi alan panik bozukluğu hastalarında kontrollere göre supraorbital prefrontal kortekste benzodiazepin reseptör bağlanmasında artış saptanmış (51, 52) . Fakat tüm bu çalışmalar net bir sonuç göstermemekte ve çalışmalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Sonuç olarak panik bozukluğu olan hastalarda duyarlılık azalması ya da reseptöre bağlanmanın azalması gibi bazı GABA reseptör anormallikleri vardır. Ancak tüm bu bulguların panik bozukluğuna özgü olup olmadığı net değildir.

2.1.4.1.2.4. Glutamat

Glutamat beyindeki en önemli eksitatör nörotransmitterdir. Glutamatın nörogelişim, öğrenme ve bellek işlevleri üzerinde etkisinin olduğu bilinmektedir (53). Glutamatın metabotropik ve iyonotropik olmak üzere iki reseptörü vardır ve panik belirtilerinin oluşmasında GABAerjik sistemle karşılıklı bir etkileşim üzerinde oldukları düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda özellikle anksiyete bozukluğu üzerine memantin ve bazı antiepileptiklerin

etkili olduğu gösterilmişse de (54) panik bozukluğu için glutamaterjik sistemin tek başına etkili olduğunu söylemek güçtür.

2.1.4.1.2.5. Kolesistokinin

Kolesistokinin (CCK) asıl olarak gastrointestinal sistemde bulunmasına rağmen santral sinir sisteminde özellikle de limbik sistemde bulunan anksiyojenik özellikte bir nöropeptiddir. CCK-A ve CCK-B olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır. CCK-B reseptör antagonistlerinin anksiyolitik özellik gösterdiği bilinmektedir. CCK-B reseptör seçici agonisti CCK-4 ve bunun sentetik analogu pengastrinin laboratuvar ortamında panik atağını tetiklediği gösterilmiştir. Preklinik çalışmalarda CCK'nin anksiyete süreçlerine etkisinin sadece kendi reseptörleri üzerinden değil kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF) ve serotonerjik sistem üzerinden de olduğu bu yüzden anksiyete oluşumunda temel bir rol değil de ikincil bir rol oynadığı düşünülmektedir (55).

2.1.4.1.2.6. Nöroendokrin Sistem

HPA aksı strese nöroendokrin cevabın merkezinde bulunur. Ana merkez hipotalamus ve oraya uyarı gönderen limbik sistemdir. Hipotalamustan çıkan CRF hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılatır ve bu ACTH da adrenal bezlerden kortizol salınımına yol açar. Aynı zamanda hipotalamus arka çekirdeklerinden köken alan sempatik uyarılarda adrenal bezlerden adrenalin salınmasını sağlar (56). HPA aksı depresyon ve travma sonrası stres bozukluğunda (TSSB) araştırıldıktan sonra panik bozukluğunda da araştırma konusu olmuştur. Çalışma sonuçlarında artmış bazal kortizol seviyesi, ACTH yanıtının körleşmesi, deksametazon supresyon testininin anormal olması gibi sonuçlar olmakla birlikte bu sonuçlar panik bozukluğuna özgü değildir (57-61). CRF panik bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülen diğer nörotransmitterlerle ve özellikle lokus seruleus ve noradrenerjik sistem ile yakın ilişki halindedir (62).

2.1.4.1.3. Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Panik bozukluğun nöroanatomik temelinde; panik atağının beyin sapındaki serotonerjik ve noradrenerjik ileti sistemlerini kullanan ve solunum kontrolünü sağlayan merkezlerden, beklenti anksiyetesinin limbik sistemden ve fobik kaçınmanın da prefrontal kortikal aktivasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (63). Bu hipoteze göre antidepresan ilaçlar ile beyin sapı fonksiyonları normale döndürülürken limbik sistemden köken alan beklenti anksiyetesi benzodiazepin ve gevşeme tedavisiyle denetlenebilir.

Bugüne kadar yapılan yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında sol insula gri cevher hacminde hafif artış (64), sağ posteromedial-orbitofrontal korteks hacminde azalma (65) ve sağ orta temporal gyrus ve medial orbito-frontal korteks gri madde hacminde azalma olması gibi bazı anatomik değişikliklere rastlanmıştır. Fakat bu bulgular hem hastalığın patofizyolojisine doğrudan bir katkı sağlamamakta, hem de herhangi bir hastalığa özgü değişiklikler değildir. Yapılan bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmasında prekuneus, kaudat nukleus, globus pallidus ve talamusta (66) başka bir fMRI çalışmasında ise inferior frontal korteks, hipokampus, singulat ve orbitofrontal kortekste aktivite azalması saptanmıştır (67). SPECT çalışmalarında ise sağ superior-temporal lobda hipoperfüzyon (68), sol superior-temporal gyrusta hiperperfüzyon ve sağ parahipokampal perfüzyonda hipoperfüzyon saptanmıştır (69). PET çalışmalarında amigdala, hipokampus, talamus, kaudal pons ve serebellumda aktivite artışı saptanmış (70) yapılan diğer bir çalışmada ise paroksetin tedavisi sonrası hastalarda bilateral serebral korteks ve limbik alanlarda glukoz kullanımında artma saptanmıştır (71).

Beyin görüntüleme çalışmaları net bir bilgi sağlamaması ve çelişkiler içermesine rağmen panik bozukluğunda bozulmuş bir beyin işlev ağının olduğunu bize gösterebilmektedir.

2.1.4.2. Psikososyal Faktörler

2.1.4.2.1. Psikodinamik Kuram

İlk kez 1894 yılında Freud tarafından tanımlanan anksiyete nevrozu kuramına göre anksiyete bilinçdışı savunma düzeneklerinin hem nedeni hem de sonucudur (72). Panik atağı anksiyete oluşturan uyaranlara karşı başarısız kalan savunmaların sonucunda gerçekleşir. Freud'un tariflediği anksiyete nevrozu günümüzdeki panik atağı tanımını neredeyse tamamen karşılamaktadır (73).

Panik bozukluğu hastalarının en az bir ebeveyninde öfke patlamalarının olduğu ve ebeveynlerinin aşırı eleştirici veya denetleyici olduğu gösterilmiştir (74). Erken çocukluk döneminde panik bozukluklu bireylerin %53'ünde ebeveynlerinden ayrılma öyküsü olduğu gösterilmiştir (75). Ayrıca panik bozukluklu bireylerde çocuklukta yaşanan travmatik olayların ve ayrılma deneyimlerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Fakat panik bozukluklu bireylerin üçte birinde de hastalık öncesinde herhangi bir travmatik olay yaşamadığı bu nedenle panik bozukluğunu sadece tek bir nedene bağlanamayacağı gösterilmiştir (76).

Panik bozukluğunun temelinde ayrılık anksiyetesi, savunma stilleri, bağlanma biçimleri, davranışsal inhibiyon ve bağımlılık-bağımsızlık çatışmaları gibi etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (77, 78).

2.1.4.2.2. Bilişsel Davranışçı Kuram

Clark'a göre panik bozukluğu bedensel duyumların felaketleştirilerek ve yanlış olarak yorumlanmasıdır (79). Temel sorun zararsız bedensel belirti ya da duyumların ciddi bir bedensel hastalığın işaretleri olarak yorumlanmasına bağlı olarak ortaya çıkan yoğun korkudur. Başka bir deyişle panik ataklarının ve agorafobilerin korkudan korku sonucu oluştuğu söylenebilir (80). Bandura ise Clark'ın aksine öz-etkinlik kavramı üzerine yoğunlaşmıştır. Öz-etkinlik

kavramı sıklıkla öngörülemez ve stresli durumları içeren koşullarla baş edebilmeyi sağlayan yaratıcı yetenek olarak açıklanabilir (81). Bandura panik bozuklukta bedensel duyuların felaketleştirilmesi yerine öz-etkinlikteki değişimin panik atakları yaratacağını ileri sürmüştür. Hem Bandura hem de Clark aslında Beck'in görüşlerini model almıştır. Beck'e göre ise panik bozukluğu için üç farklı etkenin olması gerekmektedir. Bunlar tehlike olasılığı algısı, kişinin baş edebilme yeteneği düzeyi ve kurtarıcı etkenlerdir (82).

2.1.5. Klinik Özellikler

2.1.5.1. Cinsiyet Dağılımı

Diğer anksiyete bozukluklarında olduğu gibi panik bozukluğunun da kadınlarda daha sık görüldüğü, çeşitli epidemiyolojik ve klinik çalışmaların ortak bir bulgusudur. Kadınların erkeklere oranı yaklaşık 3/1'dir (83, 84). Yapılan diğer epidemiyolojik çalışmalarda (23, 24, 85) kadın/erkek oranı ECA'da 2.3, NCS-R'de 2.1, ESEMeD'de 1.7 olarak belirlenmiştir.

2.1.5.2. Başlangıç Yaşı

Panik bozukluğu, en sık olarak geç ergenlik ile otuzlu yaşlar arasındaki dönemde başlamaktadır. Klinik örnekleme, başlangıç yaşı ortalaması 25 civarındadır. Panik bozukluğu, daha düşük olasılıkla çocukluk çağında ya da 40 yaşın üzerinde de başlayabilmektedir (86).

2.1.5.3. Hastalığın Gidişi

Panik bozukluğu belirtilerde artma ve azalmalarla seyreden kronik bir bozukluktur. Panik bozukluğu önce panik atağıyla kendini gösterirken zaman içinde tabloya beklenti anksiyetesi ve fobik kaçınma davranışları eklenir. Hastaların %70'inde ilk panik nöbetinin ortaya çıkmasından önce zorlayıcı yaşam olayları bulunur (87). Hastalığın gidişatında birçok hastada panik

ataklarının sıklığı azalmakta ya da tamamen kaybolmaktayken sınırlı belirtili ataklar ise uzun süre devam etme eğilimi göstermektedir. Hastaların büyük çoğunluğu ilk 2 yıl içinde kısmi ya da tam remisyona girmektedir. Hastaların en az bir yıl izlendiği 16 araştırmanın gözden geçirildiği bir çalışmada panik ataklarının remisyon oranı %30-80 iken fobik kaçınmadaki remisyon oranı %18-64 olarak saptanmıştır (88). 2-6 yıl süreli bir izlem çalışmasında 423 panik hastasının ancak %31'inin panik ataksız bir yaşam sürdürdüğü ve yaklaşık %60'ının ılımlı ve yineleyici belirtiler gösterdiği saptanmıştır (89). Agorafobinin panik bozukluğa eşlik ettiği durumlarda hastalığın gidişatı daha olumsuz olmaktadır (90). Sekiz yıllık izlem çalışmasında tam remisyon oranları agorafobisiz panik bozukluğunda %70'leri aşarken, agorafobili panik bozukluğu hastalarında bu oran %35-40 düzeyinde kalmıştır (91). Düşük-sosyoekonomik düzey, fobik kaçınma davranışının şiddeti, tedavi başlama sürecinin gecikmesi, ek tanılarının olması panik bozukluğunda olumsuz gidiş göstergeleridir. Hastalığın gidişi cinsiyetlere göre farklılık göstermektedir. Hastalığın ilk zamanlarında kadın panik bozukluğu hastalarında gözlenen belirti sayısının fazla olması, agorafobi ve eş tanı oranlarının yüksek olması kadınlarda daha fazla yeti yitimine yol açarak prognozun erkeklere göre daha kötü olmasına neden olmaktadır (92). Ayrıca kadınlarda erkeklere göre hastalığın daha fazla nüks ettiği de gösterilmiştir (93). Genellikle panik ataksız yaşam olasılığının zamanla arttığı gösterilmiştir. On bir yıl süren bir izlemde son bir ay değerlendirildiğinde panik atağı olmama oranı %88, son bir yılın panik ataksız olma oranı %67, ailesel ve mesleki yeti yitimi olmama oranının %90 ve sosyal yeti yitiminin olmama oranının %67 olduğu bulunmuştur (94).

2.1.6. Tanı

Panik bozukluğu üç temel bileşenden oluşmaktadır. Bunlar panik atakları, beklenti anksiyetesi ve agorafobidir. DSM-5 ile birlikte panik bozukluğu ile agorafobi birbirinden ayrılmış ve iki farklı tanı olarak tanı sisteminde yer almaya başlamıştır (16).

2.1.6.1. Panik Atağı

Panik atağı aniden ortaya çıkan, dakikalardan saatlere kadar uzayabilen, yoğun korku veya tedirginlik dönemidir. Panik atakları sadece panik bozukluğunda değil özellikle özgül fobi, sosyal fobi veya TSSB gibi diğer ruhsal bozukluklarda da ortaya çıkabilir.

Beklenmedik panik atakları herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, belirli bir uyarana ilişkili değildir. Tüm panik atakları beklenmedik olmak zorunda değildir. Beklendik panik atakları sosyal veya özgül fobisi olan bireylerde bilinen veya özgül bir uyarana sonrasında gözlenebilir. Bazı panik ataklarının ise beklendik veya beklenmedik ayrımının yapılması güçtür, bu ataklara duruma bağlı panik atakları denmektedir.

Panik ataklarının en şiddetli dönemi kısa sürer. Genellikle panik atakları 5-10 dakikada yatışır, çok azı 30 dakikadan uzun sürer. Daha sonra şiddeti azalır. Hastalar başlarına kötü bir şey geleceğini veya öleceklerini düşünürler, konsantrasyon zorluğu çekerler. Bedensel belirti olarak çarpıntı, taşikardi, terleme ve solunum güçlüğü çekerler. Panik atağı geçiren hastalar bazen de ölüm korkusu veya aklını yitirebileceği korkusu nedeniyle çevresinden yardım bekler ve hastaneye gitmek isterler. Hastalar atak sırasında depersonalizasyon veya derealizasyon yaşayabilir. Acil servise sıklıkla kalp krizi geçiriyorum şeklinde başvurabilirler (2, 95).

DSM 5'te de DSM IV'te olduğu gibi panik atağı tanı kriterleri değişmeden korunmuştur.

Panik atağı için DSM-IV tanı kriterleri

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

- 1- Çarpıntı, kalp atımlarını duyumsama ya da kalp hızında artma olması
- 2- Terleme

- 3- Titreme ya da sarsılma
- 4- Nefes darlığı ya da boğuluyor gibi olma duyumları
- 5- Soluğun kesilmesi
- 6- Göğüs ağrısı ya da göğüste sıkıntı hissi
- 7- Bulantı ya da karın ağrısı
- 8- Baş dönmesi, sersemlik hissi, düşecekmiş ya da bayılacakmış gibi olma
- 9- Derealizasyon (gerçek dışılık duyguları) ya da depersonalizasyon (benliğinden ayrılmış olma)
- 10-Kontrolünü yitireceği ya da çıldıracağı korkusu
- 11-Ölüm korkusu
- 12-Paresteziler (uyuşma ya da karıncalanma duyumları)
- 13-Üşüme, ürperme ya da ateş basmaları

2.1.6.2. Beklenti Anksiyetesi

Panik bozukluğun üç temel bileşeninden birisi olan beklenti anksiyetesi hastalarda yeni bir panik atağı geçirme beklentisi ve korkusuna denir. İlk ataktan sonra ya da atakların sıklığının artmasıyla birlikte başka atak yaşayacağına dair korku geliştiren hastalar aynı yaygın anksiyete bozukluğundakine benzer şekilde dikkat, kaygılı beklenti ve hiperaktivitenin eşlik ettiği bir anksiyete durumu yaşarlar. Beklenti anksiyetesinin üç ögesi vardır. İlk olarak hastalar panik atağı geçirmeyle ilişkili olan huzursuz edici ve endişeli, yoğun düşünce uğraşlarına sahiptir. İlk panik atağından sonra hastalar yine bir panik atağı olacak ve bu da tehlike yaratacak inancı ve beklentisi içine girerler. Süregiden bir korku eğilimi ya da korkuyla oluşan bedensel duyumlardan korkmaya başlarlar (19).

Beklenti anksiyetesi içindeki hastalar, sürekli olarak ne zaman panik atağı yaşayacaklarını saptamak amacıyla tüm çevresel ve bedensel ipuçlarını değerlendirirler. Belirgin bir uyarılmışlık ve tetikte olma hali vardır. Bedenlerine, beden duyumlarına ilgileri artar. Kalp atımını nelerin arttırdığını, solunumunun ne zaman hızlanmaya başladığı veya hangi ortamlarda bedensel belirtilerinin ortaya çıktığıyla ilgilenirler. En yakınındaki sağlık

kuruluşunun nerede olduğunu ve oraya nasıl ulaşacağını düşünürler. Kişinin kafası sürekli bu gibi soru ve düşüncelerle doludur (96). Beklenti anksiyetesi durumsal panik ataklarına, agorafobik kaçınma davranışlarına ve sağlık anksiyetesine zemin hazırlamaktadır.

2.1.6.3. Agorafobi

DSM-IV'te panik bozukluğu agorafobili ve agorafobisiz olarak iki kümeye ayrılırken, DSM-5 bu ayrımı kaldırmış, agorafobiyi ayrı bir tanı kategorisi olarak koymuştur (16). Bu değişikliğin gerekçesi olarak agorafobinin sıklıkla panik bozukluğu olmadan da ortaya çıktığına ilişkin çalışma bulguları gösterilmektedir. DSM-5'e göre hastanın panik bozukluğu ve agorafobisi varsa, her iki tanı birlikte konulmalıdır. ICD-10'da ise agorafobi tanımı panik bozukluğu olan ve olmayan şeklinde sınıflandırılmaktadır (21).

Agorafobi eskiden kelime anlamından dolayı sadece açık yerlerden, meydanlardan korkma anlamına gelse de günümüzde daha geniş bir anlam taşımaktadır. Yalnız başına kalmaktan, yalnız sokağa çıkmaktan, kalabalık yerlere girmekten (sinema, tiyatro, tünel, köprü, uçak, asansör, otobüs gibi) duyulan korkular ve bu yerlerden kaçınma davranışı artık agorafobi kapsamına girmektedir. Bu korku bireyin bir yerde kurtulamayacakmış gibi hissetmesi, çıkamaması, yardım alamayacak ve çaresiz kalacakmış veya panik atağı geçireceği korkusudur. Bazı bireyler ise bir daha panik atağı geçireceğini düşündüğü için yalnız başına sokağa çıkamaz, kalabalığa giremez veya toplu taşıma araçlarını kullanamaz (87).

Panik bozukluğu ile agorafobi arasında yakın ve karşılıklı bir bağ olduğu düşünülmektedir. Panik bozukluğu hastalarının %26'sında başlangıçtan sonraki ilk bir haftada, %40'ında ise ilk 6 ay içinde agorafobi gelişmektedir (97). Agorafobisi olan hastaların çok büyük bölümü panik bozukluğu ölçütlerini de karşılamaktadır. Toplum çalışmalarında panik bozukluğu olmayan agorafobi oranları da düşüktür. Panik bozukluğu hastalarının %35-75'inde agorafobi de eşlik etmektedir.

Agorafobi kişinin yaşam biçimini değiştirir. Hastalar güvenli bir bölge arayışına girerler. Agorafobi şiddetli ise kişiyi eve ya da bazı kişilere bağımlı hale getirir.

Agorafobi için DSM-IV-TR tanı kriterleri (20)

- A. Beklenmedik bir biçimde ortaya çıkabilecek ya da durumsal olarak yatkınlık gösteren bir panik atağının ya da panik benzeri belirtilerin çıkması durumunda yardım sağlanamayabileceği ya da kaçmanın zor olabileceği (ya da sıkıntı doğurabileceği) yerlerde ya da durumlarda bulunmaktan anksiyete duyma. Agorafobik korkular arasında özel bir takım durumlar vardır ki bunlar arasında tek başına evin dışında olma, kalabalık bir ortamda bulunma ya da sırada bekleme, köprü üzerinde olma ve otobüs, tren ya da otomobille geziye çıkma sayılabilir.
- B. Bu durumlardan kaçınılır (örn: geziler kısıtlanır) ya da panik atağı ya da panik benzeri belirtiler olacak anksiyetesiyle ya da yoğun bir sıkıntıyla bu durumlara katlanılır ya da eşlik eden birinin varlığına gereksinim duyulur.
- C. Bu anksiyete ya da fobik kaçınma, sosyal fobi (örn: utanacak olma korkusuyla giden toplumsal durumlarla sınırlı kaçınma), obsesif kompulsif bozukluk (örn: bulaşma ile ilgili obsesyonu olan birinin kir ve pislikten kaçınması), TSSB (örn: ağır bir stres etkenine eşlik eden uyaranlardan kaçınma) ya da ayrılma anksiyetesi bozukluğu (örn: evden ya da akrabalarından ayrılmaktan kaçınma) gibi başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

2.1.6.4. DSM-IV-TR'ye göre Panik Bozukluğu Tanısı

DSM-IV-TR'ye göre agorafobi olmadan panik bozukluğu tanısı aşağıdakilerin varlığı ile konulur (20).

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

- (1) Yineleyen, beklenmedik panik atakları
- (2) Ataklardan en az birini, 1 ay süreyle (ya da daha uzun bir süre) aşağıdakilerden en az biri (ya da daha fazlası) izler.
 - i. Başka atakların da olacağına dair sürekli bir kaygı
 - ii. Atağın yol açabilecekleri ya da sonuçlarıyla (örneğin, kontrolünü kaybetme, kalp krizi geçirme, “çıldırma”) ilgili olarak endişe duyma
 - iii. Ataklarla ilişkili olarak belirgin bir davranış değişikliği gösterme
- B. Agorafobinin olmaması
- C. Panik atakları bir maddenin (örn. kötüye kullanabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel bir tıbbi durumun (örneğin, hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- D. Panik atakları, sosyal fobi (örn. korkulan toplumsal durumlarla karşılaşma üzerine ortaya çıkan), özgül fobi (örneğin, özgül bir fobik durumla karşılaşma) obsesif-kompulsif bozukluk (örneğin, bulaşma üzerine obsesyonu olan birinin kir ve pislikle karşılaşması), TSSB (örn. ağır bir stres etkenine eşlik eden uyaranlara tepki olarak) ya da ayrılma anksiyetesi bozukluğu (örn. evden ya da yakın akrabalarından uzak kalmaya tepki olarak) gibi başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Panik bozukluğu tanısını koyabilmek için panik atakları varlığı gereklidir. Fakat panik ataklarının birçok hastalık varlığında ortaya çıkması nedeniyle ayırıcı tanısının detaylı bir şekilde yapılması gerekmektedir. Panik atağı varlığında düşünülmesi gereken öncelikli tıbbi durumlardan bazıları; hipo/hipertiroidizm, hipo/hiperkalsemi, feokromasitoma, supraventriküler taşikardi ve aritmi gibi kardiyovasküler hastalıklar, astım ve pulmoner hastalıklardır (90). Panik atakları eğer ileri yaşlarda ortaya çıkarsa altta yatan

tıbbi hastalık varlığı öncelikli olarak düşünölmelidir (1). Tablo 1’de panik atak ayırıcı tanısında düşünölmesi gereken tıbbi hastalıklar gösterilmiştir (98).

Kokain, amfetamin, halüsinojenler ve nikotin gibi uyarıcı maddelerin bir kez veya yüksek doz kullanımlarının ardından veya alkol ve benzodiazepinler gibi sedatif etkili maddeler ve ilaçların yoksunluk dönemlerinde de panik atak ortaya çıkabilir (99). Özellikle erken yaşta görölen panik ataklarda ayırıcı tanıda esrar kullanımı düşünölmelidir (100).

Panik bozukluğun birçok psikiyatrik rahatsızlıktan özellikle diğer anksiyete bozukluklarından ayırt edilmesi gerekmektedir. Sosyal fobi, özgöl fobi, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve TSSB ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

Panik bozukluğunu diğer anksiyete bozukluklarından ayırt etmenin temel noktası yineleyici, beklenmedik panik atakların varlığının olmasıdır. Özellikle yaygın anksiyete bozukluğu ile ayrımı güç olabilir. Panik bozukluğunun panik atakları hızlı başlar (dakikalar içinde) ve kısa sürede (genellikle 10-15 dakikadan kısa) sonlanır. Yaygın anksiyete bozukluklarında ise anksiyete daha yavaş başlar ve daha yavaş sonlanır. Yine de ayrımı yapmak çoğu zaman güç olabilir (1)

Panik atakları ve panik bozukluğu bipolar bozukluk, depresif bozukluk ve şizofrenide de gözlenebilir ve bu bozuklukların ilk belirtilerinden birisi olabilir. Panik atak ve panik bozukluğu varlığında mutlaka duygudurum ve psikotik belirtiler sorgulanmalı ve ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Tablo-1: Panik bozukluğu ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlar (98)

Psikiyatrik	Respiratuar	Nörolojik
Bilişsel bozukluklar Anksiyeteli depresif ataklar Yaygın anksiyete bozukluğu Obsesif kompulsif bozukluk Travma sonrası stres bozukluğu Psikotik bozukluklar Sosyal anksiyete bozukluğu Özgül fobi	Astım Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Pnömoni Pnömotoraks Pulmoner ödem Pulmoner emboli	Serebral sifiliz Serebrovasküler yetmezlik Ensefalitler Esansiyel tremor Huntington koresi Kafa içi yer kaplayan oluşumlar Migren
Kardiyovasküler	Endokrin	Multipl skleroz Vaskülitler Vertigo Wilson hastalığı
	Cushing hastalığı Hipo/hiperkalemi Hipertermi Hipo-hipertiroidizm Hipoglisemi Hiponatremi Hipoparatiroidizm Menopoz	Diyet
		Kafeinizm Monosodyum glutamat MAO-İ ile birlikte tiramin içeren gıda almak
	Hematolojik	İlaç kullanımına bağlı
	Akut intermittant porfiriya Anemiler	Uyarıcılar, mariuhana veya hallusinojenler Alkol, sedatif, hipnotik yoksunluğu
Neoplazik	Enfeksiyöz/İnflamatuar	Akatizi
Karsinoid tümör İnsülinoma Feokromasitoma	Sistemik lupus eritematozus Enfeksiyonlar Anafilaksi	Antikolinerjik, dijital veya teofilin toksisitesi Reçetesiz satılan diyet hapları

2.1.8. Eş Tanılar

Bütün anksiyete bozukluklarında olduğu gibi panik bozukluğunda da bir başka anksiyete bozukluğu veya ruhsal hastalığın birlikte görülme olasılığı çok yüksektir (%92.2) (101). Eşlik eden fiziksel ve psikiyatrik hastalıkların tanınip tedavi edilmesi tedavi başarısı yönünden önemlidir.

Panik bozukluğuna en sık eşlik eden psikiyatrik hastalık majör depresif bozukluktur. Panik bozukluğu hastalarında yapılan araştırmalar gözden geçirildiğinde, yaşamları boyunca en az bir majör depresif epizod geçirme oranının %50-65 olduğu bulunmuştur. Diğer taraftan majör depresyon tanısı konulan hastaların da %10-59'unun da aynı zamanda panik bozukluğu ölçütlerini sağladığı gösterilmiştir (102). Panik bozukluğu olan kişilerin yaklaşık üçte birinin hastalığın başlangıç döneminden önce majör depresif bozukluk tanısı vardır. Eşlik eden depresyon varlığı panik bozukluğu hastalarında işlevselliğin daha olumsuz etkilenmesine, belirti şiddetinin daha fazla olmasına, tedavi başarısının daha kötü olmasına ve intihar olasılığının artmasına neden olmaktadır. Yapılan meta-analiz ve çalışmalarda panik bozukluğunun depresyondan bağımsız olarak hem intihar düşüncesi hem de intihar davranışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (103, 104).

Panik bozukluğu ile madde kullanım bozukluğu eş tanısı klinik uygulamalarda sıklıkla gözlenen bir durumdur. Alkol kullanım bozukluğu olanlarda olmayanlara göre agorafobili panik bozukluğu riski 4 kat artmıştır. Eş tanılı hastalarda panik bozukluğundan önce alkol kullanım bozukluğu oranı %38-50 olarak bulunmuşken, panik bozukluğundan sonra alkol kullanım bozukluğu görülme oranı %33-62 olarak bulunmuştur (105). Benzodiazepin kullanımının özellikle panik bozukluğunda olmak üzere tüm anksiyete bozukluklarında yüksek olduğu bilinirken opiat ve kokain kullanımının da panik bozukluğunda görüldüğü saptanmıştır (106).

Kişilik bozuklukları tedavi başarısını etkileyecek bir başka eş tanıdır. Kişilik bozukluğu sıklığı panik bozukluğu hastalarında %41-45 oranında saptanmıştır.

Bipolar bozukluk ve panik bozukluğu birlikteliği de çalışmalara konu olmuştur. 19 çalışmanın yer aldığı bir metaanaliz sonucuna göre bipolar bozuklukta panik bozukluğu görülme oranı %23 olarak değerlendirilmiştir (107).

Panik bozukluğu ile diğer anksiyete bozukluklarının da görülmesi sık rastlanılan bir durumdur. Yapılan bir çalışmada panik bozukluğu hastalarının %17'sinde eşik altı, %13'ünde tanı düzeyinde sosyal fobi saptanırken %12'sinde eşik altı, %1.7'sinde tanı düzeyinde OKB saptanmıştır (108). %2-20 özgül fobi, %15-30 yaygın anksiyete bozukluğu, %2-10 TSSB ek tanısı olduğu gösterilmiştir.

Panik bozukluğu olan hastalarda fiziksel hastalıklar da sıklıkla gözlemlenebilir. Bunlardan bazıları migren, kardiyovasküler belirti ve hastalıklar, mitral kapak prolapsusu, irritabl barsak sendromu, astım ve bazı kanserlerdir.

2.2. Genetik ve Psikiyatri

Psikiyatrik hastalıkların nörobiyolojisi ve genetiğini anlamaya dönük oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Genetik geçiş oranı bazı hastalık gruplarında yüzde seksene kadar çıkıyor olsa da psikiyatrik hastalıklar genetik açıdan tam olarak tanımlanabilmiş değildir (3-6). Psikiyatrik hastalıklar gerek klinik, gerekse de genetik açıdan kompleks bir yapı gösterirler. Psikiyatrik hastalıklara yönelik yapılan genetik çalışmalardaki temel soru işaretini, psikiyatrik hastalıkların oluşmasında genetik faktörlerin ne kadar önemli bir rol oynadığı, çevresel faktörlerin önemi ve saptanan genetik değişimlerin nasıl ve ne düzeyde aktarıldığı oluşturur. Yapılan çalışmalar sonunda gösterilmiştir ki hastalık zincirini başlatan deoksiribonükleik asitteki (DNA) mutasyon ya da polimorfizm mekanizmaları olsa da gen ekspresyonunu etkileyen mekanizmalar hastalık oluşumunda daha etkin rol oynamaktadır (109, 110). Gen ekspresyonunun düzenlenmesindeki en önemli mekanizmalardan birisi epigenetik düzenlemelerdir. Epigenetik mekanizmalar gen ekspresyonunu baskılayabilir veya aktive edebilirler, DNA dizisinde değişiklik olmaksızın, özel bir genomik

lokusun veya tüm kromozomun sonucunu değiştirebilirler. Epigenetik diğer bir deyişle aynı genom, farklı fenotip ve farklı gen ekspresyonu olarak tanımlanabilir (111, 112). Bu sayede de epigenetik düzenlemeler değişen dış çevre koşullarına bağlı olarak gen ekspresyonunu düzenleyebilir ve kontrol edebilir. Epigenetik düzenlemeler transkripsiyonel (histon modifikasyonları ve DNA metilasyonu) ve posttranskripsiyonel (kodlanmayan RNA'lar) aşamada etkili olabilirler.

2.2.1. miRNA

Ribonükleik asit (RNA) temel olarak proteine çevrilebilen messenger RNA (mRNA) ile proteine çevrilemeyen yani kodlanamayan RNA'lardan (ncRNA) oluşur. Memeli genomunun sadece %3'lük kısmı mRNA'dan oluşurken geri kalan %97'sini ise ncRNA oluşturmaktadır (113-115). ncRNA'lar büyüklüklerine ve işlevlerine göre sınıflandırılır. 200 nükleotidden küçük RNA'lar ncRNA olarak sınıflandırılır. Bu ailenin en önemli işlevi çoğunlukla genin susturulmasında rol oynamasıdır. Bu ailenin en önemli üyelerinden birisi de miRNA'lardır.

miRNA'lar translasyon ve transkripsiyon sonrası gen düzenlenmesinde gerekli olan küçük, kodlanmayan tek zincir RNA'lardır. miRNA'lar yaklaşık olarak 20-25 nükleotidden oluşur ve hücre fonksiyonlarını düzenlemede önemli rol oynar (116, 117). Hücre içinde ve serum, plazma, idrar, süt gibi diğer vücut sıvılarında da bulunabilir (118). miRNA'lar spesifik miRNA genleri tarafından transkribe edilirler ve tüm genomda dağınık şekilde bulunurlar (119).

2.2.1.1. miRNA Sentezi ve İşlevleri

miRNA'lar ilk olarak çekirdekte RNA polimeraz II tarafından, 100-1000 nükleotid uzunluğunda, 3' şapka ve 5' poliA kuyruğına sahip, çift iplikli ilmek (loop) halinde primer mikroRNA transkriptleri (primiRNA) olarak sentezlenir. Sonrasında Drosha adı verilen bir nükleer RNAaz III enzimi, DiGeorge

sendromu kritik bölge protein 8 (DGCR8) ve başka kofaktörlerle birlikte, mikroşlemci kompleksini oluşturur ve primiRNA'lerden 60-70 nükleotidden daha uzun pre-miRNA'ların oluşumunu sağlar (120). Daha sonra Eksportin 5/RanGTP, pre-miRNA'nın çekirdekten sitoplazmaya taşınmasını sağlar. Sitoplazmada tip III RNAaz olan Dicer ve onun kofaktörü TRBP (transactivator RNA binding protein) aracılığıyla yaklaşık 18-24 nükleotid uzunluğunda miRNA-miRNA dubleksleri oluşur (121). Dicer memelilerde argonaute2 tarafından desteklenir. Argonaute2 pre-miRNA'ların 3' ucunu keser ve matür miRNA'ların oluşumu gerçekleşir. miRNA'ların sağ iplikçığı RISC (RNA-induced silencing complex) içinde depolanır, diğer iplikçik ise salınır ve yıkılır. miRNA'lar hedef mRNA'yı baz eşleşmesiyle belirler ve post transkripsiyonel aşamada protein sentezi üzerinde düzenleyici etki gösterirler. Özgün olarak hedefle eşleşen miRNA'lar çeşitli aşamalarda gen ifadesini azaltır (122) ve bu genellikle translasyonunun durdurulması yönündedir. Bu etkileri ile miRNA'lar hemen hemen bütün biyolojik süreçlerde rol oynayabilmektedir (123). miRNA'ların gelişimi çoğunlukla Drosha üzerinden sağlanıyor olsa da olgunlaşma sürecinde Drosha'dan bağımsız bir yolağın olduğu da gösterilmiştir (124-126)

miRNA'ların 10000'den fazla genin ekspresyon düzeyini etkileme kapasitesine sahip oldukları bilinmektedir (10). miRNA'lar hücrel çoğalma ve farklılaşma, apoptoz ve hareket gibi birçok aşamada etkin rol oynamaktadır. Önemli fonksiyonları arasında sinaptik plastisite ve nörogenez bulunmaktadır (11).

2.2.1.2. Psikiyatrik Bozukluklarda miRNA'ların yeri ve önemi

miRNA'ların sentezi ve işlevlerinin daha iyi anlaşılmasından sonra tıbbın her alanında olduğu gibi psikiyatride de miRNA çalışmaları hız kazanmıştır. miRNA'ların psikiyatrik hastalıklardaki rolünü aydınlatabilmek hem etyopatogeneze hakkında bilgi sağlayacaktır hem de daha iyi bir tedavi yanıtı sağlayacaktır. Bugüne kadar yapılan birçok miRNA çalışması hayvan ve

postmortem çalışması olsa da son zamanda yapılan çalışmalar periferik kan ve insan çalışmaları üzerine yoğunlaşmıştır.

2.2.1.2.1. Unipolar Depresyon

Unipolar depresyon toplumda çok sık görülen ve üzerine en çok araştırma yapılan psikiyatrik hastalıklardan birisidir. miRNA'lar ve depresyon tedavisini araştıran bir çalışmada ratlara elektro konvulzif terapi (EKT), fluoksetin ve ketamin tedavileri uygulanmış miR-451 ve miR-598-5p'nin her üç tedavinin ortak hedefi olduğu öne sürülmüştür (127). EKT'nin miRNA'lar üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, başta mir212 olmak üzere 14 mikroRNA düzeyinde değişiklik saptanmıştır (128). Başka bir çalışmada ise fluoksetin tedavisine cevap olarak mir16 düzeylerinin 2.5 kat arttığını göstermişlerdir (129). Essitalopram tedavisinin periferik kandaki etkilerini inceleyen bir çalışmada 28 miRNA'nın ekspresyonunun upregüle olduğu, mir34c-5p ve mir770-5p'nin ise belirgin bir şekilde downregüle olduğu bulunmuştur (130). Li ve arkadaşlarının yaptığı miRNA'ların tedavide kullanıldığı bir çalışmada nöronal hücre serilerinde mir132 ve mir182 tedavileri beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (131). Oved ve ekibinin düzenlediği araştırmada ise paroksetin tedavisi sonrası lenfoblastoid hücre serilerinde mir151-3p 6.7 kat daha yüksek eksprese bulunmuştur (132). miRNA'ların periferik dokulardan kolay elde edilebilir olması biyolojik belirteç olarak da kullanılabilirliğini akla getirmiştir. miRNA'ların depresyon tanısında bir belirteç olup olamayacağının ele alındığı çalışmaların birinde mir320a downregüle ve mir451a upregüle bulunurken diğer çalışmada miR-320d, miR-101-3p, miR-106-5p, miR-423-5p ve miR-93-5p'nin upregüle olduğu bulunmuştur (133, 134). miRNA'ların biyolojik belirteç olarak kullanımlarının mümkün olması için çok daha fazla sayıda homojen ve geniş örneklemli çalışmaya ihtiyaç vardır (123).

2.2.1.2.2. Şizofreni ve Bipolar Bozukluk

Bipolar bozuklukla ilgili olarak az sayıdaki periferik doku çalışmasından birisi bipolar bozukluk hastalarından mani döneminde ve manik dönemi sonrası ötimik dönemde yapılmış çalışmadır. Çalışmada manik dönemde olan bipolar bozukluk hastalarında plazma mir134 düzeyinin azaldığı ve 4 haftalık tedavi sürecinin ardından ise mir134 düzeylerinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (15). Lityumun miRNA'lar üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada 16 günlük lityum tedavisi sonrası mir34a, mir152, mir155 ve mir221'in lenfoblastoid hücre serilerinde belirgin bir biçimde disregüle olduğu gösterilmiştir (135). Lityum ve valproatın ratların hipokampuslarındaki etkisinin araştırıldığı çalışmada, her iki ilacın let-7b, let-7c, mir128a, mir24a, mir30a, mir34a ve mir221 düzeylerini azalttığı, mir144 düzeyini ise artırdığını gösterilmiştir (136). Zebra balığında valproatın etkilerini araştıran bir başka çalışma ise, 4 günlük maruziyet sonunda, valproat tedavisinin 22 adet mikroRNA düzeyinde değişikliklere neden olduğunu, 6 adet miRNA'nın ise tedavinin her aşamasında disregüle olduğunu bildirmiştir (137).

Şizofreni tanılı bireylerin postmortem beyin dokusundan elde edilen miRNA profil sonucu pek çok miRNA'nın ekspresyonlarının değişmiş olduğu yönündedir (138). Fakat tüm bu değişiklikler sadece şizofreniye özgü olmayıp diğer psikiyatrik rahatsızlıklardan da etkilenmiş olabilir (139). Hansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada miR-206 ve miR-198'in şizofreni ile ilişkisi gösterilmiştir (140). 264 şizofreni hastası ve kontrol grubunun postmortem prefrontal korteksinin incelendiği çalışmada ise 14 adet miRNA'nın downregüle, 1 adet miRNA'nın ise upregüle olduğu gösterilmiştir (141). 115 şizofreni hastasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir araştırmada mir181b, mir219-2-3p, mir346, mir195, mir1308, mir92a, mir17, mir103 ve let7g'nin şizofreni için biyolojik belirteç adayı olabileceği düşünülmüştür (142). Şizofreni hastalarının nörokognitif testler ve belirtilerine göre değerlendirildiği, mononükleer lökositlerde miRNA analizi yapılan bir başka çalışmada ise mir34a, mir449a, mir564, mir432, mir548d, mir572 ve mir652 periferik belirteçler olabileceği saptanmıştır (143). 16 şizofreni hastası ve 16 sağlıklı

kontrolün değerlendirildiği çalışmada ise miR-9-5p, miR-29a-3p, miR-106b-5p, miR-125a-3p ve miR-125b-3p düzeylerinin şizofreni hastalarında upregüle olduğu saptanmış (12). Sonuç olarak hem bipolar bozuklukta hem de şizofrenide daha geniş katılımlı, homojen gruplarda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.1.2.3. Otizm Spektrum Bozuklukları ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

Otizm spektrum bozuklukları (OSB) çocukluk çağı nörogelişimsel bozuklukları içinde yer alan bir klinik tanı grubudur. Otizm spektrum bozukluğu kavramı DSM-5 (16) ile klinik kullanıma girmiş olup otizm, Asperger ve diğer hastalıkları tek bir tanı grubu içine almıştır. Aile ve ikiz çalışmaları OSB'nin genetiğinin karmaşık olduğunu göstermektedir (144). Otizm hastaları ile sağlıklı bireylerin lenfoblastoid hücre serilerinde miRNA farklılıklarını araştıran çalışmada üç miRNA downregüle altı miRNA ise upregüle bulunmuştur (145). 30 miRNA'nın değerlendirildiği bir çalışmada 5 miRNA'nın OSB'li bireylerde biyobelirteç olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır (146).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkin rol oynadığı gösterilmiştir (135). Periferik kanda DEHB'li hastaların miRNA düzeylerini karşılaştıran çalışmada miR-18a-5p, miR-22-3p, miR-24-3p, miR-106b-5p ve miR-107 seviyelerinin DEHB grubunda azalmış olduğu gösterilmiştir (147).

2.2.1.2.4. Alkol ve Madde Bağımlılığı

Bağımlılığın tam mekanizması bilinmese de bazı temel moleküler yollar bilinmektedir ve miRNA'lar bunlardan birisidir. Alkol bağımlıların beyin dokusunda değişen miRNA ekspresyonları gösterilmiştir (148). miR-101a/b ve miR-218'in de alkol bağımlılığında güçlü bir prediktör olabileceği düşünülmektedir (149). Özellikle miR-133b'nin morfin bağımlılığında etkili

olduğu (150), miR-504'ün de nikotin bağımlılığında rol oynadığı düşünülmektedir (151).

2.2.1.2.5. Anksiyete Bozuklukları

miRNA'lar anksiyete bozukluklarında diğer bozukluklara göre daha az araştırma konusu olsa da bazı hayvan ve insan çalışmaları yapılmıştır. Ratların hipokampuslerinde miRNA düzeylerini inceleyen bir çalışmada anksiyete benzeri davranışlar ile 11 miRNA'nın ilişkili olabileceğini ortaya konulmuştur (152). Amigdalada Dicer'in azaltılmasının deney hayvanlarında anksiyete benzeri davranışları belirgin biçimde arttırdığı gösterilirken stres sonrasında da bu hayvanlarda mir34c, mir34a ve mir100'ün kontrol grubuna göre anlamlı derecede upregüle olduğu saptanmıştır (153).

Panik bozukluğu ve miRNA polimorfizm ilişkisini araştıran geniş katılımlı bir çalışmada miR-22, miR-138-2, miR-148a ve miR-488'nin panik bozukluğuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (154). Kore'de yapılan, 341 panik bozukluğu hastası ve 229 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği miRNA polimorfizm çalışması sonucunda miR-22 ve miR-491 polimorfizminin panik bozukluğunda rol oynayabileceği sonucuna ulaşılmıştır (155).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın başlangıcında öncelikle Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna çalışmanın detayları ve süreçleri anlatılmış ve hepsinden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

3.1. Örneklem ve Uygulama

Araştırma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Psikiyatri ve Tıbbi Genetik kliniğinde yürütülmüştür. Çalışmanın örneklemi Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran, tanısı DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (SCID) tanı değerlendirme görüşmesi ile konulan 35 panik bozukluğu hastası ile panik bozukluğu grubu ile yaş, boy, beden ağırlığı, cinsiyet ve beden-kitle indeksi eşleştirilmiş 35 sağlıklı kontrol oluşturmuştur.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri (Hastalar için)

- 18-65 yaş aralığında olması,
- Uygulanacak SCID-I sonrası hastanın tanısının saf panik bozukluğu olması (agorafobili veya agorafobisiz),
- Araştırma yönergesini yerine getirebilecek fiziksel ve zihinsel kapasiteye sahip olması,
- Çalışmayı kabul etmesi

3.1.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri (Hastalar için)

- Uygulanacak SCID-I sonrası hastada başka bir eksen I psikiyatrik hastalık tanısının varlığının olması,

- Şu anda psikotrop ilaç kullanıyor olması veya daha önceden kullandıysa üç aydan kısa süre önce ilaç tedavisini bırakmış olması,
- Ek nörolojik bozukluğunun bulunması,
- Mental retardasyon varlığı

3.1.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri (Sağlıklı Kontrol için)

- 18-65 yaş aralığında olması,
- Araştırma yönergesini yerine getirebilecek fiziksel ve zihinsel kapasiteye sahip olması,
- Çalışmayı kabul etmesi

3.1.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri (Sağlıklı Kontrol için)

- Uygulanacak SCID-I sonrası eksen I psikiyatrik hastalık tanısının varlığı,
- Şu anda psikotrop ilaç kullanıyor olması,
- Ek nörolojik bozukluğunun bulunması,
- Mental retardasyon varlığı

Psikiyatri polikliniğinde değerlendirilen 211 panik bozukluğu hastasının 53 tanesi uygulanan SCID-I sonrası başka bir eksen I psikiyatrik bozukluğunun olması nedeniyle, 42 tanesi psikotrop ilaç kullanıyor olması nedeniyle, 78 tanesi hem başka bir eksen I psikiyatrik bozukluğu hem de psikotrop kullanımı nedeniyle, 3 tanesi de kan vermeyi kabul etmediği gerekçesiyle çalışmadan dışlandı. Geriye kalan 35 kişiden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

Panik bozukluğu ile yaş, cinsiyet, boy, kilo, yaş ve beden-kitle indeksi ile eşleştirilmiş 35 sağlıklı kontrolün de bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alındı. Sağlıklı kontrolün ve panik bozukluğu grubunun yapılan tüm testleri aynı psikiyatrist tarafından uygulandı.

3.2. Uygulanan Formlar ve Ölçekler

3.2.1. Sosyodemografik Bilgi Formu:

Hastalara ve kontrol grubuna sosyodemografik ve klinik bilgi formunda yaş, cinsiyet, maddi durum, eğitim düzeyi, meslek, öz ve soy geçmişlerinde psikiyatrik hastalık tanısı varlığı, erken ebeveyn kaybı ve bedensel hastalık varlığı sorulmuştur.

3.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi-Klinik Versiyonu (Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID-CV):

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (DYKG-I), First ve ark. Tarafından geliştirilmiştir. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi-Klinik Versiyonu (DYKG-I/KV)'nin Türkçe'ye çevrilip uyarlanması yapılmıştır. Daha sonra iki merkezde yürütülen çalışmayla DYKG-I/KV'nin görüşmeciler arası güvenilirliği ortaya konmuştur. DYKG-I/KV'nin görüşmeciler arası güvenilirliğinde Kapa katsayıları 0.52-1.00 arasında saptanmıştır. DSM-III-R için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçe formunun güvenilirliğinde bu katsayılar 0.57-1.00 arasında bulunmuştur. DYKG-I, altı modülden oluşmaktadır ve toplam 38 tane I. Eksen bozukluğunu tanı ölçütleri ile ve 10 tane I. Eksen bozukluğunu tanı ölçütleri olmadan araştırmaktadır. İki modül duygudurum epizotları ve duygudurum bozuklukları, iki modül psikotik belirtiler ve psikotik bozukluklar için ayrılırken, madde kullanım bozuklukları ve anksiyete ve diğer bozukluklar birer modülde yer almaktadır. Önceki DSM-III-R için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Kılavuzu'ndan farklı olarak, TSSB tüm ölçütleriyle sorgulanırken, bazı bozukluklar tanı ölçütü olmadan yalnızca birkaç soruyla araştırılmaktadır. Bu bozukluklar arasında fobiler, yaygın anksiyete bozukluğu, somatoform bozukluklar ve yeme bozuklukları bulunmaktadır. DYKG-I'nin 18 yaşından büyüklerde kullanılması önerilmektedir. Ağır bilişsel kusurlarda, ağır psikotik belirtileri olan ve ajite bireylerde kullanımı uygun değildir. Bilgi kaynakları arasında hasta, hastanın ailesi ve yakınları, klinik ortamdaki gözlemler ve tıbbi kayıtlar kabul edilmektedir. Her ne kadar

yapılandırılmış görüşme olarak belirtilse bile, görüşmeci DYKG-I'in sorularına ek sorular sorarak araştırmayı sürdürebilir. Ortalama kullanım süresi 45-90 dakika arasındadır (156).

3.2.3. Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği

ICD-10 ya da DSM-IV tanı ölçütleri ile Agorafobili ya da Agorafobisiz Panik Bozukluğu tanısı almış olan hastalarda panik bozukluğuna ait çekirdek belirtilerin değerlendirilmesi, belirtilerin düzeyinin ve şiddetinin değişiminin ölçülmesi amacıyla kullanılır. Agorafobili ya da agorafobisiz Panik Bozukluğu DSM-IV belirtilerinin şiddetini son 1 ay içinde değerlendiren toplam 7 maddeden oluşmaktadır. Başlıklar sırasıyla; panik atağı sıklığı, beklenti anksiyetesinin şiddeti, agorafobik kaçınma, panik atağı ile ilişkili duyumlardan korku/kaçınma, panik bozukluğuna bağlı olarak toplumsal işlevsellikte bozulma/aksamadır. Beşli likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her madde 0-4 olarak (0=hiç ya da mevcut değil, 1=ılımlı, nadir belirtiler, hafif bozulma, 2=orta, sık belirtiler, işlevsellikte hafif etkilenme ama hala idare edebilir, 3=şiddetli, belirtilerle aşırı uğraş halindeki belirtiler, işlevselliğin büyük ölçüde aksaması, 4=aşırı, yaygın neredeyse değişmez belirtiler yeti yitimi yaratıcı puanlanır. Ölçeğin toplam puan 0-28 arasında değişir (157).

Türkçe formunun güvenilirliği: Güvenilirlik çalışmasında, Cronbach alfa katsayısı 0.92-0.94 madde-toplam puan korelasyon katsayıları 0.88-0.64 arasında ve görüşmeciler arası güvenilirlik katsayısı $r=0.79$ ($p<0.01$) olarak elde edilmiştir.

Türkçe formunun geçerliliği: Geçerlilik çalışmasında, tüm grup ($n=174$) ve panik bozukluğu grubu ($n=104$) için panik agorafobi ölçeği gözleme anketi ($r=0.87$ ve $r=0.65$) ve panik agorafobi ölçeği hasta anketi ($r=0.87$ ve 0.58) ile korelasyonuna bakılmış ve anlamlı düzeyde bulunmuştur ($r=0.89$, $p<0.0001$) (158)

3.3. Veri Toplama Yöntemi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 19.08.2015 tarihli 20478486-323 sayılı onay belgesi alınmıştır. Etik kurul ardından Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) destek birimine başvurulmuştur. BAP destek biriminden 2015-142 sayılı proje olarak onay alınmıştır. Araştırma hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alınan kişiler çalışmaya dâhil edilmiştir. Panik bozukluğu tanısı konması ve eşlik eden psikiyatrik tanılarının dışlanması için hasta grubuna DSM-IV SCID-I klinik versiyonu uygulanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, maddi durum, eğitim düzeyi, meslek, öz ve soy geçmişlerinde psikiyatrik hastalık tanısı varlığı, çocukluk dönemindeki ebeveyn kaybı ve bedensel hastalık varlığını öğrenmek için Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu doldurulmuştur. Sonrasında panik bozukluğu hastalarına Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği (PBŞÖ) uygulanmıştır. Ayrıca kontrol grubundaki kişilere de Eksen-I psikiyatrik tanıyı dışlamak için SCID-I klinik versiyonu ile Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu uygulanmıştır.

3.4. Biyolojik Materyalin Toplanması ve Genetik Değerlendirme

3.4.1. miRNA İzolasyonu İçin Hastalardan Serum Eldesi

Çalışmaya alınan olguların 3 cc periferik venöz kan örnekleri 2 farklı steril jelli tüpe alınmıştır. Örnekler bekletilmeden oda ısısında genetik laboratuvarına transportu sağlanmıştır. 1200 g'de 20 dakika santrifüjlenerek ayrılan serum örnekleri kriyotüplere aktarılmış ve -80 °C'de tüm örnekler tamamlanana dek saklanmıştır.

3.4.2. miRNA İzolasyonu

miRNA'lar serumdan miRCURY™ RNA Isolation Kits – Biofluids (Exiqon Life Sciences, Copenhagen, Denmark) kitinin ilgili prosedürüne göre izole edilmiştir. İzolasyon sonucu örnekler için elde edilen 50 mikrolitre hacmindeki miRNA'lar tekrar dondurma/çözdürme işlemi sırasındaki degradasyondan korunmak amacıyla 10 mikrolitre olarak PCR tüplerine alıktanmış ve -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

3.4.3. cDNA sentezi

İzole edilen örnekler için miRNA'lardan komplementer (cDNA) sentezi miRCURY LNA™ Universal RT microRNA PCR (Exiqon Life Sciences, Copenhagen, Denmark) kitinin ilgili prosedürüne göre hazırlanmıştır. cDNA eldesi için kullanılan örnekler için miRNA'lar 5ng/ul olacak şekilde DEPC treated steril su içerisinde dilüe edilerek stoklanmış ve cDNA sentezinde bu stoklar kullanılmıştır. Her bir örneğe ait tek bir cDNA reaksiyon için kurulacak PCR'da aşağıdaki bileşenler kullanılmıştır;

- RNA örneği (5ng/ul)	2 µl
- Nukleaz Free Water	5 µl
- 5x Reaction Buffer	2 µl
- Enzim mix	1 µl
- Toplam	10 µl

Örnekler için PCR tüpleri thermalcycler'a yerleştirilerek aşağıdaki programa göre cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir.

- 42°C 'de	60 dk
- 95°C'de	5 dk
- 4 °C'de	bekleme

3.4.4. miRNA Spesifik Primerlerin Dizaynı

Örneklere ait miR203a-3p, miR216a-5p, miR4465, miR26b-5p, miR26a-5p, miR1297, miR22-3p, miR488-3p, miR98-5p, miR4458, miR4500, let-7a-5p, let-7b-5p, let-7d-5p, let-7g-5p, miR93-5p, miR16-5p miRNA ekspresyon seviyelerinin belirlenmesi amacıyla kullanılacak olan primerler web tabanlı bir software olan miRNA Primer Design Tool (159) aracılığıyla dizayn edilmiştir.

3.4.5. Real-Time PCR Aracılığıyla miRNA Ekspresyon Seviyelerinin Belirlenmesi

Örneklere ait elde edilen cDNA'lar öncelikle 80x dilue edilmiştir (5ul cDNA +395 ul su). Çalışmada housekeeping gen olarak BestKeeper (160) analiz programıyla yapılan analiz sonucu en stabil ekspresyon seviyesini veren miR26a-5p kullanılmıştır.

RT-PCR uygulamaları Rotor Gene cihazı aracılığıyla SYBR Green yöntemi kullanılarak toplam 20 µl reaksiyon hacmi ve sıcaklığıyla aşağıdaki gibi gerçekleştirilmiştir;

- cDNA örneği (5ng/ul)	4 µl
- Nukleaz Free Water	1,5 µl
- Forward Primer	1 µl
- Reverse Primer	1 µl
- 2X SYBRGreen Mix	12,5 µl
- Toplam	20 µl

Denatürasyon ve Bağlanma-Uzama adımları 45 döngü olarak gerçekleştirilmiştir;

- Ön denatürasyon	94°C 'de	10 dk
- Denatürasyon	94°C'de	15 sn
- Bağlanma-Uzama	51°C'de	60 sn

Bu çalışmada ilk başta pooling yöntemi ile hasta ve kontrol gruplarının 10'lu cDNA havuzları oluşturularak miRNA'lar tek tek her bir hasta ve kontrol örneği için çalışılmak yerine 10'lu gruplar halinde çalışılmıştır.

Gruplar arası ekspresyon farkının görülmesi durumunda her bir hasta ve kontrol örneğinin ekspresyon seviyesi ilgili miRNA için tek tek çalışılmıştır.

Örneklere ait ekspresyon seviyelerine ait Cycle Threshold değerlerinin istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi için Pfaffl ve ark. (161) modeline göre hesaplanmıştır.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizde SPSS for Windows 21.0 istatistik paket programı kullanılmış ve veriler girilmiştir. Verilerin analizinde öncelikle tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Gruplar arasındaki ilişkiyi incelemek için kategorik değişkenlerde Ki-kare testi, sayısal değişkenlerde bağımsız gruplarda T-testi (normal dağılım koşulları sağlanmadığında Mann-Whitney U testi) ve ROC analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bağımsız sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için PEARSON korelasyon analizi (parametrik koşullar sağlanmadığında SPEARMAN korelasyon testi) uygulanmıştır.

IV. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmada örneklem panik bozukluğu tanılı grup (PB) ve sağlıklı kontrol (SK) grubu olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır. PB ve SK grubu arasında cinsiyet, yaş, boy, beden ağırlığı ve BKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Veriler Tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo-2: Panik bozukluğu grubu ile sağlıklı kontrol grubunun yaş, boy, beden ağırlığı ve beden kitle indeksi açısından karşılaştırılması

Değişken	PB (n=35)		SK (n=35)		p*
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Yaş	30.48	11.25	30.48	9.29	1.00
Boy	169.09	8.88	169.09	9.25	1.00
Beden ağırlığı	70.23	14.88	70.91	14.55	0.85
BKİ	24.65	5.14	24.74	4.77	0.94
Cinsiyet	Sayı	%	Sayı	%	p**
	1.00				
	Kadın	17	48.6	17	48.6
	Erkek	18	51.4	18	51.4

PB: Panik Bozukluğu, SK: Sağlıklı Kontrol, BKİ: Beden kitle indeksi

* independent samples t testi ** ki-kare testi

PB ve SK grubu arasında maddi durum, medeni hal, meslek ve büyüdüğü yer açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İki grup arasında yaşadıkları yer açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Değişkenler Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Panik bozukluğu grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

Değişken	Panik Bozukluğu (n=35)		Sağlıklı Kontrol (n=35)		p*
	sayı	%	Sayı	%	
Maddi Durum					0,20
Kötü	3	8.6	-	-	
Orta	24	68.5	26	74.3	
İyi	8	22.9	9	25.7	
Medeni Hal					0,27
Bekar	15	42.9	19	54.3	
Evli	18	51.4	16	45.7	
Boşanmış/dul	2	5.7	-	-	
Meslek					0,18
Çalışmıyor	17	48.6	13	37.1	
İşçi	9	25.7	5	14.3	
Memur	6	17.1	14	40.0	
Serbest Meslek	3	8.6	3	8.6	
Yaşadığı Yer					<0,001
Köy	5	14.3	-	-	
İlçe	11	31.4	-	-	
Kent	19	54.3	35	100	
Büyüdüğü Yer					0,61
Köy	8	22.9	5	14.3	
İlçe	7	20.0	9	25.7	
Kent	20	57.1	21	60.0	

* ki-kare testi

Eğitim düzeylerine bakacak olursak PB grubu ve SK grubunun kendi eğitim düzeyleri ve babalarının eğitim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmışken, annelerinin eğitim düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Değişkenler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: Panik bozukluğu ve sağlıklı kontrol grubunun ve ebeveynlerinin eğitim düzeyleri

Değişken	Panik Bozukluğu (n=35)		Sağlıklı Kontrol (n=35)		p*
	sayı	%	sayı	%	
Kendi Eğitim Düzeyi					0.02
Okuma yazma yok	2	5.7	-	-	
Okur-yazar	-	-	-	-	
İlkokul	6	17.1	2	5.7	
Ortaokul	5	14.3	-	-	
Lise	13	37.1	17	48.6	
Üniversite	9	25.7	16	45.7	
Anne Eğitim Düzeyi					0.06
Okuma-yazma yok	6	17.1	1	2.9	
Okur-yazar	2	5.7	3	8.6	
İlkokul	20	57.1	17	48.6	
Ortaokul	2	5.7	-	-	
Lise	3	8.6	7	20.0	
Üniversite	2	5.7	7	20.0	
Baba Eğitim Düzeyi					0.03
Okuma yazma yok	-	-	1	2.9	
Okur-yazar	1	2.9	-	-	
İlkokul	22	62.9	14	40.0	
Ortaokul	2	5.7	2	5.7	
Lise	8	22.9	5	14.3	
Üniversite	2	5.7	13	37.1	

*ki-kare testi

4.2. Klinik Özellikler

Her iki grubun klinik özelliklerine bakarsak PB ve SK grupları arasında özgeçmişlerinde geçirdikleri psikiyatrik rahatsızlık, özgeçmişlerinde psikiyatrik tedavi kullanma ve çocukluklarında ebeveyn kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grup arasında soygeçmişlerinde psikiyatrik hastalık öyküsü, bedensel hastalık varlığı ve sürekli kullandığı ilaç bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Veriler Tablo-5’de gösterilmiştir.

Tablo-5: Panik bozukluğu ve sağlıklı kontrol grubunun klinik özellikleri

Değişken	Panik Bozukluğu (n=35)		Sağlıklı Kontrol (n=35)		p*
	sayı	%	Sayı	%	
Özgeçmiş Hastalık Öyküsü					0.22
Yok	19	54.3	24	68.6	
Var	16	45.7	11	31.4	
Özgeçmiş Tedavi Öyküsü					0.61
Yok	22	62.9	24	68.6	
Var	13	37.1	11	31.4	
Soygeçmiş Hastalık Öyküsü					0.02
Yok	17	48.6	26	74.3	
Var	18	51.4	9	25.7	
Tıbbi Hastalık					0.002
Yok	21	60.0	32	91.4	
Var	14	40.0	3	8.6	
Sürekli Kullandığı İlaç					0.02
Yok	22	62.9	30	85.7	
Var	13	37.1	5	14.3	
Çocuklukta Ebeveyn Kaybı					1,00
Evet	31	88.6	31	88.6	
Hayır	4	11.4	4	11.4	

*ki-kare testi

Panik bozukluğu grubunun (n:35) PBŞÖ toplam puanına bakacak olursak grubun ortalaması 16.88, standart sapması ise 5.05 olarak bulunmuştur.

4.3. Gruplar Arasında miRNA Ekspresyon Farklılıkları

PB ve SK grupları arasında miR-1297 (p=0.002) ve miR-4465 (p=0.001) ekspresyon seviyeleri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Veriler Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Gruplar arası miRNA ekspresyon profillerinin karşılaştırılması

Değişken*	Panik Bozukluğu	Sağlıklı Kontrol	p
	n:35	n:35	
	Ortanca (Interkuartil 25-75)	Ortanca (Interkuartil 25-75)	
miR-203a-3p	1.62 (1.33-2.23)	1.39 (1.20-2.07)	0.32
miR-1297	6.49 (4.21-24.76)	17.87 (7.21-118.60)	0.002
miR-98-5p	0.00 (0.00-0.11)	0.00 (0.00-0.04)	0.26
miR-4458	0.00 (0.00-0.04)	0.01 (0.00-0.09)	0.14
miR-488-3p	0.00 (0.00-0.02)	0.02 (0.00-0.05)	0.45
let-7a	0.30 (0.21-0.61)	0.42 (0.21-0.82)	0.46
Değişken**	Panik Bozukluğu	Sağlıklı Kontrol	p
	n:35	n:35	
	Ort±ss	Ort±ss	
miR-4465	0.10±0.00	0.13±0.01	0.01
miR-26b-3p	0.21±0.03	0.25±0.04	0.48

* Değişkenler normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır

** Değişkenler normal dağılım gösterdiği için independent samples t testi kullanılmıştır.

4.4 Panik Bozukluğu Grubunda Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği (PBŞÖ) ile miRNA Ekspresyon Düzeyinin İlişkisi

PBŞÖ alt maddeleri ve toplam puanı ile miRNA'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Veriler Tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Panik bozukluğu grubunda miRNA ile PBŞÖ ilişkisi

		miR-203a-3p	miR-1297	miR-98-5p	miR-4458	miR-488-3p	let-7a	miR-4465	miR-26b-3p
PBŞÖ-1	r	-0.23	-0.12	0.32	0.16	0.18	-0.15	0.11	0.14
	p	0.16	0.48	0.06	0.33	0.27	0.37	0.52	0.40
PBŞÖ-2	r	-0.01	0.08	-0.02	0.03	0.19	-0.17	-0.10	0.25
	p	0.93	0.63	0.89	0.86	0.26	0.31	0.54	0.14
PBŞÖ-3	r	-0.05	0.22	0.17	-0.13	0.32	-0.23	0.06	0.10
	p	0.75	0.20	0.32	0.45	0.06	0.17	0.71	0.53
PBŞÖ-4	r	-0.08	-0.05	-0.15	-0.02	0.26	-0.12	0.09	0.29
	p	0.63	0.76	0.38	0.89	0.12	0.46	0.59	0.08
PBŞÖ-5	r	-0.03	0.11	0.08	-0.04	-0.01	-0.17	-0.11	0.31
	p	0.83	0.52	0.61	0.79	0.91	0.32	0.50	0.06
PBŞÖ-6	r	-0.14	0.22	0.14	-0.10	0.08	-0.23	0.18	0.05
	p	0.39	0.19	0.41	0.54	0.64	0.16	0.29	0.76
PBŞÖ-7	r	-0.22	0.15	0.13	-0.00	-0.00	0.06	0.22	0.14
	p	0.19	0.36	0.44	0.99	0.98	0.71	0.20	0.42
PBŞÖ	r	-0.14	0.10	0.15	0.00	0.26	-0.22	0.03	0.26
Toplam	p	0.40	0.56	0.38	0.98	0.13	0.20	0.85	0.13

* r= Spearman korelasyon katsayısı

4.5. Klinik Değişkenler ile miRNA Ekspresyon Düzeylerinin İlişkisi

Klinik değişkenlerden sürekli ilaç kullanımı hem miR-203a-3p (p=0.02) hem de let-7a (p=0.01) ile ilişkili bulunurken, tıbbi hastalık varlığı sadece miR-203a-3p (p=0.05) ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Veriler Tablo-8'de gösterilmiştir.

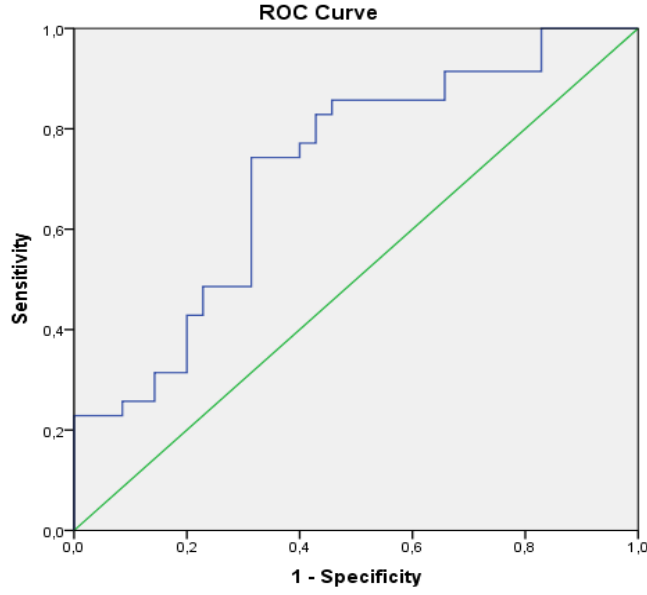
Tablo-8: Klinik değişkenler ile miRNA ekspresyon düzeylerinin ilişkisi

		miR-203a-3p	miR-1297	miR-98-5p	miR-4458	miR-488-3p	let-7a	miR-4465	miR-26b-3p
Özgeçmişinde Psikiyatrik Tanı	Var	1.39	0.14	0.00	0.00	0.00	0.30	0.11	0.22
	Median								
	Yok	1.71	0.07	0.00	0.00	0.01	0.37	0.10	0.18
	Median								
	p*	0.15	0.75	0.33	0.72	0.55	0.28	0.79	0.39
Özgeçmişinde Psikiyatrik Tedavi	Var	1.35	0.13	0.00	0.00	0.00	0.30	0.11	0.24
	Median								
	Yok	1.65	0.08	0.00	0.00	0.01	0.37	0.10	0.19
	Median								
	p*	0.20	0.72	0.39	0.27	0.69	0.45	0.73	0.31
Soygeçmişinde Psikiyatrik Tanı	Var	1.58	0.14	0.00	0.00	0.1	0.37	0.11	0.24
	Median								
	Yok	1.65	0.08	0.00	0.00	0.1	0.34	0.10	0.18
	Median								
	p*	0.62	0.60	0.75	0.40	0.54	0.79	0.42	0.29
Tıbbi Hastalık	Var	1.87	0.15	0.00	0.00	0.00	0.48	0.10	0.19
	Median								
	Yok	1.41	0.07	0.00	0.00	0.01	0.29	0.11	0.21
	Median								
	p*	0.05	0.17	0.32	0.65	0.30	0.22	0.19	0.96
Sürekli İlaç Kullanımı	Var	1.96	0.13	0.00	0.00	0.00	0.51	0.10	0.18
	Median								
	Yok	1.40	0.07	0.00	0.02	0.01	0.29	0.11	0.21
	Median								
	p*	0.02	0.27	0.47	0.13	0.44	0.01	0.46	0.98

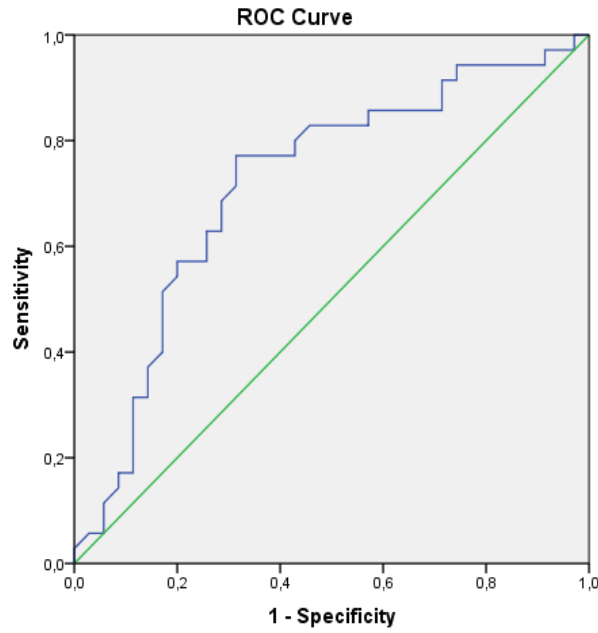
* Değişkenler normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır

4.6. miR-1297 ve miR-4465'in ROC Eğrisi

miR-1297 için eğri altında kalan alan %71 (güven aralığı 0.59-0.83, $p=0.002$) olarak bulunmuştur.



miR-4465 için eğri altında kalan alan %72 (güven aralığı 0.59-0.84, $p=0.002$) olarak bulunmuştur.



Diagonal segments are produced by ties.

V. TARTIŞMA

. Yakın zamanda yapılan bir metaanalizin verilerine göre her 14 kişiden birinde anksiyete bozukluğu mevcuttur (162). Anksiyete bozukluklarının görülme sıklığının toplumsal, mesleksel ve maddi kaygılar nedeniyle giderek artması beklenmektedir. Biz de araştırmamızda anksiyete bozukluğu grubundan genetik geçişin en fazla rol oynadığı gösterilen panik bozukluğunda (7) miRNA'ların etkisini göstermeyi amaçladık.

Literatürde daha önce panik bozukluğu ile miRNA ilişkisini araştıran iki çalışma bulunmaktadır (154, 155). Bu iki çalışma da miRNA polimorfizm çalışmaları olup panik bozukluğunda miRNA ekspresyon çalışması literatürde henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız bu alanda ilk olmuştur. Ayrıca bu iki çalışmada da hasta grubunda psikotrop ilaç kullanımı dışlanmamıştır. Oysaki literatürde panik bozukluğu tedavisinde birinci sırada kullanılan SSGİ'lerin ve ikinci sırada kullanılan serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörlerinin miRNA düzeylerini etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir (127, 129, 130, 132, 163-166). Çalışmamız psikotrop ilaç kullanımının dışlandığı ilk panik bozukluğu çalışması olacaktır.

Çalışmamızda, GABA ve serotonin gen bölgelerini etkilediği gösterilmiş 16 adet miRNA'nın ekspresyonları; kontrol ve hasta gruplarının serumlarından çalışılmıştır. İlk aşamada yapılan pooling analizi sonrası 8 adet miRNA ekspresyon seviyeleri sağlıklı kontrol ve panik bozukluğu grupları arasında farklı bulunmuştur. Diğer 8 miRNA'nın ekspresyon seviyeleri ise gruplar arasında farklı bulunmamıştır. 8 miRNA'dan 3 tanesi (miR-26b-3p, mir 4458, let-7a) panik bozukluğu hastalarında sağlıklı kontrollere göre downregüle, 5 tanesi (miR-98-5p, miR203a-3p, miR-1297, miR-4465, miR-488-3p) ise upregüle bulunmuştur. İki grup arasında miR-1297 ($p=0.002$) ve miR-4465

($p=0.01$) ekspresyonları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Daha önce ne miR-1297 ne de miR-4465 psikiyatrik hastalıklarda araştırılmıştır. miR-1297'ün yapılan çalışmalarda özellikle onkolojik hastalıklarda; hepatosellüler, kolorektal, testiküler, özefagus ve akciğer kanserinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (167-173). Panik bozukluğu ile ilgili iki miRNA çalışmasında ise miR-488, miR-22, miR-491, miR-138 ve miR-148'in panik bozukluğunda rol oynayabileceğine dair sonuçlar elde edilmiştir (154, 155). miR-1297 ve miR-4465'in panik bozukluğu gelişiminde rol oynadığı düşünülen gen bölgelerinden hangilerini etkilediği Tablo-9'da gösterilmiştir. Tabloda verilen tüm bu gen bölgeleri GABA_A reseptörlerinin değişik alt tiplerini kodlamaktadır.

Tablo-9: miR-1297 ve miR-4465'in etkiledikleri gen bölgeleri (174, 175)

	miR-1297	miR-4465
Gen	<u>GABRA4</u>	<u>GABRA4</u>
Bölgeleri	<u>GABRB2</u>	<u>GABRB2</u>
	GABRB3	
	GABRG1	

Anksiyete ve panik bozukluğu gelişiminde rol oynadığı düşünülen nörotransmitterlerin başında GABA gelmektedir. GABA bilindiği gibi MSS'de temel inhibitör nörotransmitterdir. Panik bozukluğunda ilk basamak tedavide yer alan benzodiazepinler etkilerini GABA reseptörlerine bağlanarak gösterirler. GABA'nın anksiyete durumunda salgılanan dopamin, glutamat, CCK, CRF ve diğer mediatörler üzerine inhibitör etkisi mevcuttur. GABAerjik etkiyi kesintiye uğratan her nörokimyasal düzenek anksiyete nedenidir. Panik bozukluğunda da etkili olan tüm ilaçlar bir biçimde MSS'de GABAerjik aktivasyona neden olan ilaçlardır (176). GABA reseptörlerinin üç temel tipi ve bunların da birçok alt tipi mevcuttur. Temel GABA reseptörleri GABA_A, GABA_B ve GABA_C'dir. GABA_A ve GABA_C reseptörleri ligand-kapılı iyon kanallarıdır ve inhibitör bir klorür kanalı oluşturan makromoleküler bir kompleksin parçalarıdır. GABA_B reseptörleri diğerlerinden farklı olarak G

proteinine bağlantılı reseptörlerin üyesidir. GABA_C'nin fizyolojik rolü iyi aydınlatılmamıştır ve benzodiazepinlerle etkileşime girmediği düşünülmektedir. GABA_B ise ağrı, bellek, duygudurum ve diğer merkezi sinir sistemi (MSS) işlevleriyle ilişkili olabilir. GABA_A reseptörlerinin çeşitli alt tipleri benzodiazepinler, barbitüratlar, alkol veya nörosteroidlerle etkileşir ve GABAerjik sinapslarda ya tonik ya da fazik inhibitör nörotransmisyonla ilişkilidir (177).

GABA_A reseptörlerini benzodiazepine duyarlı ve duyarsız olarak ikiye ayırabiliriz. Bir gama alt birimi yerine bir delta alt birimi ve ek olarak da alfa4 ve alfa6 alt birimini içeren GABA_A reseptörlerine benzodiazepinler bağlanmaz. Bu reseptörlere doğal olarak oluşan nörosteroidlerin yanı sıra alkol ve bazı genel anestezi ajanları bağlanabilir. Benzodiazepin duyarlı olmayan GABA_A reseptörleri sinaptik bölgenin dışında yerleşmiştir ve tonik bir inhibisyon tipine aracılık ettiği düşünülmektedir. Benzodiazepin duyarlı GABA_A reseptörleri ise postsinaptik yerleşimlidir ve fazik tip inhibisyona yol açar ve anksiyolitik bir etki ortaya koyar. Fakat tüm benzodiazepin duyarlı GABA_A reseptörleri aynı etkilere yol açmaz. Alfa-1 alt tipi özellikle sedasyonla ilişkili iken alfa-2 ve alfa-3 alt tipi benzodiazepinlerin anksiyolitik etkileri için önemli bir hedeftir (178). Araştırmamız sonucunda panik bozukluğu grubunda sağlıklı kontrollere göre miR-1297 ve miR-4465'in upregüle olduklarını saptadık. Bu iki miRNA'nın panik bozukluğu tedavisinde ilk sırada yer alan benzodiazepinlerin bağlandığı gen bölgelerini düzenlemeleri beklenebilecek bir durumdur. Ayrıca etkiledikleri gen bölgeleri sadece benzodiazepin duyarlı GABA_A reseptörlerini düzenlememekte olup ayrıca benzodiazepin duyarsız GABA_A reseptörlerini de düzenlemektedir. Benzodiazepin duyarsız GABA_A reseptörlerine bağlanan alkolün anksiyolitik özellik gösterdiği ve panik bozukluğu hastalarında alkol kullanım bozukluğu birlikteliğinin sık olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada alkol yoksunluğunda ilerleyen saatler süresince GABRA4 ekspresyonunun azaldığını bunun da miRNA'ların etkisiyle oluştuğu fikri öne sürülmüştür (179). Literatürde panik bozukluğu aday gen bölgelerini araştıran 1997 yılında yapılan bir çalışmada araştırılan 8 adet GABA_A reseptörünün de panik bozukluğu ile ilişkisi gösterilememiştir

(180). Yakın tarihli başka bir çalışmada ise GABRA5 ve GABRB3'ün panik bozukluğu ile ilişkili olduğu sonucu bulunmuştur (181). GABA_A reseptör alt tipleri ile panik bozukluğunu araştıran başka çalışmalar da mevcuttur (182, 183). Çelişkili sonuçlar olmakla birlikte panik bozukluğunda GABA_Aerjik sistem, GABA_A reseptör alt tipleri ve bunları etkileyen miRNA'ların seçilmesi ile planlanacak yeni çalışmalar literatüre katkıda bulunabilir.

Hem miR-1297 hem de miR-4465'in miRNA veritabanlarında fosfataz ve tensin homologu (PTEN) genini düzenlediği gösterilmiştir (174, 175). Ayrıca yapılan çalışmalarda miR-1297'nin PTEN geninin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (167, 172, 184). PTEN geni aynı isimli proteini kodlar. Bu gen bölgesi p53 ile beraber en önemli tümör supresör genlerden biridir. PTEN sadece hücre siklusunda ve apoptoziste rol oynamaz ayrıca hücre farklılaşması, hücre göçü ve adezyonda önemli rol oynar (185). 10. kromozom üzerinde yer alan bu genin somatik delesyonları ve mutasyonları sonucunda çok geniş yelpazede kanser tipleri görülebilir (186). Bunlardan en sık görülenleri endometrium, prostat ve glioblastomadır (185). PTEN mutasyonları sadece onkolojik hastalıklarının oluşumda rol oynamaz özellikle otizm ve davranış anormallikleri üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir (187). 2016 yılında yayımlanan bir makalede germ hücrelerinde heterozigot PTEN mutasyonu olan farelerde özellikle oksitosin salan hücrelerde PTEN fonksiyonunun azalmasının otizm ve benzeri davranışlarla ilişkili olduğu düşünülmüş (188). Oksitosin geninin ve reseptörlerinin hem bağlanma üzerine (189-191) hem de seperasyon anksiyetesi bozukluğu (192, 193) ve panik bozukluğu üzerinde (194) etkili olduğu düşünüldüğünde; miR-1297, PTEN ve oksitosin birlikteliğinin otizm yanı sıra diğer psikiyatrik rahatsızlıklarda da araştırılması gelecekte yapılması planlanacak çalışmaların konusunu oluşturabilir.

Bizim hipotezimiz dolayısıyla panik bozukluğu şiddeti arttıkça panik bozukluğu hastalarında miRNA ekspresyon düzeylerinin değişmesini bekliyorduk. PBŞÖ panik bozukluğuna ait çekirdek belirtilerin değerlendirilmesi, belirtilerin düzeyinin ve şiddetinin değişiminin ölçülmesi

amacıyla kullanılır. 7 maddeden oluşan PBŞÖ'nin toplam puanı da 0-28 arasında değişir (157). 8 tane miRNA'nın PBŞÖ alt maddeleri ve toplam puanı ile yapılan korelasyon analizinde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Panik bozukluğu ve miRNA polimorfizm çalışmasında PBŞÖ kullanılmış ve araştırmacılar bizim saptadığımız gibi PBŞÖ ile miRNA arasında korelasyon saptamamışlardır (155). İstatistiksel olarak anlamlı düzeye çıkamamış olsa da miR-98-5p ile PBŞÖ'nün 1. Maddesi ($p=0.06$) ve miR-488-3p ile de PBŞÖ 3. maddesinin korele olduğu söylenebilir ($p=0.06$). miR-488-3p daha önce yapılan panik bozukluğu miRNA polimorfizm çalışmasında ilişkili bulunmuş (154). miR-98-5p'nin ise şizofreni tanısında biyomarker olabileceği düşünülmüştür (195). PBŞÖ'nün birinci maddesi panik atak sıklığı ile üçüncü maddesi de beklenti anksiyetesi ile ilgilidir. Bilindiği üzere bu iki madde panik bozukluğunun çekirdek belirtilerindendir. miR-98-5p ve miR-488-3p'nin ölçeğin 1. ve 3. maddeleri ile korele olması beklenebilecek bir durumdur. Hasta sayısının kısıtlı olmasından dolayı örneklemin artırılması durumunda bu oranın istatistiksel olarak da anlamlı bir düzeye erişebileceği söylenebilir.

Üçüncü hipotezimiz ise araştırdığımız miRNA'ların panik bozukluğu tanısında biyomarker olabileceği üzerineydi. Psikiyatrik hastalıkların tanısında biyomarker kullanılma fikri birçok araştırmacının amacı olsa da günümüzde henüz ideal bir biyomarker tanımlanamamıştır. İdeal bir biyomarkerın aşağıdaki özelliklere sahip olması beklenmektedir (196). Öncelikle bir hastalığın erken tanısında ister rutin, isterse hastalıkla ilgili bir belirti sonucunda kullanılabilirdir. Ayrıca biyomarker hastalık progresyonu süresince belirmeli ya da kaybolmalı ve hastalığın prognozu hakkında bilgi vermelidir. Biyomarker ilaç tedavisi başlandığında, doz değişikliğinde veya kesildiğinde, hastanın bu tedaviye cevabını göstermede yardımcı olmalıdır. İdeal bir biyomarker kolayca elde edilmeli ve hasta için bir risk oluşturmamalıdır. Biyomarkerın tedaviye başlama ve tedavinin etkisinin gözlenmesi için hızlı elde edilmesi arzu edilir. Son olarak da bir biyomarker hem sensitif hem spesifik olmalıdır ve klinik laboratuvarlarda büyük ölçüde üretilmesi istenir. ROC analizine göre hem miR-1297 hem de miR-4465 hem sensitivite hem de spesifite açısından yüksek ilişkili saptanmamıştır. Tüm

bunlar değerlendirildiğinde çalışmamızın sonucuna göre miRNA'lar panik bozukluğu tanısında biyomarker olmaktan şimdilik uzaktadır.

PB ve SK grubu arasında klinik özelliklere bakacak olursak her iki grup arasında tıbbi hastalık ($p=0.02$) ve sürekli ilaç kullanımı ($p=0.01$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. miRNA'lar ile klinik değişkenlerin ilişkisini araştırdığımızda miR-203a-3p hem tıbbi hastalık ($p=0.05$) hem de sürekli ilaç kullanımı ($p=0.02$) ile ilişkili bulunurken let-7a sürekli ilaç kullanımı ile ilişkili bulunmuştur ($p=0.01$). Major depresyon ve bipolar depresyon tanılı hastaların kanlarında miRNA değişikliklerinin incelendiği bir çalışmada (197) let-7a düzeylerinin değiştiği saptanırken başka bir çalışmada (198) hayvanlarda anhedoninin let-7a upregülasyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Let-7a'nın onkolojik hastalıklar dışında (199-201) özellikle yüksek glukoz düzeylerinden etkilendiği, diabetik hastalarda özellikle diabetik retinopati gelişiminde rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (202-205). Bu nedenle hem sağlıklı kontrolde hem de hasta grubunda diyabet tanılıların olması, periferik kan örneğinin alındığı zamandaki kan glukoz seviyesinin bilinmemesi sonuçları etkilemiş olabilir. miR-203a-3p ise psikiyatri alanında henüz araştırılmamıştır. Tıbbın diğer alanlarında yapılan çalışmalarda yine onkolojik hastalıkların gelişiminde rol oynadığı (206-208) ve meme kanserinde prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir (209). Bilindiği üzere miRNA'lar sadece psikiyatride değil tıbbın hemen hemen her alanında araştırılmakta ve birçok hastalıkla ilişkisinin olduğu düşünülmektedir. Panik bozukluğu ve sağlıklı kontrol grubu alımında tıbbi hastalık ve sürekli ilaç kullanımını kısıtlamamak elde edilen sonuçları etkilemiş olabilir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda hasta ve sağlıklı kontrol grubu alımında tıbbi hastalığın ve sürekli ilaç kullanımının dışlama kriterlerine eklenmesi daha net ve doğru sonuçların elde edilmesini sağlayabilir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim araştırmamızda panik bozukluğu grubunda sağlıklı kontrollere göre miR-1297 ve miR-4465 ekspresyonlarının upregüle olduğu sonucu elde edilmiştir. Daha önceden herhangi bir psikiyatrik bozuklukta çalışılmayan miR-1297 ve miR-4465'in, panik bozukluğu etyolojisinde yer aldığı düşünülen GABA_A reseptörlerini kodlayan genlerin düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Bunun yanı sıra miR-1297 ve miR-4465'in PTEN fonksiyonlarını da düzenlediği bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PTEN ve oksitosin birlikteliğinin otizm ve otizm benzeri davranışlar üzerine etkisinin olduğu gösterilmiştir. Araştırmamızda miRNA'ların ekspresyonları ile PBŞÖ'nin alt maddeleri ve toplam puanı ile korelasyonu saptanmamıştır. Ayrıca araştırmamız verileri sonucunda miRNA'ların panik bozukluğunda henüz ideal bir biyomarker özelliği taşımadığı sonucuna varılmıştır. Araştırmamız panik bozukluğunda yapılan ilk miRNA ekspresyon çalışmasıdır. Araştırmamızda miRNA düzeyini etkilediği düşünülen yaş, cinsiyet, BKİ, psikotrop ilaç kullanımı gibi değişkenler dışlanmıştır. Panik bozukluğunda GABA_A reseptör alt tipleri, GABAerjik sistem ve miRNA ilişkisini anlayabilmek için daha geniş örneklemler ve GABA sistemi üzerine etkili miRNA'ların seçildiği araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca panik bozukluğu tedavisinde kullanılan ilaçların ve klinik düzelmenin miRNA'lar üzerine etkisini öngörebilmek için geniş örneklemin kullanıldığı takip çalışmalarının yapılması faydalı olabilir.

6.1. Araştırmanın Kısıtlılıkları

Öncelikle araştırmamızın örneklem sayısı kısıtlıdır. Örneklem sayısının artması durumunda şu anda istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlar anlamlı duruma gelebilir. Araştırmamızın bir diğer kısıtlılığı panik bozukluğu ve sağlıklı kontrol grubu seçilirken tıbbi hastalık varlığı ve sürekli ilaç kullanımının dışlanmamış olmasıdır. miRNA'ların birçok tıbbi hastalıktan ve ilaç kullanımından etkilendiği gösterilmiştir. Bu nedenle bu iki unsur sonuçları etkilemiş olabilir. Bir diğer kısıtlılık hastalardan ve sağlıklı kontrolden alınan periferik kan örneklerinin günün aynı zamanında alınmamasıdır. Net olarak bilinmese de miRNA ekspresyonları gün içinde değişiklik gösterebilir. Ayrıca kan glukoz ve insülin seviyesi ile etkilendiği gösterildiği için deneklerin açlık ya da tokluk durumu sonuçları etkileyebilir. Son kısıtlılık ise eşik altı depresif-anksiyete ve obsesif belirtileri saptayabilmek için ölçek kullanılmamasıdır. Çünkü panik bozukluğunun çok sık olarak diğer psikiyatrik hastalıklarla beraber seyrettiği bilinmektedir. Tanı kriterlerini karşılamasa da depresif, anksiyete ve obsesif belirtilerin miRNA düzeylerini etkileyebileceği ve bu nedenle ölçeklerle belirti düzeyi ve şiddetlerinin belirlenmesi faydalı olabilirdi.

VII. ÖZET

PANİK BOZUKLUĞU HASTALARINDA SERUM miRNA EKSPRESYON PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: miRNA'lar son yıllarda psikiyatri alanında araştırılmaya başlanmış olsa bile anksiyete bozukluklarında çalışmaları kısıtlıdır. Araştırmamız panik bozukluğunda psikotrop kullanımının ve ek psikiyatrik hastalığın dışlandığı ilk miRNA ekspresyon çalışması olmuştur.

Amaç: Panik bozukluğunda miRNA'ların serum düzeylerinin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin ve ekspresyonu değişen miRNA'ların ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada 35 panik bozukluğu hastası ve 35 sağlıklı kontrole sosyodemografik ve klinik bilgi formu, SCID-I, PBŞÖ uygulanmıştır. Her iki gruptan genetik değerlendirme için 2 tüp periferik venöz kan alınmıştır. Alınan kanlarda RT-PCR yöntemi ile miRNA ekspresyon analizi yapılmıştır.

Bulgular ve Tartışma: Panik bozukluğu grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre 8 adet miRNA ekspresyon düzeyinin farklı olduğu bunlardan 5 tanesinin upregüle, 3 tanesinin de downregüle olduğu saptanmıştır. PBŞÖ alt maddeleri ve toplam puanı ile miRNA ekspresyon seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır. İki grup arasında miR-1297 ve miR-4465 ekspresyon seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki miRNA'nın da GABA_A reseptör alt tiplerini etkileyen gen bölgelerini düzenlediği bilinmektedir.

Sonuç: Panik bozukluğunun etyolojisinde rol oynadığı düşünülen GABA_A genlerini düzenleyen miR-1297 ve miR-4465 ekspresyon düzeyleri panik bozukluğu grubunda sağlıklı kontrollere göre upregüle bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: panik bozukluğu, miR-1297, miR-4465, GABA

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

EVALUATION OF SERUM miRNA EXPRESSION PROFILE IN PANIC DISORDER PATIENTS

Background: Even if it began to be investigated in the field of psychiatry in recent years, studies of miRNA in anxiety disorders are limited. Our research is the first miRNA expression study in panic disorder which has the exclusion of drug use and additional psychiatric disorders.

Aim: We aimed to determine the availability of miRNAs as biomarkers in the serum levels of panic disorder and to demonstrate the changing expression of miRNAs.

Material and methods: In the research, 35 panic disorder patients and 35 healthy controls were administered sociodemographic and clinical information form, SCID-I, PDSS. 2 tube peripheral venous blood were taken from each group for genetic evaluation. miRNA expression analysis was performed in those samples by RT-PCR method.

Results: Compared with the healthy control group, 8 miRNA expression levels were found different in panic disorder group. 5 of them were upregulated and 3 of them were downregulated. There was no correlation between the level of miRNA expression and PDSS total score and PDSS sub-items. miR-1297 and miR-4465 expression levels were statistically significant between the two groups. Both miRNAs is also known to arrange the gene regions that affect GABA_A receptor subtypes.

Conclusions: miR-1297 and miR-4465 regulate the GABAA gene that thought to play a role in the etiology of panic disorder. In panic disorder group, miR-1297 and miR-4465 expression levels was found upregulated than healthy control group.

Keywords: panic disorder, miR-1297, miR-4465, GABA

IX. EKLER

EK-1 SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİ FORMU

1. Adınız-soyadınız:

Tarih:

2. Cinsiyetiniz:

(1) Erkek

(2) Kadın

3. Yaşınız:

Boyunuz:

Kilonuz:

BKİ:

4. Maddi durumunuz:

(1) Kötü

(2) Orta

(3) İyi

5. Medeni haliniz:

(0) Bekar

(1) Evli

(2) Boşanmış/ayrı

6. Meslek:

(0) Çalışmıyor (1) İşçi (2) Memur (3) Serbest meslek (4) Diğer

7. Çocukluğunuzda ebeveynlerinizden herhangi birini kaybettiniz mi?

(0) Hayır

(1) Evet

8. Yaşadığınız yer:

(1) Köy

(2) İlçe

(3) Kent

9. Büyüdüğünüz yer:

(1) Köy

(2) İlçe

(3) Kent

10. Eğitim Düzeyiniz:

(0) Okuma yazma yok

(1) Okuma yazma var

(2) İlkokul

(3) Ortaokul

(4) Lise

(5) Üniversite

11. Babanızın Eğitimi:

(0) Okuma yazma yok

(1) Okuma yazma var

(2) İlkokul

(3) Ortaokul

(4) Lise

(5) Üniversite

12. Annenizin Eğitimi:

(0) Okuma yazma yok

(1) Okuma yazma var

(2) İlkokul

(3) Ortaokul

(4) Lise

(5) Üniversite

13. Özgeçmişinizde daha önce geçirdiğiniz psikiyatrik bir rahatsızlık var mı?

- (0) Yok (1) Anksiyete Bozukluğu (2) Depresif Bozukluk
(3) Bipolar bozukluk (4) Psikotik bozukluk (5) Diğer.....

14. Şu anda psikiyatrik tedavi görüyor musunuz?

- (1) Antidepresanlar (2) Anksiyolitikler
(3) Antipsikotikler (4) Psikoterapiler
(5) Kombine tedavi (0) Hayır

15. Daha önce psikiyatrik tedavi gördünüz mü?

- (1) Antidepresanlar (2) Anksiyolitikler
(3) Antipsikotikler (4) Psikoterapiler
(5) Kombine tedavi (0) Hayır

16. Birinci veya ikinci derece akrabalarınızda psikiyatrik hastalık tanısı almış olan var mı?

- (0) Hayır (1) Evet

17. Cevabınız evetse tanısı?

.....

18. Sürekli tedavi gerektiren bedensel hastalık

- (0) Hayır (1) Evet

19. Cevabınız evetse tanınız

.....

20. Sürekli kullanmak zorunda olduğunuz ilaç var mı?

- (0) Hayır (1) Evet (Adı:.....)

EK:2 PANİK BOZUKLUĞU ŞİDDETİ ÖLÇEĞİ (PBŞÖ)

Adı ve Soyadı: _____ **Değerlendirici:** _____

Tarih: _____

DEĞERLENDİRİLEN ZAMAN DİLİMİ: Bir ay _____

(birini daire içine alın)

Diğer (belirtiniz) _____

DEĞERLENDİRİCİYE GENEL ÖNERİLER

Amaç, agorafobili ya da agorafobisiz panik bozukluğundaki DSM-IV belirtilerinin şiddetini ölçmektir. Panik atağı sıklığı ve şiddetinin sabit bir biçimde ölçülmesini sağlamak amacıyla puanlamalar son bir ay için yapılır. Kullanıcılar farklı bir zaman dilimi seçerlerse zaman dilimi tüm başlıklar için tutarlı olmalıdır.

Her soru 0-4 olarak puanlanır, öyle ki, 0=hiç ya da mevcut değil, 1=ılımlı, nadir belirtiler, hafif bozulma; 2=orta, sık belirtiler, işlevsellikte hafif etkilenme ama hala idare edilebilir; 3=şiddetli, aşırı uğraş halindeki belirtiler, işlevselliğin büyük ölçüde aksaması ve 4=aşırı, yaygın neredeyse değişmez belirtiler, yetiyitimi yaratıcı.

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

☐ **1. PANİK ATAĞI SIKLIĞI, SINIRLI BELİRTİLİ ATAKLAR DAHİL**

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

1=Hafif, ortalama tam panik atağı sayısı haftada birden az ve bir SBP/gün'den daha fazla değil.

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

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

4=Aşırı, günde birden fazla tam panik atağı geçirme, geçirilen günlerin sayısının geçirilmeyenlerden fazla olması.

☐ **2. PANİK ATAKLARI SIRASINDAKİ ZORLANMA, SINIRLI BELİRTİLİ ATAKLAR DAHİL**

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

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

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

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

4=Aşırı, şiddetli ve yetiyitimi yaratıcı zorlanma, etkinliğini durdurmak zorunda, eğer mümkünse odayı ya da durumu terkedecektir, eğer kalırsa konsantre olamamakta, aşırı zorlanmaktadır.

☐ **3. BEKLENTİ ANKSİYETESİNİN ŞİDDETİ (Paniğe ilişkin korku, kaygılı beklenti ya da endişe)**

0=Panik atağı hakkında tasa yok

1=İlimli, panik atağı hakkında arasıra korku, endişe ya da kaygılı beklentisi oluyor.

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

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

4=Aşırı, neredeyse sabit, yetiyitirici anksiyete, panik atağı hakkındaki korku, endişe ve kaygılı beklenti nedeniyle önemli görevleri sürdürememektedir.

☐ **4. AGORAFOBİK KORKU / KAÇINMA**

0= Hiç, korku ya da kaçınma yok

1=İlimli, arasıra korku ve/veya kaçınma, ama genellikle durumla yüzleşebilir ve başaçaıkabilir Yaşam biçimi değişikliği yok ya da az.

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

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

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

☐ 5. PANİK ATAĞI İLE İLİŞKİLİ DUYUMLARDAN KORKU / KAÇINMA

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

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

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

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

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

☐ 6. PANİK BOZUKLUĞUNA BAĞLI OLARAK ÇALIŞMA İŞLEVSELLİĞİNDE BOZULMA / AKSAMA.

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

0=Panik bozukluğu belirtilerinden dolayı bozulma yok.

1=İlimli, hafif bozulma, işin zorlaştığını hissetmekte ama performansı hala iyidir.

2=Orta, belirtiler düzenli ve kesin aksamaya yol açmakta, ama hala kontrol edilebilir. Meslek performansı etkilenmiş, ama başkaları çalışmasının hala yeterli olduğunu söylemektedirler.

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

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

☐ **7. PANİK BOZUKLUĞUNA BAĞLI OLARAK TOPLUMSAL İŞLEVSELLİKTE BOZULMA / AKSAMA**

0=Bozulma yok.

1=İlımlı, hafif bozulma, toplumsal davranış niteliğinin biraz değiştiğini hissetmektedir ama toplumsal işlevsellik hala yeterlidir.

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

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

4=Aşırı, yetiyitimi yaratıcı belirtiler, nadiren dışarı çıkmakta ve diğerleriyle etkileşmektedir, panik bozukluğu nedeniyle bir ilişkisini bitirmiş olabilir.

TOPLAM PUAN (1-7. soruların toplamı)

EK:3 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

ÇALIŞMANIN ADI :

PANİK BOZUKLUĞU HASTALARINDA SERUM miRNA EKSPRESYON PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar vererseniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Çalışma amacıyla yapılan normal muayeneniz sırasında istenilen tetkikleriniz dışındaki tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyicisi tarafından karşılanacak; size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI : :

Bu çalışmada panik bozukluğu tanılı hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden alınacak kan örneklerinin serum kısmından miRNA ekspresyon profilleri çalışılacaktır. Daha önceki çalışmalarda diğer psikiyatrik rahatsızlıklarda da olduğu gibi, panik bozukluğunun da sebebi olarak miRNA'ların rol oynadığı düşünülmektedir. miRNA ekspresyon profilinin değişmesinin panik bozukluk oluşumunda ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Yaptığımız çalışma sonucunda miRNA'ların panik bozukluğu hastalığında serum düzeylerinin biyomarker (belirteç) olarak kullanılabileceğini ortaya koymayı amaçlıyoruz.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

(Gönüllüden kan alınacak ise kan miktar 2 ml (bir çay kaşığı) / 5 ml (bir tatlı kaşığı) şeklinde belirtilmelidir Çalışma işlemlerinin hasta açısından yan etkileri, riskleri ve rahatsızlıkları açıklanmalıdır.)

Bu araştırmaya sizinle birlikte 60 kişinin katılması planlanmaktadır. Bu çalışma sırasında size öncelikle ayrıntılı psikiyatrik değerlendirme amacı ile uzun bir görüşme yapılması planlanmaktadır. Bu çalışma sırasında kendinizin dolduracağı sosyodemografik veri formu anketi ve 7 maddeden oluşan Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği (Monkul ve ark.) uygulanacaktır, tüm bu işlemler tahminen 50 dakikanızı alacaktır.

Kan tetkiklerini değerlendirmek amacıyla ise sizden 6 ml (3 çay kaşığı) kol damarından periferik venöz kan örnekleri, 2 adet aprotinin çözültisi içeren tüpe alınacak, alınan örnekler santrifüj edilecek ve bu kanlar genetik laboratuvarında incelenerek tetkik edilecektir.

Bu görüşmelerde uygulanacak testler sırasında zihinsel bir yorgunluk yaşayabilirsiniz.

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Bu çalışma sırasında, eğer var ise kullandığınız ilaçlarda bir değişiklik olmayacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle, gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz, daha sonraki görüşmeleri kabul etmeyebilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, size uygulanan tedavileri değiştirmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmakla birlikte panik bozukluk hastalarının serum miRNA ekspresyon profillerine bakılmasına ve panik bozukluk hakkında ileride yapılacak tanı ve tedavi geliştirmelerine katkınız olacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Hastalığımla ilgili bilgiler gizli kabul edilecektir. Doktorum dosyama inceleyebilir. Bazı bilgiler T.C. Sağlık Bakanlığı veya başka idari merciler tarafından yerinde veya belgelerin ulaştırılması yoluyla incelenebilir. Her kim olursa, bu bilgileri kişisel kabul edecek ve gizliliğini koruyacaklardır. Yazılı iznim olmadan, benimle ilgili tıbbi bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Eğer bu çalışmanın sonuçları yayınlanırsa, benden sadece isimsiz olarak bahsedilecektir.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

1. Fikret Poyraz ÇÖKMÜŞ : 0 545 613 17 04
fikretpoyrazcokmus@hotmail.com
2. Erol ÖZMEN : 0 533 627 05 25
erolozmen@yahoo.com

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Veli / Vasinin Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Tanık¹ Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı² Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

X. KAYNAKLAR

1. Kaplan HI SB. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. Philadelphia, Pa, USA. Williams&Wilkins Co. 2005:1768.
2. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's concise textbook of clinical psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. American journal of medical genetics. 2000;97(1):12-7.
4. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. Archives of general psychiatry. 2003;60(5):497-502.
5. Özdemir O, Boysan M, Özdemir PG, Coşkun S, Özcan H, Yılmaz E, et al. Family patterns of psychopathology in psychiatric disorders. Comprehensive psychiatry. 2015;56:161-74.
6. Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia genetics: new insights from new approaches. British medical bulletin. 2009;ldp017.
7. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. American Journal of Psychiatry. 2001;158(10):1568-78.
8. Burmeister M. Basic concepts in the study of diseases with complex genetics. Biological psychiatry. 1999;45(5):522-32.
9. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. Developmental biology. 2007;302(1):1-12.
10. Zhang J, Liu Q, Zhang W, Li J, Li Z, Tang Z, et al. Comparative profiling of genes and miRNAs expressed in the newborn, young adult, and aged human epididymides. Acta biochimica et biophysica Sinica. 2010;42(2):145-53.
11. Smalheiser NR LG. microRNA regulation of synaptic plasticity. Neuromolecular Med. 2009;11:133-40.
12. Camkurt MA, Karababa İF, Erdal ME, Bayazıt H, Kandemir S, Kandemir H, et al. Investigation of Dysregulation of Several MicroRNAs in Peripheral Blood of Schizophrenia Patients.

13. Wei H, Yuan Y, Liu S, Wang C, Yang F, Lu Z, et al. Detection of circulating miRNA levels in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(11):1141-7.
14. Wang X, Sundquist K, Hedelius A, Palmér K, Memon AA, Sundquist J. Circulating microRNA-144-5p is associated with depressive disorders. *Clinical epigenetics*. 2015;7(1):1.
15. Rong H, Liu TB, Yang KJ, Yang HC, Wu DH, Liao CP, et al. MicroRNA-134 plasma levels before and after treatment for bipolar mania. *Journal of psychiatric research*. 2011;45(1):92-5.
16. Köroğlu E, DSM-5 Tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Beşinci baskı, Ankara: HYB, 2013.
17. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2015;17(3):327.
18. Spitzer RL EJ, Williams JB (1979). Research diagnostic criteria. *Arch Gen Psychiatry* 36: 1381–1383.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth ed. (DSM-IV). Washington: American Psychiatric Association.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and satistical manual of mental disorders. Fourt ed. Text revision (DSM-IVTR). Washington: American Psychiatric Association.
21. Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. 1993.
22. Association CP. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2006;51(8 Suppl 2):9S.
23. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen HU. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *International journal of methods in psychiatric research*. 2012;21(3):169-84.

24. Alonso J, Lépine J-P. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(suppl 2):3-9.
25. Wittchen H-U, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. *European neuropsychopharmacology*. 2005;15(4):357-76.
26. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *International review of psychiatry*. 2004;16(4):260-83.
27. Schumacher J, Kristensen AS, Wendland JR, Nöthen MM, Mors O, McMahon FJ. The genetics of panic disorder. *Journal of medical genetics*. 2011;48(6):361-8.
28. Goldstein RB, Wickramaratne PJ, Horwath E, Weissman MM. Familial Aggregation and Phenomenology of 'Early'-Onset (at or Before Age 20 Years): Panic Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1997;54(3):271-8.
29. Na HR KE, Lee JH et al. The genetic basis of panic disorder. *J Korean Med Sci* 2011; 26:701-10.
30. Scherrer JF, True WR, Xian H, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, et al. Evidence for genetic influences common and specific to symptoms of generalized anxiety and panic. *Journal of Affective Disorders*. 2000;57(1):25-35.
31. Kendler K, Gardner C, Prescott C. Panic syndromes in a population-based sample of male and female twins. *Psychological medicine*. 2001;31(06):989-1000.
32. Middeldorp CM, Birley AJ, Cath DC, Gillespie NA, Willemsen G, Statham DJ, et al. Familial clustering of major depression and anxiety disorders in Australian and Dutch twins and siblings. *Twin Research and Human Genetics*. 2005;8(06):609-15.
33. Fyer AJ, Hamilton SP, Durner M, Haghighi F, Heiman GA, Costa R, et al. A third-pass genome scan in panic disorder: evidence for multiple susceptibility loci. *Biological psychiatry*. 2006;60(4):388-401.

34. Ise K, Akiyoshi J, Horinouchi Y, Tsutsumi T, Isogawa K, Nagayama H. Association between the CCK-A receptor gene and panic disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2003;118(1):29-31.
35. Hamilton SP, Slager SL, Heiman GA, Deng Z, Haghighi F, Klein DF, et al. Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biological psychiatry*. 2002;51(7):591-601.
36. Crowe RR, Goedken R, Samuelson S, Wilson R, Nelson J, Noyes R. Genomewide survey of panic disorder. *American journal of medical genetics*. 2001;105(1):105-9.
37. Kvetnansky R, Micutkova L, Rychkova N, Kubovcakova L, Mravec B, Filipenko M, et al. Quantitative evaluation of catecholamine enzymes gene expression in adrenal medulla and sympathetic ganglia of stressed rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1018(1):356-69.
38. Logue MW, Bauver SR, Knowles JA, Gameroff MJ, Weissman MM, Crowe RR, et al. Multivariate analysis of anxiety disorders yields further evidence of linkage to chromosomes 4q21 and 7p in panic disorder families. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2012;159(3):274-80.
39. Otowa T, Yoshida E, Sugaya N, Yasuda S, Nishimura Y, Inoue K, et al. Genome-wide association study of panic disorder in the Japanese population. *Journal of human genetics*. 2009;54(2):122-6.
40. Otowa T, Tanii H, Sugaya N, Yoshida E, Inoue K, Yasuda S, et al. Replication of a genome-wide association study of panic disorder in a Japanese population. *Journal of human genetics*. 2010;55(2):91-6.
41. Konishi Y, Tanii H, Otowa T, Sasaki T, Motomura E, Fujita A, et al. Gender-Specific Association between the COMT Val158Met Polymorphism and Openness to Experience in Panic Disorder Patients. *Neuropsychobiology*. 2014;69(3):165-74.

42. Monkul E OE, Alkın T. Panik Bozukluğunun Patogenezi. Tükel R, Alkın T (ed.) Anksiyete Bozuklukları. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği; 2006. p. 99-125.
43. Graeff F, Deakin J. 5-HT and mechanisms of defence. *Journal of Psychopharmacology*. 1991;5(4):305-15.
44. Nash JR, Sargent PA, Rabiner EA, Hood SD, Argyropoulos SV, Potokar JP, et al. Serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in people with panic disorder: positron emission tomography study. *The British Journal of Psychiatry*. 2008;193(3):229-34.
45. Kahn RS, Asnis GM, Wetzler S, Van Praag HM. Neuroendocrine evidence for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. *Psychopharmacology*. 1988;96(3):360-4.
46. Bell C, Nutt D. Serotonin and panic. *The British Journal of Psychiatry*. 1998;172(6):465-71.
47. Liddell BJ, Brown KJ, Kemp AH, Barton MJ, Das P, Peduto A, et al. A direct brainstem–amygdala–cortical ‘alarm’ system for subliminal signals of fear. *Neuroimage*. 2005;24(1):235-43.
48. Charney DS, Woods S, Krystal JH, Nagy L, Heninger G. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1992;86(4):273-82.
49. Vasa RA, Pine DS, Masten CL, Vythilingam M, Collin C, Charney DS, et al. Effects of yohimbine and hydrocortisone on panic symptoms, autonomic responses, and attention to threat in healthy adults. *Psychopharmacology*. 2009;204(3):445-55.
50. Nutt D, Glue P, Lawson C, Wilson S. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder: effects of the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:917-25.
51. Brandt C, Meller J, Keweloh L, Höschel K, Staedt J, Munz D, et al. Increased benzodiazepine receptor density in the prefrontal cortex in patients

- with panic disorder. *Journal of neural transmission*. 1998;105(10-12):1325-33.
52. Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, Anand A, Charney D, Marek G, et al. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Molecular psychiatry*. 2002;7:S71-S80.
53. Barkus C, McHugh SB, Sprengel R, Seeburg PH, Rawlins JNP, Bannerman DM. Hippocampal NMDA receptors and anxiety: at the interface between cognition and emotion. *European journal of pharmacology*. 2010;626(1):49-56.
54. Bermudo-Soriano CR, Perez-Rodriguez MM, Vaquero-Lorenzo C, Baca-Garcia E. New perspectives in glutamate and anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;100(4):752-74.
55. Wang H, Wong PT-H, Spiess J, Zhu YZ. Cholecystokinin-2 (CCK 2) receptor-mediated anxiety-like behaviors in rats. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005;29(8):1361-73.
56. Foley P, Kirschbaum C. Human hypothalamus–pituitary–adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010;35(1):91-6.
57. Gallucci W, Chrousos GP, Gold PW. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1986;143(7):896-9.
58. Holsboer F, Von Bardeleben U, Buller R, Heuser I, Steiger A. Stimulation response to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic disorder. *Hormone and metabolic research Supplement series*. 1986;16:80-8.
59. Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg J-C. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15(1):7-15.
60. Erhardt A, Ising M, Unschuld PG, Kern N, Lucae S, Pütz B, et al. Regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenocortical system in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(11):2515-22.

61. Abelson JL, Khan S, Liberzon I, Young EA. HPA axis activity in patients with panic disorder: review and synthesis of four studies. *Depression and Anxiety*. 2007;24(1):66-76.
62. Sullivan GM, Coplan JD, Kent JM, Gorman JM. The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biological psychiatry*. 1999;46(9):1205-18.
63. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(4):493-505.
64. Uchida RR, Del-Ben CM, Busatto GF, Duran FL, Guimarães FS, Crippa JA, et al. Regional gray matter abnormalities in panic disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2008;163(1):21-9.
65. Roppongi T, Nakamura M, Asami T, Hayano F, Otsuka T, Uehara K, et al. Posterior orbitofrontal sulcogyral pattern associated with orbitofrontal cortex volume reduction and anxiety trait in panic disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2010;64(3):318-26.
66. Van den Heuvel O, Mataix-Cols D, Zwitter G, Cath D, Van der Werf Y, Groenewegen H, et al. Common limbic and frontal-striatal disturbances in patients with obsessive compulsive disorder, panic disorder and hypochondriasis. *Psychological medicine*. 2011;41(11):2399-410.
67. Bystritsky A, Pontillo D, Powers M, Sabb FW, Craske MG, Bookheimer SY. Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport*. 2001;12(18):3953-7.
68. Lee YS, Hwang J, Kim SJ, Sung YH, Kim J, Sim ME, et al. Decreased blood flow of temporal regions of the brain in subjects with panic disorder. *Journal of psychiatric research*. 2006;40(6):528-34.
69. Koh KB, Kang JI, Lee JD, Lee Y-j. Shared neural activity in panic disorder and undifferentiated somatoform disorder compared with healthy controls. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(12):1576-81.
70. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, et al. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport*. 2005;16(9):927-31.

71. Sim H-B, Kang E-H, Yu B-H. Changes in cerebral cortex and limbic brain functions after short-term paroxetine treatment in panic disorder: An [18F] FDG-PET pilot study. *Psychiatry investigation*. 2010;7(3):215-9.
72. Fyer AJ MS, Coplan JD. Anxiety Disorders. In:Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1995. p.1191-203.
73. Stein DJ, Hollander E, Rothbaum BO. *Textbook of anxiety disorders*: American Psychiatric Pub.; 2010.
74. Busch FN, Shapiro T. A psychodynamic model of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;1(50):859.
75. Raskin M, Peeke HV, Dickman W, Pinsker H. Panic and generalized anxiety disorders: Developmental antecedents and precipitants. *Archives of General Psychiatry*. 1982;39(6):687-9.
76. Bandelow B, Späth C, Tichauer GÁ, Broocks A, Hajak G, Rüther E. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Comprehensive Psychiatry*. 2002;43(4):269-78.
77. NA. C. A psychodynamic perspective on anxiety. *J Psychiatr Pract* 2003;9(5):385-7.
78. Vukšić-Mihaljević □, Mandić N, Barkić J, Mrdenović S. A current psychodynamic understanding of panic disorder. *British journal of medical psychology*. 1998;71(1):27-45.
79. Clark DM. Anxiety states:panic and generalized anxiety. In: Hawton K SP, Kirk J, Clark Dm, eds. *Cognitive Behaviour Therapy for Psychiatric Problems- A Practical Guide*. New York: Oxford Medical Publications; 1990. p.52-96.
80. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behaviour research and therapy*. 1986;24(4):461-70.
81. Türkçapar MH, Sargın AE. Bilişsel davranışçı psikoterapiler: tarihçe ve gelişim. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi*. 2012;1:7-14.
82. Fava L, Morton J. Causal modeling of panic disorder theories. *Clinical psychology review*. 2009;29(7):623-37.

83. Rapee RM, Murrell E. Predictors of agoraphobic avoidance. *Journal of Anxiety Disorders*. 1988;2(3):203-17.
84. Reich J, CHAUDRY DA. Personality of panic disorder alcohol abusers. *The Journal of nervous and mental disease*. 1987;175(4):224-8.
85. Bourdon KH, Rae DS, Locke BZ, Narrow WE, Regier DA. Estimating the prevalence of mental disorders in US adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public health reports*. 1992;107(6):663.
86. Faravelli C, Paionni A. Panic disorder: clinical course, etiology and prognosis. *Panic Disorder: Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms* Martin Dunitz. 1999:25-44.
87. Öztürk MO, Uluşahin AN, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. baskı, Nobel Tıp Kitapları, Ankara: 2015; s:348.
88. Roy-Byrne PP, Cowley DS. Course and outcome in panic disorder: A review of recent follow-up studies. *Anxiety*. 1994;1(4):151-60.
89. Katschnig H, Amering M. The long-term course of panic disorder and its predictors. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1998;18(6):6S-11S.
90. Onur E ve Monkul S. PBF, Anksiyete Bozuklukları'nda, Tükel R ve Alkın T (ed.) 2006, Türk Psikiyatri Derneği Yayınları: Ankara.
91. Yonkers KA, Bruce SE, Dyck IR, Keller MB. Chronicity, relapse, and illness—course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up. *Depression and anxiety*. 2003;17(3):173-9.
92. Clayton A, Stewart R, Fayyad R, Clary C. Sex differences in clinical presentation and response in panic disorder: pooled data from sertraline treatment studies. *Archives of women's mental health*. 2006;9(3):151-7.
93. Seddon K, Nutt D. Pharmacological treatment of panic disorder. *Psychiatry*. 2007;6(5):198-203.
94. Swoboda H, Amering M, Windhaber J, Katschnig H. The long-term course of panic disorder—an 11 year follow-up. *Journal of anxiety disorders*. 2003;17(2):223-32.

95. Alkın T OE. Anksiyete kavramı ve anksiyete bozukluklarına genel bir bakış. Psikiyatri Temel Kitabı 2 Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2007;296-304.
96. Alkın T. Panik bozukluğu ve agorafobi. Tükel R (ed.) Anksiyete Bozuklukları. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Ankara; Çizgi Tıp Yayınevi, s.5-50
97. Kikuchi M, Komuro R, Oka H, Kidani T, Hanaoka A, Koshino Y. Panic disorder with and without agoraphobia: comorbidity within a half-year of the onset of panic disorder. Psychiatry and clinical neurosciences. 2005;59(6):639-43.
98. Milner KK, Florence T, Glick RL. Mood and anxiety syndromes in emergency psychiatry. Psychiatric Clinics of North America. 1999;22(4):755-77.
99. Levitan MN, Chagas MH, Linares IM, Crippa JA, Terra MB, Giglio AT, et al. Brazilian Medical Association guidelines for the diagnosis and differential diagnosis of panic disorder. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2013;35(4):406-15.
100. Zvolensky MJ, Bernstein A, Sachs-Ericsson N, Schmidt NB, Buckner JD, Bonn-Miller MO. Lifetime associations between cannabis, use, abuse, and dependence and panic attacks in a representative sample. Journal of Psychiatric Research. 2006;40(6):477-86.
101. Michael T, Zetsche U, Margraf J. Epidemiology of anxiety disorders. Psychiatry. 2007;6(4):136-42.
102. Baldwin D. Depression and panic: Comorbidity. European psychiatry. 1998;13:65s-70s.
103. Kanwar A, Malik S, Prokop LJ, Sim LA, Feldstein D, Wang Z, et al. The association between anxiety disorders and suicidal behaviors: A systematic review and meta-analysis. Depression and anxiety. 2013;30(10):917-29.
104. Hawgood J, De Leo D. Anxiety disorders and suicidal behaviour: an update. Current Opinion in Psychiatry. 2008;21(1):51-64.

105. Cosci F, Schruers KR, Abrams K, Griez EJ. Alcohol use disorders and panic disorder: a review of the evidence of a direct relationship. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(6):874-80.
106. Vorspan F, Mehtelli W, Dupuy G, Bloch V, Lépine J-P. Anxiety and substance use disorders: co-occurrence and clinical issues. *Current psychiatry reports*. 2015;17(2):1-7.
107. Vázquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. CO-OCCURRENCE OF ANXIETY AND BIPOLAR DISORDERS: CLINICAL AND THERAPEUTIC OVERVIEW. *Depression and anxiety*. 2014;31(3):196-206.
108. Camuri G, Oldani L, Dell'Osso B, Benatti B, Lietti L, Palazzo C, et al. Prevalence and disability of comorbid social phobia and obsessive–compulsive disorder in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2014;18(4):248-54.
109. Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Ciencia & saude coletiva*. 2008;13(1):269-81.
110. Erol D, Elyas Z. Psikiyatrik Hastalıkların Gelişiminde Epigenetik Mekanizmalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2010;20(1).
111. Sweatt JD. Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous system. *Biological psychiatry*. 2009;65(3):191-7.
112. Koçak EE, Ertuğrul A. Psikiyatrik Bozukluklar ve Epigenetik. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2012;23(2):130-40.
113. Akkaya ZY, Dinçer P. Tedavi yaklaşımlarında yeni bir dönem: Kodlamayan RNA'lar ve hastalıklar. *Marmara Medical Journal*. 2013;26(1):05-10.
114. Birney E, Stamatoyannopoulos J, Dutta A, Guigó R, Gingeras T, Margulies E, et al. ENCODE Project Consortium NISC Comparative Sequencing Program Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center; Washington University Genome Sequencing Center Broad Institute; Children's Hospital Oakland Research Institute (2007) Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*. 2007;447:799-816.

115. Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, Gough J, Frith M, Maeda N, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science*. 2005;309(5740):1559-63.
116. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *cell*. 2009;136(2):215-33.
117. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642-55.
118. Chen X, Liang H, Zhang J, Zen K, Zhang C-Y. Horizontal transfer of microRNAs: molecular mechanisms and clinical applications. *Protein & cell*. 2012;3(1):28-37.
119. Nelson P, Kiriakidou M, Sharma A, Maniatakis E, Mourelatos Z. The microRNA world: small is mighty. *Trends in biochemical sciences*. 2003;28(10):534-40.
120. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *cell*. 2004;116(2):281-97.
121. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*. 2003;425(6956):415-9.
122. Lagana A, Russo F, Sismeiro C, Giugno R, Pulvirenti A, Ferro A. Variability in the incidence of miRNAs and genes in fragile sites and the role of repeats and CpG islands in the distribution of genetic material. *PloS one*. 2010;5(6):e11166.
123. Camkurt MA, Coşkun S, Güneş S, Yücel N. Psikiyatrinin Yeni Kodları: MikroRNA'lar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2016;8(1):1-18.
124. Chendrimada TP, Finn KJ, Ji X, Baillat D, Gregory RI, Liebhaber SA, et al. MicroRNA silencing through RISC recruitment of eIF6. *Nature*. 2007;447(7146):823-8.
125. Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, Shiekhattar R. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell*. 2005;123(4):631-40.
126. Ruby JG, Jan CH, Bartel DP. Intronic microRNA precursors that bypass Drosha processing. *Nature*. 2007;448(7149):83-6.

127. O'Connor RM, Grenham S, Dinan TG, Cryan JF. microRNAs as novel antidepressant targets: converging effects of ketamine and electroconvulsive shock therapy in the rat hippocampus. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013;16(8):1885-92.
128. Ryan KM, O'Donovan SM, McLoughlin DM. Electroconvulsive stimulation alters levels of BDNF-associated microRNAs. *Neuroscience letters*. 2013;549:125-9.
129. Baudry A, Mouillet-Richard S, Schneider B, Launay J-M, Kellermann O. miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science*. 2010;329(5998):1537-41.
130. Bocchio-Chiavetto L, Maffioletti E, Bettinsoli P, Giovannini C, Bignotti S, Tardito D, et al. Blood microRNA changes in depressed patients during antidepressant treatment. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(7):602-11.
131. Li Y-J, Xu M, Gao Z-H, Wang Y-Q, Yue Z, Zhang Y-X, et al. Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression. *PLoS One*. 2013;8(5):e63648.
132. Oved K, Morag A, Pasmanik-Chor M, Oron-Karni V, Shomron N, Rehavi M, et al. Genome-wide miRNA expression profiling of human lymphoblastoid cell lines identifies tentative SSRI antidepressant response biomarkers. *Pharmacogenomics*. 2012;13(10):1129-39.
133. Camkurt MA (2014) Plasma microRNA levels between depressed patients and healthy controls (Uzmanlık tezi). Mersin MÜ.
134. Liu X, Zhang L, Cheng K, Wang X, Ren G, Xie P. Identification of suitable plasma-based reference genes for miRNAome analysis of major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2014;163:133-9.
135. Chen H, Wang N, Burmeister M, McInnis MG. MicroRNA expression changes in lymphoblastoid cell lines in response to lithium treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009;12(7):975-81.
136. Zhou R, Yuan P, Wang Y, Hunsberger JG, Elkahoul A, Wei Y, et al. Evidence for selective microRNAs and their effectors as common long-term

targets for the actions of mood stabilizers. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(6):1395-405.

137. Aluru N, Deak KL, Jenny MJ, Hahn ME. Developmental exposure to valproic acid alters the expression of microRNAs involved in neurodevelopment in zebrafish. *Neurotoxicology and teratology*. 2013;40:46-58.

138. Moreau MP, Bruse SE, David-Rus R, Buyske S, Brzustowicz LM. Altered microRNA expression profiles in postmortem brain samples from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2011;69(2):188-93.

139. Abu-Elneel K, Liu T, Gazzaniga FS, Nishimura Y, Wall DP, Geschwind DH, et al. Heterogeneous dysregulation of microRNAs across the autism spectrum. *Neurogenetics*. 2008;9(3):153-61.

140. Hansen T, Olsen L, Lindow M, Jakobsen KD, Ullum H, Jonsson E, et al. Brain expressed microRNAs implicated in schizophrenia etiology. *PloS one*. 2007;2(9):e873.

141. Perkins DO, Jeffries CD, Jarskog LF, Thomson JM, Woods K, Newman MA, et al. microRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Genome biology*. 2007;8(2):1.

142. Shi W, Du J, Qi Y, Liang G, Wang T, Li S, et al. Aberrant expression of serum miRNAs in schizophrenia. *Journal of psychiatric research*. 2012;46(2):198-204.

143. Lai C-Y, Yu S-L, Hsieh MH, Chen C-H, Chen H-Y, Wen C-C, et al. MicroRNA expression aberration as potential peripheral blood biomarkers for schizophrenia. *PloS one*. 2011;6(6):e21635.

144. Veenstra-VanderWeele J, Christian SL, Cook J, Edwin H. Autism as a paradigmatic complex genetic disorder. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:379-405.

145. Talebizadeh Z, Butler MG, Theodoro MF. Feasibility and relevance of examining lymphoblastoid cell lines to study role of microRNAs in autism. *Autism Research*. 2008;1(4):240-50.

146. Vasu MM, Anitha A, Thanseem I, Suzuki K, Yamada K, Takahashi T, et al. Serum microRNA profiles in children with autism. *Molecular autism*. 2014;5(1):1.
147. Kandemir H, Erdal ME, Selek S, Ay ÖI, Karababa IF, Kandemir SB, et al. Evaluation of several micro RNA (miRNA) levels in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience letters*. 2014;580:158-62.
148. Kenny PJ. Epigenetics, microRNA, and addiction. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2014;16(3):335-44.
149. Pietrzykowski AZ, Friesen RM, Martin GE, Puig SI, Nowak CL, Wynne PM, et al. Posttranscriptional regulation of BK channel splice variant stability by miR-9 underlies neuroadaptation to alcohol. *Neuron*. 2008;59(2):274-87.
150. Brunzell DH, Mineur YS, Neve RL, Picciotto MR. Nucleus accumbens CREB activity is necessary for nicotine conditioned place preference. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(8):1993-2001.
151. Liu J, Yang AR, Kelly T, Puche A, Esoga C, June HL, et al. Binge alcohol drinking is associated with GABAA α 2-regulated Toll-like receptor 4 (TLR4) expression in the central amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(11):4465-70.
152. Parsons MJ, Grimm CH, Paya-Cano JL, Sugden K, Nietfeld W, Lehrach H, et al. Using hippocampal microRNA expression differences between mouse inbred strains to characterise miRNA function. *Mammalian Genome*. 2008;19(7-8):552-60.
153. Haramati S, Navon I, Issler O, Ezra-Nevo G, Gil S, Zwang R, et al. MicroRNA as repressors of stress-induced anxiety: the case of amygdalar miR-34. *The Journal of Neuroscience*. 2011;31(40):14191-203.
154. Muiños-Gimeno M, Espinosa-Parrilla Y, Guidi M, Kagerbauer B, Sipilä T, Maron E, et al. Human microRNAs miR-22, miR-138-2, miR-148a, and miR-488 are associated with panic disorder and regulate several anxiety candidate genes and related pathways. *Biological psychiatry*. 2011;69(6):526-33.

155. Kim B, Kim MK, Kim S-W, Kim K-M, Kim HS, An HJ, et al. Association of human microRNAs miR-22 and miR-491 polymorphisms with panic disorder with or without agoraphobia in a Korean population. *Journal of Affective Disorders*. 2015;188:118-26.
156. Öztürkçügil A AÖ, Yıldız M ve ark., “DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe’ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması.”. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 1999. 12: p. 233-6.
157. Aydemir Ö. KE, *Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler*, 2009, *Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği*, 244-245.
158. Monkul ES TÜ, Onur E, Fidaner H, Alkın T, *Panic Disorder Severity Scale: Reliability and validity of the Turkish Version*. *Depression and anxiety* 2004, 20:8-16.
159. Czimmerer Z, Hulvely J, Simandi Z, Varallyay E, Havelda Z, Szabo E, et al. A versatile method to design stem-loop primer-based quantitative PCR assays for detecting small regulatory RNA molecules. *PloS one*. 2013;8(1):e55168.
160. Pfaffl MW, Tichopad A, Prgomet C, Neuvians TP. Determination of stable housekeeping genes, differentially regulated target genes and sample integrity: BestKeeper–Excel-based tool using pair-wise correlations. *Biotechnology letters*. 2004;26(6):509-15.
161. Pfaffl MW. Quantification strategies in real-time PCR. *AZ of quantitative PCR*. 2004;1:89-113.
162. Baxter A, Scott K, Vos T, Whiteford H. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychological Medicine*. 2013;43(05):897-910.
163. He S, Liu X, Jiang K, Peng D, Hong W, Fang Y, et al. Alterations of microRNA-124 expression in peripheral blood mononuclear cells in pre-and post-treatment patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2016;78:65-71.
164. Pan B, Liu Y. Effects of duloxetine on microRNA expression profile in frontal lobe and hippocampus in a mouse model of depression. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(11):15454.

165. Lopez JP, Lim R, Cruceanu C, Crapper L, Fasano C, Labonte B, et al. miR-1202: a primate specific and brain enriched miRNA involved in major depression and antidepressant treatment. *Nature medicine*. 2014;20(7):764.
166. Schmidt U, Herrmann L, Hagl K, Novak B, Huber C, Holsboer F, et al. Therapeutic action of fluoxetine is associated with a reduction in prefrontal cortical miR-1971 expression levels in a mouse model of posttraumatic stress disorder. *Epigenetic pathways in PTSD: how traumatic experiences leave their signature on the genome*. 2015:145.
167. Yang N-Q, Luo X-J, Zhang J, Wang G-M, Guo J-M. Crosstalk between Meg3 and miR-1297 regulates growth of testicular germ cell tumor through PTEN/PI3K/AKT pathway. *American journal of translational research*. 2016;8(2):1091.
168. Wang C, Li Q, Liu F, Chen X, Nesa EU, Guan S, et al. Serum miR-1297: a promising diagnostic biomarker in esophageal squamous cell carcinoma. *Biomarkers*. 2016:1-6.
169. Liu Y, Liang H, Jiang X. miR-1297 promotes apoptosis and inhibits the proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells by targeting HMGA2. *International journal of molecular medicine*. 2015;36(5):1345-52.
170. Liu F, He Y, Shu R, Wang S. MicroRNA-1297 regulates hepatocellular carcinoma cell proliferation and apoptosis by targeting EZH2. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(5):4972.
171. Chen P, Wang B-L, Pan B-S, Guo W. MiR-1297 regulates the growth, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting cyclooxygenase-2. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(21):9185-90.
172. Yang N-Q, Zhang J, Tang Q-Y, Guo J-M, Wang G-M. miRNA-1297 induces cell proliferation by targeting phosphatase and tensin homolog in testicular germ cell tumor cells. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2013;15(15):6243-6.
173. Zhang C, Chi YL, Wang PY, Wang YQ, Zhang YX, Deng J, et al. miR-511 and miR-1297 inhibit human lung adenocarcinoma cell proliferation by targeting oncogene TRIB2. *PLoS One*. 2012;7(10):e46090.

174. Wong N, Wang X. miRDB: an online resource for microRNA target prediction and functional annotations. *Nucleic acids research*. 2014;gku1104.
175. Wang X. Improving microRNA target prediction by modeling with unambiguously identified microRNA-target pairs from CLIP-ligation studies. *Bioinformatics*. 2016;32(9):1316-22.
176. N. Y. Psikofarmakoloji. Ada Basın Yayın. 2016(322-323.).
177. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi (Çev. Ed. T Alkın). İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul. 2015:397.
178. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi (Çev. Ed. T Alkın). İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul. 2015:399-403.
179. Bekdash RA, Harrison NL. Downregulation of Gabra4 expression during alcohol withdrawal is mediated by specific microRNAs in cultured mouse cortical neurons. *Brain and behavior*. 2015;5(8).
180. Crowe RR, Wang Z, Noyes Jr R, Albrecht BE, Darlison MG, Bailey ME, et al. Candidate gene study of eight GABAA receptor subunits in panic disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154(8):1096-100.
181. Hodges LM, Fyer AJ, Weissman MM, Logue MW, Haghighi F, Evgrafov O, et al. Evidence for linkage and association of GABRB3 and GABRA5 to panic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(10):2423-31.
182. Schmidt S, Zoega T, Crowe R. Excluding linkage between panic disorder and the gamma-aminobutyric acid beta 1 receptor locus in five Icelandic pedigrees. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1993;88(4):225-8.
183. Feusner J, Ritchie T, Lawford B, Young RM, Kann B, Noble EP. GABA A receptor β 3 subunit gene and psychiatric morbidity in a post-traumatic stress disorder population. *Psychiatry research*. 2001;104(2):109-17.
184. Li X, Wang H-I, Peng X, Zhou H-f, Wang X. miR-1297 mediates PTEN expression and contributes to cell progression in LSCC. *Biochemical and biophysical research communications*. 2012;427(2):254-60.
185. Di Cristofano A, Pandolfi PP. The multiple roles of PTEN in tumor suppression. *Cell*. 2000;100(4):387-90.
186. Cantley LC, Neel BG. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-

kinase/AKT pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(8):4240-5.

187. Lee T-L, Raygada MJ, Rennert OM. Integrative gene network analysis provides novel regulatory relationships, genetic contributions and susceptible targets in autism spectrum disorders. *Gene*. 2012;496(2):88-96.

188. Clipperton-Allen AE, Chen Y, Page DT. Autism-relevant behaviors are minimally impacted by conditional deletion of Pten in oxytocinergic neurons. *Autism Research*. 2016.

189. Riem MM, Bakermans-Kranenburg MJ, van IJzendoorn MH. Intranasal administration of oxytocin modulates behavioral and amygdala responses to infant crying in females with insecure attachment representations.

Attachment & human development. 2016;18(3):213-34.

190. Orsucci F, Paoloni G, Conti C, Reda M, Fulcheri M. The role of oxytocin in plasticity, memory and attachment dynamics. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013;27:947-54.

191. Strathearn L. Maternal neglect: oxytocin, dopamine and the neurobiology of attachment. *Journal of neuroendocrinology*. 2011;23(11):1054-65.

192. Eapen V, Dadds M, Barnett B, Kohlhoff J, Khan F, Radom N, et al. Separation anxiety, attachment and inter-personal representations: disentangling the role of oxytocin in the perinatal period. *PloS one*. 2014;9(9):e107745.

193. Costa B, Pini S, Martini C, Abelli M, Gabelloni P, Ciampi O, et al. Mutation analysis of oxytocin gene in individuals with adult separation anxiety. *Psychiatry research*. 2009;168(2):87-93.

194. Onodera M, Ishitobi Y, Tanaka Y, Aizawa S, Masuda K, Inoue A, et al. Genetic association of the oxytocin receptor genes with panic, major depressive disorder, and social anxiety disorder. *Psychiatric genetics*. 2015;25(5):212.

195. Rizos E, Siafakas N, Katsantoni E, Skourti E, Salpeas V, Rizos I, et al. Let-7, mir-98 and mir-181 as biomarkers for cancer and schizophrenia. *PloS one*. 2015;10(4):e0123522.

196. www.coriell.org/research-services/biomarkers/characteristics-of-the-ideal-biomarker.
197. Maffioletti E, Cattaneo A, Rosso G, Maina G, Maj C, Gennarelli M, et al. Peripheral whole blood microRNA alterations in major depression and bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2016;200:250-8.
198. Bai M, Zhu X-Z, Zhang Y, Zhang S, Zhang L, Xue L, et al. Anhedonia was associated with the dysregulation of hippocampal HTR4 and microRNA Let-7a in rats. *Physiology & behavior*. 2014;129:135-41.
199. Tian B, Huo N, Li M, Li Y, He Z. let-7a and its target, insulin-like growth factor 1 receptor, are differentially expressed in recurrent prostate cancer. *International journal of molecular medicine*. 2015;36(5):1409-16.
200. Lehmann TP, Korski K, Gryczka R, Ibbs M, Thieleman A, Grodecka-Gazdecka S, et al. Relative levels of let-7a, miR-17, miR-27b, miR-125a, miR-125b and miR-206 as potential molecular markers to evaluate grade, receptor status and molecular type in breast cancer. *Molecular medicine reports*. 2015;12(3):4692-702.
201. Liu P, Qi M, Ma C, Lao G, Liu Y, Liu Y, et al. Let7a inhibits the growth of endometrial carcinoma cells by targeting Aurora-B. *FEBS letters*. 2013;587(16):2523-9.
202. Peng R, Liu H, Peng H, Zhou J, Zha H, Chen X, et al. Promoter hypermethylation of let-7a-3 is relevant to its down-expression in diabetic nephropathy by targeting UHRF1. *Gene*. 2015;570(1):57-63.
203. Katayama M, Sjögren RJ, Egan B, Krook A. miRNA let-7 expression is regulated by glucose and TNF- α by a remote upstream promoter. *Biochemical Journal*. 2015;472(2):147-56.
204. Zhou J, Peng R, Li T, Luo X, Peng H, Zha H, et al. A potentially functional polymorphism in the regulatory region of let-7a-2 is associated with an increased risk for diabetic nephropathy. *Gene*. 2013;527(2):456-61.
205. Song J, Lee JE. ASK1 modulates the expression of microRNA Let7A in microglia under high glucose in vitro condition. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;9:198-.

206. Jiang Q, Zhou Y, Yang H, Li L, Deng X, Cheng C, et al. A directly negative interaction of miR-203 and ZEB2 modulates tumor stemness and chemotherapy resistance in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*. 2016.
207. Wang L, Sun H, Wang X, Hou N, Zhao L, Tong D, et al. EGR1 mediates miR-203a suppress the hepatocellular carcinoma cells progression by targeting HOXD3 through EGFR signaling pathway. *Oncotarget*. 2016.
208. Liu Y, Dong Z, Liang J, Guo Y, Guo X, Shen S, et al. Methylation-mediated repression of potential tumor suppressor miR-203a and miR-203b contributes to esophageal squamous cell carcinoma development. *Tumor Biology*. 2016;37(4):5621-32.
209. Gomes BC, Martins M, Lopes P, Morujão I, Oliveira M, Araújo A, et al. Prognostic value of microRNA-203a expression in breast cancer. *Oncology Reports*. 2016;36(3):1748-56.