

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PANİK BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA KAUDAT
ÇEKİRDEK HACİMLERİ VE KLİNİK
DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Gürkan GÜROK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murad ATMACA**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Murad ATMACA

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Murad ATMACA

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve becerilerini benden esirgemeyen aynı zamanda tez danışmanım olan ve tezimin oluşmasında her aşamada desteklerini gördüğüm Prof. Dr. Murad ATMACA başta olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Murat KULOĞLU ve Yard. Doç. Dr. Osman MERMİ'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarım ve klinik personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca destek ve sevgilerini yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime, karşılaştığım tüm zorlukları birlikte aştığım sevgili eşim Neşe GÖÇER GÜROK'a ve tebessümleriyle bana moral kaynağı olan oğlum Ali Cihan'a teşekkür ederim.

ÖZET

Panik Bozukluk (PB) tanı özellikleri iyi belirlenmiş, anksiyete bozuklukları içerisinde sınıflandırılan ve üzerinde ilgiyle durulmuş bir psikiyatrik bozukluktur.

Son yıllarda panik bozukluk hastalarında yapılan nöro-görüntüleme çalışmalarında, hastalığın belirleyici belirti ve bulguları ile ilintili olabilecek anormallikler saptanmıştır. Çalışmamızda; panik bozukluğun etyopatogenezi daha iyi anlayabilmek adına, hastalarda kaudat nükleusdaki morfometrik değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören, DSM-IV tanı ölçütlerine göre PB tanısı almış ve çalışma ölçütlerine uyan 20 hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği ve SCID-I uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak total beyin, gri madde, beyaz madde kaudat nükleus bölümlerinin volümetrik ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

PB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında, total beyin volümü, total beyaz ve gri madde volümü açısından fark gözlenmezken, hasta grubunda sağ ve sol kaudat nükleus hacmi sağlıklı kontrollere kıyasla önemli oranda küçük bulundu.

Kaudat nükleusun hem hastalığın patofizyolojisi hem de klinik seyrinde önemli ilişkisinin olabileceğini söyleyebiliriz. Bu bölgenin fonksiyonel özelliklerini inceleyen görüntüleme teknikleri ve bilişsel işlevleri inceleyen testlerin birlikte ele alındığı çalışmalar daha önemli ve verimli sonuçlara ulaşmamızı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Panik bozukluk, Volüm, Kaudat nükleus, MRG

ABSTRACT

CAUDATE NUKLEUS VOLUME ON PATIENT WITH PANIC DISORDER AND RELATIONSHIP WITH THE CLINICAL VARIABILITE

Panic disorder (PD) is a psychiatric disorder whose properties of diagnosis were well-determined, can be classified in anxiety disorders.

Recently, in neuroimaging studies, some abnormalities that may be related to the signs and symptoms of the disease have been shown. In our study we aimed to investigate the morphometric alterations of caudate nucleus in the panic disorder patients to understand the pathophysiology.

The study comprised 20 Panic disordered patients who had applied to Firat University Hospital Department of Psychiatry as out- or in- patients and had been diagnosed with Panic disorder according to the criteria of DSM-IV and 20 healthy controls. The patients were administered the sociodemographical data form, Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale and SCID. The volumetric measurement of total brain, gray matter, white matter, caudate nucleus was performed on patients and control group by using MRI.

For the whole brain volume, total white and gray matter volumes, there were no differences between the patients and healthy controls while the patient group had significantly smaller left and right caudate nucleus volumes compared with healthy controls.

This can be considered caudate nucleus has an important relationship with both pathophysiology and clinical course of the disease. We suggest that the investigations which use together the visualisation technique that examine the functional qualifications of this area and the tests research the cognitive functions, make us to provide to reach more important and effective results.

Key Words: Panic disorder, Volume, Caudate nucleus, MRI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tarihçe	2
1.1.2. Tanım	3
1.1.3. Epidemiyoloji	4
1.1.4. Etiyoloji	5
1.1.4.1. Psikopatolojik Yaklaşımlar	5
1.1.4.1.1. Psikanalitik Açıdan Panik Bozukluğu	5
1.1.4.1.2. Ayrılık Anksiyetesi ve Panik Bozukluğu ile İlişkisi	6
1.1.4.1.3. Geçmiş Yaşam Olaylarının Rolü	6
1.1.4.1.4. Bilişsel Davranışçı Kuram	7
1.1.4.2. Biyolojik Etkenler	7
1.1.4.2.1. Genetik Faktörler ve Aile çalışmaları	8
1.1.4.2.2. Nörokimyasal Faktörler	8
1.1.4.2.3. Endokrin İşlevler	11
1.1.4.2.4. Sodyum Laktat ve Diğer Provokasyon Çalışmaları	12
1.1.4.2.5. Nörofizyoloji	13
1.1.4.2.6. Solunum Fizyolojisi	14
1.1.4.2.7. Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları	15
1.1.5. Klinik	16
1.1.5.1. Panik atakları	17

1.1.5.2. Beklenti anksiyetesi	19
1.1.5.3. Agorafobi	20
1.1.5.4. Panik Bozuklukta görülen diğer belirtiler	20
1.1.6. Tanı Ölçütleri	21
1.1.6.1. DSM–IV panik atağı için tanı ölçütleri	21
1.1.6.2. DSM–IV panik bozukluğu için tanı ölçütleri	22
1.1.6.3. Agorafobi için tanı ölçütleri	23
1.1.7. Klinik Seyir	23
1.1.8. Ayırıcı tanı	25
1.1.9. Eşlik Eden Bozukluklar	26
1.1.10. Tedavi	30
1.1.10.1. Panik Bozukluğunun Farmakolojik Tedavisi	30
1.1.10.1.1 Antidepresan İlaçlar	30
1.1.10.1.2 Benzodiazepinler	31
1.1.10.2. Panik Bozukluğunun Psikoterapisi	31
1.1.10.2.1. Bilişsel Davranışçı Terapi	31
1.1.10.2.2 Diğer Psikoterapiler ve Psikososyal Yaklaşımlar	32
2. GEREÇ ve YÖNTEM	34
2.1. Hasta ve Kontrol Grubu	34
2.2.Çalışmada Kullanılan Araçlar	35
2.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	35
2.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders) (SCID-I)	35
2.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)	35
2.2.4. Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAÖ)	36
2.2.5. Panik Agorafobi Ölçeği (PAÖ)	36
2.3. Uygulama	36
2.4. MRG İşlem ve Volümetrik Ölçüm	37
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	39
3. BULGULAR	40
3.1. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri	40
3.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Total Beyin Volümü	41

3.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Gri Madde Volümü	41
3.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Beyaz Madde Volümü	41
3.5. Hasta ve Kontrol Grubunun Kaudat Nükleus Volümü	42
3.6. Ölçek Puanları ve Korelasyon Analizleri	42
4. TARTIŞMA	43
5. KAYNAKLAR	50
6. ÖZGEÇMİŞ	67



ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Kesitlerden örnekler I.	38
Şekil 2. Kesitlerden örnekler II.	38
Şekil 3. Kesitlerden örnekler III.	39
Şekil 4. Kesitlerden örnekler IV.	39



TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	40
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun total beyin volümü	41
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun gri madde volümü	41
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun beyaz madde volümü	41
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun kaudat nükleus volümü	42



KISALTMALAR LİSTESİ

bBKA	: Bölgesel Beyin Kan Akımı
BDNF	: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
BDT	: Bilişsel Davranışçı Tedavi
CCK	: Kolesistokinin
CRF	: Kortikotropin Releasing Faktör
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
DSM-IV-TR	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması Ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı
EEG	: Elektroensefalografi
fMRG	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
HAÖ	: Hamilton Anksiyete Ölçeği
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamo Pituitar Aks
ICD	: International Classification of Diseases (Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması)
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVP	: Mitral Valv Prolapsusu
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PAÖ	: Panik Agorafobi Ölçeği
PAÖ	: Panik Agorafobi Ölçeği
PB	: Panik bozukluk
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
SCID-I	: DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSGİ	: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü
TSA	: Trisiklik Antidepresanlar
TSH	: Hipofizer Tiroid Uyarıcı Hormon

1. GİRİŞ

Panik bozukluk DSM-IV-TR (Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı)'de Anksiyete Bozuklukları başlığı altında ele alınan bir bozukluktur (1). Panik bozukluğu (PB); yineleyici nitelikli beklenmedik panik ataklarla karakterizedir. Panik atakları panik bozukluğa özgü olmayan, hemen her anksiyete bozukluğunda (obsesif kompulsif bozukluk, sosyal fobi, özgül fobi, ayrılma anksiyetesi bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, akut stres bozukluğu) ve diğer ruhsal bozuklukların seyri esnasında görülebilen ve aniden, beklenmedik bir şekilde ortaya çıkan yoğun bir anksiyete nöbetidir (2). Panik atakları tipik olarak aniden ve belirtilerin hızla arttığı bir 10 dakikalık periyodla başlar. Nöbetler genellikle 20-30 dakikada sonlanır ve nadiren bir saati geçer. Ataklara agorafobi eşlik edebilir veya etmeyebilir. Agorafobinin temel özelliği, panik atağı olduğunda yardım almanın ya da kaçıp kurtulmanın kolay olmayacağı durum veya ortamlardan korku olarak tanımlanmıştır (3). PB her yaşta ortaya çıkabilmekle beraber, tipik olarak geç ergenlik döneminde ve otuzlu yaşların ortalarında görülmektedir. Çocukluk dönemi ve 45 yaş sonrası başlaması daha seyrek olur (4-6). Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre genel toplumda PB erkeklerde %0.2, kadınlarda %0.5'tir (7).

Son yirmi yılda yapılan ilaç denemeleri ve nörobiyolojik araştırmalar ile eskiden tümünden ruhsal kökenli kabul edilen bunaltının etiolojisinde biyolojik bir bozukluk izlenimi edinilmiş ve bu alanda birçok çalışma yapılmıştır (8,9). Yakın zamanda yapılan beyin görüntüleme ve tedavi çalışmaları, hastalarda nöroanatomik anormalliklerin olabileceğini göstermektedir. manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları ile panik atağı olan hastaların %40'ında beyin atrofisi saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda non-epileptik EEG anormallikleri olabileceği bildirilmektedir (10,11). Yapısal görüntüleme çalışmaları PB'da en çok temporal lob anormalliklerine işaret etmektedir. Hastalarda MRG ile sol temporal lob hacminin anlamlı derecede düşük olduğu, amigdala hacminde azalma olduğu öne sürülmüştür (12-14). Ayrıca PB hastalarında MRG ile putamen ve gri cevherde volüm azalması saptanmıştır (15). Ayrıca anterior singulat korteks fonksiyonel anormalliklerine ek olarak, anterior singulat korteksin yapısal anormallikleri ile de ilişkili olabileceğine

dair literatür verileri bulunmaktadır (16). Ayrıca yaptığımız literatür taramalarında panik bozukluğu olan hastalarda sol parahipokampal girus gri madde yoğunluğunun sağlıklı insanlara oranla önemli ölçüde düşük olduğuna dair veriler bulunmaktadır (17). Panik bozuklukta da daha önce yapılan beyin görüntüleme çalışmaları sonucunda, hastalığın etyolojisi ile ilgili olabilecek beyin yapıları farklılıklarına rastlanmıştır. Bu sonuçların değerlendirilmesi tanı ve tedavi açısından oldukça önemlidir. Bizim bu tez çalışmasındaki amacımız panik bozukluğu olan hastaların beyin total volümü, beyaz cevher volümü, gri cevher volümü ve kaudat nükleus volümünün beyin görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi, böylece panik bozukluğun nöroanatomik nedenlerinin zemininde yatan olası etiyolojiyi aydınlatmaya yardımcı olmaktır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tarihçe

Panik kelimesi Yunan Mitolojisinde üzgün olduğu zaman bir mağaraya kapanan, yalnız yaşayan, rahatsız edildiğinde çılgın atarak insanları ve diğer canlıları korkutan bir tanrının ismi olan “Pan” dan gelmektedir (18). Pan, vücudunun üst kısmı insan, alt kısmı keçi biçiminde olan sürüler tanrısıdır. Ürkütücü çılgılığı ve korkunç görünümü ile sürülerin, orman ve su perilerinin korku içinde kaçışmalarına yol açar (19).

PB’ un belirtileri bir yüzyılı aşkın bir süredir biliniyor olmasına karşın, ancak son otuz yıl içinde ayrı bir ruhsal hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu bozukluk 1871’de, Da Costa tarafından “irritabl kalp” adıyla tanımlanmıştır. Askerlerde sık rastlanılan ve yoğun bir göğüs ağrısı, şiddetli çarpıntı, yapısal bozukluğun olmadığı bazı kardiyak belirtilerle giden işlevsel bir sendrom olduğu düşünülmüştür. (20). Westpal 1872 yılında, Lengrand 1877 yılında bugünkü agorafobi ölçütlerini karşılayan benzer tabloları tanımlamışlardır (21, 22). 1880 yılında ise George Miller Beard o yıllarda çok kabul gören “nevrazeni” terimini kullanmaya başlamıştır (18). 1895 yılında ise Sigmund Freud akut ve kronik, psikik ve somatik belirtilerle ilişkili olan "Anksiyete Nevrozu" kavramını ortaya atmıştır (19). Panik atak ile agorafobi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk bilim adamı Freud’dur. Agorafobi kavramı kalabalık ortamlarda bulunmaktan korkan insanlar için ilk kez 1871 de kullanılmaya başlamış

bir terim olup, Latince “agora” alışveriş yapılan pazaryeri, “phobus” ise korku anlamına gelmektedir (23).

Literatürde ilk kez PB’nu anksiyete nevrozundan ayırarak farklı bir tanı olarak tanımlayan kişi Klein’dir. Klein, daha sonradan “farmakolojik diseksiyon” adını verdiği bir yaklaşımla, imipramine verilen yanıtla göre panik ataklarını, yanıt vermede başarısız kalan yaygın anksiyeteden ayırmış ve bu ayırmadan yola çıkarak panik bozukluğunu farklı bir anksiyete bozukluğu kategorisi olarak tanımlamıştır. Sonradan geliştirdiği yeni anksiyete bozukluğu kavramında ise, beklenti anksiyetesinin panik ataklarının ardılı olduğunu, panik atakları ve beklenti anksiyetesini takiben agorafobinin geliştiğini ortaya koymuş; panik atakları ve agorafobiyi tek bir tanı kategorisi içinde ele almıştır. Klein’in “yineleyen beklenmedik panik atakları”, “beklenti anksiyetesi” ve “agorafobi” şeklindeki üçlemesi günümüzde bile halen en geçerli panik bozukluğu modelidir (22, 24). Klein’in çabaları sonucu PB ilk olarak 1980’de DSM-III tanı sınıflamasında ilk olarak ayrı bir tanı başlığı olarak yer almıştır. DSM-IV-TR’de anksiyete bozuklukları başlığı altında agorafobili ve agorafobisiz panik bozukluk tanıları yer almaktadır (1). ICD-10’da ise “Başka Bunaltı Bozuklukları” başlığı altında Panik Bozukluğu (paroksizmal bunaltı nöbetleri) olarak sınıflandırılmaktadır (25).

1.1.2. Tanım

Panik bozukluk ani beklenmedik panik ataklarla karakterize süregelen bir hastalıktır. Bu ataklar DSM IV-TR’de yer alan somatik ya da bilişsel 13 belirtiden 4’ünün eşlik ettiği aniden ortaya çıkan yoğun bir korku ve rahatsızlık dönemi olarak tanımlanır (1). Panik nöbetleri bütün anksiyete bozukluklarında ya da başka ruhsal bozukluklarda ortaya çıkabilir. PB’de ise önemli nokta kendiliğinden ve beklenmedik nöbetlerle giden bir anksiyete bozukluğu olmasıdır (26). Panik atağın klinik görünümü oldukça heterojendir. Belirtiler otonom sinir sistemi (örn. çarpıntı, terleme), solunum sistemi (örn. nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi) ve merkezi sinir sistemi (örn. depersonalizasyon, baş dönmesi) kaynaklı olabilir. Hastalar panik atak belirtilerini kalp krizi geçirdiği, felç olacağı, bayılacağı, kontrolünü yitireceği ya da delireceği, çoğu kez de öleceği şeklinde yorumlar (22). PB hastaları genellikle ciddi bir hastalıkları olduğunu ve kendilerine tanı konulamadığını düşünürler, bu düşünce

hem kronik bir anksiyete oluşmasına hem de yeni arayışlar içine girilmesine neden olur (27).

1.1.3. Epidemiyoloji

Toplumda her on kişiden biri yaşamının bir döneminde, en az bir panik atağı yaşamaktadır. Ancak, yineleyici panik atakların toplumdaki sıklığı %7 (%3.6 - %9.9) civarındadır (28). PB sıklığı ise daha düşüktür. PB sıklığı için yapılmış en önemli çalışmalardan olan Epidemiological Catchment Area (ECA) ve National Comorbidity Survey çalışmalarında panik atakların yaşam boyu sıklığı %7 ile %9 arasında değişmektedir. Agorafobili ve agorafobisiz panik bozukluğunun prevalansı ise %1.5 ile %3.8 arasında değişmektedir (29, 30).

Panik nöbetlerinin fobiler ile ayrımı yapılabildikçe sanıldığından daha sık görüldüğü anlaşılmaktadır (26). DSM-IV ölçütlerine göre tüm dünyada yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, PB yaşam boyu yaygınlığı %1.5–3.5, yıllık yaygınlık oranları ise %1–2 arasında bildirilmektedir (1). Ülkemizde ise 1992 yılında İstanbul’da yapılan bir çalışmada PB yaygınlığı %1.2, 1995 yılında Sivas’ta yapılan bir çalışmada ise %4.3 oranında bulunmuştur (30,31).

PB hemen her yaşta başlayabilir, ancak başlangıç genellikle geç ergenlik ile otuzlu yaşların ortaları arasındadır. Ortalama başlangıç yaşı 25 olarak bildirilmektedir. Tedavi için başvuranların çoğu 25–45 yaşlarındadır. Yaşlandıkça PB sıklığı azalmakta ve 65 yaş üzerinde ise nadiren görülmektedir (32,33). Başlangıç yaşının, özellikle kadınlarda, erken başlangıçlı (15–34 yaş) ve geç başlangıçlı (45–54 yaş) olarak bimodal yaş dağılımı gösterdiği saptanmıştır (20,8).

PB erkeklere kıyasla kadınlarda daha sık görülür. Agorafobik bireylerde kadınlarda üç kat, agorafobik olmayan bireylerde ise kadınlarda iki kat daha sık görülür (2,29). Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasından çıkan sonuçlara göre genel toplumda PB erkeklerde %0.2, kadınlarda %0.5’dir (7).

Evlilere göre, evli olmayanlarda (dul, bekâr, ayrı yaşayanlar) PB riski iki kat artmaktadır. PB, şehirde yaşayanlarda, kırsal kesimde yaşayanlara göre 1.5–2 kat daha fazla görülmektedir (25). Aile çalışma verileri; panik atakların ve PB’nin eğitim, etnik ve sosyal duruma bağlantılı olmadığını ancak boşanma veya ayrılığın panik atakları ve PB riskini arttırdığını göstermektedir (34, 35). Birinci basamak sağlık hizmetleri veren kuruluşlarda PB görülme oranları genel toplumdakine yakın

olmakla beraber, bu oranlar çeşitli uzmanlık alanları ya da özelleşmiş kliniklere yönlendirilen hastalarda oldukça yüksektir. Denge bozukluğu nedeniyle başvuran hastaların %15'inin, kardiyoloji polikliniğine başvuran hastaların %16'sının, hiperventilasyon belirtileri olan genel hastane hastalarının %35'inin ise PB hastası olduğu bildirilmiştir (24).

1.1.4. Etiyoloji

PB'nin nedenleri karmaşıktır, çoğu olguda sorunun ortaya çıkmasından sorumlu tek bir etken yoktur. Dahası, herhangi bir kişide, söz konusu bozukluğun özgül nedenini tam olarak bilmek olanaksızdır (36). PB'ye yatkınlık yaratan, başlatan ve sürdüren etkenler bu bölümde incelenecektir.

1.1.4.1. Psikopatolojik Yaklaşımlar

1.1.4.1.1. Psikanalitik Açıdan Panik Bozukluğu

PB'nin psikodinamik modeli, bu hastalarda alışkın olunmayan durumlar karşısında aşırı koruyucu ve kontrol edici ebeveyn davranışlarıyla “çözülmemiş bağımlılık-bağımsızlık çatışmalarına” yol açan, doğuştan gelen bir korku yanıtının gözlendiği varsayımına dayanmaktadır (20). Freud'un ilk formülasyonuna göre anksiyete, prototipi doğum yaşantısı olan travmatik durumlardır. Dinamik açıdan anksiyete bir tehlike sinyali olarak görülürken savunma mekanizmalarını harekete geçirir (38). Psikanalitik kuramlar panik nöbetlerin anksiyete uyarıcı dürtülere karşı başarısız bir savunmadan kaynaklandığını ileri sürer. Agorafobi açıklanmasında çocuklukta ebeveyn kaybı ve ayrılma anksiyetesi öyküsü önemli bulunmaktadır. Toplum içinde yalnız kalmak, terkedilme ile ilgili çocukluk anksiyetesini tekrar canlandırır. Kullanılan savunma düzenekleri bastırma, yer değiştirme, kaçınma ve sembolizasyondur. Çocukluk çağında yaşanan örseleyici bir ayrılma çocuğun gelişmekte olan sinir sistemini etkileyebilir ve erişkinlikte anksiyeteye eğilimli hale getirebilir. Belirli çevresel stresörlerle hazırlayıcı nörofizyolojik zeminin etkileşimi sonucunda panik nöbet oluşabilir (3). Freud, egonun iç veya dış kaynaklarla baş edemediği durumlarda yüksek anksiyetenin ortaya çıktığını ifade etmiştir. Bu travmatik anksiyete günümüzde panik epizodu ile karşılık bulmaktadır (38). Panik ataklar, kişinin sinyal anksiyetesinin yanlış çalışması veya savunma işlevleri yeterince çalışmadığından meydana gelebilir. Psikanalitik bakış açısı, panik belirtilerinin özel ve yoğun bilinçdışı çatışmalardan köken aldığını ve anlamlı bir

şekilde psikolojik bir amaca hizmet ettiğini, bu nedenlerin anlaşılması ve bilinç düzeyine çıkarılması ile bu çatışmanın çözülebileceğini öne sürmektedir. Yaşamın erken dönemleride meydana gelebilecek bağlanma problemleri bireyi PB'ye yatkın hale getirebilmektedir (39). Psikodinamik görüşler PB'nin patogenezi kapsamlı olarak açıklamaktan uzaktır. Çağdaş psikodinamik görüşler ise, psikolojik süreçler ile yeni biyolojik bulguları bütünleştirme çabasıdır (40).

1.1.4.1.2 Ayrılık Anksiyetesi ve Panik Bozukluğu ile İlişkisi

Çocukluk döneminde yaşanan ayrılma anksiyetesi bozukluğu, yaşamın ilerleyen döneminde PB'nin gelişmesinde risk oluşturmaktadır (41). Farklı çalışmalar sonucunda erişkin döneminde görülen psikiyatrik bozukluklar ile çocukluk döneminde ayrılma anksiyetesi bozukluğu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (42). Bakıcı, çocuğa karşı duyarlı ve yanıtlayıcı değilse bu kişiyi yitirme tehdidi karşısında ayrılma anksiyetesi ve korkusu ortaya çıkar. Agorafobiden yakınan bireylerin çocukluk dönemlerinde ayrılma anksiyetesi ve okul fobisi görülme oranları yüksektir (2). PB ile ayrılma anksiyetesi arasındaki bağlantı hala çok net olmasa da çocukluk yaşamında ayrılma anksiyetesi olsun ya da olmasın, erişkin PB olan hastalarda “ayrılma duyarlılığı” yaygın biçimde yaşanmaktadır. PB hastaları yakınlarından ayrılmakta zorlanmakta, yakınlarını kaybetme ya da onların hastalanacakları düşünceleri bulunmaktadır (42). PB ve agorafobi gelişme potansiyeli açısından ölüm ya da boşanma nedeniyle anne babadan ayrılma önemlidir. Anneden ayrılma, babadan ayrılmaya göre panik bozukluğun ortaya çıkışını yordamakta daha önemli bir göstergedir (2).

1.1.4.1.3 Geçmiş Yaşam Olaylarının Rolü

PB daha çok tehdit edici olayların ardından, depresif bozukluklar ise daha çok yitimlerin ardından ortaya çıkmaktadır (2). PB olan hastalar ilk panik atağını stres verici yaşam olayından sonra yaşamaktadır (43-44). Çocukluk çağının erken dönemde gelişimsel travmaların, çocukluk dönemindeki cinsel ve fiziksel istismarın ve yaşamdaki stres kaynaklarının başta PB olmak üzere anksiyete bozukluklarıyla ilişkili olabileceği yapılan birçok araştırmada saptanmıştır (24, 43, 45, 46).

Çocukluk çağında gerçekleşen ve kontrol edilemeyen olumsuz yaşam olayları ilerleyen dönemlerde gelişecek anksiyetenin psikolojik ve nörobiyolojik temelleri olarak değerlendirilebilir (47). Bazı bireylerin olumsuz yaşam olaylarının

oluşturduğu strese karşı duyarlı olmaları PB oluşumu stres-diatez modeli ile açıklanmasına temel oluşturur. Bu bireylerde stresle ilgili noradrenerjik ve serotonerjik aktivite ya da bilgi işlem süreçleri gibi biyolojik ve/veya bilişsel değişimler muhtemelen ilk panik atağında önemli rol oynamaktadır (8, 48). Kronik stresörlerin varlığı PB'yi kötüleştirir, yakın zamanda gerçekleşen bir kayıp ya da ayrılık da panik bozuklukta depresyon komorbiditesi oluşması riskini de arttırmaktadır (49).

1.1.4.1.4. Bilişsel Davranışçı Kuram

PB'nin bilişsel modeline göre temel sorun zararsız bedensel belirti ya da duyumların ciddi bir bedensel hastalığın işaretleri olarak yorumlanmasına bağlı ortaya çıkan yoğun korkudur. Bu korku bedensel belirtileri arttırarak ve bedensel bir zarar görme inancını pekiştirerek hastanın içinden çıkamadığı bir kısır döngü oluşturur. Başka deyişle agorafobi ya da panik ataklarının bu 'korkudan korku' sonucu olduğu düşünülmektedir (50). Anksiyete belirtilerinin bizzat kendisinden korkma ile karakterize olan anksiyete duyarlılığı kavramının PB gelişiminde rol oynayan bilişsel bir risk etmeni olduğu düşünülmektedir (51). Bilişsel-davranışçı kuram, PB gelişim ve devamında bedensel belirtilerden korku, otomatik düşünceler ve kaçınma davranışlarının rolü üzerine odaklanır. Panik atak sırasında ortaya çıkan bedensel belirtilerin büyük bölümü, gerçek yaşamda bir tehdit karşısında gelişen "kaç ya da dövüş" sırasında oluşan bedensel tepkilere benzer. Ancak panik atakların gerçek tehlike olmaksızın ortaya çıktığı düşünülünce panik atakların "yanlış alarm reaksiyonu" olduğu söylenebilir. Bu alarm reaksiyonu sırasında oluşan bedensel belirtilere farkında olmadan yapılan olumsuz yorumlar ise panik ataktaki otomatik düşünceler olarak bilinir. Bu otomatik düşünceler bireyin bunaltısını daha da arttırır. Artan bunaltı ile bedensel belirtiler daha da şiddetlenir. Böylece kişi bunaltı ve panik kısır döngüsüne kendini kaptırır (2). Korkulan bedensel duyumları yaratan etkinliklerden uzak durmaya başlayan kişide kaçınma eğilimlerinde (kaçınma davranışları) PB'nin süregelenleşmesine yol açar (52).

1.1.4.2. Biyolojik Etkenler

PB'nin biyolojik kökeni üzerine yapılmış çalışmalar çeşitli bulgular ortaya koymuştur: PB belirti ve bulguları beyin yapı ve işlevinde oluşmuş biyolojik anormallikler sonucu gelişebilir. En çok çalışma panik nöbet oluşturan biyolojik

uyarıcılarının panik bozukluğunda kullanımı alanında yapılmıştır. Bu çalışmalar PB patofizyolojisinde hem merkezi hem de periferik sinir sistemi düzensizlikleri olduğu varsayımını desteklemektedir (3). PB üzerinde çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen biyolojik mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Buna rağmen ailesel geçiş ile ilgili bulguların olması, deneysel olarak panik atağın provake edilebilmesi, tedaviye yanıtın bulunması PB'nin etiolojisinde biyolojik anormalliklerin olabileceğini göstermektedir (21, 53, 54) .

1.1.4.2.1. Genetik Faktörler ve Aile çalışmaları

PB hastalarının birinci derece akrabalarında, PB olmayan kişilerin akrabalarına göre, yaşam boyu PB görülme riskinin 3-17 kat artmış olduğu ve PB'nin ailesel kümelenmesinin belirgin olduğu bildirilmiştir (55, 56). PB'de genetik sorumluluğun %30 olduğu, geri kalan riskten de özgül çevresel faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (57). Kalıtsal geçişe işaret edilecek diğer bir husus da PB'nin tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek bir oranda görülmesidir (58, 21). Beklenmedik panik atakları öyküsü olan kişilerin daha yüksek oranda ailesel PB'ye sahip olduklarını ve bu kişilerin belirtisiz birinci derecede akrabalarında normal kontrollere göre daha yüksek oranda CO2 duyarlılığı olduğunu göstermişlerdir. Yazarlara göre CO2 aşırı duyarlılığı, PB'nin çok sayıda fenotipi arasında özel bir genetik işlev bozukluğunun sonucu olabilir (59). Ayrıca erken başlangıçlı PB'de ailesel kümelenmenin artmış olduğu bildirilmiştir (60). Aile ve ikiz çalışmalarında genel olarak kalıtılanın PB değil, paniğe duyarlılık olduğu düşünülmektedir (61).

PB'nin kalıtsal özelliği anlaşılmış olmakla birlikte bu kalıtımın ayrıntıları ve sorumlu genler henüz belirlenmemiştir. Kesin olmamakla birlikte, dopaminerjik ve serotonerjik sistemdeki bazı varyantların PB'nin kalıtımında kolesistokininin ile ilişkili genlerdeki polimorfizmin ise afektif eş tanı oluşumunda rolü olabileceği düşünülmektedir (62).

1.1.4.2.2. Nörokimyasal Faktörler

a) Artmış Sempatik Etkinlik

Aslında hemen tüm anksiyeteli hastalarda artmış bir uyarılmışlık ve tetiktelik hali mevcuttur (22). Buna bağlı olarak anksiyete hastalarında dinlenme anında bile aşırı uyarılmışlık ve strese artmış fizyolojik yanıt beklenen bir durumdur. Bu yanıtlar

tüm vakalarda aynı olmayabilir (63). Anksiyete hastalarında görülen en tutarlı bulgu artmış kas tonusu ve azalmış fizyolojik esnekliktir, yani strese verilen fizyolojik yanıtlara azalmış değişkenliktir (64,65).

b) Noradrenerjik sistem

Beyin sapında bulunan ponsun her iki yanına yerleşmiş ve noradrenalin oluşturan nöronlar topluluğu olan locus ceruleusun korku ve alarm tepkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buradan salgılanan noradrenalin hem doğrudan hem de adrenal bezlerin aracılığıyla otonom sinir sistemini uyararak solunumsal, kardiyolojik ve davranışsal anksiyete belirtilerinin oluşumuna neden olmaktadır. PB hastalarında ortostatik zorlanma sonrasında noradrenalin düzeyleri kontrollerden yüksek çıkmaktadır (22, 66). PB hastalarına yohimbin (alfa-2 otoresptör blokörü) verildiğinde, sinapslarda noradrenalin artmakta ve artmış bir otonomik yanıt gözlenmektedir. Yohimbinin PB hastalarında kontrol gruplarına göre daha fazla panik atağı oluşmasına ve kardiyovasküler yanıtın daha şiddetli olmasına neden olduğu bildirilmiştir (67). Yine bazı çalışmalar panik nöbetleriyle locus ceruleus bölgesindeki noradrenalin içeren nöronların aşırı uyarılması veya inhibitör mekanizmalardaki yetersizliğe vurgu yapmaktadır (68). Hem bazal, hem de zorlantılı koşullar altında noradrenerjik sistem ve HPA sistem senkron olarak çalışır. PB’de bu senkronizasyon bozulmuştur ve noradrenerjik sistemin disregüle olduğu düşünülmektedir (2).

c) Serotonerjik sistem

Serotonerjik sistem sadece PB için değil, günümüzde tüm psikiyatride önemli bir odak noktasını oluşturmaktadır (2). Serotonin PB’nin patofizyolojisinde ve farmakoterapisinde merkezi önemi olan bir nörotransmitterdir. Dorsal ve medial rapheden çıkan serotonerjik sistem beyinin birçok bölgesine uzanmaktadır. PB’de serotonin aşırı etkinliği ile serotonin etkinliğinde azalma gibi iki zıt görüş bulunmaktadır (69, 70). İlaç araştırmaları ile sinapsta serotonin düzeyini arttırmanın terapötik değerinin olduğu kesin biçimde kanıtlanmıştır (22). Tedavinin başlangıcında hastalardaki panik belirtilerinin şiddetlenmesi postsinaptik serotonin reseptörlerinin aşırı duyarlılığı ile açıklanmakta ve serotonin eksikliği lehine bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (70).

Serotonerjik sisteminin solunumun düzenlenmesindeki rolü ile PB’de bulunan solunumsal bulgular arasındaki fizyopatolojik ilişki dikkat çekicidir. Sağlıklı kişilerde medulladaki serotonerjik nöronların CO₂ sensörü işlevi gördükleri ve P maddesi ve tirotropin-salınım hormonu ile birlikte solunumun kontrolünden sorumlu olan nöral şebekeyi uyardıkları anlaşılmıştır (22). PB hastalarındaki bozulmuş beyin pH’sı ile solunum ilişkisinde serotonerjik sistemin düzensizliklerinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (71).

Sonuçta PB hastalarında serotonerjik sistem düzensizlikleri özellikle serotonin azalması olduğu birçok veriyle doğrulanmaktadır.

d) Gamma Amino Bütirik Asit (GABA) ve Glutamat

PB hastalarının tedavisinde ilk kullanılan ilaç grubu olan benzodiyazepinler, GABA-benzodiyazepin reseptör kompleksi üzerinden etkilidir (22). Benzodiyazepinler GABA’erjik aktiviteyi arttırmak suretiyle anksiyeteyi azaltırlar. GABA agonistleri anksiyolitik etki gösterirken ters agonistleri anksiyojenik etkilidir. PB hastalarında bir GABA antagonisti olan flumazenil infuzyonu zorlaması belirgin anksiyete ve panik oluşturmaktadır. Bu bulgu panik hastalarına özgü olup, bu hastalarada anormal bir GABA reaktivitesi mevcuttur (72).

Sağlıklı gönüllülerde benzodiazepin verilince GABA düzeyi azalmış, panik hastalarında ise zaten düşük olan GABA düzeyi azalmamıştır. Uzun süreli benzodiazepin bu hastalara verilmesi bile GABA düzeyini değiştirmemiş olması bu bulgunun bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür (73). Sonuç olarak PB hastalarında saptanmış olan GABA reseptör anormallikleri mevcuttur. Ancak bu anormallikleri neden ya da sonuç olup olmadıkları ve PB’ye özgü olup olmadıkları açıklığa kavuşmuş değildir (22).

Beynin birçok bölgesinde GABA ve glutamat nöronları etkileşim içerisinde. Glutamatın panik oluşumuna katkısı ve glutamat düzenleyici ajanların anksiyolitik etki gösterebileceğine dair kanıtlar henüz klinik öncesi çalışmalarla sınırlıdır (22).

e) Kolesistokinin (CCK)

Bir bağırsak hormonu ya da peptit yapıdaki nörotransmitteri olan CCK anksiyojenik nitelikleri olan bir maddedir. Anksiyete ile ilişkili beyin bölgelerinde oldukça yaygındır (22). Santral CCK-B reseptör seçici agonistleri olan CCK-

tetrapeptit (CCK-4) ve bunun sentetik analogu pentagastrin laboratuvarında nefes darlığı dahil panik atağını ve belirtilerini tetikleyici ajan olarak kullanılmaktadır (74). CCK-4 ve pentagastrin hastalarda HPA sistemi etkinleştirerek anksiyete ve panik atağını tetiklerler ve PB dışındaki diğer anksiyete bozukluklarında da anksiyete düzeyini artırırlar (22). CCK'nın panikojenik etkileri yalnızca reseptörleri üzerinde değil aynı zamanda ACTH, kortizol, norepinefrin, GABA ve özellikle serotonin sistemlerini etkilemesiyle ortaya çıkmaktadır. Bundan ötürü kimi yazarlarca CCK'nın anksiyete oluşumunda temel bir rol oynamaktan daha çok, bir ikincil mesajcı olduğu ileri sürülmektedir (75).

f) Adenozin

Bir pürin nükleotidi olan adenozin nöromodülatör olarak kabul edilmektedir. Adenozin sisteminin PB'de rol oynayabileceği fikri daha çok kafeinin anksiyojenik olduğu ve PB olan hastaların kafeinin bu etkisine duyarlı olduğu gözlemine dayanmaktadır. (22). Kafeinin davranışsal etkileri adenozin reseptörlerindeki antagonizmasına bağlıdır (2).

g) Diğer nöronal ayarlayıcılar

Anksiyete bozukluklarında başka birçok nöropeptid araştırma odağı olmaktadır. Bunlardan nörokinin A ve B, opioidler, P maddesi ve beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), noradrenerjik, serotonerjik ve CRF-HPA sistemleriyle ilişkili olup bu sistemlerde düzenleme işlevini görmektedirler (22).

Beyinde ve kalp kasında bulunan atrial natriüretik hormon deney hayvanlarında anksiyolitik etkisi gösterilmiş bir peptiddir (22). PB hastalarında pregnanolon ve allopregnanolon düzeyleri yüksek bulunmuştur (76).

1.1.4.2.3. Endokrin İşlevler

a) Kortikotropin Releasing Faktör (CRF) ve Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal (HPA) sistemi

Nörotransmitter işlevi gören bir nöropeptid olan CRF korku yanıtının oluşumunda, nöroaktif steroidlerin yapımında ve salınımında rol oynamaktadır (77). Stres altındayken CRF'ün düzeyi artmakta ve HPA sistemi aktive ederek kortizol ve dehidroepiandrosteron salınımını artırmaktadır (21). Akut ve kronik strese maruz bırakılmış sıçanlarda LC bölgesinde CRF konsantrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir (78). CRF, lokus seruleus başta olmak üzere noradrenerjik sistem ile

karşılıklı ve karmaşık bir ilişki içindedir. Bu yönleriyle CRF'nin panik bozukluğunda rolü olabileceği sanılmaktadır (22).

CRF ile ACTH üzerinden doğrudan ilişkili olan HPA sistemi, panik bozukluğunda en çok çalışılmış olan endokrinolojik sistemdir. HPA sistemi stres yanıtlarının oluşumunda ve düzenlenmesinde rol oynamaktadır (22). Tehdit edici çevresel uyaranların panik bozukluğu hastalarında HPA sistemini sağlıklı insanlara göre daha fazla uyardığı ve bu durumun bilişsel müdahaleler ile değiştirilebileceği gösterilmiştir (79).

b) Tiroid hormonları

PB hastalarında çalışılmış olan diğer bir endokrin sistem, hipotalamik tiotropin-salınım hormonu (TRH), hipofizer tiroid-uyarıcı hormonu (TSH) ve tiroid hormonlarını içeren eksendir. Panik hastalarında TSH düzeyleriyle ilgili bazı düzensizlikler olduğu TRH'ye TSH yanıtının küntleştiği ve panik belirtilerinin şiddetinin TSH yüksekliğiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (80-82).

1.1.4.2.4. Sodyum Laktat ve Diğer Provokasyon Çalışmaları

Bazı kimyasal maddelerin PB olan hastalarda panik atağını uyardıkları bilinmektedir. Bu maddelerden en iyi bilinenleri sodyum laktat ve karbondioksittir. PB hastalarında fiziksel egzersiz sırasında kanda biriken laktatın kontrollere göre daha yüksek düzeylere ulaştığı ve hastaların karbondioksit aşırı duyarlı oldukları gösterilmiştir (77). Pitts ve McClure 1967 yılında sodyum laktat infüzyonuyla ilişkili ilk kontrollü çalışmayı yapmışlardır. Laktat verilmesinden sonra 14 hastanın 13'ünde panik atağın belirtileri gözlenirken, kontrol grubundaki 10 kişinin sadece 2'sinde bu belirtiler gözlenmiştir. Hastaların tamamı yaşadıkları atağın gerçek hayattaki panik atağa çok benzediğini belirtmişlerdir (83). Laktat infüzyonu sırasında panik atağı geçiren grupta kortizol düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu bulgu HPA sistem aktivasyonuna işaret etmektedir (2). Sodyum laktatın merkezi sinir sisteminde karbondioksit metabolize olarak hiperkapni oluşturduğu, aşırı duyarlı kemoreseptörleri uyarak panik atağına yol açtığı öne sürülmüştür. Hiperventilasyon, hipokapni oluşturarak beyin kan damarlarını daraltmakta ve kan akımında azalmaya yol açmakta böylece nöron içerisinde oluşan anaerobik glikolizle laktat düzeyi artmaktadır. Bu şekilde, hastaların kanda yükselen karbondioksit

düzeylerini düşürmek için başvurdukları hiperventilasyon biyokimyasal düzeyde kısır döngü oluşumuna neden olmaktadır (77).

Alfa-2 adrenerjik otoresptörlerin antagonisti olan yohimbin noradrenerjik sistem üzerinden etki eden bir provokasyon ajanıdır. Yohimbin santral noradrenerjik boşalımı arttırır (77). Yohimbin araştırmaları panik hastalarında kontrollere göre daha fazla anksiyeteyi uyarmış, kardovasküler yanıtlar daha şiddetli olmuş ve serum norepinefrin metabolitleri (metilhidroksifenilglükol: MHPG) düzeyleri daha fazla artmıştır (67, 84). Ayrıca Yohimbin bedensel belirtilerde artış ve daha sık panik atak gelişimine neden olmuştur (85).

1.1.4.2.5. Nörofizyoloji

PB'de yapılan elektrofizyolojik çalışmalar nöropsikolojik veriler ve beyin görüntüleme çalışmalarıyla paralel sonuçlar vermiştir (22). Beyin sapı işlevleri hakkında dolaylı bilgiler verebilen beyin sapı uyarılmış potansiyellerinde dalga 3 ve 5 amplitüdlere genişlemiş olmakla beraber, normalden ayırt edici bir latans saptanmamıştır (86). Bir dizi elektrofizyolojik çalışma PB hastalarında duysal motor kapılanmanın azaldığını göstermektedir. Başka ruhsal bozukluklarda da saptanan ve prepuls inhibisyonu ile ölçülen bu işlev bozukluğu sonucunda hastalar zorlayıcı (intrusive) ya da durumla uyumsuz uyaranların inhibe edilmesinde güçlük çekmektedirler (87).

Şimdiye kadar yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, panik bozukluğun oluşumunda beyin sapı ve limbik bölge yapılarının katkılarının bulunduğunu desteklemektedir (88). PB olan hastalarda panik atakları arası dönemde sağlıklılara göre EEG'de daha fazla yavaş dalga etkinliği sergiledikleri ve bu durumun hiperventilasyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (89).

PB olan hastaların üçte ikisinde uyku problemleri olup bu bulgular nokturnal tip atakların ya da depresyon eştanısının varlığında daha sık saptanmaktadır (90). Ancak polisomnografi bulgularında PB hastaları için herhangi bir patoloji saptanmamıştır (91, 92). Yine PB'ye eşlik eden depresyonun ve bu hastalardaki beklenti anksiyetesinin uyku kalitesini azalttığı ve uyku şikayetine neden olduğu bilinmektedir (93, 94).

1.1.4.2.6 Solunum Fizyolojisi

Solunum ve solunumu denetleyen karmaşık düzenekler ile PB ilişkisi alanında yapılan çalışmalar solunumsal etkenlerin panik bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (22). PB ile solunum sistemi hastalıkları arasındaki ilişkiyi açıklamak için bazı fizyolojik mekanizmalar öne sürülmüştür. PB olan hastalarda akciğer havayollarında subklinik tıkanma bulunmuş ve bu havayollarındaki düz kas tonusundaki artış ile ilişkilendirilmiştir (95). Solunum hızı, tidal hacim ve kan gazları gibi parametrelerde anlamlı bir farklılık yoksa da, panik hastalarının solunumlarında düzensizlikler ve değişkenlikler olduğu bildirilmiştir (96). Bu solunumsal düzensizliklerin panik atakların olmadığı anlarda ve uykuda da sürdüğü gösterilmiştir (97, 98). Tedaviden sonra bile süregiden bu düzensizliklerin PB patofizyolojisiyle ilişkili fizyolojik bir belirteç olduğu düşünülmektedir (99).

PB olan bireylerde gözlenen önemli bir diğer bulgu istemli hiperventilasyondan sonra solunum fizyolojisindeki normalleşmenin geç olmasıdır. Genelde hiperventilasyon kesildikten sonra solunum kendiliğinden birkaç dakika içerisinde $p\text{CO}_2$ 'yi (parsiyel CO_2 basıncı) normalize eder. PB olan bireylerde bu $p\text{CO}_2$ düzeltme işleminde bir bozulma gözlenmektedir (100). PB hastalarında normal parsiyel CO_2 basıncı ($p\text{CO}_2$) düzeylerinde bile uyarılarak boğulma korkusunun ön planda olduğu panik atağının ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (101).

Bazı araştırmacılar klinik hiperventilasyonun panik oluşumunda önemli rol oynadığını düşünmektedirler. Hiperventilasyon temel olarak bir dönemde bedenin ihtiyacından daha fazla olan sık ve derin nefes alma olarak tanımlanır. Ancak bu klasik tanım dışında hiperventilasyon aynı zamanda solunum sıkıntısı, çarpıntı, baş dönmesi, titreme, uyuşukluk, göğüs ağrısı ve sinirlilik gibi belirtilerle de ilişkilidir (102). Dolayısıyla hiperventilasyon belirti listesi ile PB belirtileri büyük oranda benzerlik göstermektedir (1). Ley tarafından hiperventilasyonun panik ataklara yol açtığı fikri öne sürülmüştür (103). Bunu destekleyen en önemli bulgu akut hiperventilasyonun panik atağı ortaya çıkarabilmesidir. Yine de panik ataklarının önemli bir kısmına hiperventilasyonun eşlik etmemesi ve PB hastalarının ancak bir kısmında $p\text{CO}_2$ 'nin düşmemesi yanında, en önemlisi hiperkapninin

hiperventilasyondan daha fazla oranlarda panik ataklara yol açmasından dolayı bu varsayım halen tam olarak kanıtlanamamıştır (99).

1.1.4.2.7 Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları

PB'nin nedenlerinin açıklanmasında bazı nöroanatomik hipotezler bulunmaktadır. Gorman ve ark. (104) 1989 yılında öne sürdükleri hipotezde, PB'nin 3 temel klinik özelliğinin değişik beyin bölgelerinden kaynaklandığını ifade etmişlerdir. Bu hipoteze göre panik atağı beyin sapında serotonerjik ve noradrenerjik ileti sistemlerini kullanan ve solunumsal kontrolü sağlayan merkezlerden kaynaklanmaktadır. Beklenti anksiyetesinin ise limbik bölge yapılarının ve fobik kaçınma da prefrontal kortikal etkinleştirmenin bir işlevidir. Buradan yola çıkarak, antidepresan ilaçların etkisini hastalarda beyin sapı aktivitesini normale döndürerek oluşturduğunu, benzodiazepinler ve gevşeme eğitiminin ise limbik döngülerden köken alan beklenti anksiyetesini kontrol altına alabileceğini belirtmişlerdir. Duyarsızlaştırma ya da bilişsel davranışçı terapi ise korteks kökenli katastrofik düşüncelere ve agorafobiye etkilidir (104, 105). Koşullu korku yollarının merkezinde yer alan amigdalanın santral çekirdeği, otonomik ve davranışsal yanıtların eşgüdümünü sağlayan bilginin yayılımında merkezi bir rol oynar (106, 107). Amigdalanın öneminin anlaşılmasından sonra yapılan bazı çalışmalarda, dorsal raphe çekirdeklerinin iki yönlü bir düzenleme işlevine sahip oldukları anlaşılmıştır (108). PB'ta oluşan kompansatuvar olarak meydana gelen dorsal raphe aşırı etkinliği, panik ataklarının oluşumundan sorumlu olan lokus seruleus ve periaquaduktal gri bölge üzerine inhibitör etki yaparak panik ataklarını bloke eder. Fakat aynı zamanda, beklenti anksiyetesinden sorumlu olan amigdala ve hipokampus ile fobik kaçınma ve felaket düşünceleri ile alakalı olan prefrontal korteksi uyardığından, hastalarda beklenti anksiyetesi ve fobi gelişimine zemin hazırlar (108, 109). Buradan hareketle etkinliği artan raphe çekirdeğinden salınan serotoninin panik atağı önlediği ancak anksiyeteyi arttırdığı görülmüştür. Yani panik atağı önlemenin bedeli olarak hastalarda agorafobi ve anksiyete (beklenti anksiyetesi) görülmektedir (109). Daha sonraki yıllarda Gorman ve ark (105) lokus seruleusun değil, amigdalanın PB'nun merkezinde olduğu ve amigdalanın karşılıklı bağlantılı olduğu hipokampus, medial frontal korteks ve hipotalamusun oluşturduğu bir "korku şebekesini" tanımlamışlar. Serotonerjik ilaçlar lokus seruleusa ve periaquaduktal gri cevhere etki ederek faydalı

olurlarken, bilişsel terapiler fobik kaçınmaların bağlamsal öğrenilmesinde rol oynayan hipokampus ve prefrontal kortekse etki ederek hastaları düzeltmektedir (105). PB olan hastaların kalıtsal olarak aldıkları prefrontal korteksi de içeren bu duyarlı korku ağı, hastaları koşullu korku geliştirmeye daha açık kılar ve korku yanıtlarını söndürme becerisini azaltabilir (2). Ancak bu hipotezde korku ve panik atağın eşdeğer tutulması tartışmalara yol açmıştır (22).

PB olan hastalarda MRG ile yapılan görüntüleme çalışmalarında, medial temporal lob anormalliklerinin daha fazla olduğu bulunmuştur (80). Nöroanatomik hipotezlerde de belirtildiği gibi PB’de önemli olduğu düşünülen bölgeler parahipokampal bölge ve amigdaladır. Ayrıca temporopolar korteks ve LC’de panik atak ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (18, 104). Sık panik atağı geçirmek ve hastalık süresi daha fazla MRG bulgularının olmasıyla ilişkili bulunmuştur (110). Ayrıca PB olan hastalarında MRG ile putamen ve gri cevherde volüm azalması, anterior singulat korteks yapısal ve fonksiyonel anormallikleri, sol parahipokampal girus gri madde yoğunluğunun sağlıklı insanlara oranla önemli ölçüde düşük olduğuna dair veriler bulunmaktadır (15-17).

Serebral kan akımı ve glukoz metabolizması çalışmalarında özellikle hipokampal, parahipokampal yapılar ve sağ frontal kortekte artmış kan akımı ve metabolizma artışı olduğu tespit edilmiştir (111-113). PET ve SPECT çalışmalarında çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bazı PET çalışmalarında laktat infüzyonu ile panik atak oluşturulan PB hastalarında temporofrontal ve parahipokampal bölgelerin kontrol grubuna ve atak oluşmayanlara göre kan akımında anlamlı olarak artış bulunmuştur (110,114). Bazı çalışmalarda da inferior parietal lobda kan akımında artış belirlenmiştir (112). PET bulgularının bazılarının başarılı tedavilerle değişebileceği gösterilmiştir (22).

1.1.5. Klinik

Hastanın hekime başvurmasına neden olan belirtiler ve hastalığın şiddeti hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. PB’nin üç temel klinik özelliği vardır: Panik atakları, agorafobi ve beklenti anksiyetesi (22). Panik atakları çok çeşitli psikiyatrik bozukluklarda (şizofreninin başlangıç dönemi, özgül fobi, travma sonrası stres bozukluğu, sosyal fobi, depresyon) ve tıbbi durumlarda (madde entoksikasyonu) ortaya çıkabilir. Diğer anksiyete bozukluklarında karşılaşılan panik

atakları genellikle duruma bağılı ya da durumsal olarak yatkınlık gösterilen ataklar seklindedir. Bu yüzden, panik ataklarının görülmesi panik bozukluğu tanısı koymaya yetmez (115). PB'nin en temel özelliği tekrarlayan, ne zaman başlayacağı önceden kestirilemeyen, tekrarından veya sonuçlarından endişe duyulmasıyla karakterize panik ataklarının görülmesidir (45).

1.1.5.1. Panik atakları

Panik atağı ani, nedensiz ve şiddetli bir anksiyete halidir. Yaşanan huzursuzluk ve anksiyete nefes darlığı, çarpıntı, göğüs ağrısı, terleme gibi güçlü bedensel duyumların eşlik etmesi, ek olarak düşünme, plan yapma gibi yetilerin geçici olarak kaybedilmesi ve bulunulan ortamdan kaçmak ya da uzaklaşmak için yoğun bir istek duyulması, panik atağının diğer özellikleridir. Klinik görünümü oldukça heterojendir. Belirtiler otonom sinir sistemi (örn: çarpıntı, terleme), solunum sistemi (örn: nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi) ve MSS (örn: depersonalizasyon, baş dönmesi) kaynaklı olabilir. Bedensel belirtilerin bir kısmı (baş dönmesi, uyuşma–karıncalanma) hiperventilasyona ikincil gelişmektedir. Hiperventilasyon, anksiyeteyi kompanse etmek için ortaya çıkan, ancak ek bedensel belirtiler oluşmasına yol açan bir düzeneğdir. Hiperventilasyon ile kanda CO₂ düzeyleri azalır ve başta sersemlik hissi, baş dönmesi, bedenin değişik bölgelerinde uyuşma–karıncalanma ile ellerde–ayaklarda kasılmalar gibi ek belirtiler ortaya çıkabilir (22).

Hastalar, panik atağı kalp krizi geçirdiği, felç olacağı, bayılacağı, kontrolünü yitireceği ya da delireceği, çoğu kez de öleceği biçiminde yorumlar. Bu yorumlar ve korkular atağın bilişsel belirti örüntüsünü oluşturur. Bu tür bilişler hastalarda öznel bir huzursuzluk hali yaratmakta ya da var olan anksiyeteyi artırmaktadır. Panik atağı tanısı için atak sırasında, toplam 13 bedensel ya da bilişsel belirtiden en az dördünün korku duygusuna eşlik etmesi gereklidir (1). Panik atağı hızla ortaya çıkar, başlangıcından sonraki 2–10 dakika içinde doruğa ulaşır ve çoğunlukla 10–30 dakika sürer. Nadiren bir saati geçebilir. O sırada hastaların yapmakta oldukları etkinlikleri sürdürmesi güçleşmiş, hatta olanaksız hale gelmiştir. Bir an önce içinde bulundukları ortamlardan kaçıp kurtulmak istemektedirler. Çarpıntı, taşikardi ve baş dönmesi gibi tanı ölçütlerinde yer alan belirtiler hastalar tarafından en fazla bildirilen belirtilerdir. Ayrıca çaresizlik hissi ve kaçma–uzaklaşma isteği gibi belirtiler, tanı ölçütlerinde yer almamakla birlikte çok fazla bildirilmektedir (116). Ayrıca atak sırasında hastalar

ağız kuruluğu, idrar çıkarma isteği, karında gaz hissi ya da basınç, geğirme, barsak hareketlerinde artış, irritabilite, düşünememe, düşüncelerin yavaşlaması, başta ve ensede duyumlar gibi belirtiler yaşadıklarını belirtmektedirler.

Her durum ve koşulda, hatta uykuda bile panik atakları gelişebilir. Atakların sıklığı ve şiddeti oldukça değişkendir. Panik atağı hızla tıbbi yardım arayışına yol açar. Bu hastalar öncelikle acil servislere ve psikiyatri dışı diğer uzmanlara da başvurabilirler. Temel başvuru yakınması o kişi için en korkutucu olan çarpıntı, göğüs ağrısı, baş dönmesi vb. bedensel belirtilerdir (117).

Panik ataklarının çeşitli görünüşleri vardır. Bunlar klinik açıdan büyük farklılıklar göstermese de ayırıcı tanı, tedavi ve tedavinin etkinliğini ölçme açısından önemlidir (22). Literatürde panik ataklarının çeşitlerinin belirlenmesi için yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sınıflamalar dikkat çekmektedir. Biz bu bölümde ortaya çıkış şekillerine ve klinikte verdikleri belirtilerine göre sınıflandırılmış panik atak alt tiplerini inceleyeceğiz.

a) Durumsal panik atakları

DSM –IV de üç farklı panik atağı yer almıştır: Bunlar; durumsal yatkınlık gösteren, durumsal olan ve beklenmedik panik ataklardır. Bu üç tip atağın başlangıcı ve tetikleyen etkenlerin varlığı ya da yokluğuna dayanılarak yapılmıştır. PB tanısı konulabilmesi için beklenmedik panik atakların ortaya çıkması gerekmektedir (2). Bozukluğun gidişi sırasında bazı koşullanmalar panik ataklarını durumsal yatkınlık gösteren ya da durumsal hale getirebilir. Durumsal panik atakları daima belirli bir tetikleyici durumla karşılaşıldığında ya da karşılaşma olasılığında yaşanmaktadır. Yani atakların nerede ve nasıl olacağı önceden kestirilebilmektedir (1). Durumsal ataklar daha çok özgül ve sosyal fobi de görülse de, PB hastalarında da görülebilir. Durumsal panik atakları beklenmedik ataklarla fenomenolojik olarak benzerdir; ancak hastalar tarafından beklenmedik ataklardan daha şiddetli oldukları ifade edilmektedir (118).

b) Sınırlı belirtili panik atakları

Hastalar neredeyse panik atağı geçirecekmiş gibi olduklarını ve belirtilerin çok kısa sürdüğünü ifade ederler. Panik atağı belirtilerinden dört tanesinden daha az belirtisi olan panik atakları sınırlı belirtili panik ataklar olarak tanımlanmaktadır (1).

Hastalar bu atağı daha az şiddetli olarak tanımlasa da tam panik atağa dönüşebileceğinden ve yeti yitimine yol açtığından mutlaka tedavi edilmelidir (22).

c) Gece gelen panik atakları

Bir tetikleyici olmaksızın, uykudan aniden, büyük bir korkuyla uyanma ve fizyolojik uyarılma haliyle karakterizedir. Gece gelen atakların PB hastalarının % 40–70 inde en az bir kez, %18–45 inde ise düzenli olarak görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca gece gelen ataklar non–REM döneminde evre II sonu ve evre III başlangıcında ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda; Evre IV de oluşan gece terörleri ve REM de oluşan kabuslarla ilişkileri olmadığı gösterilmiştir (92,119). Daha çok, uykuya daldıktan sonraki ilk 1–4 saat içinde meydana geldiği, gündüz ataklarından daha şiddetli ve daha fazla sayıda belirti içerdiği belirtilmiştir. Gece gelen panik atakların ortalama süresi 25 dakikadır (118). Gecede bir kez olması tipiktir. Hastalar uyumaktan çekinebilirler, bu kaçınma davranışı uykusuzluğa neden olabilir ve yeni atakları tetikleyebilir (22).

d) Korkusuz panik atağı

Anksiyete tipik olarak göğüs ağrısıyla karakterizedir ve diğer bedensel belirtileri içermemektedir. Korkusuz panik atağı, bilişsel belirtiler ve öznel korku olmaksızın özellikle göğüs ağrısı ile kardiyologlara başvuran hastalarda tanımlanmıştır (120).

e) Klinik olmayan panik atağı

Panik atağı yaşadığı halde herhangi bir emosyonel bozukluk (panik bozukluk, agorafobi vb.) sahibi olmayan kişilerdeki panik atakları tanımlamak için kullanılmış olup bu kişilerde yeni atak oluşma endişesi çok az veya hiç yoktur (119). Bu atakların yaygınlığının oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir. .

1.1.5.2. Beklenti anksiyetesi

Yeni bir panik atağı geçirme beklentisi ve korkusuna beklenti anksiyetesi denir. Hastalarda ilk ataktan sonra ya da atakların sıklaşmasıyla başlayan başka bir atak olacağına ilişkin korku gelişmekte ve hastalar yaygın anksiyete bozukluğundakine benzer, dikkat, kaygılı beklenti ve hiperaktivitenin eşlik ettiği bir anksiyete durumu yaşamaktadırlar. Beklenti anksiyetesinin üç ögesi vardır:

1–Bir panik atağı geçirmeyle ilişkili olan huzursuz edici ve endişeli, yoğun düşünce uğraşları;

2–Yine bir panik atağı olacak, bu da tehlike yaratacak inancı ve beklentisi;

3–Süregiden bir korku eğilimi ya da korkuyla oluşan bedensel duyumlardan korkma (1).

Hastaların bedenlerine ve bedensel duyumlarına ilgileri fazlasıyla artmıştır. Kafasını sürekli dolduran anksiyete düşünceleri vardır (20).

1.1.5.3. Agorafobi

Spontan panik ataklarının yarattığı tehdit ve tehlike algısı, bir dizi aktif kaçınma eylemini tetikler. Hastalar panik atağı ve anksiyeteyi yaşamamak veya tehlikeli gördükleri şeylerden kendisini korumak için etkili ve sorun çözücü olmayan davranışları da içeren birçok güvenlik önlemine başvurmaktadırlar (22). Kişinin, yeni bir nöbet geçirme korkusuyla, tek başına ev dışında olmaktan, kalabalıkta bulunmaktan, otobüsle, trenle, arabayla yolculuk etmekten kaçındığı duruma “agorafobi” denmektedir (68). Kişiler yardım sağlanamayacağı ya da kaçmanın zor olabileceği ortam ve durumlarda bulunmaktan anksiyete duymaktadır (2).

Kişiler anksiyete ya da huzursuzluk yaratabilecek durumlar, yerler ya da olaylardan uzak durma eğilimindedirler. Bu durum sosyal ve mesleki işlevsellikte önemli derecede bozulmalara yol açar. Bazen bu kaçma davranışı oldukça şiddetlidir ve kişi kaçındığı olaya veya duruma girmeye zorlandığında panik atağı yaşayabilir (1).

Agorafobi panik atakları olmaksızın nadiren görülmekte, sıklıkla panik atak agorafobinin öncesinde veya onunla birlikte gelişmektedir (121). Agorafobi en çok hastalığın ilk yılı içerisinde gelişmektedir. Bazı olgularda panik atağı kaybolduğunda agorafobide kaybolmakta, bazı olgularda ise agorafobi panik atağın varlığıyla ilişkisiz olarak devam edebilmektedir (22).

1.1.5.4. Panik Bozuklukta görülen diğer belirtiler

PB hastalığın doğası gereği yaşamın tüm alanlarını etkileyebilmektedir. PB’de tanı ölçütleri içinde yer almayan ya da eşik altında kalan belirtilerin bulunduğu bir panik–agorafobi spektrumu tanımlanmıştır (122). Panik-agorafobi spektrumu klinik belirtileri sekiz alt başlıkta incelenmiş olup; ayrılma duyarlılığı, panik benzeri belirtiler, stres duyarlılığı, madde–ilaç duyarlılığı, endişeli beklenti, tipik ve atipik agorafobi belirtileri, hastalık fobisi ve hipokondriyazis, güvence arama

davranışları başlıklarını içermektedir. Bu belirtilerin taranmasının klinik ve genetik araştırmalar için uygun olabileceği sanılmaktadır (22).

Hastalığın klinik görünümünü değerlendiren bazı çalışmalarda panik bozukluğu ölçütlerinin henüz tam karşılanmadığı, ama bazı belirtilerin bulunduğu bir öncü dönemden söz edilmektedir. Bu dönemde değişik fobiler, depersonalizasyon, uyku bozuklukları, hipokondriyazis gibi ruhsal belirtilerin yanı sıra, nefes alma sorunları, atipik göğüs ağrıları, migren, görme bulanıklığı gibi bazı bedensel belirtiler de görülebilmektedir (42).

Hastaların genel görünümü, ilişki kurma şekli, duygulanımı, bilişsel yetileri, düşünce süreci ve içeriği ile ilgili olarak, panik atakları dışında hastada belirgin bir bozukluk yoktur. Ancak panik atağı olduğu sırada hastada bu alanlarda ileri derecede bozulma görülebilir. Hastanın şikayetleri diğer uzmanlık dallarınca çözümlenememiş olduğundan psikiyatriste ambivalan bir üslupla öykü verirler (26). PB'nin belirtileri cinsiyetler arasında da farklılık sergileyebilmektedir. Kadınlarda solunum sistemine ait belirtilerin daha çok saptandığı bildirilen çalışmalar vardır. Bozukluğun cinsiyete özgü yeti yitimleri yarattığı, özellikle kadınlarda evliliğin daha fazla etkilendiği belirtilmiştir (42).

1.1.6. Tanı Ölçütleri

PB'ye özgül bir muayene ya da laboratuvar bulgusu yoktur. DSM-IV de PB tanısı için mutlaka bir beklenmedik panik atağının varlığı gereklidir. Ancak atakların varlığı tek başına tanı koydurucu değildir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırma sistemi ICD-10, PB'yi Amerikan sınıflandırma sisteminden farklı bir şekilde ele almaktadır. Bu sınıflamada PB, Nevrotik, Stresle İlgili ve Somatoform Bozukluklar başlığı altında yer almıştır. Eğer PB ile birlikte agorafobi varsa Fobik Anksiyete Bozuklukları, agorafobisiz PB mevcutsa Başka Anksiyete Bozuklukları alt başlıkları altında kodlanması önerilmektedir.

Bu bölümde DSM-IV de yer alan tanı ölçütlerine yer verilecektir.

1.1.6.1. DSM-IV panik atağı için tanı ölçütleri

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

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

Bütün diğer tanı ölçütlerini karşılayan ancak somatik ya da kognitif 4 semptomdan daha azı bulunan ataklar semptomları sınırlı olan ataklar olarak adlandırılır (1).

1.1.6.2. DSM–IV panik bozukluğu için tanı ölçütleri

A. Aşağıdakilerden hem (1), hem de (2) vardır:

(1). Yineleyen beklenmedik panik atakları

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

a) Başka atakların da olacağına ilişkin sürekli bir kaygı

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

c) Ataklarla ilişkili olarak belirgin bir davranış değişikliği gösterme

B. Agorafobinin olması ya da olmaması

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

D. Panik atakları Sosyal Fobi (örn. Korkulan toplumsal durumlarla karşılaşma üzerine ortaya çıkan), Özgül Fobi (örn. Özgül bir fobik durumla

karşılaşma), Obsesif Kompulsif Bozukluk (örn. Bulaşma üzerine obsesyonu olan birinin kir ve pislikle karşılaşması), Posttravmatik Stres Bozukluğu (örn. ağır bir stres etkenine eşlik eden uyaranlara tepki olarak) ya da Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu (örn. evden ya da yakın akrabalarından uzak kalmaya tepki olarak) gibi başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (1).

1.1.6.3. Agorafobi için tanı ölçütleri

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

B. Bu durumlardan kaçınılır (örn. geziler kısıtlanır) ya da panik atağı ya da panik benzeri semptomlar olacak anksiyetesiyle ya da yoğun bir sıkıntıyla bu durumlara katlanılır ya da eşlik eden birinin varlığına gereksinilir.

C. Bu anksiyete ya da fobik kaçınma, sosyal fobi (utanacak olma korkusuyla giden toplumsal durumlarla sınırlı kaçınma), özgül fobi (asansör gibi tek bir durumla sınırlı kaçınma), obsesif kompulsif bozukluk (bulaşma ile ilgili obsesyonu olan birinin kir ve pislikten kaçınması), posttravmatik stres bozukluğu (ağır bir stres etkenine eşlik eden uyaranlardan kaçınma) ya da ayrılma anksiyetesi bozukluğu (evden ya da akrabalarından ayrılmaktan kaçınma) gibi başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (1).

1.1.7. Klinik Seyir

PB, belirtilerde artış ve azalmaların görüldüğü, genellikle kronik seyirli bir bozukluktur. Bozukluk önce panik ataklarıyla ortaya çıkar, daha sonra ataklara beklenti anksiyetesi ve fobik kaçınma davranışları eklenmektedir (123). PB'nin başlangıç yaşı çok değişken olmakla birlikte genellikle ergenliğin son dönemleri ile 30'lu yaşlar arasında kalan bir döneme rastlar. Çocukluk döneminde ve 45 yaşından sonra başlaması nadirdir (3, 21). Başlangıç yaşının klinik gidişe etki yapabildiği; 20 yaşın altında başlayan grupta daha fazla agorafobi, sosyal fobi ve depresyonun

bulunduğu; 20 yaşından sonra başlayan grupta ise madde kötüye kullanım oranı ve çok sayıda psikiyatrik bozuklukla birlikte olma oranının arttığı ileri sürülmüştür (60).

Hastaların en az bir yıl izlendiği 16 çalışmanın gözden geçirilmesinde panik ataklarında remisyon oranı %30–80, fobik kaçınmadaki remisyon oranı %18–64 olarak saptanmıştır (123). Hastaların çoğunda panik atakların sıklığı azalabilmekte ya da tamamen kaybolabilmektedir. Fakat sınırlı belirtili ataklar uzun süre devam etme eğilimi göstermektedir. Bu kalıntı belirtiler düşük şiddette, ancak ısrarlı ve yeti yitimi yaratacak niteliktedir. Hastaların büyük çoğunluğu ilk 2 yıl içinde kısmi ya da tam remisyonla girmektedir. Ancak panik bozukluğa agorafobi eşlik ediyorsa daha olumsuz bir gidiş görülmektedir. Yonkers ve ark. yaptıkları bir araştırmanın sonucunda sekiz yıllık süre içerisinde tam remisyon oranları agorafobisiz panik bozukluğunda %70'in üzerinde iken, agorafobi eşlik eden hastalarda remisyon oranları %35–40 düzeyinde kalmıştır (124). Agorafobik kaçınma davranışlarının hastalığın şiddeti ve süresini olumsuz etkilediği görülmüştür (125).

Panik bozukluğunda sağlıkla ilgili ciddi kaygılar, mali sorunlar, mesleki ve toplumsal işlevsellikteki bozulmalar yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bu durum ümitsizliğe yol açıp öz kıyım riskini arttırabilmektedir. Kadın, genç ve evlenmemiş olmak öz kıyım riskini arttıran diğer etmenlerdir. PB olan bireylerdeki sıkıntı yardım arama davranışı ve yaşam kalitesi azalır ölüm buna bağlı olarak ölüm düşüncelerinde artış görülmektedir (126, 127).

Cinsiyetin hastalığın gidişi üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Hastalığın başlangıç dönemlerinde kadın panik hastalarında gözlemlenen daha fazla belirti sayısı, daha yüksek agorafobi ve eştanı oranları, kadınlarda daha fazla yeti yitimine yol açarak prognozun erkeklere göre daha olumsuz olmasına neden olmaktadır (128). Kadın cinsiyet (kadın olma: hem agorafobili panik atakların hem de iyileşmeden sonra yineleme riskini arttırır), dürtüsellik, kişiler arası ilişkilerde duyarlılık, sosyal ve mesleki desteğin zayıf olması, erken başlangıç, kişilik bozukluğu bulunması panik bozuklukta kötü prognostik etmenler olarak bildirilmiştir (124, 129, 130).

Yaş ilerledikçe bazı kalıntı belirtiler mevcut olsa da panik ataksız yaşam olasılığının arttığı söylenebilir. PB'nin elli yaşından sonra başlaması genellikle ya bir stres ya da hastalık sonrasında olmaktadır. Epidemiyolojik alan çalışması verilerine göre panik bozukluğu yaşlılarda en az görülen anksiyete bozukluğudur (131).

1.1.8. Ayırıcı tanı

Panik bozukluğu bulunan bir bireyin ayırıcı tanısında fiziksel hastalıkların yanı sıra diğer psikiyatrik bozuklukların da dikkate alınması gerekir. Eşlik eden hastalıkların tanınması ve tedavisi psikiyatri hekimleri kadar diğer hekimler için de önem taşımaktadır. Bedensel belirtilerin hakim olduğu ve ölümcül olabilecek potansiyeli olan bir kişi acil olarak başvuruda bulunduğunda, kapsamlı bir tıbbi öykü alınmalı ve ayrıntılı bir fizik bakı uygulanmalıdır. Bu incelemeler neticesinde organik bir rahatsızlığı ekarte etmek mümkün olabilecektir (2).

Bu şekilde başvuran hastalarda incelenip araştırılması gereken tetkikler öncelikli olarak tam kan sayımı, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, elektrolit düzeyleri ve kan kalsiyum düzeyleri ölçümü, karaciğer ve tiroid fonksiyon (serbest T3 ve T4, TSH düzeyleri) testleri, idrar ve EKG incelemeleridir. Bu testler sonucu tiroid ve paratiroid hastalıkları, hipoglisemi ve bazı kardiyak hastalıklar dışlanabilir. Hipoglisemi nadiren panik ataklara neden olabilir. Göğüs ağrısı bulunan, kalp veya akciğer hastalığı için risk etmenleri taşıyan hastalarda eforlu EKG, akciğer grafisi ve kardiyak enzim düzeylerinin belirlenmesi gerekir. Nabız düzensizliği bulunan ya da ileri derecede taşikardik hastalarda 24 saatlik EKG incelemesi uygun olacaktır. Güçsüzlük, bilinç yitimi, yönelim bozukluğu, koku varsanıları gibi kuşkulu nörolojik belirtiler, temporal lob epilepsisi, yer kaplayan oluşum veya multipl sklerozu düşündüren diğer bulgular karşısında dikkatli bir nörolojik veya otonörolojik muayene uygulanmalı; EEG, Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) veya MRI gibi incelemeler yapılmalıdır. Bedensel bulgulara hiperventilasyon eşlik ettiği takdirde akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri istenmelidir (8, 9).

Bütün anksiyete bozukluklarında olduğu gibi PB ile de bir başka anksiyete bozukluğu veya ruhsal bozukluğu birlikte görülme ihtimali yüksektir (26). PB ile birlikte başka bir anksiyete ya da duygudurum bozukluğunun tanı ölçütleri karşılanıyorsa her iki tanı birlikte konulmalıdır. Ancak başka bir bozukluk (major depresif bozukluk ya da yaygın anksiyete bozukluğu) kapsamında beklenmedik panik atakları ortaya çıkıyorsa, ancak bir ay ya da daha uzun süreli olarak başka ataklar olacağı korkusu eşlik etmiyorsa, kişinin eşlik eden kaygıları yoksa ya da söz konusu kişide davranış dengesizliği görülüyorsa ek bir PB tanısı konulmaz (132).

Ayırıcı tanıda dikkat edilemesi gereken organik faktörlere bağılı olarak ortaya çıkabilen Panik Bozukluklar:

- a) Kardiyovasküler Hastalıklar: Angina pectoris, aritmiler, kalp yetmezliğı, miyokard enfarktüsü, supraventriküler taşikardi, mitral valv prolapsusu.
- b) Akciğer Hastalıkları: Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömoni vb.
- c) Nörolojik Hastalıklar: Serebrovasküler hastalıklar, Epilepsi, multipl skleroz, vestibüler işlev bozukluğu, Migren vb.
- d) Merkezi Sinir Sistemi Uyarıcıları (Kokain, amfetamin vb.) ve Depresanları (Alkol, barbitürat vb.)
- e) Metabolik Bozukluklar: Elektrolit dengesizlikleri, Üremi, İlaç entoksikasyonları
- f) İmmünolojik Hastalıklar: Anaflaksi, sistemik lupus eritematozus
- g) Endokrin Hastalıklar: Tiroid disfonksiyoları, hipoparatiroidizm, feokromasitoma, Cushing Sendromu, insülinoma, menopo, hipoglisemi şeklindedir (21, 13, 133, 134).

Organik hastalıklar içinde en çok mitral valf propalsusu (MVP) olan hastalarda panik ataklara benzer sıkıntılı durumlar görülebilmektedir. Son yıllarda MVP ile PB arasındaki bağlantı büyük bir ilgi toplamıştır. PB ile MVP arasında bir bağlantı bulunduğu, ancak bunun doğasının tam olarak bilinemediğı söylenmelidir (8, 54, 135).

Ayrıca ruhsal bozukluklardan paranoid psikozlarda, şizofreninin başlangıç döneminde, fobik bozukluklarda, yaygın anksiyete bozukluğunda, eşcinsellik korkusuna bağılı olarak da benzer ataklar görülebilmektedir. Diğer anksiyete bozukluklarında karşılaşılan panik atakları genellikle duruma bağılı ya da durumsal olarak yatkınlık gösterilen ataklar seklindedir. Örnek olarak sosyal fobide sosyal durumların etkisiyle, obsesif kompulsif bozuklukta obsesyon ile ilgili nesneye maruz kalınca, travma sonrası stres bozukluğunda ise stres kaynağını anımsatan uyanların etkisiyle fobik ataklar ortaya çıkar(26).

1.1.9. Eşlik Eden Bozukluklar

PB'ye başka hastalıkların eşlik etmesi yani komorbidite olma ihtimali yüksektir. PB olan hastaların %57'sinde herhangi bir DSM IV birinci eksen

bozukluğu, %42'sinde de en az bir ikinci eksen bozukluğu bulunmaktadır. Komorbid eksen I ve II tanıları tedaviyi olumsuz etkilemekte ve rölaps riskini arttırmaktadır (1,8). PB'ye agorafobinin eşlik ediyor olması ek tanı alma ihtimalini arttırmaktadır.

PB'nin en sık birlikte görüldüğü psikiyatrik rahatsızlık agorafobidir ve bu iki bozukluk özgül bir tanı grubunu oluşturmaktadır. Agorafobili PB, daha inatçı bir form olarak kabul edilmektedir. PB'ye agorafobinin eşlik ediyor olması ek tanı alma ihtimalini arttırmaktadır. (21, 136, 137). PB'de agorafobinin prevalansını %33 ve %38 bulan çalışmalar bulunmaktadır (30, 115).

PB'nin duygudurum bozuklukları ile de birlikteliği bulunabilmektedir. Bazı çalışmalarda PB olan hastalarda %40–65 oranında major depresyon bulunmuştur (125, 138). Ülkemizde yapılan bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş ve geçirilmiş depresyonların %72'sinin PB'ye ikincil olarak geliştiği bildirilmiştir.

PB'nin birincil bozukluk olup olmadığının yapılması tedavi ve prognoz açısından önemlidir (115). Panik atakları major depresyonun bir epizoduna sınırlı ise, o zaman birincil bozukluk major depresyondur; eğer panik atakları devamlı olup sadece birisinde depresyon epizoduyla birlikte oluyorsa, o zaman PB birincil bozukluktur. Yakın zamanda gerçekleşen bir kayıp ya da ayrılık ve kronik stresörlerin varlığı da PB'de depresyon komorbiditesi oluşması riskini artırır (139, 140).

PB'de iki uçlu bozukluk eş tanısına da rastlanmaktadır (141). Ailesel özellik gösteren iki uçlu bozukluğun PB için bir risk faktörü olduğu ve eştanı varlığının her iki hastalık riskini artırdığını gösterilmiştir (142).

Anksiyete bozuklukları PB ve agorafobi tanısı konulan hastalarda sık görülür. PB olanların; %15-30'unda Yaygın anksiyete bozukluğu, %15 - 30'unda sosyal fobi, %2 - 20'sinde özgül fobi, % 30'unda OKB ektanısı konulmaktadır (21). Panik bozukluğun uzun seyri sırasında %20 oranında yaygınlaşmış anksiyete bozukluğu ile birlikteliği görülmekte ve bunun %60'ında yaygınlaşmış anksiyete bozukluğu daha önce başlamaktadır. Agorafobinin varlığı yaygın anksiyete bozukluğu görülme ihtimalini arttırmaktadır (138). Sanderson ve Barlow, yaygın anksiyete bozukluğu hastalarının %73'ünün PB tanısı olmasa bile en az bir panik atağı yaşadıklarını belirtmişlerdir (143). PB hastalarında ataklar arasındaki anksiyete, beklenti anksiyetesidir ve yaygın anksiyeteden farklıdır. Yaygın anksiyete bozukluğu ve

panik bozukluğu zaman içinde birbirinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir (115). Agorafobinin varlığı PB’de anksiyete bozukluğu eşanı riskini arttırmaktadır. Agorafobinin eşlik ettiği PB’de herhangi bir anksiyete bozukluğu eşanısının %93.6 oranında, agorafobinin eşlik etmediği PB’de ise %66 oranında görüldüğü bildirilmiştir (141).

PB ve sosyal fobinin birlikte görülme sıklığı %15-20 oranında olduğu ve sosyal fobinin varlığının hastalığın seyrini olumsuz etkilediği bildirilmektedir. Olguların yarısından çoğunda sosyal fobi panik bozukluğundan önce başlamaktadır. Her iki bozukluğun birlikte görüldüğü durumlarda, hastayı tedavi anlayışına iten etken ise, genellikle panik bozukluğuna ait belirtiler olmaktadır. (138, 144, 145).

PB’de hipokondriyazis eşanısı en sık görülen eşanılarından biridir ve %25 olarak bildirilmiştir. Birbirleriyle benzer özellikler taşıyan bu iki rahatsızlığın birlikte görülmesi PB tedavisini engel oluşturabileceği bildirilmiştir. PB’li hastalar organik bir hastalıktan korkarlar ve bilişsel çarpıtmalar arttıkça hipokondriyazis gelişme riski artmaktadır (146, 147).

PB hastalarında %10–20 oranında OKB görülmektedir. OKB’nin eşlik etmesi erken başlangıç yaşı, düşük tedavi cevabı ve yüksek depresyon riski ile ilişkili bulunmuştur (138, 146, 148).

Eşanı görülen hastalıklar içerisinde cinsiyet farklılığının en fazla görüldüğü hastalık somatizasyon bozukluğudur ve erkeklerde %5, kadınlarda %23 oranında görülmektedir.

PB’ye dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve şizofreni daha çok da paranoid şizofreni eşlik edebilmektedir (149).

Alkol bağımlılığı olan hastalarda PB sıklığı artmıştır. PB olan hastalarda ve birinci dereceden akrabalarında alkol bağımlılığı oranı yüksektir (115). Özellikle “atakları yatıştırmak” amacıyla alınan alkol vb. maddelerin “kötüye kullanım” ya da “bağımlılıklara” yol açabildiği bildirilmektedir (13).

Nikotin dahil hemen her türlü madde kötüye kullanımı/bağımlılığı ve PB eşanı oranları yüksektir. Düzenli sigara içmek ve sigara bağımlılığı, daha sonra panik atakları/bozukluğu gelişimine yol açabilmektedir (150).

Anksiyete ve aleksitimi ilişkisi ele alındığında, aleksitimi ve PB arasında, örneğin OKB veya basit fobiye kıyasla daha güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur (151, 152).

PB ile birlikteliği bildirilen birçok medikal hastalık bulunmaktadır. Tiroid disfonksiyonu, KOAH, MVP, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, mikrovasküler anjınının PB ile birlikte görülebileceği bildirilmiştir. (22, 49, 153-155). MVP ve paroksizmal atriyal taşikardi gibi kardiyolojik hastalıklar panik nöbetlerine benzer klinik durumlara yol açabilir, bu rahatsızlıklar ile PB birlikte aynı hastada da bulunabilir (26).

Her kişilik yapısındaki insanda PB gelişebilmekle birlikte bazı kişilik yapılarında daha sık rastlanmaktadır. PB olan hastalarda kişilik bozukluğu görülme oranının %27-58 arasında olduğu bildirilmektedir (156, 157). PB kişilik değişikliklerine neden olabilir. Hastalar hastalık öncesi çok dışa dönük, bağımsız ve aktif olmalarına karşın panik bozukluğundan sonra bağımlı, pasif, sorumluluk almayan, diğer insanlardan yoğun istekleri ve beklentileri olan, sosyal faaliyet ve arkadaşlarından kaçınan duruma gelebilir. Bu değişiklikler uygulanan tedavilerle önemli ölçüde düzelmektedir. Hastalığa bağlı bu değişikliklerin hastalık öncesinde var olan kişilik bozukluklarıyla ayırt edilmesi gerekmektedir (158). PB hastaları sıklıkla çocuklukta geçirilmiş anksiyete bozukluğu öyküsü tanımlarlar. Bu çocuklarda geçirdikleri anksiyete bozukluğunun yarattığı sorunların patolojik kişilik özellikleri oluşturduğu düşünülmektedir. Çocukluk çağı anksiyete bozukluklarının, uygunsuz davranış modelleri ile karakterize olan kişilik bozuklukları için predispozan olduğu bildirilmiştir (158). PB’de çoğunlukla C kümesi (bağımlı, çekingen, obsesif– kompulsif, pasif agresif kişilik) ve histrionik, borderline kişilik bozuklukları görülmektedir (8, 160, 161). PB hastalarında herhangi bir C küme kişilik bozukluğu ise %42 oranında olmak üzere en sık çekingen ve avoidant kişilik bozukluğu görülmektedir (146, 162, 163).

PB’ye major depresyonun eşlik etmesinin kişilik bozukluğu prevalansını arttırdığı bulunmuştur Komorbid birinci eksen tanıları, daha ağır fobik kaçınma ve fazla sayıda kişilik bozukluğu görülmesine neden olmaktadır (146, 164).

Kişilik bozukluklarının varlığı PB’de hastalığın sık tekrarına, düşük tedavi yanıtı ve işbirliğine sonuç olarak prognozun kötüleşmesine yol açtığı bildirilmiştir

(115). Tedaviye en az yanıtın çekingen ve histrionik kişilik bozukluklarının eşlik ettiği grupta olduğu bildirilmiştir (161).

1.1.10. Tedavi

Tedavi ile birçok hasta PB ve agorafobi belirtilerinde dramatik iyileşmeler gösterir. En etkili iki tedavi farmakoterapi ve bilişsel-davranışçı terapidir (BDT) (21). PB'nin sağaltımında hangi yöntem seçilirse seçilsin psikoeğitim yani hastaya panik nöbetlerinin ne olduğu ve oluş mekanizmaları hakkında bilgi vermek çok önemlidir (22). Başka bir psikiyatrik bozukluğa eşlik eden panik ataklarda öncelik primer bozukluk tedavisine verilmelidir (54). Tedaviyi planlarken tedavinin maliyeti, panik hastasının kliniği, yaşam olayları ve eşlik eden tıbbi ya da diğer psikiyatrik bozuklukların varlığı gibi etkenleri de göz önünde tutması önemlidir. Her hasta bireysel olarak ele alınmalıdır (165).

1.1.10.1. Panik Bozukluğunun Farmakolojik Tedavisi

Kullanılan ilaçların hastalığı yaratan fizyopatolojik süreçleri düzeltmesi, altta yatan biyolojik yatkınlığı gidermesi ve işlevselliği onarması beklenmektedir. Bu amaçlar çerçevesinde PB hastalarında etkin olduğu gösterilen ilaç grupları antidepresanlar ve benzodiazepinlerdir (22). Farmakoterapi etkinlik ortaya çıktıktan sonra genellikle 8-12 ay sürdürülmelidir. Bulgular PB'nin süregelen olduğunu, tedavi erken kesildiğinde yenilediğini bazı durumlarda uzun yıllar devam ettiğini göstermektedir (21).

1.1.10.1.1 Antidepresan İlaçlar

PB'nin tedavisinde antidepresanlar özellikle depresyon eşlik ediyorsa ilk seçenek olmalıdır. Antidepresan tedavilerinde özellikle de trisiklik antidepresanlar (TSA) ilaçların başlanmasından sonra, özellikle de birinci haftasında Jitteriness sendromu denilen sinirlilik, titreme ve uykusuzluk gibi anksiyete belirtilerinde belirgin alevlenmelere yol açan bir duruma sebep olabilirler. Bu nedenle antidepresanların tedaviye genel olarak düşük dozda başlanmaları önerilmektedir (166). TSA, imipramin ve klomipraminin en uzun süre kullanılan ve en çok araştırılan ilaçlardır (2). Birçok plasebo kontrollü klinik çalışmada trisiklik antidepresanların, özellikle imipramin ve klomipraminin 4-6 hafta içinde panik atağı sıklığı ve şiddetini azalttıkları gösterilmiştir (167, 168). Klomipraminin serotonerjik etkisi ön plandadır ve panik bozukluğunda imipraminden daha etkin olduğu, düşük

dozlardaki antipank etkisinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (169). TSA'ların yan etkileri, başta ağız kuruluğu, terleme, ortostatik hipotansiyon, taşıkardi ve kilo alma, özellikle uzun dönem kullanımda tedaviye uyumu oldukça bozmaktadır (170). TSA'lar yan etkileri ve tedavi başlangıcında anksiyeteyi arttırabilmeleri nedeniyle hastaların tedaviyi sürdürmeleri zorlaşmaktadır. Bu nedenle TSA'lar düşük dozda (10 mg/gün) başlanıp hastanın yanıtına göre dozu (150–250 mg/güne kadar) artırılmalıdır (171). TSA'ların kullanımı yan etkiler nedeniyle dezavantajlı görölse bile, tedaviyi sürdürebilen hastalarda panik bozukluğu tedavisinde potent etkili oldukları gösterilmiştir (22).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ile yapılan çalışmalarda, bu ilaçların en az TSA'lar, benzodiazepinler kadar etkin olduklarını, yan etkiler açısından daha iyi tolere edilebildikleri ve daha güvenilir oldukları gösterilmiştir. Agorafobili ve agorafobisiz PB için ilk sırada kullanılması önerilen ilaçlardır (172, 173).

Diğer antidepresanların özellikle de monoamin oksidaz inhibitörleri, venlafaksin PB tedavisinde yararlı olabileceği bilinmektedir (2). Mirtazapin ve reboksetin ile de yapılmış kontrollü çalışmalar bulunmaktadır ancak bu ilaçlar için ek çalışmalar gereklidir (22).

1.1.10.1.2 Benzodiazepinler

Benzodiazepinlerin panik belirtilerini denetim altına almada çok etkin oldukları bilinmektedir. Antidepresanlara olan üstünlükleri, antipank etkilerinin daha çabuk başlaması (ortalama 1 haftada) ve erken dönemdeki yan etkilerinin az olmasıdır. Ayrıca yaygın anksiyete ve beklenti anksiyetesine de etki gösterirler (22). Dikkat edilecek en önemli noktalar bağımlılık potansiyeli, sedasyon ve ataksi yapmalarıdır. PB'de en etkili olan benzodiazepinler; alprazolam ve klonazepamdır (22). Benzodiazepinlerin kısa dönemde antidepresanlar kadar etkili olduklarını gösteren meta-analizler bulunmaktadır (174).

1.1.10.2. Panik Bozukluğunun Psikoterapisi

1.1.10.2.1. Bilişsel Davranışçı Terapi

PB'nin tedavisinde Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) yöntemlerinin başka psikoterapi yöntemlerinden etkili olduğu kanıtlanmıştır (26). BDT'de genel amaçlar; panik atağı sıklığı ve şiddetinde azalma sağlamak (2-4 hafta), atakların azalması ile

birlikte beklenti anksiyetesini azaltma ve kaçınma davranışlarını ortadan kaldırma biçiminde sıralanabilir (22). Hastanın kendi bilişlerinin farkında olması ve bunları alternatif düşüncelerle değiştirmeyi öğrenmesi ana hedeflerdir. Panik hastaları, panik deneyimi olmayan kişilere göre, daha kolay biçimde bedensel duyumlarını felaketleştirmektedirler. Bilişsel yaklaşım, kullanılan tedavi yaklaşımı ister psikolojik, ister farmakolojik olsun, ortaya çıkan iyileşme durumunun gerçekte terapi esnasında oluşan bilişsel değişiklikler ile ilişkili olduğuna vurgu yapmaktadır (175). BDT sırasında tedavide kullanılan yöntemler genel olarak ruhsal eğitim, bilişsel yeniden yapılandırma, anksiyete yönetimi, iç uyaranlara alıştırma gerçek yaşamda alıştırma ve solunum egzersizleri şeklinde özetlenebilir (22).

BDT’de atak sırasında kullanılan yöntemler gevşeme egzersizleri, solunum egzersizleri, belirti artırma yöntemi, tersine niyetlendirme şeklindedir (22).

PB tedavisinde, BDT ile elde edilen düzelme oranları, farmakolojik tedaviden elde edilen yanıt oranlarından daha yüksektir (22). Tek başına uygulanan psikososyal ya da farmakolojik tedavilerin avantaj ya da dezavantajları vardır. Örneğin; fluoksetin, hastalığın biyolojik ögesi olan spontan panik ataklara etkili iken; durumsal panik ataklara ve agorafobiye kısmen etkili ya da etkisiz olduğu bulunmuştur. (176). İlaç tedavisinin koruyucu etkisinin göreceli olarak zayıf olması diğer bir dezavantajıdır. İki yıl süreli yapılan bir çalışmada akut dönemde etkili görünen ilaçların remisyona giren hastalarca etkin dozda sürdürülmesine karşın, hastaların yaklaşık yarısında nüksetme görülmüştür (177). Panik bozukluğun tüm belirtilerinin tedavisi için ilaç+ilaç, ilaç+BDT kombinasyonu stratejileri denenebilir. BDT lehine sonuç bildiren çalışmalar olmakla birlikte (174, 178) farmakoterapi lehine yorumlanan çalışmalar da bulunmaktadır (179, 180).

1.1.10.2.2 Diğer Psikoterapiler ve Psikososyal Yaklaşımlar

Psikodinamik yönelimli psikoterapilerin panik bozukluğunda etkin olduklarını gösterir yeterli veri yoktur (28). Dolayısıyla standart bir tedavi olarak önerilmeleri şu aşamada olanaklı görünmemektedir. Yine de erken yaşam dönemlerinde yaşanmış cinsel/fiziksel kötüye kullanım öyküsü olanlarda ya da yukarıda tanımlanan dinamik etkenlerin göze çarptığı hastalarda, etkinliği gösterilmiş olan diğer tedavilere psikodinamik psikoterapi eklenebilir (181).

PB'nin tedavisinde diğ er psikososyal terapileri önerebilmek için yeterli kanıt yoktur. Gereken olgularda sürdürülmekte olan BDT'ye eklenecek olan aile terapisi, evlilik terapisi, ilişki terapisinin ya da i  g r  yönelimli psikoterapinin yararlı olabileceği vurgulanmaktadır (181).



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören DSM-IV tanı ölçütlerine göre PB tanısı almış hastalardan, çalışma ölçütlerine uyan 20 hasta araştırmaya alındı. Yine çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşan 20 kişi kontrol grubu oluşturularak olarak çalışmaya alındı.

2.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Hastalar için çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri:

1. 18-65 yaşlar arası olma,
2. DSM-IV'e göre panik bozukluk tanısı konması
3. Eşlik eden başka bir DSM-IV Eksen-I bozukluğunun olmaması (major depresif bozukluk dışında)
4. Nörolojik bir hastalığın olmaması ya da geçmişte herhangi bir nörolojik hastalık öykü ya da tedavisinin bulunmaması
5. Kafa travması öyküsünün bulunmaması
6. MRG incelemeleri için herhangi bir kontrendikasyonun bulunmaması
7. Hastada varolan psikiyatrik belirtilerin dağılımını etkileyecek herhangi bir önemli bedensel patolojinin veya herhangi bir bedensel hastalığın olmaması
8. Son 6 ay içerisinde alkol ve madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı öyküsünün olmaması. Fırat Tıp Merkezinde sağlık personeli olarak çalışan, çalışma ölçütlerini karşılayan 20 sağlıklı kadın ve erkek bireylerden kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubu için çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri:

1. Kendisinde ya da birinci derece yakınlarında herhangi bir DSM-IV Eksen-I bozukluğunun olmaması
2. Önceden geçirilmiş stresli yaşam olayı bulunmaması
3. Son üç ay içerisinde tıbbi tedavi hikâyesinin olmaması
4. Herhangi bir psikiyatrik ya da nörolojik hastalık öyküsünün olmaması
5. MRG incelemeleri için herhangi bir kontrendikasyonun bulunmaması

2.2.Çalışmada Kullanılan Araçlar

2.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları gözönünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanılan yer, ekonomik durum gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık süresince aldığı tedaviler gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

2.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders) (SCID-I)

SCID-I, 1997 yılında DSM-IV'e yönelik olarak hazırlanan Spitzer ve ark. (182) tarafından tanıtılan, birinci eksen tanısı koymaya yönelik bir yapılandırılmış görüşme formudur. SCID-I, Çorapçıoğlu ve ark. (183) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemizdeki güvenirlik araştırması tamamlanmıştır (184). Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniğine başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören hastalarda DSM-IV tanı ölçütleri ve SCID-I'e göre panik bozukluk tanısı konmuş hastalardan, çalışma ölçütlerine uyanlar araştırmaya alındı. Yine hastalardaki komorbid psikiyatrik bozuklukların varlığı SCID kullanılarak araştırıldı. Çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

2.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Klinisyen tarafından tanı konulduktan sonra depresyonun şiddetini ölçmek ya da belirti örüntüsünü saptamak için kullanılan görüşmecisi tarafından doldurulan bir ölçektir. Hamilton (185) tarafından 17 itemli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı itemler eklenerek 21 ve 24 itemli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif mizaç, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriyak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt gruplar bulunmaktadır. HDDÖ'de 0-2 arası üçlü ve 0-4 arası beşli Likert tipi puanlandırma şekilleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada 17 maddeli şekli kullanılmıştır. HDDÖ'ye göre toplam skor puanlaması; < 7 depresyon yok, 8-12 hafif depresyon, 13-17 orta düzeyde depresyon, 18-29 majör

depresyon ve 30-52 ağır majör depresyon şeklindedir (185). HDDÖ, depresyonlu hastaların depresyon düzeyini ölçmede sıklıkla kullanılan ve ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. (186) tarafından yapılmış bir ölçektir.

2.2.4. Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAÖ)

Hamilton (187) tarafından geliştirilen bu ölçek uygulanan bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmış 14 maddeden oluşur. Ölçekte maddelerin varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir. Toplam puanlar her bir soru için 0-4 arası bir değer verilerek elde edilir. Toplam puanlar hesaplanmakta, 0-5 puan anksiyetenin olmadığını, 6-14 puan minör anksiyete (hafif-orta) 15 puan ve üstü majör anksiyeteyi (ağır) göstermektedir (187). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (188) tarafından yapılmıştır.

2.2.5. Panik Agorafobi Ölçeği (PAÖ)

Panik bozukluğu tanısı almış olan hastada panik ataklarını, fobik kaçınmayı, beklenti anksiyetesini, sosyal ilişkilerde kısıtlamayı, bedensel hastalık inancını gözönüne alarak alt bölümler halinde şiddet derecelendirir. Her bir alt bölüme ait puanlar panik bozukluğun bileşen puanlarını, bu puanların toplamı ise toplam şiddet puanını belirler. DSM-III-R, DSM IV veya ICD-10 gibi standart kabul edilen tanı aracıyla panik bozukluğu tanısı almış olan hastalara uygulanır. Ölçek özellikle ilaç veya psikolojik tedavilerin etkinliğinin araştırıldığı klinik çalışmaların haftalık değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Ayrıca diğer psikiyatrik hasta gruplarında panik bozukluğu ve agorafobi belirti örüntüsünü araştırmak amacıyla kullanılabilir. Ölçek, Bandelow 1995 yılında tarafından geliştirilmiştir (189). Türkçe uyarlaması Tural ve arkadaşlarınca yapılmıştır (190)

2.3. Uygulama

Çalışmaya başlamak için lokal etik kurul onayı alındı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın şekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatılarak yazılı ve imzalı bir onam formu alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerle psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubunda SCID-I uygulanarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre, klinik görüşme ve aile anamnezi sonucunda tanısız değerlendirme yapıldı. Hasta ve kontrol grubuna HDDÖ, HAÖ ve PAÖ uygulandı. Uzman bir psikiyatrist tarafından hastalar ikinci defa

değerlendirilerek tanılar pekiştirildi. Hasta gruplarında ilaç dozları çalışmadan bir ay önce stabilize edildi.

2.4. MRG İşlem ve Volümetrik Ölçüm

İşlem: Görüntüleme üç boyutlu (3 D) T1 ağırlıklı MRI görüntüleri elde eden 1,5 Tesla GE SİGNA Scanner (GE Medical System) kullanılarak gerçekleştirildi. Şu görüntüleme parametreleri izlendi: 1,5 mm sagittal kesitler, eko zamanı [TE]: 15.6 ms, repetisyon zamanı: 14.4 ms, eksitasyon sayısı: 1, görüntü açısı [FOV]: 240 mm, rotasyon açısı: 20°, bant genişliği: 20.8, kesit kalınlığı: 2.4 mm ve rezolüsyon: 0.9375 x 0.9375 x 2.4 mm. Bu parametrelerle elde edilen görüntüler work station programında işlendi. Volümetrik ölçümler: Kontrol grubu ve hasta grubundan herbirinin MRG ile total beyin, gri madde, beyaz madde ve kaudat nükleus bölgelerinin volümetrik incelemeleri gerçekleştirilmiştir.

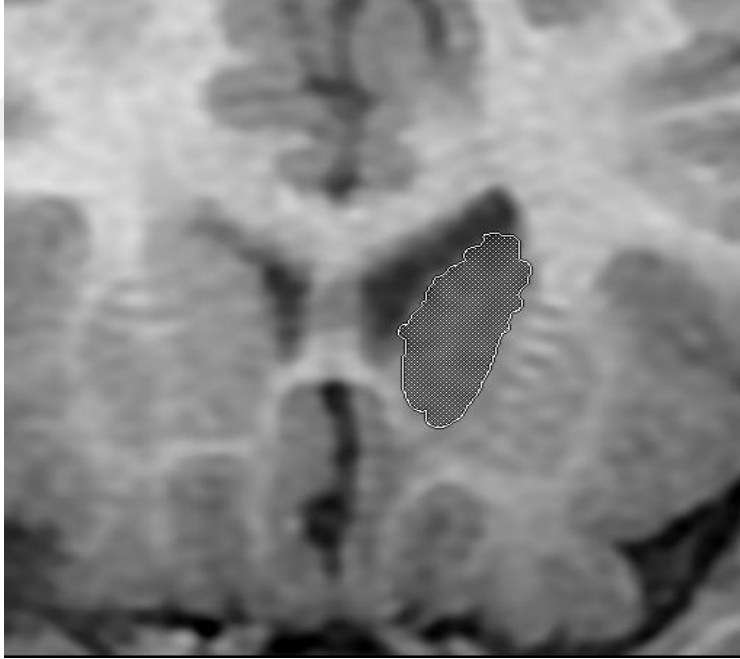
Değerlendirilen yapıların sınırları standart beyin atlaslarına göre koronal MR görüntülerinde belirlendi (191-193) ve Riffkin ve ark. (194) 'na uyarlandı.

Kaudat nükleus için trase, anterior komnisürün en görünür olduğu dilimde, lateral ventrikülleri temel alan horizontal ile çizgi çekildi. Arka sınır için pontine cistern baz alındı; traseler öne doğru tüm dilimlerde kaudat nükleus kaybolana dek gerçekleştirilmiştir. Lateral ventrikül ve internal kapsül, sırasıyla medial ve lateral sınırları oluşturdu. En ön sınır ise hipotalamusun mamiller cismi dönüm noktası olacak şekilde tesbit edildi. Çizimler ve volümetrik ölçümler olguların cinsiyetine ve tanısına kör olacak şekilde iki ayrı değerlendirici tarafından yapıldılar.

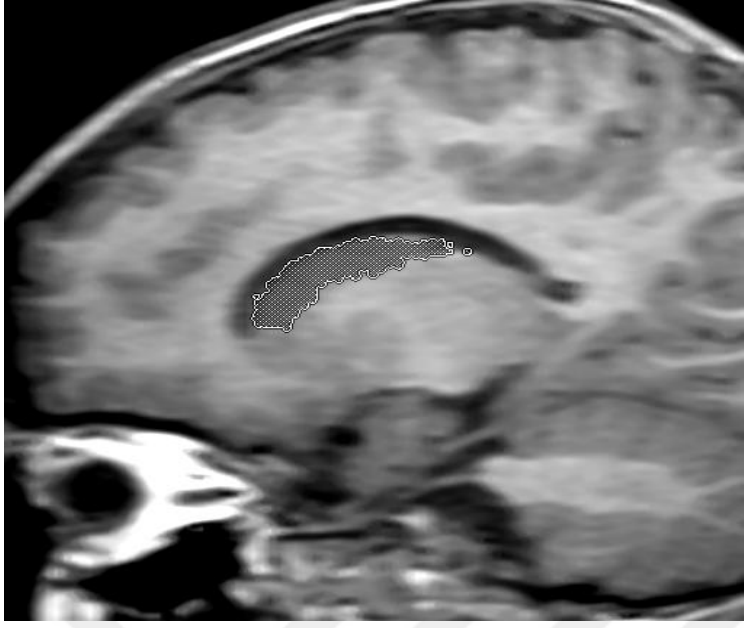
Volümetrik ölçümler esnasında kesitlerden aldığımız örneklerden bazıları Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4 'de gösterilmiştir.



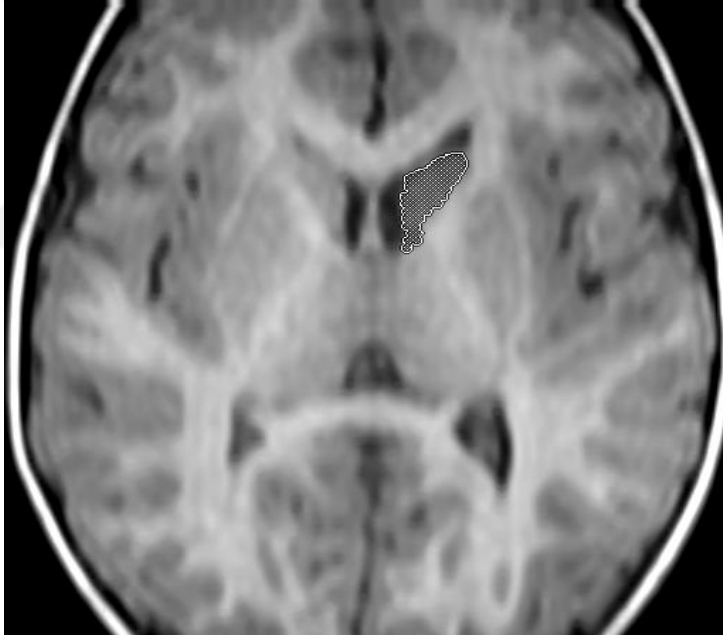
Şekil 1. Kesitlerden örnekler I.



Şekil 2. Kesitlerden örnekler II.



Şekil 3. Kesitlerden örnekler III.



Şekik 4. Kesitlerden örnekler IV.

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplardan elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma (ortalama $\pm$ SD) olarak gösterildi. İstatistiksel yöntem olarak kovaryans analizi (ANCOVA), Student t ve chi-square testleri kullanıldı. Gruplardaki volümetrik değerlerin yaş ve hastalık süreleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon test kullanıldı. İstatistiki değerlendirme SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

3.1. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 12'si kadın ve 8'i erkek olmak üzere toplam 20 hasta alındı. Hastaların yaşları 21-60 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 33.35 ± 6.51 yıl idi. Kontrol grubu da 11'i kadın ve 9'u erkek toplam 20 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Kontrollerin yaşları 24-40 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 31.45 ± 5.71 yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Sosyodemografik özellikler ele alındığında; hasta grupta ilkokul ya da ortaöğretim-lise mezunu olma, evli olma, orta veya iyi sosyo ekonomik düzeyde olma önde gelen özelliklerdi. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri*

	Kontrol (n=20)	Hasta (n=20)
Yaş	29.25±4.62	33.15±7.55
Cins (E/K)	15/5	8/12
Hastalık süresi		
0- 5 Yıl	-	13
6-10 yıl	-	5
11 yıl ve üzeri	-	2
Eğitim Durumu		
Okuryazar değil	-	-
İlkokul	3	7
Ortaöğretim-Lise	6	7
Üniversite	11	6
Medeni Durum		
Evli	8	14
Bekar	12	5
Dul	-	1
Sosyoekonomik düzey		
İyi	15	-
Orta	5	16
Kötü	-	4
İkamet		
İl	17	15
İlçe	3	1
Köy veya Kasaba	-	4

* $p > 0.05$, Tüm değişkenlerde hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

3.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Total Beyin Volümü

Panik bozukluğu olan hasta grubunun yapılan ölçümlerinde total beyin volümü 1377.51 ± 230.31 ml iken, kontrol grubunun total beyin volümü ise 1411.69 ± 51.03 ml olarak belirlendi. Bu verilerle gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0.05$) gözlemlendi. Hasta ve kontrol gruplarının total beyin volümlerine ait veriler Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun total beyin volümü

GRUPLAR			
	Kontrol(n=20)	Hasta (n=20)	P
Total Beyin Volümü (ml)	1411.69 ± 51.03	1377.51 ± 230.31	$p > 0.05$

3.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Gri Madde Volümü

Panik bozukluğu olan hasta grubunun yapılan ölçümlerinde gri madde volümü 844.12 ± 67.09 ml olarak belirlenirken; kontrol grubunun gri madde volümü ise 883.54 ± 67.22 ml idi. Total beyin volümünde olduğu gibi gri madde volümlerinde de hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol gruplarının gri madde volümlerine ait veriler Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun gri madde volümü

GRUPLAR			
	Kontrol(n=20)	Hasta (n=20)	P
Gri Madde Volümü (ml)	883.54 ± 67.22	844.12 ± 67.09	$p > 0.05$

3.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Beyaz Madde Volümü

Hasta grubunun yapılan ölçümlerinde beyaz madde volümü 533.305 ± 77.92 ml iken; kontrol grubunun beyaz madde volümü ise 528.11 ± 60.15 ml olarak belirlendi. Hastalar ve kontrollere arasında beyaz madde hacminin anlamlı bir farklılık gözlenmedi. ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol gruplarının beyaz madde volümlerine ait veriler Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun beyaz madde volümü

GRUPLAR			
	Kontrol(n=20)	Hasta (n=20)	P
Beyaz Madde Volümü (ml)	528.11 ± 60.15	533.305 ± 77.92	$p > 0.05$

3.5. Hasta ve Kontrol Grubunun Kaudat Nükleus Volümü

Panik bozukluğu olan hasta grubunun yapılan ölçümlerinde kaudat nükleus volümü sağda 3.64 ± 0.56 ml ve solda 3.16 ± 0.41 ml olarak ölçüldü. Aynı ölçüm parametresi kontrol grubu için sağda 3.79 ± 0.56 ml ve solda 3.68 ± 0.48 ml olarak belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, kontrol grubuyla hastalar arasında solda olmak üzere kaudat nükleus hacimleri açısından ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi. Hem hasta hem de kontrol grubunda kaudat nükleus volümleri açısından bir lateralite gözlenmedi. Hasta ve kontrol gruplarının kaudat nükleus ölçümlerine ait veriler Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun kaudat nükleus volümü

	GRUPLAR		
	Kontrol(n=20)	Hasta (n=20)	P
Kaudat Volümü(ml)			
Sağ	3.79 ± 0.56	3.64 ± 0.61	$p > 0.05$
Sol	3.68 ± 0.48	3.16 ± 0.41	$p < 0.01$

3.6. Ölçek Puanları ve Korelasyon Analizleri

Panik bozukluğu olan hastalarda PAÖ ile belirlenen ölçek puanı 15.65 ± 4.99 iken; kontrol grubunun düzeyi ise 5.12 ± 1.87 olarak belirlendi ($p < 0.001$). Diğer taraftan, hastaların HDDÖ puanı 11.65 ± 4.68 olarak belirlenirken; kontrol grubunun ortalaması ise 6.15 ± 2.43 idi ($p < 0.001$). Hastaların ortalama hastalık süresi 6.6 ± 2.68 yıl idi. PAÖ ve HDDÖ ile herhangi bir klinik ya da volumetrik parametre arasında hem hasta hem de kontrol grubunda anlamlı ilişki gözlenmedi ($p > 0.05$).

4. TARTIŞMA

Son yıllarda beyin görüntüleme yöntemlerinde kaydedilen hızlı ilerleme ile birlikte, psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinin aydınlatılması için bu yöntemlerden sıkça faydalanılmıştır. Günümüzde pek çok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi, PB'nin de nörobiyolojisinin aydınlığa kavuşmadığı bilinmektedir. PB ile ilgili sınırlı sayıda nörogörüntüleme çalışması bulunmaktadır. Biz bu tez çalışmamızda PB'nin henüz açıklağa kavuşmamış olan etyopatogenezinin ve biyolojik yönünün aydınlatılmasına katkıda bulunmayı amaçladık.

PB'de bugüne kadar yapılan nörogörüntüleme çalışmaları genel olarak yapısal (bilgisayarlı tomografi, MR) ya da fonksiyonel (tek foton emisyon tomografi, pozitron emisyon tomografi; fonksiyonel MR, manyetik rezonans spektroskopi) görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları beynin anatomisi hakkında bilgi vermektedir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ise beynin canlı etkinliği ve aktivitesi hakkında bilgi vermektedir.

PB hastalarında yapılan ilk görüntüleme çalışmalarında bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri kullanılmıştır. Yapısal beyin görüntüleme yöntemleriyle elde edilen ilk bulgulara PB hastalarında daha çok temporal bölgede anormallik bildirilmiştir. Sol insula, sol temporal girus, orta beyin ve ponsta gri madde hacminde artış, sağ anterior singulat korteks hacminde azalma tesbit edilmiştir (195, 196). Ontiveros ve ark. MRG yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada, laktat duyarlılığı olan PB olguları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırmışlar. PB olan grupta %43 oranında temporal bölge anormallikleri saptanmış ve kontrol grubu ile kıyaslandığında aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür (110). Fontaine ve ark. yaptıkları çalışmada ise 30 PB ve 20 kontrol grubu çalışmaya alınmış ve 12 PB olgusunda ve 2 kontrol deneğinde temporal bölge anormallikleri bildirilmişlerdir (197). Lauer ve Krieg BT yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada ise PB hastalarında artmış ventrikül/beyin oranı saptamışlar (198). Yapılan MRG çalışmalarında temporal bölge anormallikleri ile hastalık şiddetinin pozitif bağıntılı olduğu belirtilmiştir (195).

Lezyon çalışmalarına bakılacak olursa Dietch sol frontotemporal bölgede tümör ve Maricle ve ark. sağ parahipokampal bölgede enfarktüs saptanan iki olguda klinikde PB belirtileri tanımlamıştır (199, 200).

Yapılan ilk görüntüleme çalışmaları PB ile yapısal beyin anormallikleri arasında ilişkili olabileceğini düşündürmekle birlikte bulguların hastalığın patogeneziyi açıklamakta yetersiz oldukları ve daha spesifik alanların incelenmesine ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

PB'de nöroanatomik hipoteze göre davranışsal belirtiler beyinde korku ağı aracılığıyla oluşmaktadır. Merkezinde amigdalanın bulunduğu bu korku ağı prefrontal korteks, insula, talamus, amigadalanın hipotalamus ve beyin sapı yapılarına karşılıklı projeksiyonlarını içerir. Amigdala korku belleğinin depolandığı bir yapı olarak korku şebekesinin ve limbik sistemin ana işlemcisi olarak işlev görmektedir (22, 105). Korku ağındaki uyarılma eşiğinin düşük olması ve aşırı uyarılma sonucunda oluşan otonomik ve nöroendokrin aktivasyonun PB belirtilerine yol açtığı düşünülmektedir (105). Temel olarak tüm anksiyete bozukluklarının emosyonel yönünde filogenetik olarak etkili olan limbik sistem ve bunun bir parçası olan amigdalanın öneminin anlaşılması ile çalışmaların bu bölgeler üzerine yoğunlaşmıştır (201).

Masansa ve ark. 12 PB olgusunda MRG yöntemi ile amigadala hacmini değerlendirmiş ve hem sağ hem de solda amigdala hacimlerinin kontrol grubuna göre daha küçük olduğunu saptamışlardır (202). Bu noktada beynin yapısal hacimleri ile işlevlerinin farklı olduğu unutulmamalı ve daha küçük bir amigdalanın etkinliğinin artmış olabileceği göz ardı edilmemelidir. Hayano ve ark. 27 PB hastasını dahil ettikleri çalışmada amigdala hacminde azalma tesbit etmişler ve bunun anksiyete düzeyi ile ilişkili olabileceğini bildirmişleridir (14). Asami ve ark. 26 PB ve aynı sayıda kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmada sağ dorsal anterior singulat korteks hacminde azalma bildirmişler ve bu hacim azalmasının fonksiyonel anormalliklere işaret edebileceğini belirtmişleridir (16). Yapılan diğer bir MRG çalışmasının sonucunda ise; Vythilingam ve ark. PB hastalarında hipokampal volümde azalma tesbit etmişlerdir (12).

İşlevsel görüntüleme çalışmalarında ise bölgesel beyin kan akımı (bBKA) ve glikoz metabolizması değerlendirilerek ilgili bölgedeki nöronal etkinlik incelenmeye çalışılmıştır (195). PET çalışmaları PB hastalarında amigadala, hipokampus, talamus ve ponsda glukoz metabolizmalarında artış olduğunu göstermiştir (203). Bu bulgular anksiyete ve panik atağın nöroanatomik hipotezleriyle örtüşüyor gibi görünmektedir.

Massana ve ark. yaptıkları diğerk bir çalışmada manyetik rezonans spektroskopiy yntemini kullanarak PB hastalarında kontrol grubuna gşe sağ amigadala ve hipokampusda azalmış kreatinin ve fosfokreatinin dzyeyi saptamışlardır. Bu bulgu sağ amigadala ve hipokampusda etkinlik artışı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (204).

Reimen ve ark. , PB olguları ve sağlıklı kontrolleri laktat provokasyonu sonrası, PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) yntemi ile incelemeye almışlardır. Laktat provakasyonu sonucu panik atağı geçiren hastalarda bBKA'nın parahipokampal bōlgede sağda sola gşe fazla olduğunu saptamışlar ve bu hastalarda parahipokampal bōlge metabolizmasında sağda artış olduğu sonucuna varmışlardır (111). Nordahl ve ark. PB hastalarında sağ ve sol hipokampusta glikoz metabolizmasında artış tesbit etmişlerdir (112). De Christofaro ve ark. sodyum laktata duyarlı 7 panik hastasında SPECT ile serebral kan akımının sağ oksipital orteks ve sol orbitofrontal korteksde arttığını, hipokampus ve amigadalada azaldığını gōstermiřlerdir (114). Eren ve ark. 22 PB hastası ve 19 kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmalarında, PB hastalarında kontrollere gşe daha yōksek oranlarda bilateral inferior frontal bōlgelerin kan akımında azalma ile birlikte sağ mediyal frontal ve sağ superior frontal bōlgelerin kan akımında artma, bBKA asimetri indeksi değerlerine gşe ise sağ mediyal frontal bōlgede gōreceli kan akımı artışı saptamıştır (113). Başka bir işlevsel MRG çalışmasında ise PB hastalarında tehtidle ilgili ve nōtr uyaranlar sonrasında kontrol grubuna oranla orta parahipokampal alanda sağda sola gşe daha fazla etkinlik artışı olduğu ayrıca sağ amigadala ve hipokampusda da aktivite artışı saptanmıştır (205). Buna karşılık beyin sapında ve hipokampusda önemli hacim değişiklikleri tesbit edilmeyen çalışmalarda bulunmaktadır (202, 206).

Anksiyete bozukluklarının nōrobiyolojisinde benzodiyazepin reseptōr işlevlerinde bir değişimin rol aldığı bir takım çalışmalarda ōne sōrōlmüřtür. Hayvan modelleri ile yapılan bazı çalışmalarda tehtid edici bir uyaran maruziyeti sonrasında deneklerde frontal korteks ve hipokampusta azalmış benzodiyazepin reseptōr bağlanması saptanmıştır (207). PB ile benzodiyazepin reseptōr dzyeyleri arasındaki ilişkinin en önemli kanıtı benzodiyazepinlerin tedavideki etkinliğidir. Yapılan çalışmaların birçoğunda PB hastalarında benzodiyazepin reseptōr bağlanmasında azalma tesbit edilmiştir. Bu azalmanın inferior frontal, oksipital, insula ve temporal bōlgelerde olduğu gōrōlmüřtür (208).

Nörotransmitter görüntüleme çalışmalarına bakacak olursak manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi ile yapılan çalışmalarda oksipital korteks, anterior singulat korteks ve bazal gangliyonlarda inhibitör bir nörotransmitter olan GABA yoğunluğunda azalma bildirilmiştir (73, 209). Bu bulgular PB etyolojisinde yer aldığı düşünülen inhibitör sinyallerin azaldığı görüşünü desteklemektedir.

Manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi ile yapılan başka bir çalışmada ise PB hastalarında sol hipokampusda nöron canlılığının bir belirleyicisi olan N-asetil aspartat düzeylerinin azaldığı bulunmuş ve bu durum hipokampusda nöron kaybı ve metabolik disfonksiyon olduğu şeklinde yorumlanmıştır (210). Solunumsal bir uyarıcı olan doksopram uygulamasından sonra PB hastalarında kontrollere göre prefrontal korteks aktivitesinde azalma, singulat girus ve amigdala aktivitesinde artma tesbit edilmiştir (211).

Görüldüğü gibi yapılan çalışmaların çoğunda amigdala, parahipokampus, putamen, temporal lob ve sağ inferior temporal gyrus, sol süperior frontal gyrus ve sol süperior temporal girus hacminde azalma tesbit edilmiştir. Bu bulgular PB’de aşırı korku yanıtını başlatan amigadala hiperaktivitesinin merkezi rolünü ve buna karşı emosyonların düzenlenmesinde rol alan kortikal yapıların yetersiz işlev gördüğü tezini desteklemektedir (105). Bu kortikal yolların baskılayıcı etkisinin azalması bedensel algıların yanlış yorumlanmasına ve panik atağın tetiklenmesine neden olabilmektedir (195). PB ile ilgili nörogörüntüleme çalışmalarında ve nöroanatomik hipotezde ön plana çıkan beyin bölgeleri olan amigadala, hipokampus, talamus ve anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks gibi kortikal yapılar üzerinde yoğunlaşmış olup, bununla birlikte bu bölgelerle karşılıklı etkileşimleri olan yapıların kısmen göz ardı edildiği görülmektedir. Tez konumuz olan kaudat nükleusunda içinde bulunduğu bazal gangliyonlar özellikle orbitofrontal korteks olmak üzere, talamusla ve motor korteksle de yoğun bağlantı içerisindeyler (212). Bazal ganglionlar bir taraftan bilişsel ve duygusal işlevler, dil, dikkat, çalışan bellek ve motivasyonla ilişkiliyken; diğer taraftan da motor işlevlerin kontrolünde temel rolü oynayan yapılardır (213). Bu bağlantı ve etkileşimler kaudat nükleusun PB patofizyolojisinde yer alabileceğine işaret edebilir. Ayrıca öne çıkan anatomik bölgelerin ve kaudat nükleusun bilişsel fonksiyonlar üzerindeki rolü, PB hastalarında bulunan abartılmış tehdit algısı (yanlış alarm reaksiyonu) gibi bilişsel çarpıtmalar

açısından bakıldığında, PB ile kaudat nükleus ilişkisini destekleyen farklı bir açılımı desteklemektedir.

Tez çalışmamızla ilgili bulgulara baktığımızda hastaların total beyin, total beyaz madde, total gri madde hacimlerinde kontrol grubu ile anlamlı bir fark görülmedi. Bu konudaki çalışmaların farklı bulguları olmakla birlikte, Protopopescu ve ark. yaptıkları çalışmada PB hastalarında rostral pons ve orta beyin gri cevher volümünde artış saptamışlardır (206). Yoo ve ark. ise 18 PB olan hasta ve 18 sağlıklı gönüllüyü dahil ettikleri çalışmalarında PB hastalarında bilateral putamen gri cevher volümünde azalma tesbit etmişlerdir (15). Asami ve ark. da yaptıkları çalışmada PB hastalarında gri madde hacminde anlamlı azalma tesbit etmişlerdir (214). Bizim tez çalışmamızda ise bu bölgelerde hasta ve kontrol grubu arasında hacimsel olarak anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir.

Tez konumuz olan kaudat nükleus ile ilgili bulgulara gelince; çalışmamızda hastalarda kontrollere kıyasla kaudat nükleus volümünde anlamlı bir azalma olduğunu tesbit ettik. Bizim bu tez çalışmasındaki amacımız ise üzerinde nisbeten daha az durulan ve tüm psikiyatrik hastalıklar ele alındığında da kısıtlı sayıda nroğorntleme çalışmasında incelenen, ancak klinik ve anatomik verilerle desteklenebilecek bir bölge olan kaudat nükleusun morfolojik anormalliklerini incelemek ve bunun klinik semptomlarla ilişkisini değerlendirmekti.

Bazal gangliyonların sadece motor hareketlerin düzenlenmesinden sorumlu olmadığına, st düzey kortikal işlevlerde destek verdiğine dair kanıtlardan birincisi pariyatal ve temporal assosiyasyon kortekslerin, kaudat nükleusunda yapısına katıldığı striatuma oldukça fazla girdi göndermesidir. Bir diğer kanıt ise dorsolateral, lateral orbitofrontal, ve mediyal frontal döngüler bazal gangliyalardan başlar. Bu yolakların st düzey yürütücü işlevlerde rolü olduğu düşünülmektedir. Özellikle prefrontal alanlar kaudat nükleusa yoğun girdi üretirler. Ek olarak limbik kortikal alanlar, hipokampus ve amigadaladan gelen lifler kaudat nükleusunda yapısına katıldığı ventral striatumda sonlanır (215). Kaudat nükleusun talamus ve amigadala ile anatomik olarak da komşu olduğunu belirtmek gerekir.

Kaudat nükleusun diğer birçok psikiyatrik bozukluğun patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Özellikle PB ile sıklıkla komorbidite gösteren depresif bozukluk ve OKB’de kaudat nükleus ile ilgili anormallikler olduğunu bildiren

alışmalar bulunmaktadır (216,217). Bazal gangliya, serabral korteks ve talamus arasındaki dngye *kortiko-striatal-pallido-talamik* dng adı verilir. Bu dngnn herhangi bir yerinde meydana gelebilecek olan hasar affektif ve bilişsel belirtilerin yanında, hareket bozukluklarına neden olabilir (218). Özellikle OKB ve depresif bozukluğun patolojisinde bu dngnn devreye girdiği düşünülmektedir. Tedaviye dirençli depressif bozukluk vakalarında denenen derin beyin stimülasyonu ve dirençli OKB deki kapsülotomi cerrahisi bu dngy etkilemeye yöneliktir (219).

Kaudat nükleusun depresif bozukluğun patogenezinde rol oynayabileceğine işaret eden bir MRG alışmasında Krishnan ve ark. 50 depresif bozukluk ve 50 kontrol grubunu incelemişler ve hasta grubunda kontrol grubuna göre sağ ve sol kaudat nükleus hacimlerinde azalma tesbit etmişlerdir (216). Bu çalışmada tesbit edilen kaudat nükleusdaki hacim azalması bizim tez çalışmamızdaki bulgularla örtüşmektedir.

Özellikle PB ile sıklıkla komorbidite gösteren OKB de talamus, anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks ile birlikte kaudat nükleus anahtar beyin bölgelerinden biridir ki bu bulgunun oluşmasında Atmaca ve ark. tarafından Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde yapılan çalışmalarında katkıları olmuştur (220,221).

Komorbidite çalışmalarına bakılacak olursa, OKB ile PB arasında önemli bir ilişki olduğu görülmekte ve komorbidite oranlarının %30 lara kadar çıktığı bilinmektedir. (21, 213). OKB’da PB sıklığı %6 işe %28 arasında olarak değişmektedir (146). PB olan hastalarda ise komorbid OKB ve obsesif kompulsif belirtilerin %9 ile %27 arasında değiştiği bildirilmiştir (222). Atmaca ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 30 OKB hastası ilk epizod, tedaviye cevap veren ve tedaviye dirençli olarak üç gruba ayrılıp, 30 sağlıklı birey ile MRG kullanılarak beyin yapıları karşılaştırılmıştır. Sonuçta, OKB hastalarında sağ ve sol OFC hacminde azalma, sağ ve sol talamusun hacmindeyse artma gözlemlenirken, anterior singulat ve kaudat nükleus bölgelerinde değişiklik saptanmamıştır (220). OKB’da kaudat nükleus hacimleri genel olarak değişmemiş olarak bulunurken sınırlı sayıda çalışmada ise hacim azalması bildirilmiş olup hiçbir yapısal görüntüleme çalışmasında OKB de kaudat nükleusda hacim artışına rastlanmamıştır (223,224). Bizim bulgularımızda OKB ‘deki bulgulara benzer şekilde kaudat nükleusda hasta

grubunda kontrollere kıyasla hacim azalması şeklindedir. OKB ile kaudat nükleus ve PB ile OKB arasındaki ilişki göz önüne alındığında bizim bu tez çalışmasındaki amacımıza uygun şekilde PB ile kaudat nükleus arasındaki olası ilişkinin aydınlatılmasına katkıda bulunabilecek bir bağlantı görülmektedir.

Çalışmamız bir dizi tartışılabilir kısıtlılıklar içermektedir. Bunlardan birincisi çalışmamızda kullanılan örneklem sayısının küçüklüğü çalışmamızdaki bulguların anlamlılığını kısıtlamaktadır. Yine çalışmamızda kullandığımız ölçüm tekniğinin uygulanmasındaki farklılıklardan kaynaklanan değişimler sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Yine çalışmamızdan önce panik bozukluğunda yapılmış kısıtlı sayıda beyin görüntüleme çalışmaları bulunmakta olup, yapılan görüntüleme çalışmalarında kaudat nükleus volümleri kısmen de olsa göz ardı edilmiştir. Bu durum çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları yorumlamayı ve genellemeyi kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak panik bozukluğunun patofizyolojisiyle de ilişkili olabilecek kaudat nükleusa ait anormallikler saptadık. Bununla birlikte bu bulgularımızın önem kazanabilmesi için daha büyük örneklem gruplarında daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı. Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000. Köroğlu E (Çeviren), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2001.
2. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. İkinci baskı, Ankara: HYB Basım Yayın, 2007; 304-317.
3. Kaplan IH, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry, 6th edition. Williams & Wilkins Philadelphia 1998 ; 257-287.
4. Weismann MM, Bland RC, Canino GJ, Farewelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. The cross-national epidemiology of panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 305-309.
5. Sheikh JI, Leskin GA, Klein DF. Gender differences in panic disorder: findings from the national comorbidity survey. Am J Psychiatry 2002; 159: 55-58.
6. Burke KC, Burke JD, Reiger DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 511-518.
7. Kılıç C. Türkiye Ruh sağlığı Profili: Erişkin nüfusta hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiştirimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları. 1998, Ankara, TC Sağlık Bakanlığı.
8. Abby JF, Salvatore M, Jeremy DC. Anxiety Disorders in Comprehensive Textbook of Psychiatry. 6. baskı Baltimore: Williams Wilkins, 1995; 1191-1204.
9. Barlow DH, Shear KM. Panic Disorder. in: Frances AS, Hales RE (eds). Review of Psychiatry. Washington DC, American Psychiatric Press, 1998; 10-88.
10. Abraham HD, Duffy FH. Computed EEG abnormalities in panic disorder with and without premorbid drug abuse. Biol Psychiatry 1991; 29: 687-698
11. Lepola U, Noursianen U, Puranen M. EEG and ot findings in patients with panic disorder. Biol Psychiatry 1990; 23: 721-727.
12. Vythilingam M, Andersen ER, Gaddard A et al. Temporal lobe in panic disorder: A quantitative magnetic resonance imaging study. Psychiatric Res 2000; 28: 75-82.
13. Işık E. ve Işık Y. Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Anksiyete Bozuklukları (1. baskı). İstanbul, Golden Print yayınları, 2006.
14. Hayano F, Nakamura M, Asami T, Uehara K, Yoshida T, Roppongi T, et al. Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder. Psychiatry Clin Neurosci 2009; 63: 266-76.

15. Yoo HK, Kim MJ, Kim SJ, Sung YH, Sim ME, Lee YS, et al. Putiminal gray matter volume decrease in panic disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Eur J Neorasci* 2005; 22: 2089-2094.
16. Asami T, Hayano F, Nakamura M, Yamasue H, Uehara K, Otsuka T, et al. Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 322-30.
17. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gasto C, Junque C, Massana J, Mercader JM. Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 566-88.
18. Ceylan ME, Yazan B. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Anksiyete Bozuklukları. İstanbul: Hekimler Yayın Birliği, 1. Baskı, 3.cilt 2000; 77-112.
19. Güleç C, Köroğlu E. I. Temel Psikiyatri Kitabı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997; 120-26.
20. Tükel R. Anksiyete Bozuklukları. 1.Baskı, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2000; 5–37.
21. Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th Edition, Baltimore: Williams and Wilkins, 1995; 203–1191.
22. Tükel R, Alkın T. Anksiyete Bozuklukları. I. Baskı, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2006; 41–143.
23. Pichot P. Nosological models in psychiatry. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 232–240.
24. Tükel R. Panik Bozukluğu. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002; 3: 5–13.
25. Öztürk MO, Uluğ B. Dünya Sağlık Örgütü: ICD–10, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması. Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.
26. Öztürk MO, Uluşahin A, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11. Baskı, 1. Cilt, Ankara: Tuna Matbaacılık, 2008; 448-512.
27. Işık E. Panik Bozukluk: Nevrozlar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 1996; 69-119.
28. Angst J. Panic disorder: history and epidemiology. *Eur Psychiatry* 1998; 13: 51–55.
29. Katerndahl DA, Realini JP. Lifetime prevalence of panic states. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 246–249.

30. Kessler RC, McGonable KA, Zhao S. Lifetime and 12 month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
31. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu O. *Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi*. Sivas: Dilek Matbaası, 1995; 33-37.
32. Sergui J, Marquez M, Garcia L. Differential Clinical Features of Early-Onset Panic Disorder. *J Affect Disord* 1999; 54: 109-117.
33. Sergui J, Carulla SE, Marquez M, Garcia L. Differential Clinical Features of Late-Onset Panic Disorder. *J Affect Disord* 2000; 57: 115-124.
34. Regier DA, Myers JK, Kramen M. The NIMH Epidemiologic Catchment Area Program: historical context, major objectives and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 934-941.
35. Repier DA, Narron WE, Rae DS. The Epidemiology of anxiety disorders: the Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. *J Psychiatry Res* 1990; 24: 3-14.
36. Köroğlu E. *Panik Bozukluğu*, 1. Baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2006.
37. Yüksel N. Panik Bozukluğunun Nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002; 3: 14-21.
38. Geçtan E. *Psikanaliz ve Sonrası*, 10. Baskı, İstanbul, Metis Yayınları, 2002.
39. Aksoy UM. *Obsesif Kompulsif Bozukluğu ve Panik Bozukluğu Olan Hastalarda Cinsel İşlev Bozukluklarının Karşılaştırılması*. Uzmanlık Tezi, İstanbul; Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Hastalıklar Hastanesi Psikiyatri Kliniği, 2006.
40. De Masi F. The psychodynamic of panic attacks: a useful integration of psychoanalysis and neuroscience. *Int J Psychoanal* 2004; 85: 311-36.
41. Aysev A, Taner Y. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*. 1. Baskı, İstanbul: Gohnson&Gohnson, 2007: 372-375.
42. Onur E, Alkın T, Monkul S, Fidaner H. Panik-agrafobi spektrumu kavramı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15: 23-223.
43. Silove D, Harris M, Morgan A, Boyce P, Manicavasagar V, Hadzi-Pavlovic D, Wilhelm K. Is early separation anxiety a specific precursor of panic disorder-agoraphobia? A community study. *Psychol Med* 1995; 25: 405-411.
44. Faravelli C, Pallanti S. Recent life events and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 622-626.

45. Etik Ç, Taner E, Aslan S, Işık E. Panik bozukluğu: Solunumsal alt tipler, yakın ve geçmiş yaşam olaylarının rolü. *Yeni Symposium* 2007; 45: 128-133.
46. Özkan M, Özen Ş, Ertunç N. Panik bozukluğuna komorbid eksen-1 bozukluklarının oluşumunda travmatik yaşam olaylarının rolü. *Klinik Psikiyatri* 2005; 8: 53-59.
47. Sevinçok L, Akoğlu A. Panik ve depresyon: Etiyoloji, tanı ve eştanı sorunları. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi* 2001; 1: 215-227.
48. Servant D, Bailly D, Allard C. Major depression in panic disorder: role of recent life events. *J Affect Disord* 1991; 22: 79-82.
49. Simon NM, Fischmann D. The implications of medical and psychiatric comorbidity with panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 134-176.
50. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986; 24: 461-470.
51. McNally RJ. Anxiety sensitivity and panic disorder. *Biol psychiatry* 2002; 52: 938-946.
52. Clark DM, Salkovskis PM, Ost LG, Breitholtz E, Koehler K, Westling B. Misinterpretation of body sensations in panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 203-213.
53. Atalay ND, Bayraktar E. Panik Atağı ve Panik Bozukluğu. *Anksiyete Monografıları*. 1.Baskı, Ankara: Medikomat, 1995; 225-255.
54. Atalay ND, Bayraktar E. Panik Bozukluk. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1992; 141.
55. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J of Psychiatry* 2001; 158: 1568-1578.
56. Smoller JW, Tsung MT. Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry* 1999; 155: 1152-62.
57. Arısoy Ö. Psikiyatrik Genetik, Düşünen Adam, Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi. 2004; 17: 109-125.
58. Davidson G, Neale J. Anormal Psikolojisi, Çev.Ed. İ Dağ. Türk Psikologlar Derneği Yayınları, Ankara 2004.
59. Perna G, Cacchi S, Bertani A, Arancio C, Bellodi L. 35% CO₂ sensitivity in healthy first degree relatives of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 623-625.

60. Goldstein RB, Wicramaratne PJ, Horwitz E, Weissman MM. Familial aggregation and phenomenology of early-onset (at before age 20 years) panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 271-278.
61. Lepine JP, Pelissolo A. Epidemiology, comorbidity and genetics of panic disorder. Nutt DJ, Ballenger JC, Lepine JP (editors.) *Panic Disorder: Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms*. London: Martin Dunitz Ltd, 1999; 9-23.
62. Maron E, Nikopensius T, Koks S, Altmae S, Heinaste E, Vabrit K. Association study of candidate gene polymorphisms in panic disorder. *Psychiatr Genet* 2005; 15: 17-24.
63. Hoehn-Saric R, McLeod DR. Somatic manifestations of normal and pathological anxiety. In: Hoehn-Saric R, McLeod DR, eds. *Biology of Anxiety Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1993: 177-222.
64. Klein E, Cnaani E, Harel T, Brown S, Ben Haim SA. Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 18-24.
65. Duran A. Anksiyete ve panik ataklarında hasta değerlendirilmesi ve tedavisi. *Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu İstanbul*, 1999: 145-156.
66. Stein MB, Tancer ME, Uhde TW. Heart rate and plasma norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders. Comparison of patients with panic disorder and social phobia and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 7-311.
67. Charney DS, Woods SW, Krystal JH, Nagy LM, Heninger GR. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder; the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 82-273.
68. Tükel R. Panik bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası* 1997; 1: 12-17.
69. Kahn RS, Asnis GM, Wetzler S, van Praag HM. Neuroendocrine evidence for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. *Psychopharmacologia* 1988; 96: 360-4.
70. Bell CJ, Nutt DJ. Serotonin and panic. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 465-71.
71. Friedman SD, Mathis CM, Hayes C, Renshaw P, Dager SR. Brain pH response to hyperventilation in panic disorder: preliminary evidence for altered acid-base regulation. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 710-5.
72. Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Evidence for altered benzodiazepinereceptor sensitivity in panic disorder: effect of benzodiazepine receptor antagonist flumazenil. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 998-1006.

73. Goddard AW, Mason GF, Appel M, Rothman DL, Gueorgiueva R, Behar KL, et al. Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 93–218.
74. Bradwejn J, Kosztchki D, Meterissian G. Cholecystokinin–tetrapeptide induces panic attack in patient with panic disorder. *Can J Psychiatry* 1990; 35: 83–5.
75. Swain J, Kosztchki D, Shlik J, Bradwejn J. Pharmacological challenge agent in anxiety. Nutt DJ, Ballenger JC (ed.). *Anxiety Disorders*. Oxford; Blackwell Science Ltd, 2003; 269–295.
76. Strohle A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 207–14.
77. Topçuoğlu V, Karabekiroğlu A, Yazgan Ç. Panik Bozukluğu Provokasyon Çalışmaları ve Provokasyon Ajanlarının Farklılıkları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6: 197–205.
78. Nemerof CB, Weiss JM, Bissette G. Evidence for a role for corticotropinreleasing factor in the pathogenesis of anxiety disorders and in the action of triazolobenzodiazepines. *J Psychiatry Res* 1990; 24: 90–91.
79. Abelson JL, Liberzon I, Young EA. Cognitive modulation of the endocrine stress response to a pharmacological challenge in normal and panic disorder subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 668–675.
80. Kikuchi M, Komuro R, Oka H. Relation between anxiety and thyroid function in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 77–81.
81. Hofmann PJ, Nutting DO, Kotter MR, Herzog G. The hypothalamic–pituitary–thyroid axis in agoraphobia, panic disorder, major depression and normal controls. *J Affect Disord* 2001; 66: 75–7.
82. Tükel R, Kora K, Hekim N, Oğuz H, Alagöl F. Thyrotropin stimulating hormone response to thyrotropin releasing hormone inpatients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 155–60.
83. Graeff FG, Garcia-Leal C, Del-Ben CM, Guimaraes FS. Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *An Acad Bras Cienc* 2005; 77: 477–91.
84. Charney DS, Heninger GR, Breier A. Noradrenergic function in panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 63–751.

85. Charney DS, Woods SW, Goodman WK. Neurobiological mechanism of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1030–1036.
86. Knott VJ, Bakish D, Barkely J. Brainstem evoked potentials in panic disorder. *J Psychiatr Neurosci* 1994; 19: 301–306.
87. Ludewig S, Ludewig K, Geyer MA, Hell D, Vollerweider FX. Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 2002; 15: 55–60.
88. Turan M.T, Eşel E. Panik Bozukluğun Elektrofizyolojisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 106–108.
89. Dratcu L, Bond A. Panic patients in the non-panic state: physiological and cognitive dysfunction. *Eur Psychiatry* 1998; 13: 18–25.
90. Overbeek T, Van Deist R, Schruers K, Kruizinga F, Griez E. Sleep complaints in panic disorder patients. *J Nerv Ment Dis* 2005; 193: 93–488.
91. Stein MB, Enns MW, Kryger MH. Sleep in nondepressed patients with panic disorder: II. Polysomnographic assessment of sleep architecture and sleep continuity. *J Affect Disord* 1993; 28: 1–6.
92. Craske MG, Tsao JCI. Assessment and treatment of nocturnal panic attacks. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 84–173.
93. Lepola U, Koponen H, Leinonen E. Sleep in panic disorders. *J Psychosom Res* 1994; 38: 105–111.
94. Lepine JP. Epidemiology, burden and disability in depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 4–10.
95. Perna G, Marconi C, Battaglia M. Subclinical impairment of lung airways in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 601–605.
96. Papp LA, Martinez JM, Klein DF, Coplan JD, Norman RG, Cole R ve ark. Respiratory psychophysiology of panic disorder: three respiratory challenges in 98 subjects. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1557-65.
97. Schwartz GE, Goetz RR, Klein DF, Endicott J, Gorman JM. Tidal volume of respiration and “sighing” as indicators of breathing irregularities in panic disorder patients. *Anxiety* 1996; 2: 145-8.

98. Stein MB, Millar TW, Larsen DK, Kryger MH. Irregular breathing patterns during sleep in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1168-73.
99. Griez E, Perna G. Respiration and anxiety. Nutt DJ, Ballenger JC (eds). *Anxiety Disorders*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2003; 251-66.
100. Maddock RJ, Carter CS. Hyperventilation-induced panic attacks in panic disorder with agoraphobia. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 843-854.
101. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 17-306.
102. Munjack DJ, Brown RA, McDowell DE. Existence of hyperventilation in panic disorder with and without agoraphobia, GAD, and normals: implications for a cognitive theory of panic. *J Anxiety Dis* 1993; 7: 37-48.
103. Ley R. Agoraphobia, the panic attack and the hyperventilation syndrome. *Behav Res Ther* 1985; 23: 79-81.
104. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein S. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 148-161.
105. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder revised. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 493-505.
106. Grove G, Coplan JD, Hollender E. The neuroanatomy of 5-HT dysregulation and panic disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 198-207.
107. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 1992; 15: 353-75.
108. Deakin JFW, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol* 1991; 5: 305-315.
109. Graeff FG. Serotonin, the periaqueductal gray and panic. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28: 239-259.
110. Ontiveros A, Fontaine R, Breton G, Elie R. Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes on magnets resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989; 1: 404-408.
111. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Butler FK, Hersovitch P, Robins E. The application of positron emission tomography to study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 469-77.

112. Nordhal TE, Semple WE, Gross M, Mellman TA, Stein MB, Goyer P. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1990; 3: 72–261.
113. Eren İ, Tükel R, Polat A, Karaman R, Ünal S. Evaluation of regional cerebral blood flow changes in panic disorder with Tc99m-HMPAO SPECT. *Psychiatry Res* 2003; 123: 43–135.
114. De Cristofora MT ve ark. Brain perfusion abnormality in drug naive, lactate sensitive panic patients. *Biol. Psychiatry* 1993; 33: 505–512.
115. Kocabaşoğlu N. Panik bozukluğu, agorafobi ve diğer komorbid durumlar. *Yeni Symposium* 2002; 40: 68–75.
116. Aranson TA, Logue CM. Phenomenology of panic attacks: a descriptive study of panic disorder patients' self-reports. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 8–13.
117. Alkın T. Epidemiology and comorbidity of anxiety disorders in the elderly. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 9–640.
118. Barlow DH. *Anxiety and Its Disorder: The nature and treatment of anxiety and panic.* Sixth Edition. New York: Guilford Press, 2002: 186–196.
119. Den Boer JA. Defining panic—A diagnostic dilemma. *Human Psychopharmacol* 1997; 12: 3–6.
120. Fleet RP, Martel JP, Lavoie KL, Dupuis G, Beitmen BD. Non-fearful panic disorder: a variant of panic in medical patients? *Psychosomatics* 2000; 41: 20–311.
121. Garvey MJ, Tuason VB. The relationship of panic disorder to agoraphobia. *Compr Psychiatry* 1984; 25: 529-531.
122. Cassano GB, Michelini S, Shear MK, Coli E, Maser JD, Frank E. The panic agoraphobic spectrum: A descriptive approach to the assessment and treatment of subtle symptoms. *Am J Psychiatry* 1997; 54: 27–37.
123. Roy-Byrne PP, Cowley DS. Course and outcome in panic disorder: A review of recent follow-up studies. *Anxiety* 1994–1995; 1: 151–160.
124. 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. *Depress anxiety* 2003; 17: 6–173.

125. Noyes R, Reich J, Christiansen J. Outcome of panic disorder: relationship to diagnostic subtypes and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 809–818.
126. Katerndahl DA, Realini JP. Quality of life and panic-related work disability in subjects with infrequent panic and panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 153–158.
127. Kan A, Leventhal RM, Khan S, Brown WA. Suicide risk in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of the FDA database. *J Affect Disord* 2002; 68: 183–190.
128. Clayton AH, Stewart RS, Fayyad R, Clary CM. Sex differences in clinical presentation and response in panic disorder: pooled data from sertraline treatment studies. *Arch Womens Ment Health* 2006; 9: 151–157.
129. Cowley DS, Flick SN, Roy-Byrne PP. Long-term course and outcome in panic disorder: a naturalistic follow-up study. *Depress Anxiety* 1996; 2: 13–21.
130. Pollack MH, Otto MW, Sabatino S. Relationship of childhood anxiety to adult panic disorder: correlates and influence on course. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 376–381.
131. Alastair JF. Epidemiology and comorbidity of anxiety disorders in the elderly. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 9–640.
132. Koroğlu E. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition, Revised (DSM III-R), Washington DC: American Psychiatric Association; 1987. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1989.
133. Tueth MJ. Emergencies caused by side effects of psychiatric medications. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 212–213.
134. Lessmeier TJ, Gamperling D, Johnson-Liddon J. Unrecognize paroxysmal supraventricular tachycardia: Potential for misdiagnosis as panic disorder. *Arch Intern Med* 1997; 157: 537–543.
135. Papp LA, Klein DF, Martinez J. Diagnostic and substance specificity of carbon-dioxide induced panic. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 250–257.
136. Noyes R, Crowe RR, Harris EL. Relationship between panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 227–231.
137. Tükel MR. Panik bozukluklarında gelişim, klinik seyir ve panik atakları ile agorafobi ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1992; 3: 18–29.
138. Tükel MR. Panik bozukluğu ve eşlik eden psikopatolojiler. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992; 29: 93–101.

139. Lteif G, Mavissakalian M. Life events and panic disorder/agoraphobia, *Compr Psychiatry* 1995; 36: 118–122.
140. Lteif G, Mavissakalian M. Life events and panic disorder/agoraphobia; a comparison at two time periods. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 241–244.
141. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 24–415.
142. MacKinnon DF, Potash JB, MacMahon FJ, Simpson SG, Depaulo JR, Zandi PP, et al. Rapid mood switching and suicadlity in familial bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 8–441.
143. Sanderson WC, Barlow DH. A description of patients diagnosed with DSM–III–R generalized anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 588–591.
144. Stein MB, Uhde TW. Infrequent occurence of EEG abnormalities in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 517–520.
145. Reiter SR, Otto MW, Pollack MH. Major depression in panic disorder patient with social phobia. *J Affect Disord* 1991; 22: 171–177.
146. Hoffart A, Thornes K, Hedley L. DSM III–R Axis 1 and II disorders in agoraphobic patients with and without panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 186–191.
147. Barsky A, Barnett MC, Cleary PD. Hypochondriasis and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 918–925.
148. Breier A, Charney DS, Heninger GL. Agoraphobia with panic attacks: development, diagnostic stability and course of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 42: 1029–1036.
149. Labbate LA, Young PC, Arana GW. Panic disorder in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 488–90.
150. Isensee B, Wittchen HU, Stein MB, Hofler M, Lieb R. Smoking increases the risk of panic: findings from a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 692–700.
151. Parker JDA, Taylor GJ, Bagby RM. Alexithymia in panic disorder and simple phobia: a comparative study. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1105–1107.
152. Zeitlin SB, McNally RJ. Alexithymia and anxiety sensitivity in panic disorder and obsessive–compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 658–660.

153. Smoller JW, Otto MW. Panic, dyspnea and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 40–45.
154. Porzelius J, Vest M, Nochomovitz M. Respiratory function, cognitions and panic in chronic obstructive pulmonary patients. *Behav Res Ther* 1992; 30: 75–77.
155. Katerndahl D. Panic plaques; panic disorder and coronary artery disease in patients with chest pain. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 114–126.
156. Mavissakalian M, Hamann M. DSM III personality disorder and agoraphobia. *Compr Psychiatry* 1986; 27: 471-479.
157. Mark P, Michael O, Jerrold R. Personality disorder in patients with panic disorders. *Compr Psychiatry* 1992; 33:78-83.
158. Hoffman SG, Shear MK, Barlow DH, et al. Effects of panic disorder treatments on personality disorder characteristics. *Depress Anxiety* 1998; 8: 14-20.
159. Yaluğ İ, Kocabaşoğlu N, Aydoğan G, Günel B. Obsesif kompulsif bozukluk ve panik bozuklukta depresyon ve kişilik bozukluğun komorbiditesi. *Düşünen Adam. Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2003; 16: 28–34.
160. Reich J, Noyes R, Troughton E. Dependant personality disorders associated with phobic avoidance in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 323–326.
161. Mavissakalian M, Hamann MS, Jones B. A comparison of DSM–III personality disorder in panic/agoraphobia and obsessive–compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 1990; 31: 238–244.
162. Vasile RG, Goldenberg I, Reich J, Goisman RM, Lavori PW, Keller MB, et al. Panic disorder versus panic disorder with major depression: defining and understanding differences in psychiatryc morbidity. *Depress Anxiety* 1997; 5: 12–20.
163. Alnaes R, Torgersen S. Panic disorder and personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 336–342.
164. Langs G, Qehenberger F, Fabisch K. Prevalance, patterns androle of personality disorder in panic disorder patients with and without comorbid (lifetime) major depression. *Acta Psych Scand* 1998; 98: 116–123.
165. Alkın T. Birinci Basamakta Panik Bozukluğu Tedavisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002; 3: 22-31.

166. Pohl R, Yeregani VK, Balon R, Lycaki H. The jitteriness syndrome in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 49: 4–100.
167. McTavish D, Benfield P. Clomipramine: An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in obsessive–compulsive disorder and panic disorder. *Drugs* 1990; 39: 136–153.
168. Sason Y, Iancu I, Fux M, Taub M, Dannon PN, Zohar JA, et al. Double–blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of panic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 6–191.
169. Modigh K, Westberg P, Ericsson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder. A placebo controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 61–251.
170. Mavissakalian M, Perel JM, Guo S. Specific side effects of long-term imipramine management of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 155–61.
171. Noyes R, Garvey M, Cook B, Samuelsen L. Problems with antidepressant use in patients with panic disorder or agoraphobia: results of a naturalistic follow–up study. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 6–139.
172. Goddard AW, Charney DS. SSRI s in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety* 1998; 8: 20– 114.
173. Kent JM, Coplan JD, Gorman JM. Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 24–812.
174. Clum GA, Clum GA, Surls R. A meta–analysis of treatment for panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61: 26–317.
175. Clark DM. Panic Disorder: From Theory to Therapy. Salkovskis PM (ed.) *Frontiers of Cognitive Therapy*. New York, The Guilford Press, 1996: 318–44.
176. Uhlenhuth EH, Warner TD, Matuzas W. Interactive model of therapeutic response in panic disorder: moclobemide, a case point. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 84–275.
177. Simon NM, Safren SA, Otto MW, Sharma SG, Lanka GD, Polack MH, et al. Longitudinal outcome with pharmacotherapy in a naturalistic study of panic disorder. *J Affect Disord* 2002; 69: 8–201.

178. Klosko JS, Barlow DH, Tassinari RB, Cerny JA. Comparison of alprozolam and behavior therapy in the treatment of panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58: 77-84.
179. Black DW, Wesnet R, Bowers W, Gabel J. A Comparison of flovoxamine, cognitive therapy and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 10: 9-45.
180. Bakker A, Van Dyck R, Spinhoven P, Van Balkom AJLM. Paroxetine, clomipramine and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 8-831.
181. Alkın T, Albayrak Ö, Kaya B, Onur E. Panik bozukluğunda tedavi kılavuzu. Tükel R (ed.) *Anksiyete Bozuklukları Tedavi Kılavuzu*. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara, 2004: 1-51.
182. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Klinik Versiyon, SCID-I, Uygulama Kitapçığı. American Psychiatric Press, Washington DC, 1997. Çorapçıoğlu A (Çeviren), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1999: 1-84.
183. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1999.
184. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uygulanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavisi Dergisi* 1999; 12: 233-236.
185. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
186. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi* 1996; 4: 251-259.
187. Hamilton M. The assesment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50-55.
188. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenirlilik ve Geçerlilik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9: 114-117.

189. Bandelow B. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 73–81.
190. Tural Ü, Fidaner H, Alkın T ve ark. Panik Agorafobi Ölçeği (PAÖ) Türkçe Uyarlaması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2000; 11: 1.
191. Yuh WTC, Tali ET, Afifi AK, Sahinoglu K, Gai F, Bergman RA. *MRI of Head & Neck Anatomy*, Churchill Livingstone, New York, 1994.
192. Jackson GD, Duncan JS. *MRI Anatomy: A New Angle on the Brain*, Churchill Livingstone, New York, 1996.
193. Patel VH, Friedman L. *MRI of the Brain: Normal Anatomy and Normal Variants*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1997.
194. Riffkin J, Yucel M, Maruff P, Wood SJ, Soulsby B, Olver J, et al. A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbito-frontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005; 138: 99-113.
195. Karabekiroğlu A, Karabekiroğlu K, Cömert BC, Topçuoğlu V. Panik bozukluğunda beyin görüntüleme çalışmaları. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2007; 8: 224-230.
196. 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 Res* 2008; 163: 21-9.
197. Fontaine R, Breton G, Dery R, Fontaine S, Elie R. Temporal lobe abnormalities in panic disorder: An MRI study. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 304-310.
198. Lauer CJ, Krieg JC. Sleep electroencephalographic patterns and cranial computed tomography in anxiety disorders. *Compr Psychiatry* 1992; 33: 213-219.
199. Dietch JT. Cerebral tumor presenting with panic attack. *Psychosomatics* 1984; 25: 861-863.
200. Maricle RA, Sennhausers S, Burry JM. Panic Disorder Associated with right parahippocampal lesion. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179: 374- 374.
201. Parıldar Ş. Panic Disorder. *Türkiye Klinikleri J psychiatry-special topics*. 2010; 3: 64-9.
202. Massana G, Sera-Grabulosa JM, Sladago- Pineda P, Gasto C, Junque C, Massana J, et al. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2003; 19: 80-90.

203. Engel K, Bandelow B, Gruber O, Wedekind D. Neuroimaging in anxiety disorders. *J Neural Transm* 2009; 116: 703-16.
204. Massana G, Gasto C, Junque C, Mercader JM, Gomez B, Massana J, et al. Reduced levels of creatinin in the right medial temporal lobe region of panic disorder patients detected with 1 H magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimage* 2002; 16: 836-42.
205. Maddock RJ, Buonocore MH, Kile SJ, Garrett AS. Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. *Neuroreport* 2003; 14: 325-328.
206. Protopopescu X, Pan H, Tuescher O, Cloitre M, Goldstein M, Engelien A, et al. Increased brainstem volume in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Neuroreport* 2006; 17: 361–363.
207. Weizman R, Weizman A, Kook KA, Vocci F, Deutsch SI, Paul SM. Repeated swim stres alters brain benzodiazepine receptors measured in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249: 701-707.
208. Bremmer JD, Innis RB, White T, Fujita M, Silbersweig D, Goddard AW, et al. SPECT [I-123] Iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 96-106.
209. Ham BJ, Sung Y, Kim N, Kim SJ, Kim JE, Kim DJ, et al. Decreased GABA levels in anterior cingulate and basal ganglia in medicated subjects with panic disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 403-411.
210. Trzesniak C, Uchida RR, Araujo D, Guimaraes FS, Freitas-Ferrari MC, Filho AS, et al. (1)H magnetic resonance spectroscopy imaging of the hippocampus in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 2010; 182: 261-265.
211. Garakani A, Bucjsbaum MS, Mewmark RE, Goodman C, Aaronson CJ, Martinez JM, et al. The effect of doxapram on brain imaging with panic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17: 672-686.
212. Wise SP, di Pellegrino G, Boussaoud D. The premotor cortex and nonstandard sensorimotor mapping. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 74: 469-482.
213. Kaji R. Basal ganglia as a sensory gating devise for motor control. *J Med Invest* 2001; 48: 142-146.

214. Asami T, Yamasue H, Hayano F, Nakamura M, Uehara K, Otsuka T, et al. Sexually dimorphic gray matter volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2009; 173: 128-134.
215. Sayın A, Yüksel N (ed.). *Temel psikofarmakoloji. Türkiye Psikiyatri Derneği Bilimsel Çalışma Dizisi*, 1. Baskı Ankara 2010; 24-27.
216. Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR, Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, et al. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 553-557.
217. Krishnan KR, McDonald WM, Doraiswamy PM, Tupler LA, Husain MM, Boyko OB, et al. Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 243: 41-46.
218. Kopell BH, Greenberg BD. Anatomy and physiology of basal ganglia: implications for DBS in psychiatry. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 408-22.
219. Rasmussen S, Greenberg B, Mindus P, Friehs G, Noren G. Neuro-surgical approaches to intractable obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr* 2000; 5: 23-34.
220. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Tezcan E, Poyraz AK. Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 46-52.
221. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Aydin A, Tezcan E, Ozler S. Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1051-1057.
222. Mellman TA, Uhde TW. Obsessive-compulsive symptoms in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1573-1576.
223. Robinson D, Wu H, Munne RA, Ashtari M, Alvir JM, Lerner G, et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 393-398.
224. Bartha R, Stein MB, Williamson PC, Drost DJ, Neufeld RW, Carr TJ, et al. A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1584-1591.

6. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Malatya’da dünyaya geldim. İlk ve orta öğrenimimi Malatya’da tamamladıktan sonra, 2001 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde eğitime başlayıp, 2007 yılında mezun oldum. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD’da başladığım eğitime halen devam etmekteyim.

