

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

Sosyal Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda
İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme
Bulgularının İncelenmesi

Dr. Ceylan Ergül

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Raşit Tükel

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL
2016

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

Sosyal Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda
İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme
Bulgularının İncelenmesi

Dr. Ceylan Ergül

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Raşit Tükel

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL
2016

ÖNSÖZ

Birlikte bir araştırma projesinde yer alabildiğim için çok şanslı hissettiğim, tez danışmanım olmasının verdiği güveni çalışmanın her aşamasında duyduğum, ayrıca uzmanlık eğitimime farklı alanlarda çok katkısı olan Prof. Dr. Raşit Tükel'e,

Çok aşina olmadığım bir yöntemle çalışmak konusundaki çekincelerimi her türlü desteği sağlayarak gideren, sayesinde sinirbilime duyduğum ilgiyi fark ettiğim Prof. Dr. Tamer Demiralp'e,

MR çekimleri ve analizler konusunda çok çaba gösteren, birlikte keyifle çalıştığım Çiğdem Ulaşoğlu'na, Elif Kurt'a ve Ani Kıçık'e,

Çalışma ne zaman duraklasa bir telefon konuşmasıyla yeniden harekete geçmemi sağlayan Ahmet Koyuncu'ya,

Tezle ilgili sayısız soruma maruz kalan, her zaman en pratik çözümleri bulan, yıllar önce poliklinikte staj yaparken beni heveslendirerek bu yola girmemi sağlayan Erhan Ertekin'e,

Tez sürecine birlikte başladığım, her adımda deneyimlerini benimle paylaşan, sayesinde tezi iki asistan hazırlıyormuşuz gibi hissettiğim Hasan Bakay'a

Ayrıca;

Kendine ait bir ruhu olduğunu düşündüğüm asistan odasına ve asistanlık yıllarımı birlikte geçirdiğim, birlikte değiştiğim tüm arkadaşlarıma,

Saygın bir klinikte çalıştığımı hissettiren, iyi bir psikiyatrist olarak yetişmemi sağlayan anabilim dalımızın tüm öğretim üyelerine,

Özellikle ilk yayıma, ilk yurt dışı kongreme, ilk sözlü sunumuma aracı olan, bana kazandırdığı beceriler için minnettar olduğum Prof. Dr. Alp Üçok'a,

Üzerimde emeği olan, yanımda olan, hayatımı paylaştığım herkese çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

I-	Özet	1
II-	İngilizce Özet	2
III-	Giriş	3
IV-	Genel Bilgiler	5
	A- Sosyal Anksiyete Bozukluğu	5
	1.Tanım	5
	2.Tanı Ölçütleri	5
	3.Epidemiyoloji	8
	4.Etiyoloji	9
	5.Başlangıç, Doğal Seyir ve Eşlik Eden Bozukluklar	10
	B-İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme	10
	1.Dinlenme Durumu iMRG Kullanılarak Beyin Bölgeleri Arasındaki Bağlantısallığın İncelenmesi	11
	2.Beynin İçsel Bağlantı Ağları	12
	C-Sosyal Anksiyete Bozukluğunun Nörobiyolojisi	13
	1.Yapısal görüntüleme bulguları	13
	2.İşlevsel görüntüleme bulguları	15
V-	Amaçlar	20
VI-	Örneklem ve Yöntem	21
	A-Örneklem	21
	1.Hastalar	21
	2.Kontrol Grubu	21

B-Yöntem	22
1.Klinik Değerlendirme	22
2.İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme	24
C-İstatistiksel Değerlendirme	25
VII- Bulgular	29
A-Sosyodemografik ve Klinik Özellikler	29
B-Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları	30
C-MRG Bulguları ile Klinik Değişkenler Arasındaki İlişkiler	47
VIII- Tartışma	49
IX- Sonuçlar ve Öneriler	54
X- Kaynaklar	55
XI- Ekler	67
XII- Özgeçmiş ve İletişim Bilgileri	90

TABLO DİZİNİ

Tablo-1: Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması	29
Tablo-2: Hasta grubunun klinik özellikleri	30
Tablo-3: Tüm beyin için voksel bazında grup karşılaştırması	46
Tablo-4: Hasta grubunun verileri kullanılarak yapılan korelasyon analizinin sonucu	47

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1: Brühl ve arkadaşları tarafından önerilen SAB modeli	19
Şekil-2: Anatomik bir imgeden örnek kesitler	25
Şekil-3: İşlevsel bir imgeden örnek kesitler	25
Şekil-4: Bağımsız bileşen analizi ile tanımlanan içsel bağlantı ağları	31
Şekil-5: Voksel bazında grup karşılaştırması: SAB'si olan grupta sol orbitofrontal kortekste bağlantısallıkta azalma	46
Şekil-6: Voksel bazında grup karşılaştırması: SAB'si olan grupta sol supramarginal girusta bağlantısallık artışı	47

EK DİZİNİ

Ek-1: Çalışmaya katılan hastalar için bilgilendirilmiş onam formu	67
Ek-2: Çalışmaya katılan sağlıklı kontroller için bilgilendirilmiş onam formu	70
Ek-3: Yarı yapılandırılmış görüşme formu	73
Ek-4: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği	77
Ek-5: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	79
Ek-6: Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi – Kısa Form	83
Ek-7: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi	84
Ek-8: Liebowitz Sosyal Fobi Belirti Ölçeği	85
Ek-9: Sheehan Yetiştirimi Ölçeği	86
Ek-10: Klinik Global İzlenim Ölçeği	87
Ek-11: MR Görüntüleme Formu 1	88
Ek-12: MR Görüntüleme Formu 2	89

I- ÖZET

Amaçlar: Sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) sıklıkla erken yaşlarda başlayan, kronik seyreden, etkilenen kişilerin sosyal – mesleki işlevselliklerini ve yaşam kalitelerini olumsuz etkileyen bir kaygı bozukluğudur. SAB'nin oluşum mekanizması ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. SAB'si olan kişilerle yapılmış işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (iMRG) çalışmalarındaki önemli bulgular amigdala, insula, hipokampus ve dorsal anterior singulat korteks gibi korku devresi ve duygu düzenlenmesi ile ilgili bölgelerde artmış aktivite olduğu ve prefrontal korteks aktivitesinde bozulma olduğu yönündedir. Bu çalışmada dinlenim durumundaki beyin ağlarının aktivitesini araştırmayı amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya ilaç kullanmayan ve özgül fobi dışında eş tanısı bulunmayan 21 SAB tanılı hasta ile yaş, cinsiyet, eğitim durumuna göre eşleştirilmiş 21 sağlıklı kontrol alındı. Çekimler 3 T MR görüntüleme cihazı ile yapıldı. Veriler SPM yazılımı ile ön-işlemeden geçirildi. Dinlenim durumu içsel bağlantı ağlarının belirlenmesi amacıyla MATLAB ortamında çalışan GIFT paketindeki bağımsız bileşen analizi uygulandı. Hasta ve kontrol gruplarının dinlenim durumu ağları voksel tabanlı t-testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: SAB'si olanlarda sağlıklı kontrollere kıyasla sol supramarginal girus işlevsel bağlantısalılığında artış ($p=0.006$, MNI tepe koordinatları: 64 42 28; küme hacmi = 83 voksel), sol orbitofrontal korteks işlevsel bağlantısalılığında azalma ($p=0.048$, MNI tepe koordinatları: 22 28 18; küme hacmi: 17 voksel) saptandı.

Sonuçlar: SAB hakkındaki çalışmaların çoğu anksiyete uyandıran görevler sırasındaki işlevsel bağlantısalılığı tohum temelli analiz ile değerlendirmiş, böylece korku devresi ve duygu düzenlenmesi ile ilgili bölgelere odaklanmıştır. Bu çalışmada tüm beyin analizi ve bağımsız bileşen analizi yapılmış ve merkezi yürütücü ağın işlevsel bağlantısalılığında bozulma saptanmıştır. Sonuçlarımız merkezi yürütücü ağın SAB'nin nörobiyolojisinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

II- İNGİLİZCE ÖZET

Introduction: Social anxiety disorder (SAD) is a common anxiety disorder characterized by fear in social situations causing considerable distress. The most prominent fMRI findings about SAD are increased activity in emotional regulation areas (amygdala, insula, hippocampus, dorsal anterior cingulate cortex) and fear circuit, and altered activity in prefrontal cortex. This study aims to investigate network abnormalities during resting state.

Methods: This study included 21 drug naive patients with SAD (according to DSM-IV) and 21 healthy controls (matched on age, gender, and years of education). The patients did not have any psychiatric comorbidities except for specific phobias. Experiments were performed on a 3 T MRI scanner. Data were preprocessed using Statistical Parametric Mapping software. Resting state functional connectivity networks were obtained with the independent component analysis using Group ICA fMRI Toolbox. Resting state networks of both groups were compared by using the voxel based t-test.

Results: SAD patients displayed increased functional connectivity in the left supramarginal gyrus ($p=0.006$, MNI peak coordinates: 64 42 28; cluster sizes = 83 voxel) and decreased functional connectivity in the left orbitofrontal cortex ($p=0.048$, MNI peak coordinates: 22 28 18; cluster sizes: 17 voxel).

Discussion: Most of the studies about SAD mainly focused on fear circuit and emotional regulation areas by using anxiety provoking tasks or by using seed based analysis of functional connectivity. By applying a whole brain analysis with ICA, we found altered functional connectivity in the executive network, but no significant difference in fear circuit areas. The results suggest that abnormal connectivity in the executive network might play a crucial role in the neurobiology of SAD.

III- GİRİŞ

Sosyal anksiyete bozukluğu (SAB), kişilerin hayatını erken yaştan itibaren ve önemli derecede etkileyerek işlevselliklerinde azalmaya yol açabilen, gerçek sıklığının klinik başvurulardan çok daha fazla olduğu gösterilmiş olan ve bu nedenlerle toplumsal yükünün de ciddi düzeyde olduğu bilinen bir hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalarda sıklığının anksiyete bozuklukları arasında ilk, tüm psikiyatrik hastalıklar arasında ise üçüncü sırada olduğu gösterilmiştir (1).

Hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin, kişinin sosyal deneyimlerinin, yaşadığı toplumun kültürel özelliklerinin etkili olduğu bilinmektedir. Hastalığın nöral temelleri ve oluşum mekanizması ile ilgili bilgiler nörogörüntüleme çalışmaları ile araştırılmaktadır.

Etkin ve Wager, 2007’de, SAB ile ilgili yapılmış olan tüm işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (iMRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarını bir meta-analizde toplamış ve bunlara dayanarak nörobiyolojik bir model formüle etmiştir. Bu model, tipik korku devresinin (amigdala, insula, inferior frontal girus, fusiform girus, süperior temporal girus) SAB’de aşırı aktif olduğunu söyler (2).

SAB’de nörogörüntüleme ile ilgili 2010’da yayımlanmış olan bir gözden geçirme yazısında, manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), PET, tek foton emisyonu bilgisayarlı tomografisi (SPECT), yapısal MRG ve iMRG çalışmaları değerlendirilmiş ve en önemli ortak bulgunun limbik ve paralimbik bölgelerdeki aktivite artışı olduğu belirtilmiştir. Striatal ve parietal alanlardaki aktivite azalması ise hastalığın oluşum mekanizmasının çok daha karmaşık olduğunu düşündürmüştür (3).

Peterson ve arkadaşları, 2009-2013 arasında yapılmış olan anksiyete bozuklukları ile ilgili dinlenme durumu iMRG çalışmalarını derlemişlerdir. Bu çalışmalarda ilgi alanları kullanılarak işlevsel bağlantısallık analizleri yapılmıştır. SAB’de özellikle olağan durum ağı (default mode network, DMN), merkezi yürütücü ağ (central executive network) ve dikkat çekerlik ağı (salience network) ile ilgili değişiklikler saptanmıştır.

Brühl ve arkadaşları, 2007-2014 arasında, SAB’li kişilerle yapılmış olan nörogörüntüleme çalışmalarının meta-analizini yapmışlardır. Sonuçlar korku devresinin (amigdala, insula,

anterior singulat, prefrontal korteks) hiperaktivasyonunu doğrular niteliktedir. Sonradan yapılan işlevsel bağlantısallık incelemeleri ve görev temelli işlevsel çalışmalar, medial parietal ve oksipital bölgelerde (posterior singulat, prekuneus, kuneus) hiperaktivasyon ve parietal, limbik ve yürütücü ağ bölgeleri arasındaki bağlantısallıkta azalma olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, prefrontal alanın SAB’de daha aktif olmasına rağmen amigdala üzerindeki düzenleyici ve kontrol edici etkisinin görülüyor olması, bu bölgeler arasındaki bağlantısallıkta azalma olduğunu işaret etmektedir (4).

Nörogörüntüleme araştırmaları ile ilk yıllarda korku devresi üzerinde duruluyor ve bu alanda bulgular elde ediliyordu. Görüntüleme ve analiz yöntemlerinin değişmesi ile bir paradigma değişimi gerçekleşti. Dinlenim durumu analizleri ile sadece araştırmacının önceden belirlediği şebekeler değil, tüm şebekeler ve bunların arasındaki bağlantısallıklar incelenebildiği için farklı alanlarda bulgular ortaya çıktı. Korku devresindeki aktivite artışına ek olarak, bu devre ile devrenin üzerine inhibitör etkisi olan bölgeler ile bağlantısallıkta azalma olduğu görüldü. Bu çalışmada da SAB’nin nörolojik oluşum mekanizmasının araştırılması hedeflenmiştir.

IV- GENEL BİLGİLER

A- Sosyal Anksiyete Bozukluğu

1. Tanım

SAB kişinin utanma, aşağılanma ya da küçük düşme ihtimali olan sosyal etkileşim ya da performans içeren durumlara karşı duyduğu belirgin ve sürekli korku ile karakterize, sık görülen bir hastalıktır (5).

Klinik olarak SAB'si olan hastalar, tanıdık olmayan kişilerin bulunduğu ya da başkaları tarafından aşağılanabilecekleri durumlardan korkar ve bunlardan kaçınır ya da bu durumlara ancak yoğun anksiyete ya da sıkıntı ile katlanırlar. Kişiler başkalarıyla etkileşimde bulunmalarını gerektiren ya da bir eylemi başkalarının yanında gerçekleştirmeleri gereken durumlarda kaygı yaşarlar ve bu durumlardan kaçınırlar. Hata yaptıkları için ya da el titremesi, ses titremesi, yüz kızarması, terleme gibi bedensel değişikliklerin fark edilmesi sonucu, başkalarının kendilerini kaygılı, zayıf, sıkıcı ya da yetersiz bulabileceğinden endişe ederler. Bunun sonucu olarak, topluluk önünde konuşmak ya da performans sergilemek, fikirlerini ifade etmek, yabancılarla tanışmak, toplu aktivitelere katılmak, karşı cinsle ilişki kurmak, başkalarının yanından yemek-içmek gibi sosyal durumlarda kaygı duyarlar ve bu tür durumlardan kaçınabilirler. Bu tür sosyal durumların olacağı beklentisi de beklenti anksiyetesine yol açabilir. Kişiler korkularının aşırı olduğunun farkındadırlar (6).

2. Tanı Ölçütleri

SAB, DSM-I ve DSM-II'de sosyal fobi adıyla diğer fobilerle beraber gruplandırılmış, ilk defa DSM-III'te ayrı bir tanı olarak yer almıştı. Fobiler ve anksiyete ayrı bozukluklar olarak tanımlanmış olsa da, SAB DSM-III'te bir fobi olarak ele alınmıştı. Tanımı ise, kişilerin genelde yalnızca bir sosyal fobileri bulunduğu şeklinde sayı yönünden ve bu durumların topluluk içinde konuşmak ve performans göstermek, umumi tuvaletleri kullanmak, topluluk içinde yemek yemek, yazı yazmak gibi yalnızca özgül performans örnekleri olabileceği şeklinde sınırlandırılmıştı. Bu nedenden daha yaygın korku ve kaçınmaları olan kişilere sosyal fobi tanısı konamıyor, bunun yerine kaçınan kişilik bozukluğu tanısı konuyordu. DSM-III-R'de ise yaygın alt tipi eklendi ve kaçınan kişilik bozukluğu bir dışlama ölçütü olmaktan çıkarıldı. Böylece sosyal fobi tanısı çok sayıda durumda kaygı yaşayan kişileri de

kapsar hale geldi. DSM-IV ile sosyal fobi ismi yerini SAB'ye bıraktı. Kişilerin neden korku duyduğu ile ilgili detaylar verildi.

DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

- A- Tanımadık insanlarla karşılaştığı ya da başkalarının gözünün üzerinde olabileceği, bir ya da birden fazla sosyal ya da bir eylemi gerçekleştirdiği durumdan belirgin ve sürekli bir korku duyma. Kişi, küçük duruma düşeceği ya da utanç duyacağı bir biçimde davranacağından korkar (ya da anksiyete belirtileri gösterir).
Not: Çocuklarda tanıdık kişilerle yaşına uygun sosyal ilişkilere girebilme becerisi olmalı ve anksiyete sadece erişkinlerle olan etkileşimlerinde değil, yaşlılarıyla karşılaştığı ortamlarda da ortaya çıkmalıdır.
- B- Korkulan sosyal durumla karşılaşma hemen her zaman anksiyete doğurur. Bu da duruma bağlı ya da durumsal olarak yakınlık gösterilen bir panik atağı biçimini alabilir.
Not: Çocuklarda anksiyete ağlama, huysuzluk gösterme, donakalma ya da tanıdık olmayan insanların olduğu toplumsal durumlardan uzak durma olarak dışavurulabilir.
- C- Kişi, korkusunun aşırı ya da anlamsız olduğunu bilir.
- D- Korkulan sosyal ya da bir eylemin gerçekleştirildiği durumlardan kaçınılır ya da yoğun anksiyete ya da sıkıntıyla bunlara katlanılır.
- E- Kaçınma, anksiyeteli beklenti ya da korkulan sosyal ya da bir eylemin gerçekleştirildiği durumlarda sıkıntı duyma, kişinin olağan günlük işlerini, mesleki (ya da eğitimle ilgili) işlevselliğini, sosyal etkinliklerini ya da ilişkilerini bozar ya da fobi olacağına ilişkin belirgin bir sıkıntı vardır.
- F- 18 yaşın altındaki kişilerde süresi en az 6 aydır.
- G- Korku ya da kaçınma bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi amaçlı kullanılabilen bir ilaç) ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (Örneğin, agorafobi ile birlikte ya da olmadan panik bozukluğu, ayrılma anksiyetesi bozukluğu, beden dismorfik bozukluğu, yaygın bir gelişimsel bozukluk ya da şizoid kişilik bozukluğu).
- H- Genel bir tıbbi durum ya da başka bir mental bozukluk varsa bile A tanı ölçütünde sözü edilen korku bununla ilişkisizdir; örneğin korku kekemelik, parkinson

hastalığındaki titreme ya da anoreksiya nervoza ya da bulimiya nervozadaki yemek yeme davranışı ile ilişkili değildir.

Varsa belirtiniz:

Yaygın: Korkular çoğu toplumsal durumu kapsıyorsa (örn. söyleşmeyi başlatma ve sürdürme, küçük topluluklara katılma, karşı cinsle randevuya çıkma, otorite figürleriyle konuşma, partilere katılma)

Not: Kaçıngan kişilik bozukluğu ek tanısı koymayı da düşününüz.

DSM-IV'te bulunan "18 yaşın altındaki kişilerde süresi en az 6 aydır" biçimindeki koşul DSM-5'te "her yaş için 6 ay" olacak biçimde genelleştirilmiştir. Yani DSM-5'te artık kişinin yaşı ne olursa olsun söz konusu durumun en az 6 ay süreyle var olması gerekmektedir. Bu sayede geçici korkular nedeniyle kişilere SAB tanısı konulmasının önüne geçilmiştir. Ayrıca, DSM-5'te "kişi korkusunun aşırı ya da anlamsız olduğunu bilir" maddesi de kaldırılmıştır; çünkü bazen kültürel öğeler bireyin korkusunun aşırı ve anlamsız olarak değerlendirilmesini engelleyebilmektedir. Bunun yerine "Duyulan korku ya da anksiyete, sosyal durumun yarattığı gerçek tehlikeye ya da sosyo-kültürel bağlama göre orantısızdır" maddesi eklenmiştir. Bir diğer değişiklik de DSM-IV'te yer alan "yaygın" belirleyicisinin kaldırılıp yerine "yalnızca bir eylemi gerçekleştirme sırasında" belirleyicisinin getirilmesidir. 'Yaygın' belirleyicisinin kesin bir ölçüsünün olmaması nedeniyle hangi olgunun yaygın olduğu güvenilir şekilde belirlenemiyordu. DSM-5'te bu belirleyicinin "yalnızca eylemi gerçekleştirme sırasında" biçimine dönüştürülmesi ile daha ölçülebilir bir durum oluşturulmuştur.

DSM-5 Tanı Ölçütleri

A- Kişinin, başkalarınca değerlendirilebilecek olduğu bir ya da birden çok sosyal durumda belirgin bir korku ya da anksiyete duyması. Örnekleri arasında sosyal etkileşimler (örn. karşılıklı konuşma, tanımadık insanlarla karşılaşma), gözlenme (örn. yemek yerken ya da içerken) ve başkalarının önünde bir eylemi gerçekleştirme (örn. bir konuşma yapma) vardır.

Not: Çocuklarda anksiyete, yaşlılarının olduğu ortamlarda ortaya çıkmalı ve yalnızca erişkinlerle olan etkileşimler sırasında ortaya çıkmamalıdır.

- B- Kişi, olumsuz olarak değerlendirilecek bir biçimde davranmaktan ya da anksiyete duyduğuna ilişkin belirtiler göstermekten korkar (küçük düşeceği ya da utanç duyacağı bir biçimde; başkalarının dışlanacağı ya da başkalarının kırılmasına yol açacak bir biçimde).
- C- Söz konusu sosyal durumlar, neredeyse her zaman, korku ya da anksiyete doğurur.
Not: Çocuklarda korku ya da anksiyete, ağlama, bağırıp çağırarak tepinme, donakalma, sıkıca sarılma, sinme ya da sosyal durumlarda konuşmama ile kendini gösterebilir.
- D- Söz konusu sosyal durumlardan kaçınılır ya da yoğun bir korku ya da anksiyete ile bunlara katlanılır.
- E- Duyulan korku ya da anksiyete, sosyal durumun yarattığı gerçek tehlikeye ya da sosyo-kültürel bağlama göre orantısızdır.
- F- Korku, anksiyete ya da kaçınma sürekli bir durumdur; altı ay ya da daha uzun sürer.
- G- Korku, anksiyete ya da kaçınma klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da sosyal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
- H- Korku, anksiyete ya da kaçınma bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
- I- Korku, anksiyete ya da kaçınma panik bozukluğu, beden dismorfik bozukluğu ya da otistik spektrum bozukluğu gibi başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi algılanamaz.
- J- Sağlığı ilgilendiren başka bir durum varsa (örn. Parkinson hastalığı, şişmanlık, yanık ya da yaralanmadan kaynaklanan biçimsel bozukluk), korku, anksiyete ya da kaçınma bu durumla açıkça ilişkisizdir ya da aşırı bir düzeydedir.

Varsa belirtiniz:

Yalnızca bir eylemi gerçekleştirme sırasında: Duyulan korku, toplum önünde konuşma ya da başka bir eylemi gerçekleştirme ile sınırlı ise.

3. Epidemiyoloji

DSM-III'te sosyal fobinin bağımsız bir tanı olarak yer almasından sonra, SAB ile ilgili ilk toplumsal tarama çalışmaları yapılmıştır. İlk çalışma ABD'de yapılan çok merkezli Epidemiyolojik Alan Çalışması'dır ve bu çalışmada SAB'nin yaşam boyu yaygınlığı kadınlarda %3.1 ve erkeklerde %2 olarak bulunmuştur (7). Yeni Zelanda (8) ve Avrupa'da (9) aynı ölçütlerle yapılan çalışmalarda benzer rakamlar bildirilmiştir. İkinci dalga çalışmalarda

DSM-III-R ölçütleri kullanılmıştır. ABD’de yapılan Ulusal Eştanı Çalışması’nda 15-54 yaş arası yaklaşık 8000 kişiyle yüz yüze görüşme yapılmış ve psikiyatrik hastalıklar taranmıştır. Major depresyon ve alkol bağımlılığından sonra en sık görülen psikiyatrik hastalık SAB olarak bulunmuştur. Yaygınlığı kadınlarda %15.5 ve erkeklerde %11.1 olarak saptanmıştır (1). DSM-IV ile yapılan toplum tarama çalışmalarında SAB yaygınlığı Kanada’da %10 (10), İsviçre’de ise %15’ten daha yüksek (11) bulunmuştur.

Daha yakın zamanda yapılmış olan çalışmalarda SAB’nin genel popülasyondaki yıllık prevalansı %5-10 arasında, yaşam boyu prevalansı ise %10-15 arasında bulunmuştur (12-14).

Sosyodemografik özellikler incelendiğinde SAB’si olan bireylerin genellikle evlenmemiş, düşük eğitim düzeyli, düşük gelir düzeyli ve sosyal destekten yoksun oldukları görülmüştür (11, 15-17). En kuvvetli veri SAB’nin kadınlarda daha yaygın olduğudur. Kadın erkek oranı yaklaşık olarak 3:2 şeklindedir. Yine de erkeklerin bu sorun nedeniyle kadınlara göre daha sık yardım arayışında bulundukları görülmüştür. Bu fark SAB’nin işlevsellik üzerine etkisinin erkeklerde daha şiddetli olması ile açıklanabilir (18).

4. Etiyoloji

SAB ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen etiyojisiyle ilgili az şey bilinmektedir. SAB’si olan kişilerin kendilerine yönelik dikkatlerinin artmış olduğu ve korku uyandıran uyaranlara karşı bir dikkat yanlılıkları olduğu gösterilmiştir (19-22). Ayrıca, genetik kalıtımın da SAB oluşumuna katkısı olduğu belirlenmiştir (23). Bir mizaç özelliği olarak davranışsal inhibisyonun (çocuklarda aşına olunmayan durumlar, kişiler ya da nesnelerle karşılaştığında korku, kaçınma veya davranışlarını sınırlama ve suskunluk) SAB için öncül olabileceği öne sürülmektedir (24, 25). SAB oluşumunda koşullayıcı olayların etkisi araştırılmıştır. SAB’si olan kişilerin çoğunun sosyal anksiyetelerinin başlangıcı ya da şiddetlenmesiyle ilişkili özgül bir olayı hatırladığı görülmüştür (26). Tek bir başlatıcı olay yerine tekrar eden, kümülatif etki gösteren ve daha az dramatik olayların kişileri sosyal etkileşim ve değerlendirmeye duyarlı hale getirebileceği de öne sürülmüştür (27). Hastalığın oluşumuyla ilgili son dönemde yapılan çalışmalar SAB’si olan kişilerin beyin yapıları ve işlevleri üzerine odaklanmıştır. Bu sayede hastalığın nörobiyolojisi ile ilgili bilgiler giderek artmaktadır. Bu konuyla ilgili bilgiler ayrı bir kısımda detaylı olarak sunulacaktır.

5. Başlangıç, Doğal Seyir ve Eşlik Eden Bozukluklar

Geriye dönük bildirimlere dayanan çalışmalara göre SAB'nin başlangıç yaşı genelde erken ve geç ergenlik dönemindedir (28). Ortalama hastalık süresi klinik çalışmalarda 19-21 yıl (29), toplum çalışmalarında ise 19-25 yıl olarak bulunmuştur (30). Uzunlamasına izlem çalışmaları çocukluk çağındaki SAB'nin erişkinlikte de devam ettiğini göstermektedir (31). SAB tedavi edilmediğinde kronik, arada remisyonların olmadığı bir seyir izlemektedir ve psikiyatrik bozuklukların eşlik etme olasılığı da artmaktadır (32, 33).

SAB doğal seyrinde işlevsellikte azalmaya neden olabilir. Kişiler okul ve iş dahil olmak üzere tüm sosyal durum ve etkinliklerden kaçınabilir ya da daha az katılabilirler. Bu yüzden kişiler düşük eğitim düzeyi, düşük iş performansı, iş bulmada güçlük gibi sorunlar yaşayabilirler. Ekonomik bağımlılık, düşük sosyoekonomik düzey ve zayıf sosyal bağlar gibi sonuçlar oluşabilir (30, 33).

Bunlara rağmen çeşitli ülkelerde yapılmış olan çalışmalarda SAB'nin tedavi edilme oranı en düşük anksiyete bozukluklu olduğu görülmüştür (33-36). SAB'si olan bireylerin %20'sinden azı yardım arayışında bulunmaktadır. Olası nedenler kişilerin bunu psikiyatrik bir sorun olarak algılamamaları, sorunlarını paylaşmaktan utanç duymaları, mali zorluk içinde olmaları ya da nereye başvuracaklarını bilememeleri ve klinisyenlerin sosyal anksiyeteyi yeterince sorgulamıyor olmasıdır (33, 36, 37).

SAB'nin yaşam boyu psikiyatrik eşanı oranı, çalışmalarda %69-90 olarak bulunmuştur (38, 39). SAB'ye en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar major depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, agorafobi ve madde kötüye kullanımıdır (17, 40-43). SAB'si olan hastaların %35-70'ine major depresif bozukluğun eşlik ettiği saptanmıştır (44, 45). Eşanın yaygın tip ile daha yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Genellikle eşanı SAB'den daha sonra başlamaktadır (7). Duygudurum eşanısının sosyal anksiyete şiddetini arttırdığı ve hastanın işlevselliğini azalttığı bulunmuştur (39).

B- İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme

iMRG girişimsel olmayan araştırma olanakları sağlaması ve mekansal çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle nörobilim araştırmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Nöral aktiviteyi

doğrudan değil, kan hacmi, oksijenlenme ve kan akımı değişkenlerine dayalı olarak dolaylı yoldan ölçer. Beyindeki kan akımı ve kanın oksijenlenme seviyelerindeki değişikliklerin nöral aktivite ile yakından ilişkili olduğu uzun süredir bilinmektedir. Nöral aktivite arttığında oksijen tüketimi, beynin metabolik hızı ve bölgesel beyin kan akımında artış olur. Aktivitesi artan beyin bölgelerindeki kan akımı artışı bu bölgelerdeki oksijenden zengin kan miktarını artırır. Bölgesel beyin kan akımı süreci tetikleyen nöral aktivite artışından 2 saniye sonra artmaya başlar, 4-6 saniyede zirveye ulaşır ve yaklaşık 12 saniyede temel seviyeye döner, hatta bu seviyenin de hafifçe altına düşer. Deoksihemoglobin daha fazla manyetik (paramanyetik) olması nedeniyle, diamagnetik özellikteki oksihemoglobine göre manyetik rezonans sinyalinde zayıflamaya yol açar. Bölgesel beyin kan akımındaki artışla birlikte artan oksihemoglobin miktarı, MR sinyalinde görece bir artışa yol açarak “kan oksijen seviyesine bağımlı” (blood-oxygen-level dependent, BOLD) sinyali oluşturur. Bu sinyal kullanılarak aktif olan nöral alanlar haritalanır (46).

1. Dinlenme Durumu iMRG Kullanılarak Beyin Bölgeleri Arasındaki Bağlantısallığın İncelenmesi

Dinlenme durumu iMRG herhangi bir aktif görev olmadan beyinde meydana gelen bölgesel değişimleri değerlendirmek için kullanılabilecek bir görüntüleme yöntemidir. Beyin bir görev gerçekleştiriyor olmasa bile nöral aktivite sürdüğü için tüm beyin bölgelerinde BOLD sinyalinde spontan dalgalanmalar görülür. Dinlenme durumunda yapılan iMRG ile beynin işlevsel organizasyonunu anlamak ve bu sayede psikiyatrik hastalıklarda bu işlevsel organizasyondaki değişiklikleri saptayabilmek mümkün olmaktadır.

iMRG sinyali ilk kez Biswal tarafından dinlenme durumundaki beynin farklı bölgelerinin birbirleriyle nasıl iletişim içinde olduğunu incelemek üzere kullanılmıştır (47). Bu çalışmaların temeli, işlevsel özellikleri paylaşan beyin bölgeleri arasında BOLD sinyalinde istatistiksel bağımsızlıktan sapma, yani mekansal olarak birbirinden uzak alanlar arasındaki zamansal korelasyon olarak tanımlanabilir. Raichle ve arkadaşları tarafından yapılan deneyler beynin zihinsel bir görevi yaparken enerji tüketiminin, bazal enerji tüketiminin %5’inden daha az olduğunu ve beynin sürekli olarak yüksek düzeyde aktif bulunduğunu göstermiştir. Yetişkin bir insanın beyni vücut ağırlığının %2’sini oluştururken, tükettiği enerji toplam tüketilen enerjinin %20’sini oluşturur. Raichle’ın grubu dinlenme durumundaki bu aktivitenin temelini araştırmış ve aktif bir görev sırasında hemodinamik aktivitenin dinlenme durumuna kıyasla azaldığı görev-negatif bölgelerin olduğunu bulmuştur. Bu şekilde DMN olarak adlandırılan

beyin bölgeleri ortaya konmuştur (48). Bu ağın işlevsel olarak düşünme sürecini mi yansıttığı yoksa dış dünyadan gelecek uyaranlara karşı hazırlık durumunu mu oluşturduğu konusunda tartışmalar sürmektedir (49). DMN dahilindeki farklı alanlar arasında BOLD sinyalinde zamansal korelasyon olduğunun gösterilmesiyle Biswal'ın daha önce ileri sürdüğü dinlenme durumu aktiviteleri yeniden önem kazanmış, işlevsel beyin ağlarının araştırılmasında BOLD sinyalinin korelasyonu geçerli bir yöntem olarak kabul görmüştür.

2. Beynin İçsel Bağlantı Ağları

Beynin 'içsel bağlantı ağları' (İBA) (intrinsic connectivity network, ICN), topografik olarak organize olmuş işlevsel görüntüleme sinyalleri ile karakterizedir. Düşük frekansta koherent salınımlar gösteren hacim birimleri sayesinde ortaya konan İBA'ların topografik paternleri somato-motor, görsel, işitsel, merkezi yürütücü ağ gibi nöral ağlarla ilgili bilgilerimizle örtüşmektedir. Beyin işlevlerinin anlaşılmasında beynin içsel durumunu ifade eden temel aktivitesi büyük önem taşımaktadır. Beynin İBA'larının ilk örneğini teşkil eden DMN içinde spontan düşük frekanslı BOLD sinyali dalgalanmaları saptanmıştır (48). Buradan yola çıkarak benzer BOLD salınımları gösteren hacim birimlerinin arasında işlevsel bir bağlantı olabileceği fikri ortaya çıkmıştır. Bu sayede birbirinden farklı mekansal dağılım özelliklerine sahip ve işlevsel nöroanatomi bilgilerimizle örtüşen, belirli duysal ve bilişsel süreçler sırasında aktivitesini veya bağlantısallığını artıran pozitif ağ topografileri belirlenmiştir. Dinlenme durumunda farklı beyin bölgeleri arasında işlevsel bağlantı paternlerinin belirlenmesi (50) beynin gerçek anlamda hiçbir zaman dinlenmediği görüşünü desteklemiştir ve sonuç olarak Seeley ve arkadaşları "dinlenme durumu ağları" tanımının yanlış anlamalara neden olmaması amacıyla İBA terimini kullanmıştır (51).

İşlevsel bağlantısallık çalışmalarında, BOLD sinyalleri korelasyon gösteren anatomik olarak birbirinden ayrı ancak işlevsel olarak birbirleriyle bağlantılı alanlar farklı veri toplama ve analiz teknikleri ile tutarlı şekilde tespit edilmiştir. Daha önemlisi İBA topografilerinin bilinen işlevsel ağlarla da örtüşmesidir (52). DMN dışında, tutarlı bir şekilde görüntülenebilen başlıca İBA'lar somato-motor, işitsel, görsel, merkezi yürütücü ağ ve dikkat çekerlik ağlarıdır (47) (50) (53) (54).

C- Sosyal Anksiyete Bozukluğunun Nörobiyolojisi

Hastalığın nörobiyolojisiyle ilgili bilgiler şimdiye kadar yapılmış olan nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilmiştir. Bu çalışmalar kullanılan görüntüleme yöntemi ve toplanan verinin analiz yöntemine göre çeşitlerine ayrılır. İlk dönemde yapılanlar bilgisayarlı tomografi ile görüntülemeye dayanan SPECT ve PET çalışmalarıdır. Sonraki dönemde MRG çalışmaları ağırlık kazanmıştır. Anatomik çekimler sayesinde yapısal incelemeler yapılabilmektedir. Toplanan verinin özel bir yöntemle analiziyle voksel tabanlı morfometri çalışmaları geliştirilmiştir. Ayrıca difüzyon tensör görüntüleme sayesinde traktografi çalışmaları ortaya çıkmıştır. MRS çalışmaları ile beyindeki metabolitler ölçülebilmektedir. iMRG çekimleri ile beyin bölgelerinin aktivitesi incelenmiş, bölgelerin bağlantısallığına dair veri toplanabilmektedir. MRG sırasında kişiye belirli bir görev verilerek yapılan çalışmalar sayesinde bilişsel işlevler ile beyin bölgelerinin aktivitesi arasındaki ilişki incelenebilmektedir. Kişinin MRG sırasında hiçbir şey yapmadan durduğu çekimler ise dinlenme durumu ağlarının araştırılmasına imkan vermiştir.

1. Yapısal görüntüleme bulguları

Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

SAB'deki yapısal-anatomik değişiklikleri araştıran birçok çalışma yapılmıştır; ancak bulgular çelişkilidir. 1994'te yaptıkları çalışmada Potts ve arkadaşları, SAB ve dopaminerjik işlev bozukluğu hipotezine dayanarak, kaudat, putamen ve talamusu ilgi alanı (region of interest, ROI) olarak belirlemiştir. İncelenen yapıların hacmi açısından hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptanmamıştır (55). İki çalışmada orbitofrontal korteks ve insulada gri madde azalması bildirilmiştir (56) (57). Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), anterior singulat korteks ve prekuneusta kortikal kalınlık artışı bulunmuştur (58) (58). Ayrıca bir çalışmada, sol unsinat fasikülde fraksiyonel anizotropi değişiklikleri saptanmışken (59), başka bir çalışmada sağ unsinat fasikülde fraksiyonel anizotropi azalması bulunmuştur (60).

Manyetik Rezonans Spektroskopi Çalışmaları

MRS beyindeki nörotransmitter düzeyleri ve nöronal bütünlük ile ilgili bilgi sağlar (61). SAB'si olan kişilerde az sayıda MRS çalışması yapılmıştır. 1993'te yapılan ilk çalışmada kortikal ve subkortikal bölgelerde N-asetil-aspartat (62) düzeyinde azalma; subkortikal, talamik ve kaudat alanlarda ise düşük kolin ve kreatin düzeyleri tespit edilmiştir (63). 2005'te yapılan bir çalışmada anterior singulatta glutamat artışı olduğu ve bu artışın sosyal anksiyete

belirtileri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (64). Pollack ve arkadaşları SAB'si olan kişilerin beyinlerinin genelinde glutamat ve glutamin düzeylerinin sağlıklı kontrollerinkine göre yüksek olduğunu, ancak GABA konsantrasyonları arasında bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (65). SAB'si olan hastalarla yapılan yeni bir MRS çalışmasında, anterior singulat kortekste göreceli glutamat konsantrasyonunun azalmış olduğu, talamusta NAA metabolit konsantrasyonunun artmış olduğu ve kolin metabolit konsantrasyonlarının sosyal anksiyete ölçümleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Tüm bu bulgular ödül/kaçınma bazal ganglion devresinin de glutamaterjik sistem kadar SAB belirtilerini oluşturmada rol oynadığını göstermiştir (66). Tükel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise, anterior singulat ve insuladaki NAA/kreatin oranının SAB'si olan kişilerde daha yüksek olduğu ve insuladaki oran ile Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği (LSAÖ) toplam puanları arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (67).

Voksel Tabanlı Morfometri Çalışmaları

Yapısal MRG ile elde edilen veriyi voksel voksel analiz etme tekniğinin geliştirilmesi üzerine, beyni bütün olarak incelemeye izin verecek şekilde voksel tabanlı morfometri (VBM) çalışmaları yapılabilmektedir. Bu analizde konvansiyonel yöntemde olduğu gibi analizini yapmak üzere önceden belirli bir bölge seçmek gerekmemektedir. Yapılan VBM çalışmalarında, SAB'si olanlarda sağlıklı kontrollere kıyasla, amigdala ve hipokampus hacimlerinde (68), sağ posterior alt temporal girus ve sağ parahipokampal/hipokampal giruslarda (69), bilateral talamuslar, sağ amigdala, sağ prekuneusta (70), bilateral temporal pollerde ve sol lateral orbitofrontal korteks (56) gri madde hacimlerinde azalma saptanmıştır. Ayrıca kortikal kalınlığın sol alt temporal kortekste (71), sol insula, sağ anterior singulat, sağ temporal pol, sağ DLPFK ve sağ parietal kortekste (4) kontrollere kıyasla SAB'si olan hastalarda kortikal kalınlığın artmış olduğu bildirilmiştir. Yeni yapılmış bir VBM çalışmasında ise SAB'si olanların sağ orta ve alt temporal, sol üst parietal, sol prekuneus, sağ füsiform alanlarında gri madde hacimlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sağ alt ve orta temporal bölgelerin gri madde hacimleri ile hastaların LSAÖ toplam puanları ve sosyal kaçınma alt ölçek puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (72).

Difüzyon Tensör Görüntüleme Çalışmaları

Difüzyon tensör görüntüleme doku içerisindeki difüzyonun hangi yönde daha çok kısıtlandığını manyetik rezonans difüzyon sinyallerini kullanarak niceliksel olarak ifade

edebilen ve bu şekilde ak madde yolaklarını 3 boyutlu olarak gösterebilen (traktografi) bir yöntemdir. Difüzyon tensör görüntüleme yöntemi ile yapılan çalışmalarda SAB'si olan hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla sağ unsinat fasiküllerinde (60), sol unsinat ve üst longitudinal fasiküllerinde (59) ve ayrıca son insula, sol alt frontal girus, sol orta temporal girus, sol alt parietal girusta (73) ak madde yapısının daha düzensiz ve anormal olduğu gösterilmiştir.

2. İşlevsel görüntüleme bulguları

SPECT Çalışmaları

SPECT yönteminde vücuda gamma ışınları yayan nükleer bir izomer verilir ve yayılan ışınlar bir gamma kamerası ile toplanır. Beyin görüntülemesinde kullanılan izomer beynin kan akımı ile orantılı olarak beyne alındığı için beyin kan akımını değerlendirmek mümkün olur.

1997'de yapılan bir çalışmada, striatumdaki dopamin geri alım alanlarının yoğunluğunun SAB'si olan hastalarda kontrollere kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur (74). Benzer şekilde başka bir çalışmada, striatumdaki D2 reseptör bağlama potansiyelinin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (75). Warwick ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı çalışmada, SAB'si olan hastalarda insula perfüzyonunun ilaçla tedavi sonrası azaldığı gösterilmiştir (76). Aynı araştırmacıların 2008'de yaptıkları tüm beyni inceleyen bir SPECT çalışmasında, SAB'si olanlarda dinlenim durumunda frontal korteks ve sağ serebellumdaki kan akımının artmış, pons, sol serebellum ve sağ prekuneustaki kan akımının azalmış olduğu gösterilmiştir. Yazarlar, frontal korteks hiperaktivitesinin, anksiyete bozukluklarında artış gösteren limbik aktivite üzerine frontal bölgenin modülasyon etkisi olduğu hipotezini desteklediğini düşünmektedir (77).

PET Çalışmaları

PET vücuda verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel nitelikli gamma ışınlarını saptayarak vücuttaki dağılımlarını belirleyen, bu sayede yapısaldan çok işlevsel bilgi sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Vücuda verilen maddenin özelliğine göre farklı bölgeler incelenebilmektedir.

Topluluk önünde konuşmayla anksiyeteyi tetikleyen bir görev sırasında yapılan çekimlerde, sağ amigdala bölgesel kan akımının kontrollere kıyasla hasta grubunda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Kortikal düzeyde ise topluluk önünde konuşma sırasında orbitofrontal ve insular kortekslerde kan akımı sağlıklı kontrollerde artarken, SAB'si olan bireylerde azalma göstermiştir. Yazarlara göre, orbitofrontal korteks kan akımındaki azalma ve amigdala kan akımındaki artma, negatif duygulanımı inhibe edememeye sonuçlanan bir duygusal düzensizlik ile ilişkili olabilir (78). Başka bir çalışmada, hastaların konuşma görevi yapacaklarını düşündükleri beklenti evresinde, sol amigdaloid-hipokampal bölgede ve inferior temporal kortekste nöral aktivite artışı bulunmuştur (79). Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve bilişsel-davranışçı terapi (BDT) ile kombine tedavi sonrasında topluluk önünde konuşma anksiyetesinde azalma görülmüş ve belirtilerdeki bu düzelme medial temporal lobdaki (amigdala, hipokampus, çevreleyen rinal ve parahipokampal korteksler) bölgesel kan akımının azalması ile ilişkilendirilmiştir (80). Aynı 18 hasta ile yapılan bu üç çalışma, hastaların stresli bir konuşma yapmaları sırasında ya da topluluk önünde konuşma yapacaklarını düşündükleri sırada yapıldığı için SAB'deki patolojiyi göstermeleri açısından değerlidirler.

Evans ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, SAB'si olan hastalara GABA geri alım inhibitörü olan tiagabin verilmiştir. Tedavi öncesinde hastalarda, sağlıklı kontrollere göre, anterior singulat korteks ve ventral medial prefrontal kortekste bölgesel metabolik hızın daha düşük olduğu; tiagabin ile tedavi sonrasında ise SAB'si olan grupta ventral medial prefrontal kortekste bölgesel metabolik hızın anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Bu bulgular tedavinin ventral medial prefrontal korteks içindeki GABA yollarının aracılığı ile işe yaradığını düşündürmektedir (81).

Göreve Dayalı Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

Birbaumer'in yaptığı çalışmada, SAB'si olan hastaların amigdala aktivitelerinde, nötral yüzler görme ve kötü koku duyma sırasında kontrollere göre daha fazla artış olduğu gösterilmiştir (82). Bilateral amigdalanın SAB'de nötral yüzlerin işlenmesinde rol oynadığı bulgusu benzer çalışmalarda tekrarlanmıştır (83). Ayrıca, sinirli ya da aşağılayıcı ifadeli yüzler gördüklerinde sol amigdala, unkus ve parahipokampal girustaki aktivite artışının da kontrollerdekinden fazla olduğu bulunmuştur (84-86). Bir diğer çalışmada, amigdala hiperaktivitesinin uyarının yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (85, 87). Lorberbaum ve arkadaşlarının 2004'te yayımladığı çalışmada, SAB'si olan kişiler ve sağlıklı kontroller topluluk önünde konuşma

yapacakları beklentisinde iken yapılan çekimlerde, subkortikal (pons, ventral striatum, amigdala, insula, temporal pol) hiperaktivite ve kortikal (dorsal anterior singulat, prefrontal korteks) hipoaktivite paterni saptanmıştır. Yazarlar, bu paternin SAB'si olan kişilerin mantıktan çok otomatik duygular ile tepki verdiklerini gösterdiği yorumunu yapmışlardır (88). Kişilerin kendileri ve başkalarıyla ilgili negatif (eleştiri), pozitif (övgü) ve nötral yorumların sunulduğu çalışmalarda, SAB'si olan kişilerde, kendileriyle ilgili negatif yorumlar karşısında medial prefrontal korteks ve amigdalalarında aktivite artışı olduğu gösterilmiştir (89).

Göreve dayalı çalışmaların ortak bulguları; bilateral amigdala, bilateral insula, ventrolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve bilateral parietal korteks aktivitesinde sağlıklı kontrollere göre daha fazla artış görülmesidir (4).

Dinlenim Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

Yapısal ve işlevsel bağlantısallık yöntemleri belirli beyin işlevlerinin altında yatan nöronal etkileşimlere dair bilimizi artırmıştır. Dinlenim durumunda yapılan iMRG, beynin işlevsel ağlarının analizi için önemli bir araç haline gelmiştir (90). Dinlenim durumu beyin işlevsel bağlantısallığını araştıran çalışmalar, özellikle DMN, merkezi yürütücü ağ, dikkat çekerlik ağı ile ilişkili beyin bölgelerine odaklanmıştır ve SAB'de farklı bölgeler arasındaki işlevsel bağlantısallıkta artma ya da azalma gibi değişiklikler saptamıştır (91).

Dinlenim durumunda yapılan çalışmaların bulguları çelişkiler göstermektedir. Liao ve arkadaşlarının yaptığı bir bağlantısallık çalışmasında, SAB'de medial orbitofrontal girus ve amigdala arasında karşılıklı etkileşimin arttığı, ancak bilateral alt temporal giruslar ile bilateral amigdala arasındaki etkileşimlerin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, yazarlar, dikkat çekerlik ağı içinde insulanın işlevsel eşleşmesinde (coupling) azalma olduğunu, ancak ağın diğer bölgelerinde ise işlevsel eşleşmede artma olduğunu bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada, sol superior frontal girus içinde işlevsel eşleşmede azalma olduğu ve bu azalmanın belirti şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (92). Bu bulgular kortikolimbik yollarda aktivasyon değişimine ve bu değişimi kompanse etmek için oluşmuş olabilecek başka aktivasyon değişimlerine işaret etmektedir. Qiu ve arkadaşları bilateral angüler giruslar, sol medial prefrontal korteks, sağ DLPFK, inferior parietal girus ve anterior singulat korteks arasında azalmış eşleşme olduğunu göstermiştir (93). Liao ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında merkezi yürütücü ağ içindeki işlevsel eşleşmenin azaldığı bulunmuştur (69).

Pannakoe ve arkadaşları, DMN açısından SAB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Dikkat çekerlik ağı ile ilgili olarak ise bilateral dorsal anterior singulat korteks odağı, sol prekuneus ve sol lateral oksipital korteks arasındaki bağlantısallıkta artış bulmuşlardır. Yazarlar, ayrıca, sağ amigdala odağı ve sol orta temporal girus, sol supramarjinal girus, sol lateral oksipital girus arasındaki bağlantısallıkta da artış olduğunu göstermişlerdir (94). Prater ve arkadaşları SAB'si olanlarda amigdala ve rostral anterior singulat korteks arasındaki işlevsel bağlantısallıkta sağlıklı kontrollere kıyasla azalma saptamışlardır (95).

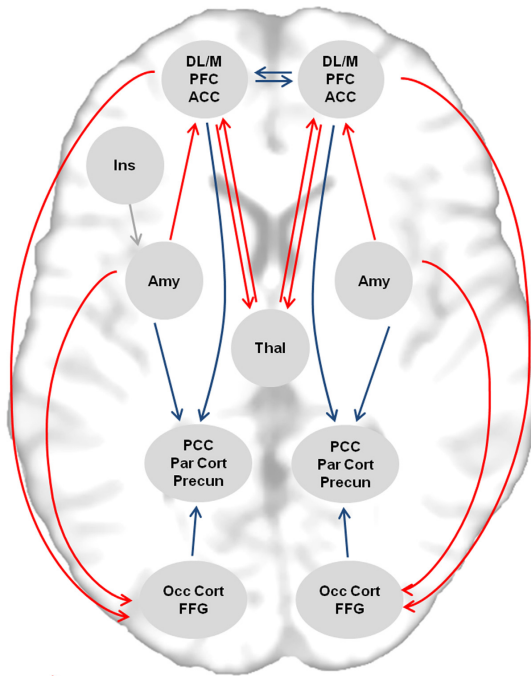
Amigdalaları odak olarak alan çalışmalarda, prefrontal ve orbitofrontal bölgelerle bağlantısallıkta artış bulunmuştur (95-97). Amigdala odaklarından parietal bölgelere bağlantısallıkta azalma gösterilmiştir (96, 98). Talamus gibi subkortikal alanlar odak olarak belirlendiğinde, temporal ve frontal bölgelere bağlantısallıkta artış görülmüştür (97). Sol hipokampusun odak olarak alındığı bir çalışmada, inferior frontal ve temporal korteks, prekuneus ve talamus ile bağlantısallıkta azalma saptanmıştır (99). Liao ve arkadaşları, dinlenim durumu beyin ağlarını inceledikleri çalışmalarında, SAB'si olan kişilerde somatomotor ve vizüel ağlar arasındaki bağlantısallıkta azalma olduğunu, öz-referansiyel ağın içindeki bağlantısallıkta ise artış olduğunu bildirmişlerdir (92). Anteraper ve arkadaşları (2014) çalışmalarında duygu işlemede rol oynayan subkortikal alanları (bazal ganglionlar, amigdala, talamus) sistematik şekilde odak olarak kullanarak analiz yapmışlardır. Bu subkortikal alanlar ile DMN'ye dahil olan alanlar arasında (örneğin, kaudat ve medial frontal alanlar arasında; putamen, singulat ve dorsamedial prefrontal korteks arasında) bağlantısallık artışı bulmuşlardır. Prekuneusun talamus ve globus pallidus ile bağlantısallığının da SAB'de arttığı görülmüştür (100).

Tüm bu bulgular SAB'de geniş çaplı beyin ağları arasında bir denge sorunu olduğunu düşündürmektedir. Brühl ve arkadaşları (2014) 2007-2014 arasında SAB'si olan kişilerle yapılmış olan nörogörüntüleme çalışmalarının meta-analizini yapmışlardır. Sonuçlar korku devresinin (amigdala, insula, anterior singulat, prefrontal korteks) hiperaktivasyonunu doğrular niteliktedir. Sonradan yapılan işlevsel bağlantısallık incelemeleri ve görev temelli işlevsel çalışmalar, medial parietal ve oksipital bölgelerde (posterior singulat, prekuneus, kuneus) hiperaktivasyon ve parietal, limbik ve yürütücü ağ bölgeleri arasındaki bağlantısallıkta azalma olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, prefrontal alanın SAB'de daha aktif olmasına rağmen amigdala üzerindeki düzenleyici ve kontrol edici etkisinin görülmüyor

olması, bu bölgeler arasındaki bağlantısallıkta azalma olduğunu işaret etmektedir. Brühl ve arkadaşları önerdikleri SAB modelini Şekil-1’deki gibi şematize etmişlerdir. (4).

Şekil-1: Brühl ve arkadaşları tarafından önerilen SAB modeli (4)

Burada belirtilen bölgelerin hepsi SAB’si olan kişilerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha aktiftirler. Kırmızı ile işaretli bağlantılar SAB’de artmış, mavi ile işaretlilerse azalmış olanlardır.



DL/M: dorsolateral/medial

PFC: prefrontal korteks

ACC: anterior singulat korteks

Ins: insula

Amy: amigdala

Thal: talamus

PCC: posterior singulat korteks

Par Cor: parietal korteks

Precun: prekuneus

Occ Cort: oksipital korteks

FFG: füsiform girus

V- AMAÇLAR

Bu çalışmanın amacı, SAB'si olan tedavisiz kişiler ile aynı cinsiyet, yaş ve eğitim durumundaki sağlıklı kişilerin iMRG bulguları ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılmasıdır. Bu sayede hastalığın nörobiyolojisi ile ilgili mevcut bilgilere katkıda bulunmak hedeflenmiştir. Ayrıca, çalışmada işlevsel görüntülemeyle saptanan özelliklerin hastaların belirti şiddetleriyle ilişkisini inceleyerek nörogörüntüleme ve klinik arasındaki bağlantının araştırılması amaçlanmıştır.



VI- ÖRNEKLEM VE YÖNTEM

A- Örneklem

1. Hastalar

Bu çalışmaya Ocak – Eylül 2015 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Polikliniği'ne başvuran ya da dış merkezlerden çalışmaya katılmaları teklif edilerek yönlendirilen 21 kişi alındı.

Hastalar için içleme ölçütleri:

- 1) DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme/Klinik Versiyon (SCID-I/CV) ile SAB tanısının konulması,
- 2) En az 6 haftadır psikotrop kullanmıyor olmak (fluoksetin için 8 hafta),
- 3) 18-50 yaş arasında olmak,
- 4) Baskın elin sağ el olması.

Hastalar için dışlama ölçütleri:

- 1) SCID-I/CV ile SAB'den başka bir psikiyatrik bozukluk tanısının konulması,
- 2) Alkol ya da madde kötüye kullanım / bağımlılık öyküsü olması,
- 3) SAB ile nedensel ilişkisi olabilecek bir tıbbi hastalık öyküsüne sahip olmak,
- 4) Genel tıbbi durumu bozan akut ya da kronik fiziksel bir hastalığın (neoplastik, endokrin ve immun bozukluklar, enfeksiyon vb.) olması,
- 5) Nöbet, santral sinir sistemi enfeksiyonu, serebrovasküler hastalık, 30 dakikadan fazla bilinç kaybına neden olan ya da hastane yatışı gerektiren kafa travması öyküsü gibi nörolojik bir hastalığın olması,
- 6) Gebe ya da emziliyor olmak,
- 7) MRG için kontrendikasyon oluşturan bir duruma sahip olmak.

2. Kontrol Grubu

Hastalarla cinsiyet, yaş ve eğitim yılına göre bire bir eşleştirilmiş olan 21 sağlıklı gönüllü çalışmaya kontrol grubu olarak alındı. Kontroller duyurular aracılığıyla çalışmaya davet edildi.

Kontrol grubu için dışlama ölçütleri:

- 1) DSM-IV tanı ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısının konulması
- 2) Herhangi bir psikotrop kullanıyor olmak,
- 3) Birinci derece akrabalarında psikiyatrik bozukluk olması,
- 4) Genel tıbbi durumu bozan akut ya da kronik fiziksel bir hastalığın (neoplastik, endokrin ve immün bozukluklar, enfeksiyon vb.) olması,
- 5) Nöbet, santral sinir sistemi enfeksiyonu, serebrovasküler hastalık, 30 dakikadan fazla bilinç kaybına neden olan ya da hastane yatışı gerektiren kafa tıkanması öyküsü gibi nörolojik bir hastalığın olması.

B- Yöntem

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve etik yönden uygun bulundu. Tüm katılımcılara çalışmanın amacı, yöntemi ve olası riskleri ile ilgili ayrıntılı bilgi içeren onam formu verildi ve yazılı onayları alındı. Hastalar ve sağlıklı kontroller için kullanılmış olan bilgilendirilmiş onam formu örnekleri sırasıyla Ek 1 ve Ek 2’de gösterilmiştir.

1. Klinik Değerlendirme

Katılımcıların demografik bilgilerini toplamak amacıyla yazarlar tarafından oluşturulan yarı yapılandırılmış görüşme formu (Ek-3) kullanıldı. Katılımcıların tümüne SCID-I/CV, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) (Ek-4), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (Ek-5), Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi – Kısa Form (Ek-6), İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (101) (101) (Ek-7) uygulandı. Ayrıca, hasta grubundakilere Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği (LSAÖ) (Ek-8), Sheehan Yetiştirimi Ölçeği (Ek-9), Klinik Global İzlenim Ölçeği (Ek-10) uygulandı.

DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme/Klinik Versiyon

SCID-I/CV, DSM-IV Eksen I tanılarının taranması için geliştirilmiş, yapılandırılmış bir klinik görüşme formudur (102). Yapılandırılmış görüşme, tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve DSM-IV tanı ölçütlerinin taranmasını kolaylaştırarak tanılarının geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. SCID-I’in Türkçe için uyarlama ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (103).

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

14 maddeden oluşur ve klinisyenin değerlendirme esasına bağlıdır (104). Ruhsal ve bedensel anksiyete belirtilerini, dikkati, uyku düzenini değerlendiren maddeleri bulunmaktadır.

Ülkemiz için geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır (105).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Depresyon düzeyini ve belirtilerin şiddetin değişimini ölçmek için yaygın olarak kullanılır.

Klinisyenin değerlendirme esasına bağlıdır ve fiziksel belirtilere de yer verir (106). Ülkemiz için geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır (107).

Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi – Kısa Form

Fiziksel sağlık ve aktiviteler, duygular, iş, ev işleri, boş zaman etkinlikleri ve sosyal ilişkiler gibi yaşam alanlarını kapsayan 14 sorudan oluşan bir ankettir. Kişi anketi kendi puanlar ve yüksek puan yüksek hoşnutluk ve doyum düzeyini gösterir (108).

İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi

Tek bir ölçü kullanarak genel çerçevesiyle kişilerin klinik gidişini izlemeye yardımcı bir ölçektir. Sadece psikolojik, sosyal ve mesleki işlevsellik derecelendirilir. Klinisyen tarafından 1-100 arasında bir puan verilerek uygulanır (6).

Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği

1987 yılında Liebowitz tarafından geliştirilmiştir . Klinisyence uygulanan bir sosyal anksiyete derecelendirme ölçeğidir (109). Ölçek 11 adet sosyal etkileşim ve 13 adet performans durumunu tarif eder. Her durum için kişinin kaygı ve kaçınma düzeyi ayrı ayrı 0-3 arasında puanlanır. Ülkemiz için geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır. (110)

Sheehan Yetiyitimi Ölçeği

İş/okul, sosyal yaşam/boş zaman uğraşları, aile yaşamı/evde sorumluluklar altölçeklerini içeren ve bu alanlarda görülen yeti yitimini belirlemek üzere kullanılan bir ölçektir (111). Puanlama kişinin kendisi tarafından 0 ile 10 arasında değişen bir derecelendirmeye göre yapılmaktadır.

Klinik Global İzlenim Ölçeği

Hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmenin klinisiyenin yargısına göre değerlendirildiği yedili Likert tipi bir ölçektir (112).

2. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme

iMRG, girişimsel olmayan ve mekansal çözünürlüğü yüksek bir araştırma yöntemidir. iMRG nöral aktiviteyi kan hacmi, oksijenlenme ve kan akımı değişkenlerine dayanarak dolaylı olarak ölçer. Nöral aktivitedeki bir artışa oksijen tüketiminde beynin metabolik bir artışı eşlik eder ve bölgesel beyin kan akımında çok daha büyük bir artış gözlenir. Lokalize oksihemoglobin-deoksihemoglobin oranı değişimine bağlı olarak oluşan manyetik değişimler MR cihazı tarafından yakalanır ve BOLD sinyalinin temelini oluşturur (113).

Çalışmamızda tüm MRG verileri İ.Ü. Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörobilim Birimi'nde kurulu olan 3 Tesla MR görüntüleme cihazı (Phillips, Achieva, Best, Hollanda) ile kafa bölgesine özel 32 kanallı SENSE bobini (coil) kullanılarak toplandı. Katılımcılardan İstanbul Tıp Fakültesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı'nda yaklaşık 15 dakika süreyle dinlenme durumu iMRG ölçümü gerçekleştirildi. Görüntüleme öncesinde katılımcıları gerekli hazırlıklar konusunda bilgilendirmek ve görüntülemeye engel oluşturan bir durum olup olmadığını araştırmak için Laboratuar tarafından hazırlanmış olan iki MR formu doldurularak katılımcılara imzalatıldı (Ek-11 ve Ek-12). Görüntülemenin ilk kısmını oluşturan anatomik çekim sırasında katılımcılara gözlerini açık ya da kapalı olarak tutabilecekleri söylendi. İkinci kısım olan işlevsel görüntülemeye başlamadan önce katılımcılara 'bu aşamadan sonra gözlerinizi kapatmanızı ve hiç açmamanızı ancak kesinlikle uyumamanızı ve olabildiğince hiçbir şey düşünmeden yatmanızı istiyoruz' yönergesi verildi.

Anatomik Verilerin Toplanması

Anatomik imgeler (Şekil-2), yüksek çözünürlüklü, T1 ağırlıklı 3D TFE sekansı ile elde edilmiştir. Kayıt süresi 02:38 dakika, TR=7700 ms; TE=3800 ms; yatırma açısı (flip angle): 8 derece; aksiyal kesit sayısı: 160; kesit kalınlığı: 1 mm (boşluksuz); voksel boyutu: 1 mm³; görüş alanı (FOV): 250 mm; veri toplama matrisi: 252x209'dur.

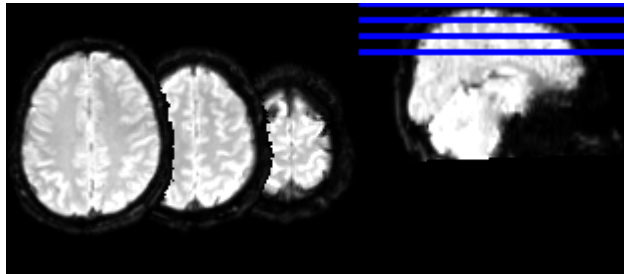
Şekil-2: Anatomik bir imgeden örnek kesitler. Sağ tarafta sagittal imge üzerinde örnek kesitlerin alındığı yerler gösterilmiştir.



Dinlenme Durumu İşlevsel MRG Verilerinin Toplanması

İşlevsel imgeler (Şekil-3) T2* ağırlıklı echo-planar (EPI) sekansla AK-PK (Anterior Komisür-Posterior Komisür) hizalı olarak aksiyel düzlemde kaydedilmiştir. Kayıt süresi 07:32 dakika, TR=2000 ms; TE=30 ms; yatırma açısı (flip angle): 90 derece; aksiyal kesit sayısı: 36; kesit kalınlığı: 4 mm (boşluksuz); voksel boyutu: 2x2x4 mm³; görüş alanı (FOV): 224 mm; veri toplama matrisi: 112x109'dur. İşlevsel imgeler katılımcılara herhangi bir görev verilmeksizin, gözler kapalı halde alındı.

Şekil-3: İşlevsel bir imgeden örnek kesitler. Sağ tarafta sagittal imge üzerinde örnek kesitlerin alındığı yerler gösterilmiştir.



C- İstatistiksel Değerlendirme

Klinik Verilerin Analizi

İstatistiksel analiz için SPSS Statistics 21.0.0.0 programı kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlar için t-testi, uymayanlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Klinik değişkenler ile iMRG bulguları arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile ölçülmüştür. Tüm sonuçların değerlendirilmesinde p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

iMRG Verilerinin Analizi

iMRG Verilerinin Ön-İşleme Aşaması

Verilerden ilgilenilmeyen değişkenliği çıkarmak, denekler arası standardizasyonu sağlamak ve veriyi analize hazırlamak için bir takım ön-işleme basamaklarının uygulanması gerekir. Bu amaçla, MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ortamında geliştirilmiş olan istatistiksel parametrik haritalama yazılımı (SPM 8) (114) kullanılmıştır.

Dicom standardıyla kaydedilen veriler “NIfTI” formatına dönüştürüldükten sonra ön-işlemede sırası ile aşağıda açıklanan aşamalar gerçekleştirilmiştir:

- a) **Yeniden Hizalama (Realignment):** Yeniden hizalama işlemi işlevsel verideki hareket kaynaklı artefaktları düzeltmek ve kayıt sırasındaki olası hareketleri minimize etmek için uygulanır. Bu işlem sırasında elde edilen translasyon ve rotasyon grafikleri göz ile kontrol edildi. ± 3 mm’den daha fazla translasyon ve/veya rotasyon hareketinin gözlemlendiği veriler araştırmaya dahil edilmedi.
- b) **İşlevsel-yapısal bağdaştırma (Coregistration):** iMRG imgeleri, anatomik imgeden farklı olarak düşük mekansal çözünürlüktedir. Ayrıca, geometrik ve şiddet bozulmalarına sahiptir. Anatomik veriler ise beynin boyut, şekil ve yapısının belirgin olduğu imgelerdir. Bireysel imgelerin standart bir beyin anatomi atlasına taşındığı normalizasyon aşamasında yüksek çözünürlüklü anatomik imgelerin sağladığı bu bilgiye ihtiyaç duyulur. Bu nedenle normalizasyon aşamasının öncesinde bireysel işlevsel imgeler bireysel anatomik imgelerle bağdaştırıldı.
- c) **Bölütme (Segmentation):** Bu aşamada, anatomik görüntüdeki ak madde, gri madde ve beyin-omurilik sıvısı ayrıştırılarak normalizasyonda kullanılacak doku olasılık haritaları oluşturuldu.
- d) **Mekansal Normalizasyon:** Erişkin beyni 1100 cm^3 ila 1500 cm^3 arasında değişen bir ortalama hacme sahiptir ve morfolojik farklılıklar içerir. Aynı çalışmada veya farklı çalışmalar arasında katılımcıların anatomik veya işlevsel beyin imgelerinin karşılaştırılabilmesi için bu verilere mekansal normalizasyon işlemi uygulanır. Bu çalışmada, anatomik ve işlevsel veri Montreal Nöroloji Enstitüsü’nün 152 sağlıklı denekten elde edilen anatomik MRG çekimlerinin ortalamasına dayalı olarak oluşturduğu ICBM152 şablonuna (MNI-ICBM152) göre normalize edildi.

- e) **Yumuşatma (Smoothing):** Yumuşatma işlemi, işlevsel veriye başlıca iki amaçla uygulanır. Bunlardan birincisi iMRG sinyalinde sinyal/gürültü oranını arttırmaktır. İkincisi ise yeniden hizlama işlemi uygulandığı halde ardışık imgelerin alınması sırasındaki hareket etkilerinden kaynaklı kalan hataları azaltmaktır. Bu işlemle komşu voksellerin ağırlıklandırılmış ortalamaları alınarak daha yumuşak imgeler elde edilir. Bu çalışmada uzaysal yumuşatma, yarı yükseklikteki tam genişliği (Full Width Half Maximum, FWHM) 8 mm olan Gauss-tipi çekirdek (kernel) ile gerçekleştirildi.

Dinlenim durumu iMRG Verilerinden İçsel Bağlantı Ağlarının Ayırıştırılması

İçsel bağlantı ağlarının belirlenmesi amacıyla MATLAB ortamında çalışan Group ICA fMRI Toolbox (GIFT) paketindeki bağımsız bileşen analizi (BBA) kullanıldı (115).

BBA, farklı kaynaklardan gelen sinyallerin bir karışımı olarak ölçülen sinyallerden geri dönüşle orijinal sinyallerin bulunmasında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. GIFT paketi, BBA analizinin tek adımda tüm grup verilerine uygulanmasına olanak tanımaktadır. Bu şekilde BBA analizinin bireysel kayıtlar üzerinde gerçekleştirilmesine kıyasla istatistiksel olarak daha güçlü sonuçlar elde edilmektedir. Bu çalışmada, BBA 42 katılımcının işlevsel veri kümelerine tek adımda uygulandı.

BBA yöntemi, ölçülen iMRG verilerinin birbirinden mekansal olarak olabildiğince bağımsız parçalara ayrıştırılmasına dayanır. Bu nedenle ayrıştırılacak bileşen sayısının araştırmacı tarafından optimize edilmesi veya GIFT paketinin de sağladığı bir algoritmayla hesaplanması gerekmektedir. Bu çalışmada, işlevsel imgeler BBA analizinde 30 bileşene ayrıştırıldı.

İBA'ların Gruplar ve Koşullar Arasında İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

BBA sonucunda elde edilen 30 bileşenin bir kısmı gerçek İBA bileşenlerini göstermekteyken bir kısmı ise kayıt sırasındaki kafa hareketleri ve benzeri nedenlerle oluşan artefaktlardan kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada elde edilen anatomik paternlerin literatürde her bir ağ için belirtilen koordinatlara uygunlukları değerlendirilerek 15 adet İBA tanımlandı.

İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısalılıkların gruplar ve koşullar arasında istatistiksel farklarını ortaya koymak için GIFT yazılımının “SPM Stats” aracı kullanıldı.

Gruplar arasında İBA bileşenlerine ilişkin karşılaştırmaların ortak mekânsal koordinatlarda gerçekleştirilebilmesi için öncelikle tüm grubun İBA'larına tek örneklem için t testi uygulandı. Bu test sonucunda $t > 6$ değerine sahip hacim birimlerine 1, diğer hacim birimlerine 0 atanarak ikili sistemde maskeler elde edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar 2 örneklem için t testi ile sadece bu maske ile sınırlı alanlarda gerçekleştirildi.

Maske içinde yer alan tüm vokseller için yinelenen karşılaştırmalardan kaynaklanabilecek hatalı pozitif sonuçlar SPM 8 yazılımı içinde yer alan rastsal alan kuramına (Random Field Theory) dayanan bir yöntemle düzeltildi. Bu kuram, her vokselin komşu voksellerden bağımsız davranmadığı, komşu vokseller arasında Gauss dağılımına uygun bir alana yayılan ilintinin var olduğuna dayanmakta ve bağımsız değişkenlerde yinelenmiş karşılaştırmalar için kullanılan Bonferroni düzeltmesine göre daha az tutucu bir düzeltme uygulamaktadır (114).

İlgi Bölgesi Analizi

İki örneklem t-testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı çıkan iki küme MarsBaR yazılımı (<http://marsbar.soruceforge.net/>) aracılığıyla ilgi bölgesi haline getirildi. Ardından her bir katılımcının merkezi yürütücü ağından kaynaklanan bu ilgi bölgelerine ait voksellerdeki ortalama bağlantısallık değerleri elde edildi. Bu değerler ile psikiyatrik ölçek puanları arasında SPSS Statistics 21.0.0.0 ortamında korelasyon analizi yapıldı.

VII- BULGULAR

A- Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, eğitim süresi, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, sigara, alkol ve madde kullanım oranları açısından anlamlı fark bulunmadı.

Akrabalarda SAB ya da herhangi bir psikiyatrik hastalık olma oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre HAM-A ve HAM-D puanları anlamlı düzeyde yüksek (sırayla $t=4,317$ $p=0,001$; $t=3,308$ $p=0,002$); IGD puanı ve yaşam kalitesi ölçeği puanı ise anlamlı düzeyde düşüktü (sırayla $t=-4,747$ $p=0,001$; $t=-2,760$ $p=0,009$). Hasta ve kontrol gruplarının klinik özellikleri Tablo-1’de karşılaştırılmıştır.

Tablo-1: Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

	Hastalar	Kontroller		p değeri
	n=21	n=21		
Yaş	$27,7 \pm 6,5$	$27,6 \pm 6,5$	$t=0,024$	$p=0,981$
Cinsiyet	$n=7$ (%33)	$n=7$ (%33)	$\chi^2=0,001$	$p=1,000$
Eğitim yılı	$14,4 \pm 2,8$	$15,1 \pm 2,7$	$t=-0,777$	$p=0,422$
Sigara kullananlar	$n=12$ (%57)	$n=8$ (%38)	$\chi^2=1,527$	$p=0,217$
Alkol kullananlar	$n=13$ (%62)	$n=10$ (%48)	$\chi^2=0,865$	$p=0,352$
Madde kullananlar	$n=3$ (%14)	yok	$\chi^2=3,231$	$p=0,072$
Akrabasında SAB olanlar	$n=2$ (%10)	yok	$\chi^2=2,100$	$p=0,147$
Akrabasında psikiyatrik hastalık olanlar	$n=10$ (%48)	$n=8$ (%38)	$\chi^2=0,389$	$p=0,533$
HAM-A puanı	$8,8 \pm 5,6$	$3,1 \pm 2,3$	$t=4,317$	$p=0,001$
HAM-D puanı	$4,3 \pm 2,2$	$2,2 \pm 1,9$	$t=3,308$	$p=0,002$
IGD puanı	$75,0 \pm 6,5$	$83,1 \pm 4,3$	$t=-4,747$	$p=0,001$
Yaşam kalitesi ölçeği puanı	$50,4 \pm 7,5$	$57,1 \pm 8,4$	$t=-2,760$	$p=0,009$

Hasta grubunun tümünde yaygın tip SAB vardı. Psikiyatrik eştanı olarak iki kişide özgül fobi bulunmaktaydı. 7 hasta daha önce SSGİ ile tedavi görmüştü. Bunların hepsi birkaç ay kadar kısa sürmüş ve en az bir yıl öncesinde ilaç kullanımı sonlandırılmıştı. İki hasta kısa süreyle BDT’ye katılmış, ancak sürdürmemişti. Hasta grubuna ait diğer klinik özellikler Tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo-2: Hasta grubunun klinik özellikleri

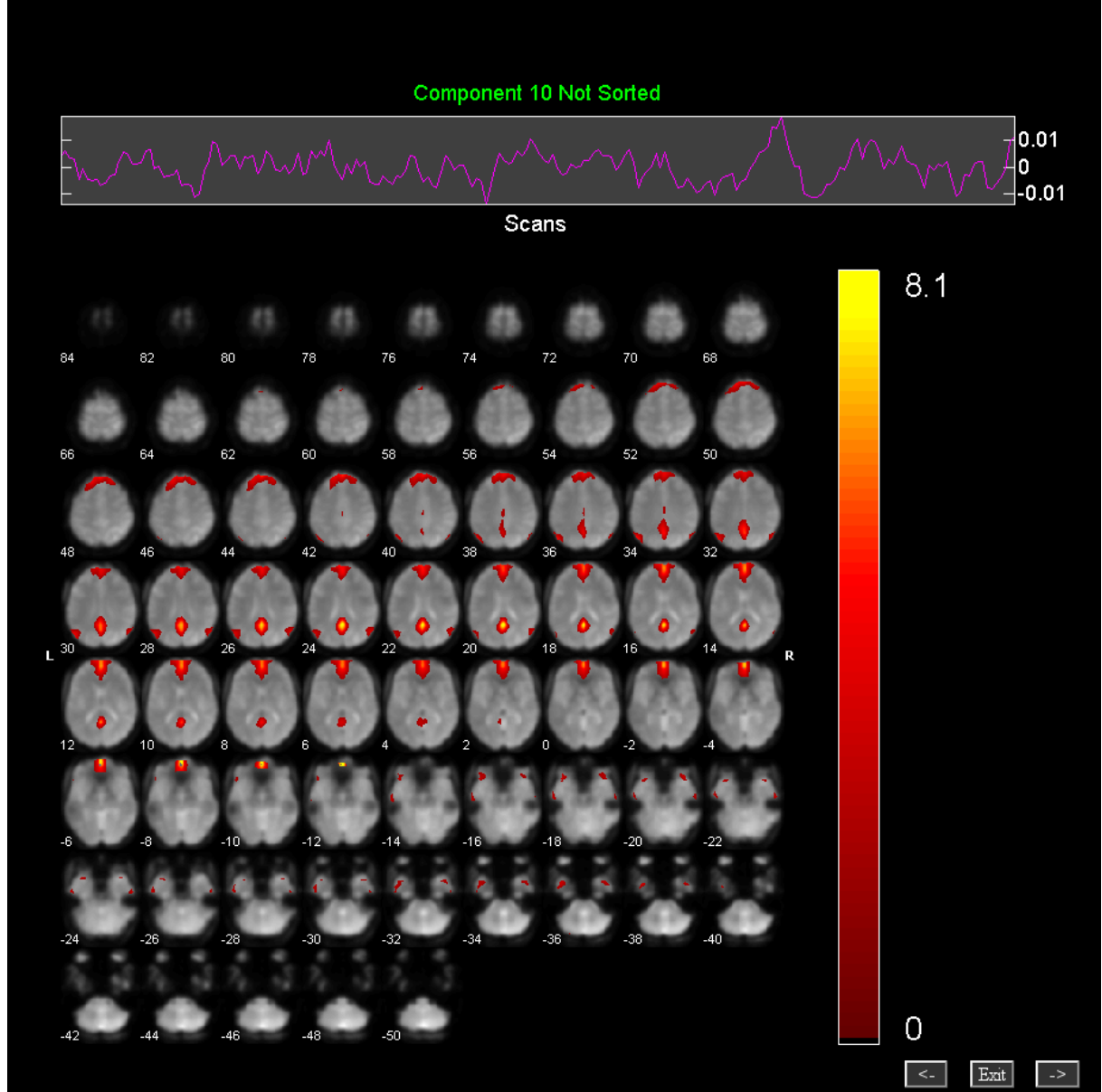
Başvuru nedeni SAB olan	n=19 (%91)
Önceden SAB tanısı konulmuş	n=7 (%33)
Yaygın tip SAB'si olan	n=21 (%100)
SAB başlangıç yaşı (ortalama)	15,2 ± 6,8
SAB süresi (ortalama)	12,5 ± 8,5
Psikiyatrik eştanısı olan	n=2 (%10)
Daha önce tedavi görmüş olan	n=7 (%33)
İlaçlı tedavi görmüş olan	n=7 (%33)
BDT uygulanmış olan	n=2 (%10)
KGİ ölçeği hastalık şiddeti puanı	3,6 ± 0,7
Sheehan yetiyitimi ölçeği iş puanı	5,6 ± 2,7
Sheehan yetiyitimi ölçeği sosyal yaşam puanı	6,3 ± 2,1
Sheehan yetiyitimi ölçeği aile yaşamı puanı	3,0 ± 1,6
LSAÖ toplam puanı	73,8 ± 18,2
LSAÖ sosyal etkileşim altölçek puanı	31,5 ± 8,8
LSAÖ performans altölçek puanı	42,3 ± 10,6

B- Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

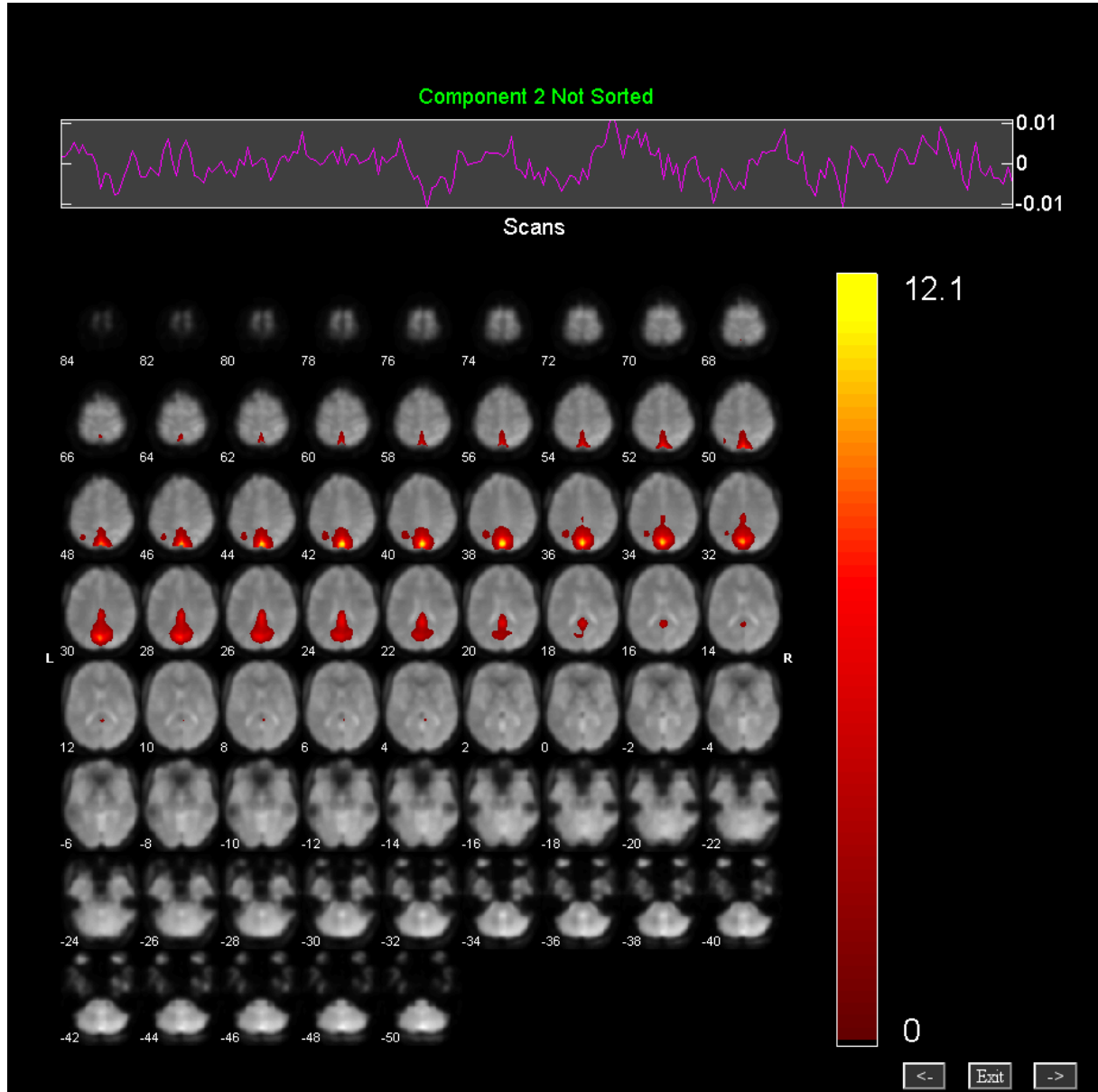
42 katılımcının işlevsel veri kümelerine tek adımda uygulanan bağımsız bileşen analizi ile işlevsel imgeler 30 bileşene ayrıştırıldı. Elde edilen anatomik paternlerin literatürde belirtilen koordinatlara uygunlukları değerlendirilerek İBA'lara karşılık gelen 15 adet bileşen belirlendi. Tanımlanan İBA'lar Şekil-4'te gösterilmiştir.

Şekil-4: Bağımsız bileşen analizi ile tanımlanan içsel bağlantı ağları

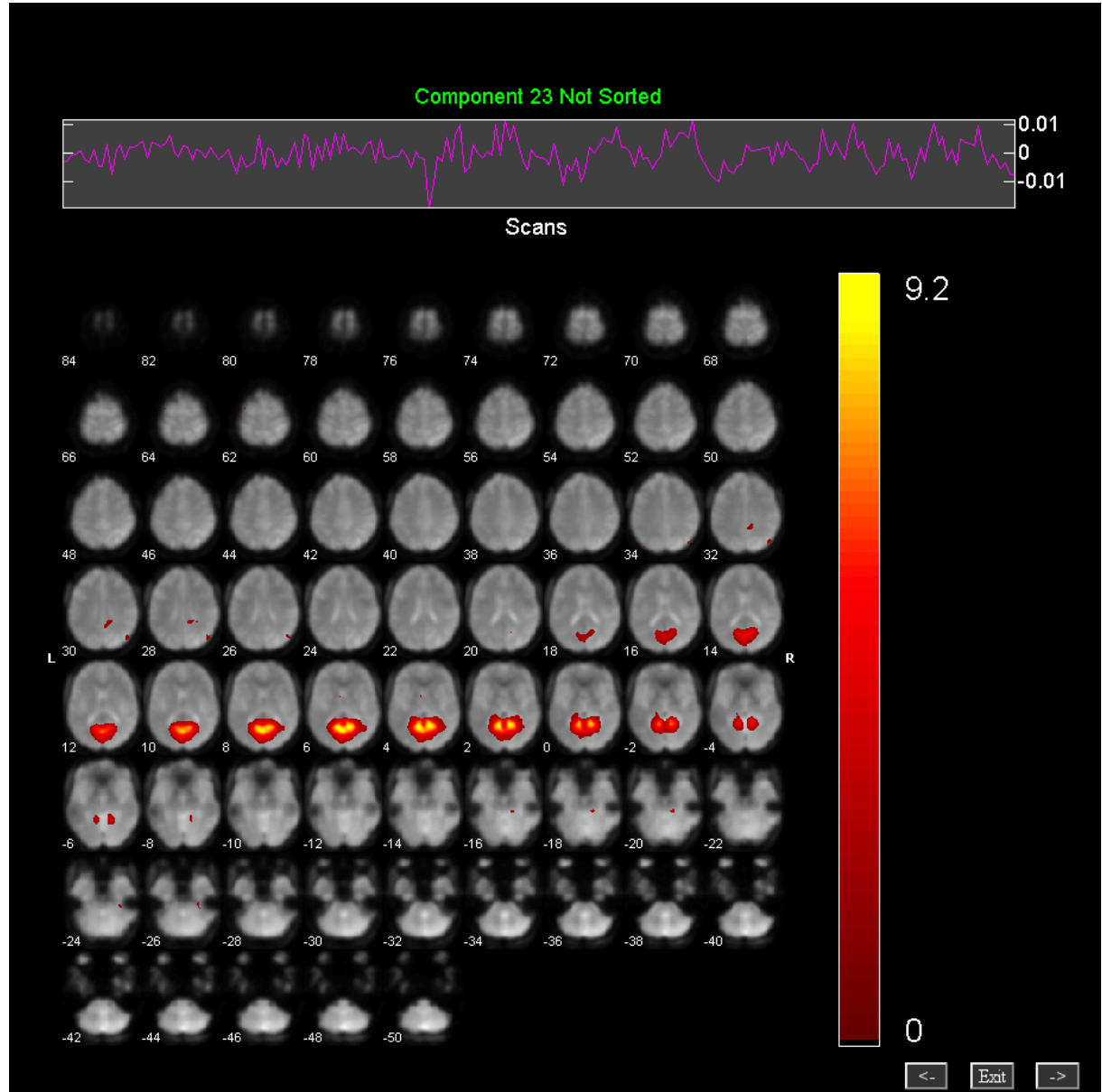
Olağan Durum Ağı: Antero – Posterior Bileşen



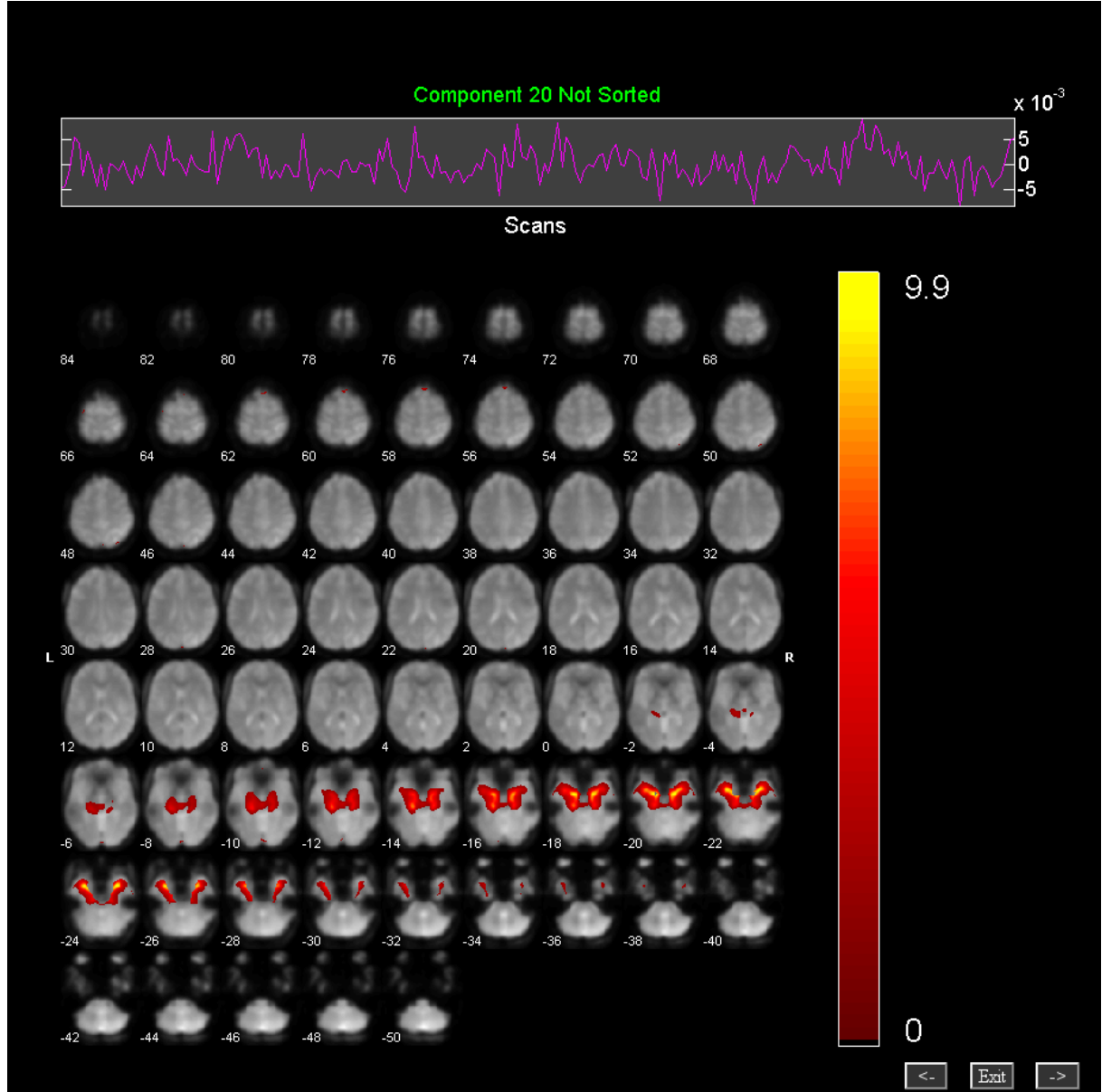
Olağan Durum Ağrı: Prekuneus Bileşeni



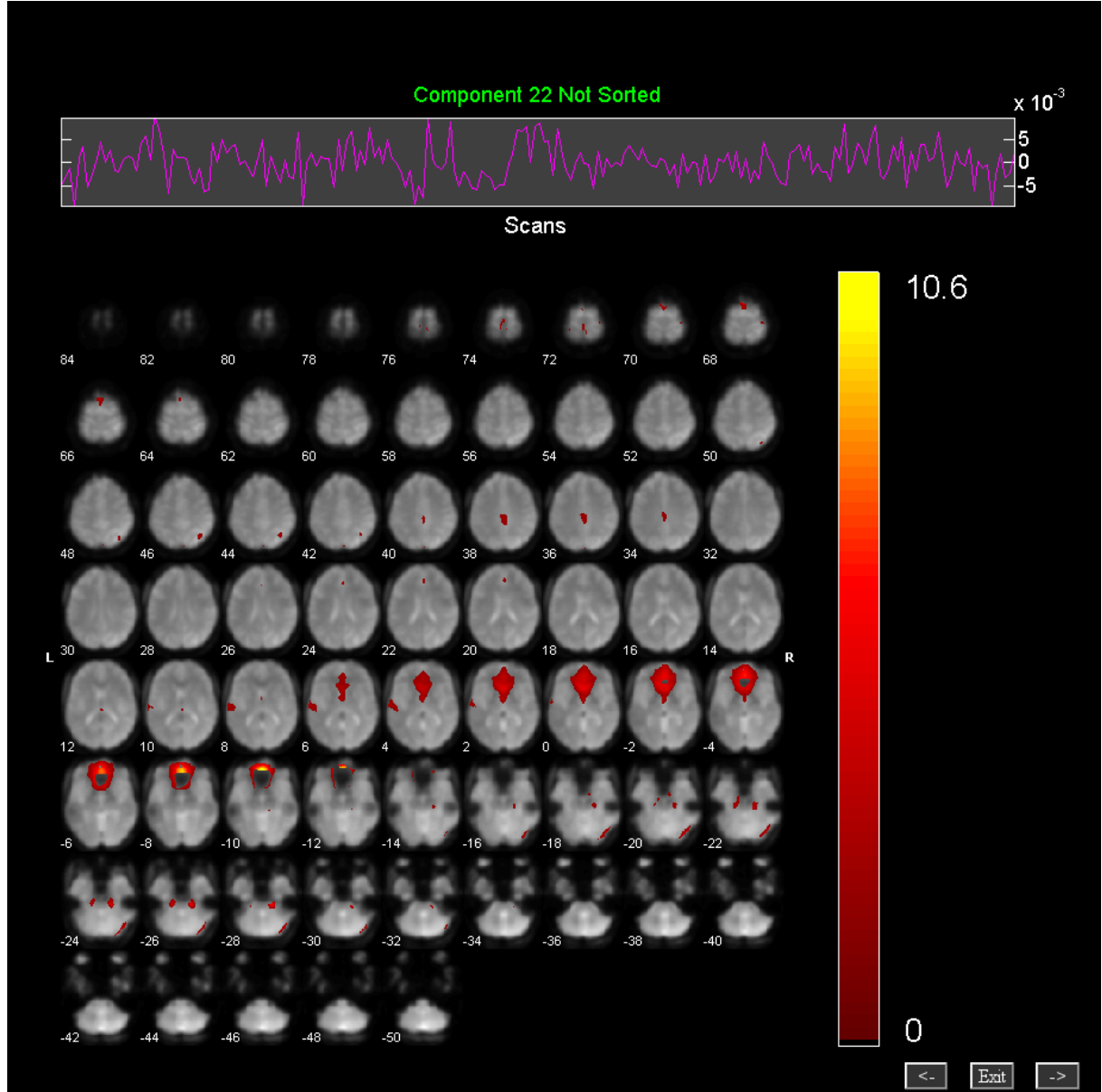
Olağan Durum Ağı: Posterior Singulat Korteks Bileşeni



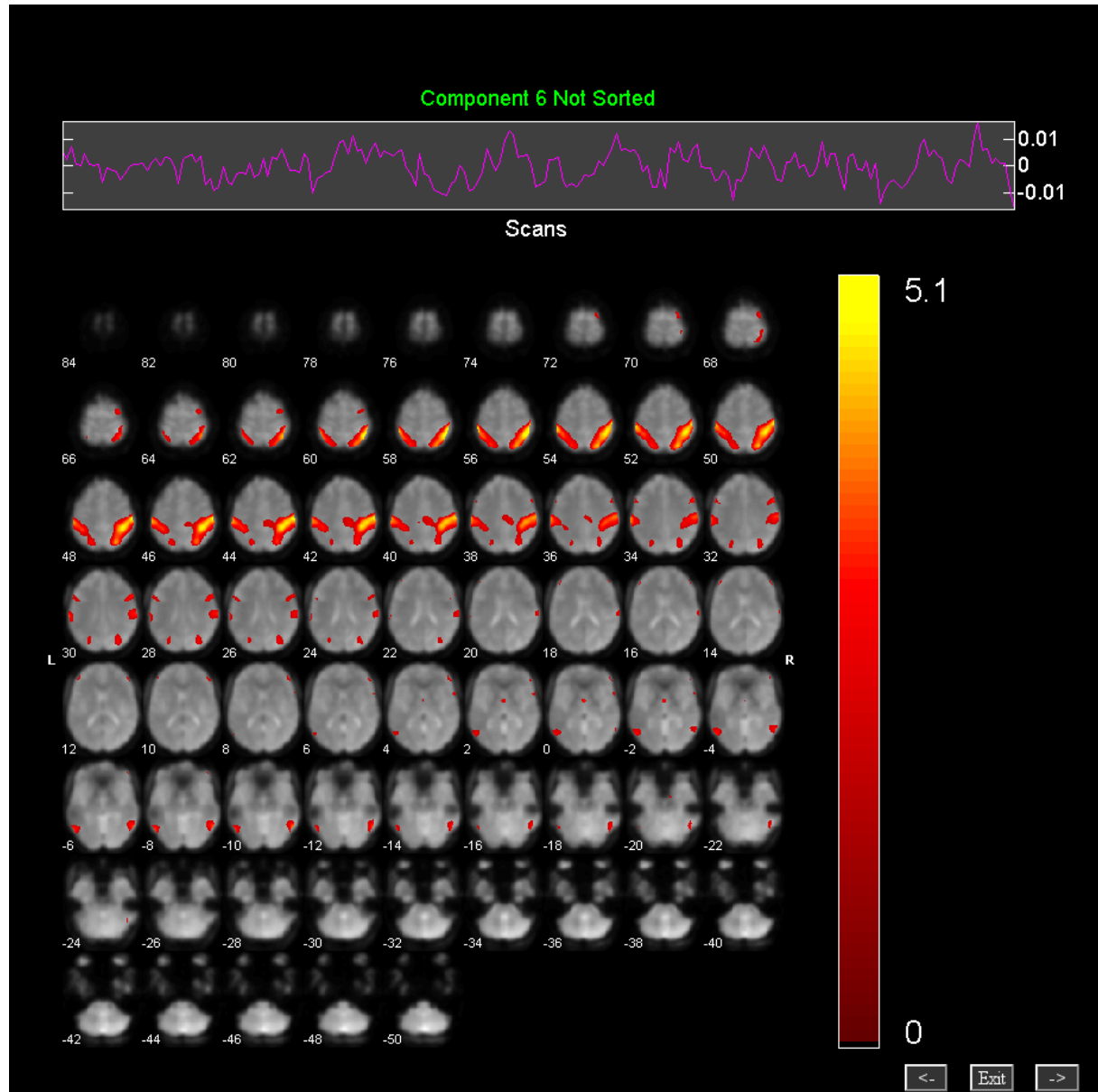
Olağan Durum Ağı: Parahipokampal Bileşen



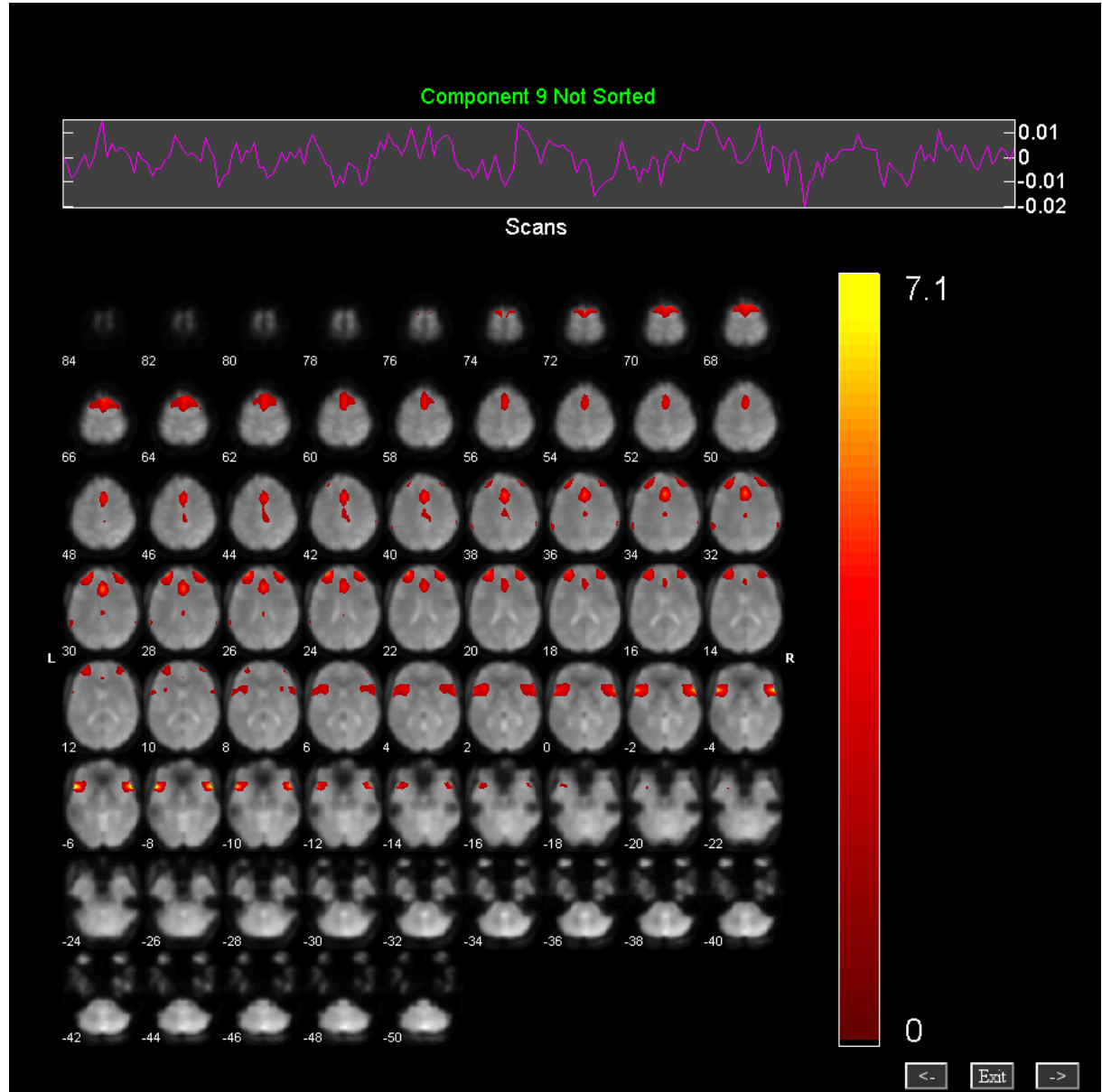
Dikkat Çekerlik Ağı: Anterior Singulat Korteks Bileşeni



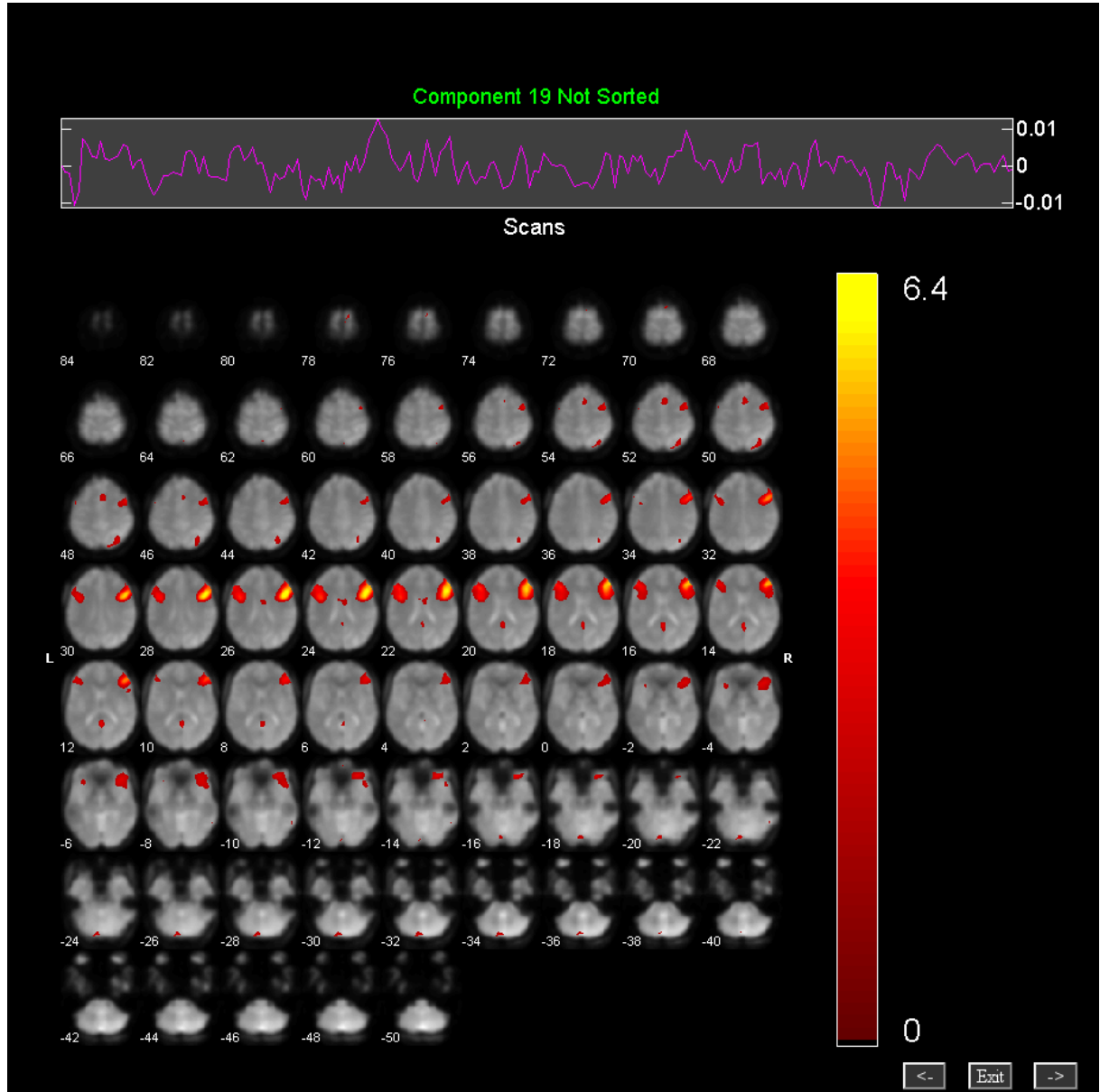
Dorsal Dikkat Ağı



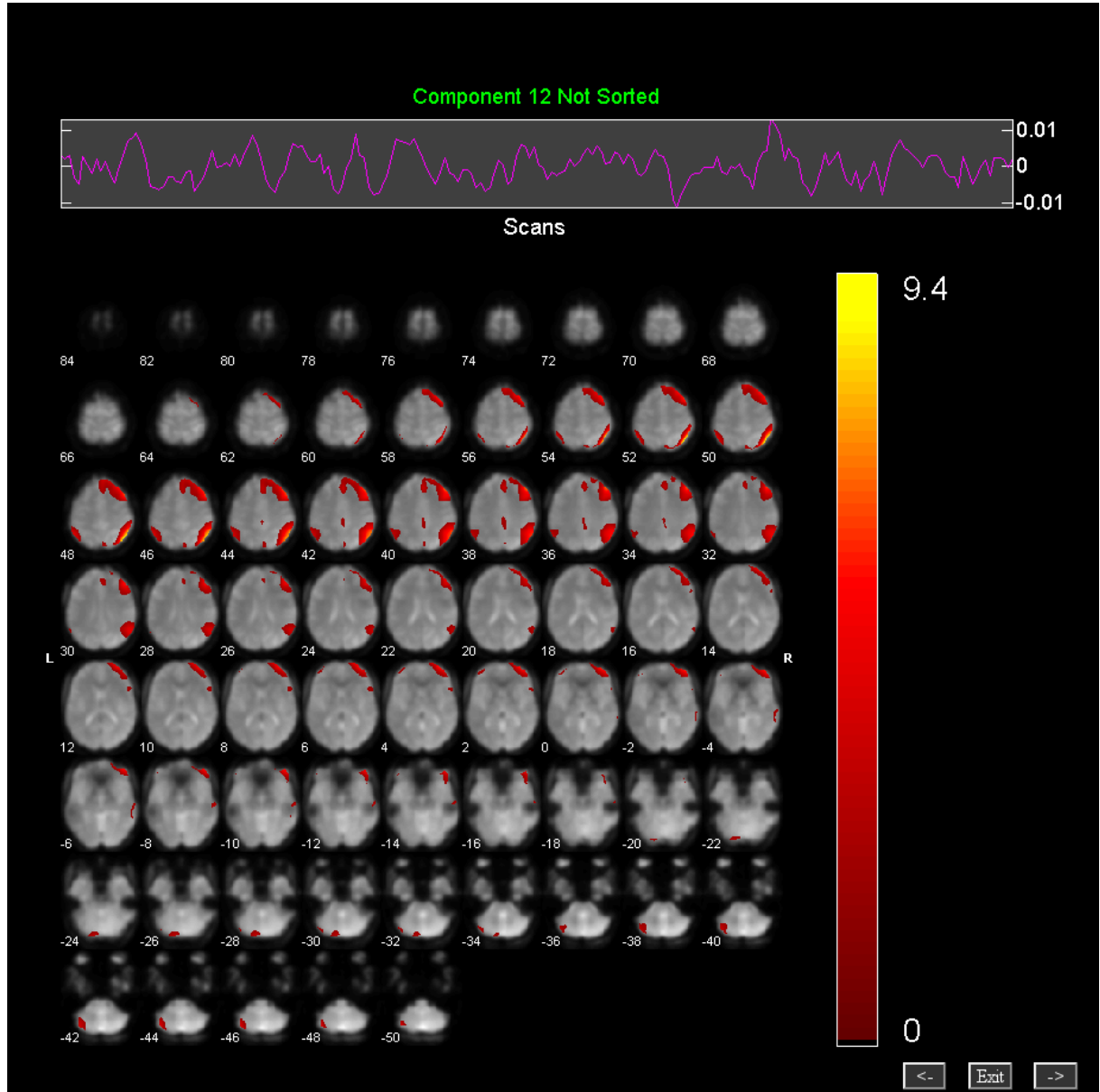
Merkezi Yürütücü Ağ



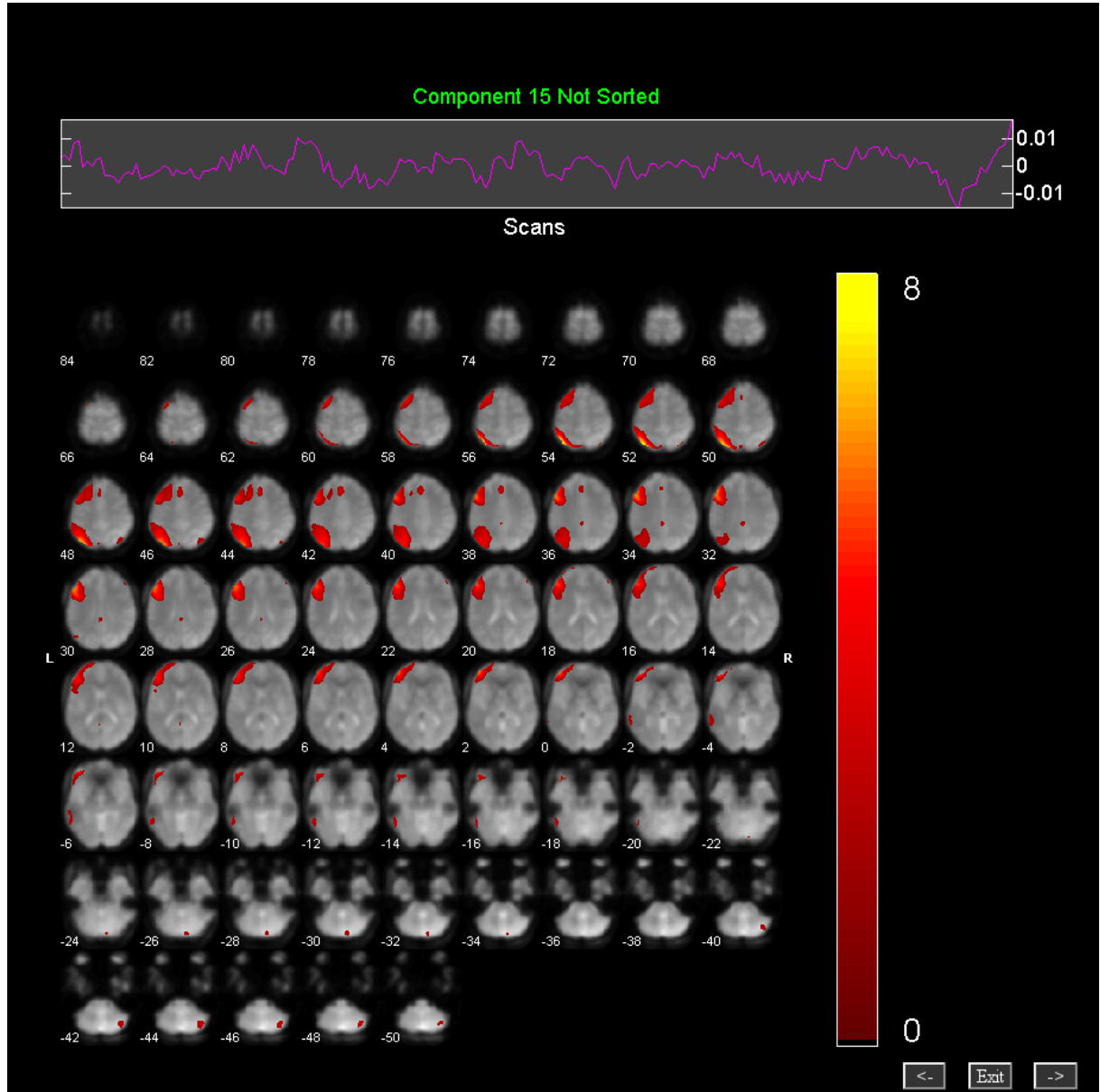
Merkezi Yürütücü Ağ: Dorsal Bileşen



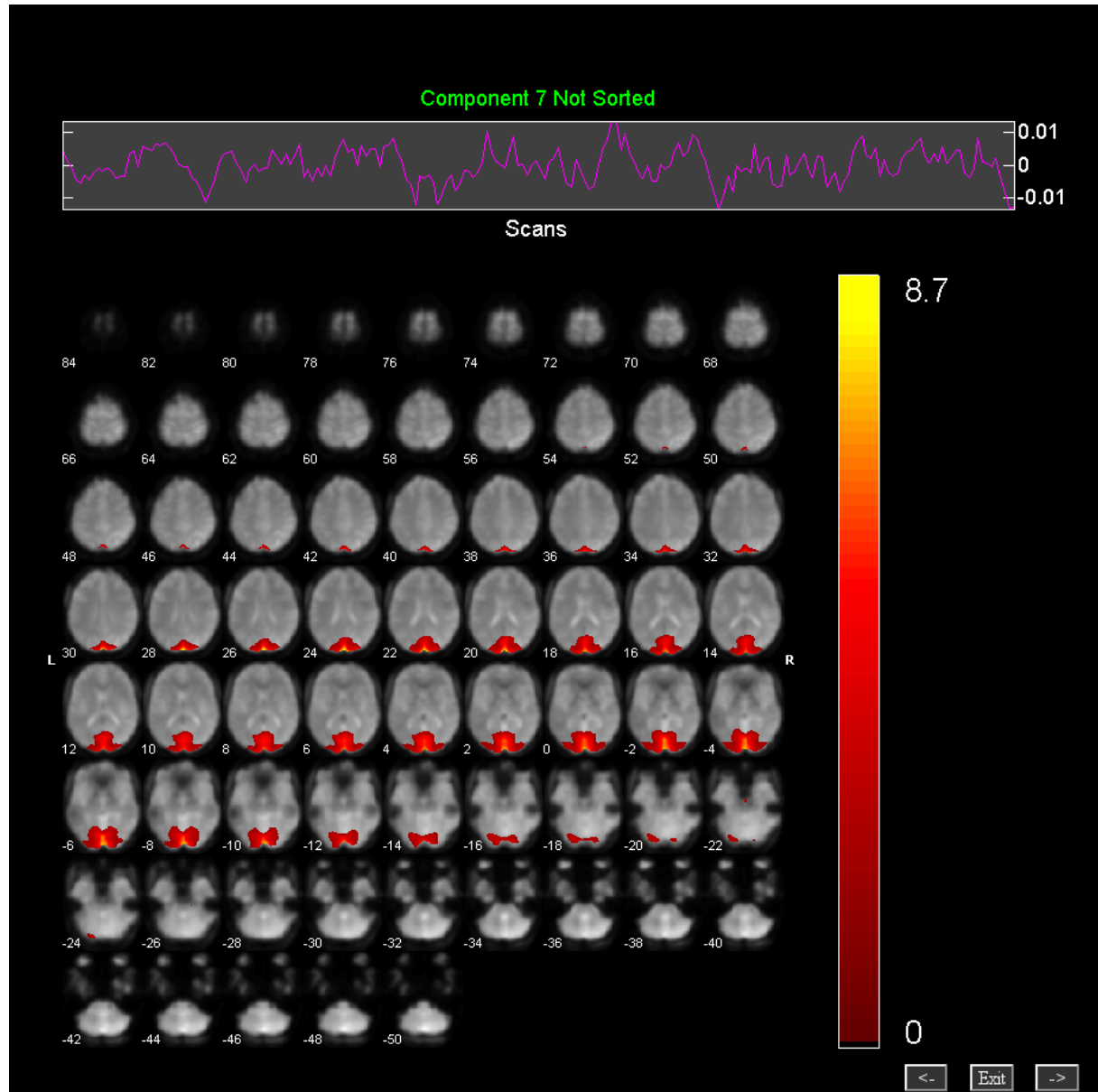
Yürütücü Kontrol Ağı: Sağ Frontoparietal Bileşen



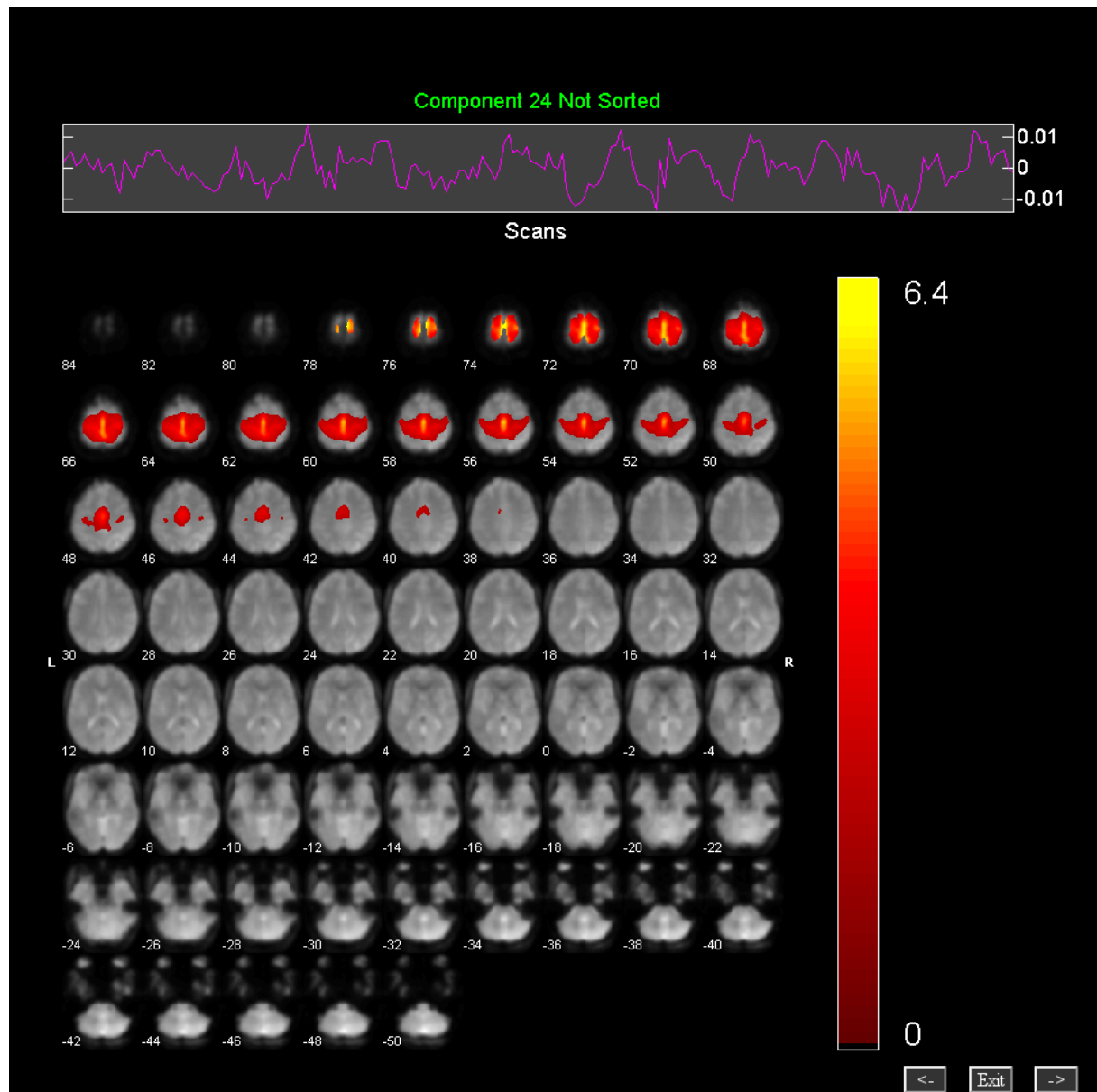
Yürütücü Kontrol Ağı: Sol Frontoparietal Bileşen



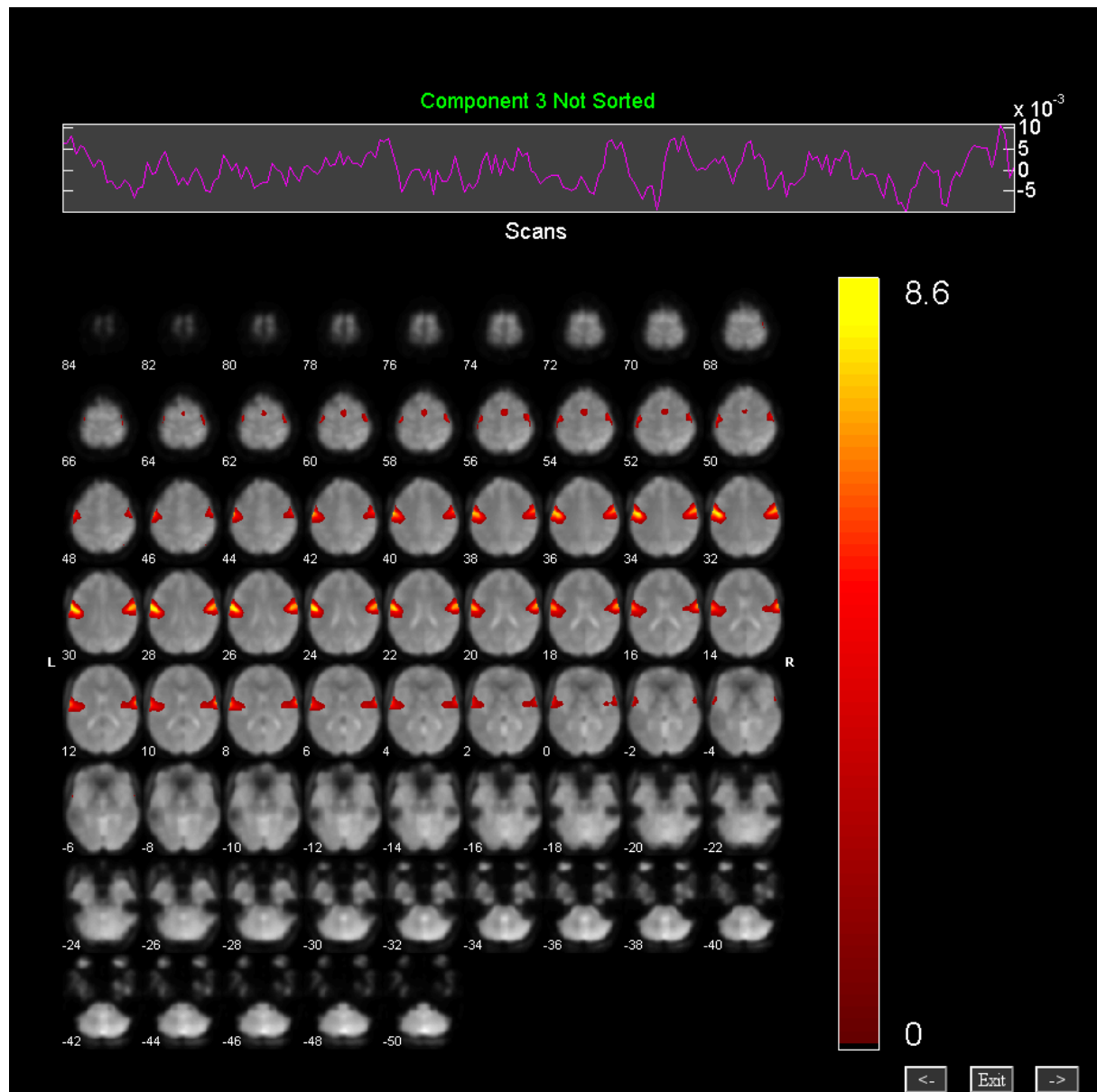
Görsel Ağ



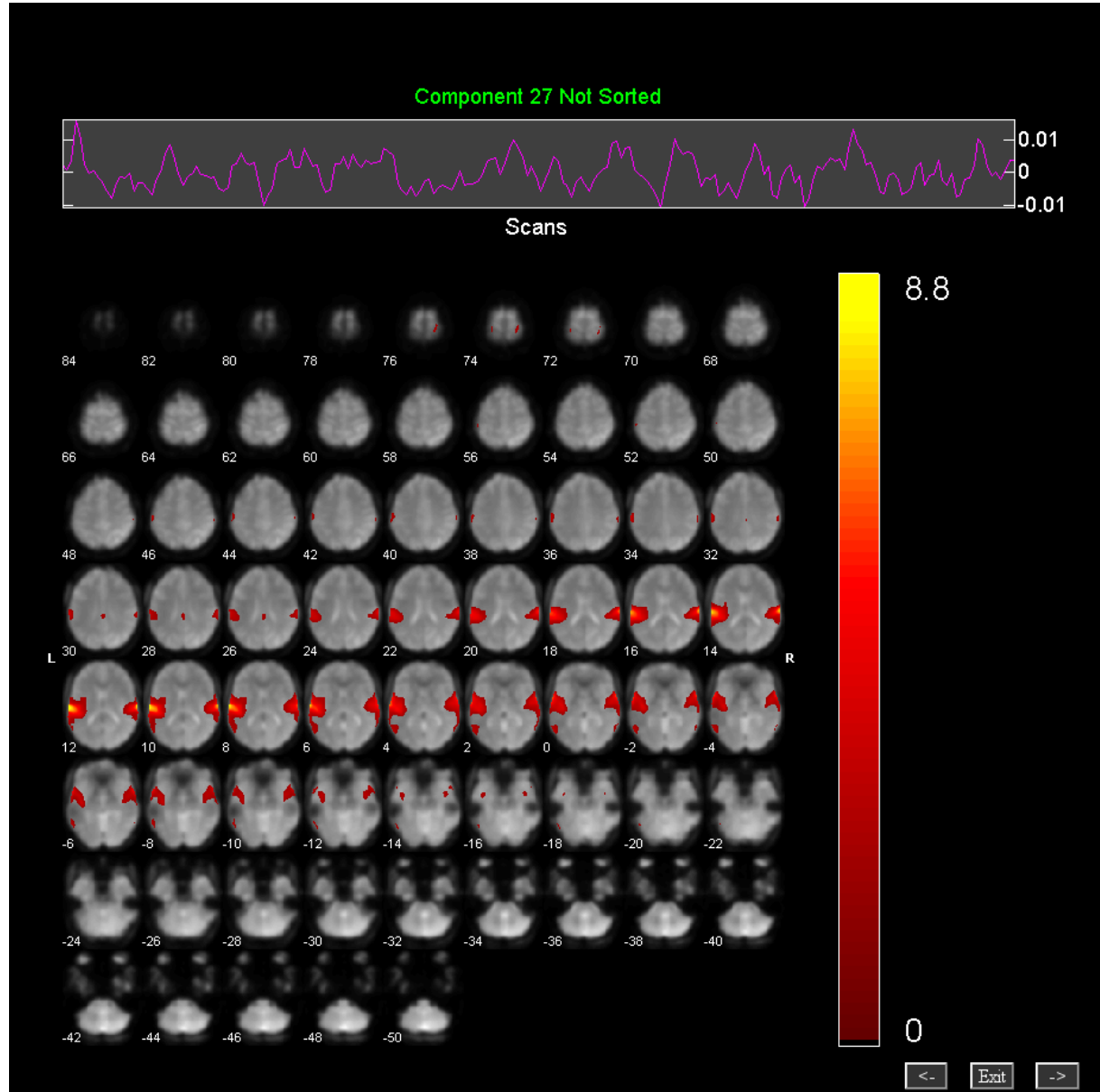
Somatomotor Ağ - 1



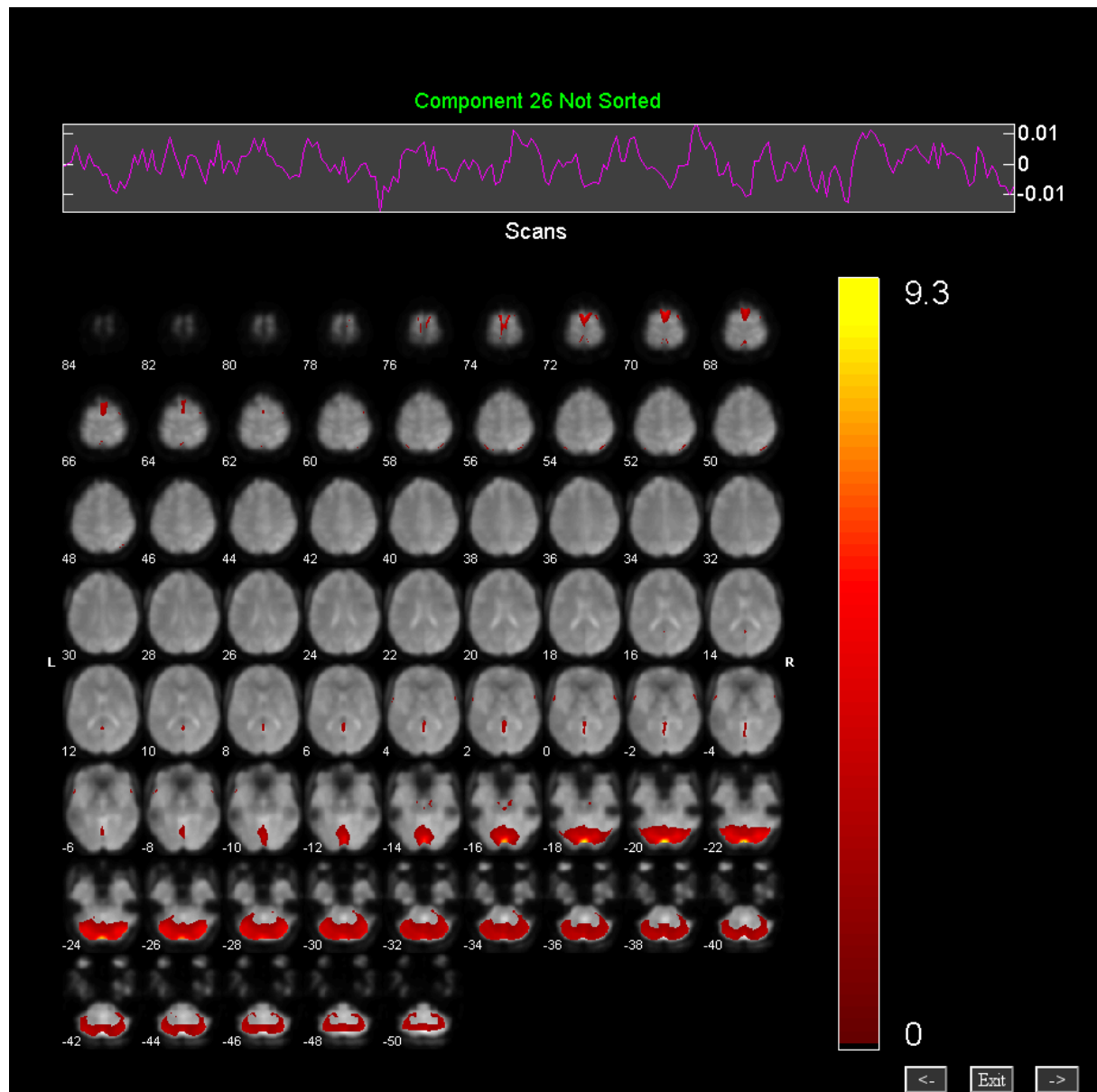
Somatomotor Ağ - 2



İşitsel Ağ



Serebellum



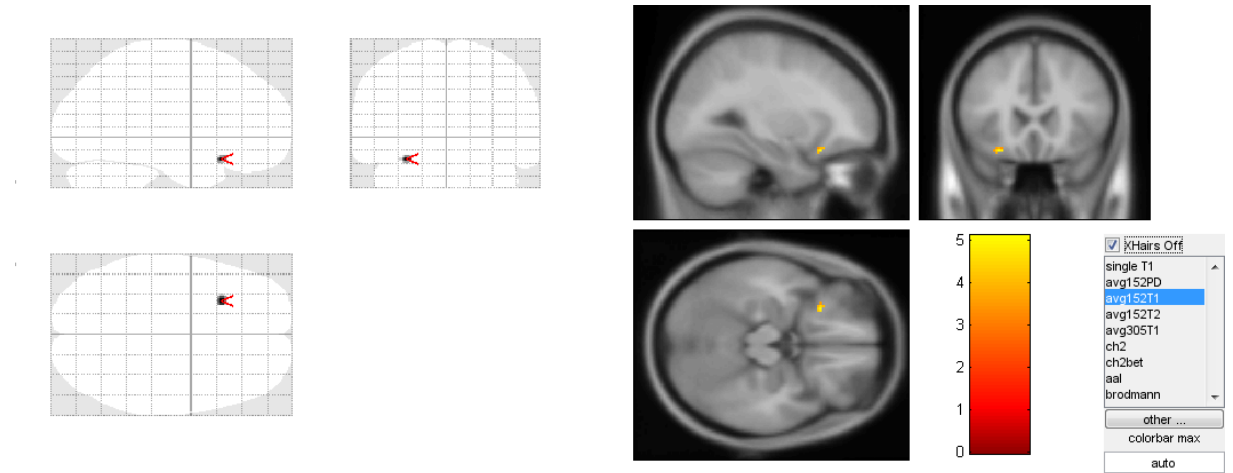
SAB'si olan grup ve sağlıklı kontroller arasında İBA bileşenlerine ilişkin vöksel bazında karşılaştırmalar yapıldı. İki örneklem t-testi sonucunda iki grup arasında merkezi yürütücü ağda anlamlı fark bulundu (Tablo-3).

Tablo-3: Tüm beyin için vöksel bazında grup karşılaştırması

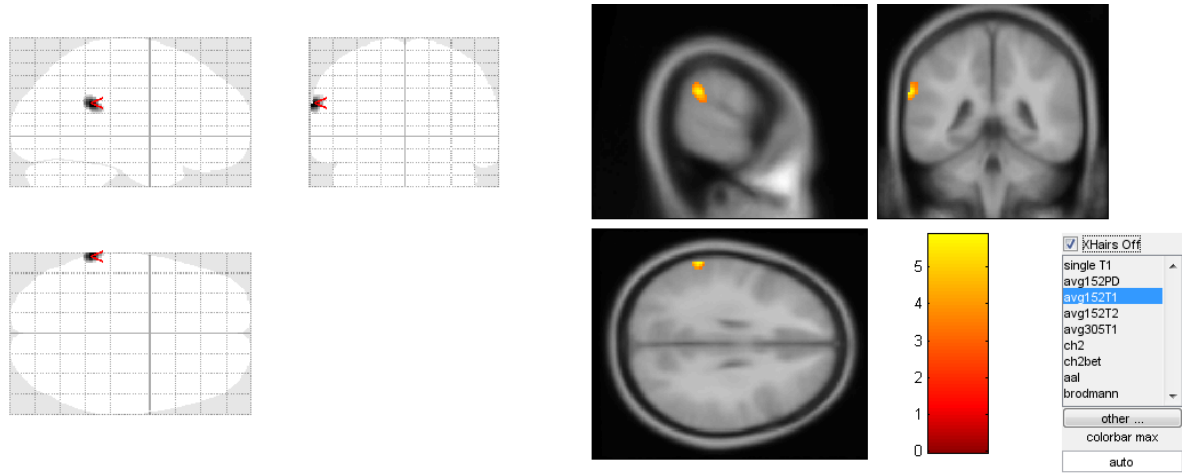
	Kontrast	Küme (Vöksel sayısı)	MNI tepe koordinatları			<i>T</i>	Tepe düzeyinde <i>p</i> (düzeltilmemiş)	Tepe düzeyinde <i>p</i> (düzeltilmiş)
			x	y	z			
Sol orbitofrontal	kontrol>hasta	17	-28	22	-18	5.12	0.001**	0.048*
Sol supramarginal	hasta>kontrol	83	-64	-42	28	5.88	0.001**	0.006*

** $p < 0,001$, * $p < 0,05$

Merkezi yürütücü ağda, biri sol orbitofrontal kortekste, diğeri sol supramarginal girusta olmak üzere iki kümede anlamlı fark bulundu. Sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında, SAB'si olan grupta sol orbitofrontal kortekste bağlantısallıkta azalma (Şekil-5), sol supramarginal girustaki bağlantısallıkta ise artış olduğu (Şekil-6) saptandı.



Şekil-5: Vöksel bazında grup karşılaştırması: SAB'si olan grupta sol orbitofrontal kortekste bağlantısallıkta azalma (tepe düzeyinde düzeltilmiş $p=0.048$). Anlamlı farklılıklar MNI152 T1 (2 mm) standart imgesi üzerinde gösterilmiştir (MNI tepe koordinatları -22 28 -18; küme hacmi = 17 vöksel)



Şekil-6: Voksel bazında grup karşılaştırması: SAB'si olan grupta sol supramarginal girusta bağlantısallık artışı (tepe düzeyinde düzeltilmiş $p=0.006$). Anlamlı farklılıklar MNI152 T1 (2 mm) standart imgesi üzerinde gösterilmiştir (MNI tepe koordinatları -64 -42 28; küme hacmi = 83 voksel).

C- MRG Bulguları ile Klinik Değişkenler Arasındaki İlişkiler

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan iki küme olan sol supramarginal girus ve sol orbitofrontal korteks ilgi bölgesi haline getirilerek her katılımcı için bu ilgi bölgelerine ait voksellerdeki ortalama bağlantısallık değerleri elde edildi. Bu değerler ile hasta grubuna uygulanmış olan ölçek puanları arasında yapılan korelasyon analizinin sonuçları Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: Hasta grubunun verileri kullanılarak yapılan korelasyon analizinin sonucu

	Sol Supramarginal Girus		Sol Orbitofrontal Korteks	
HAM-A	0,007	$p=0,977$	-0,219	$p=0,341$
HAM-D	-0,058	$p=0,803$	-0,089	$p=0,701$
Yaşam kalitesi ölçeği	0,058	$p=0,804$	0,569	$p=0,007$
IGD	0,182	$p=0,430$	0,232	$p=0,311$
CGI	0,258	$p=0,259$	-0,061	$p=0,794$
Sheehan iş	0,363	$p=0,106$	-0,055	$p=0,814$
Sheehan sosyal yaşam	0,179	$p=0,438$	-0,269	$p=0,239$
Sheehan aile yaşamı	0,009	$p=0,969$	-0,482	$p=0,027$
LSAÖ toplam	0,055	$p=0,814$	-0,234	$p=0,308$
LSAÖ sosyal etkileşim	0,167	$p=0,469$	-0,260	$p=0,254$
LSAÖ performans	-0,044	$p=0,849$	-0,186	$p=0,419$

SAB’li grup ile yapılan analizin sonucuna göre sol orbitofrontal korteks bağlantısallığı azaldıkça yaşam kalitesi ölçeği puanı azalmakta ve Sheehan yetiyitimi ölçeği aile yaşamı puanı artmaktadır.



VIII- TARTIŞMA

Çalışma tasarımı hasta ve kontrol grubu cinsiyet, yaş ve eğitim yılı açısından eşleştirilmiş olduğu için iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur. Medeni durum, çalışma durumu, sigara, alkol ve madde kullanımı, ailede psikiyatrik öykü olması açısından da anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta grubunda HAM-A, HAM-D puanlarının anlamlı düzeyde yüksek ve İGD, yaşam kalitesi ölçeği puanlarının ise anlamlı düzeyde düşük bulunması beklediğimiz bir durumdur. Çalışmamızda üç ana bulgu ortaya çıkmıştır. SAB’li grupta kontrol grubuna kıyasla sol orbitofrontal korteks bağlantısallığında anlamlı düzeyde azalma ve sol supramarginal girus bağlantısallığında anlamlı düzeyde artma saptanmıştır. Ayrıca sol orbitofrontal korteks bağlantısallığı azaldıkça SAB’li grubun yaşam kalitesi ölçeği puanının azaldığı ve Sheehan yetiyitimi ölçeği aile yaşamı puanının arttığı gözlenmiştir.

Orbitofrontal korteks

Orbitofrontal korteks frontal loblarda bulunan, karar vermede, kişilerarası ilişkilerin kurulmasında ve bağlama uygun davranma becerisinde rol oynadığı düşünülen bir prefrontal korteks bölgesidir (116, 117). Medial orbitofrontal korteks lezyonlarında stresörlere korku yanıtında artış olduğu (118), yüz ve konuşmadaki sosyal ipuçlarını anlama güçlüğü ortaya çıktığı ve sosyal davranışın belirgin şekilde bozulduğu (119) görülmüştür. Başarılı sosyal etkileşimler için yüzlerin doğru şekilde tanınması önemlidir ve sosyal anksiyete insanların yüzlerine odaklanmayı engelleyebildiği için yüz tanıma mekanizmalarının yetersiz şekilde gelişmesine neden olabilir (120). Orbitofrontal korteksin, duygusal tepkilerin izlenmesi ve kontrolü ile ilgili nöral aktiviteyi düzenlemede ve entegrasyonunu sağlamada merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir (121). Orbitofrontal korteksin sitolojik yapı, bağlantılar ve işlevler açısından heterojen bir bölge olduğu gösterilmiştir. Lateral kısmının hoş olmayan uyaranlar karşısında aktive olduğu, medial orbitofrontal korteksin ise ödül ve hoş olan uyaranların işlenmesinde yer aldığı düşünülmektedir (122-124). Lateral orbitofrontal korteks hiperaktivitesinin anksiyete uyandıran bilişler ile ilişkili olduğu, medial orbitofrontal korteks hipoaktivitesinin ise korku ve anksiyete inhibisyonunda yetersizlik ile ilişkili olduğu saptanmıştır (125, 126). Orbitofrontal korteksin amigdala ile hem işlevsel hem anatomik olarak ilişkili olduğu (127), ikisinin de sosyal bilişin gelişimine katkıda bulundukları (128) ve emosyon işlenmesinde yanlılık oluşumunda rol oynadıkları (129) bilinmektedir. Anksiyete yatkınlığı olan kişilerde, orbitofrontal korteks ve amigdala arasındaki ağda işlevsel eşleşme azalması olduğu bildirilmiştir (130). Amigdala-prefrontal devresinin gelişiminde erken

dönemde oluşan bozulmanın tehdit algısına yönelik bir dikkat yanlılığı oluşturduğu ve patolojik anksiyeteye yol açtığı gösterilmiştir (131, 132). Ayrıca prefrontal korteksin koşullu yanıtların sönmesi için gerekli olduğu ve amigdala işlevi üzerine düzenleyici bir etkisi olduğu belirlenmiştir (133, 134). Bu bulgular prefrontal korteksin bir parçası olan orbitofrontal korteksin işlevindeki bozulmanın SAB gelişimine nasıl katkıda bulunabileceğini açıklamaktadır.

SAB'si olan hastalar ile geçmişte yapılmış olan nörogörüntüleme çalışmalarında orbitofrontal korteks ile ilgili çeşitli bulgular saptanmıştır. Topluluk önünde konuşma yapma görevi sırasında orbitofrontal aktivasyonda azalma olduğu görülmüştür (78, 88). Liao ve arkadaşları SAB'si olan 22 hastanın dinlenim durumu verileri ile efektif bağlantısallık analizi yapmış ve sağ amigdaladan medial orbitofrontal girusa olan efektif bağlantısallıkta kontrollere göre artış saptamışlardır. Ayrıca bu bağlantısallık düzeyi ile LSAÖ kaçınma altölçek puanı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yazarlar amigdala ve orbitofrontal korteks arasındaki karşılıklı bağlantısallıktaki artışın, aralarında sürdürülen emosyon düzenleme bozukluğuna katkısı olabileceği yorumunu yapmışlardır (96). Schimdt ve arkadaşlarının SAB'si olan 19 hasta ile 2010'da yaptığı çalışmanın bir kısmında katılımcılara kelimelerin sosyal anlamına odaklanmaları, diğer kısımda ise gramatik özelliklerine odaklanmaları istenmiştir. Gramatik özelliklere odaklanılan durumda hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde orbitofrontal aktivasyon artışı görülmüştür (135). Ding ve arkadaşlarının 2011'de SAB'si olan 17 hasta ile yaptığı çalışmada, sağ medial prefrontal korteks ve frontal lobun diğer kısımları arasında zayıf pozitif bağlantılar bulunmuştur. Sağ medial prefrontal korteks ile sol kalkanin fissür, sol superior oksipital korteks ve sol kuneus bölgesi arasındaki negatif bağlantıların hastalarda daha zayıf olduğu bulunmuştur (97). Hahn ve arkadaşları (2011) yüz ifadesi tanıma görevi sırasında sol medial orbitofrontal girus ve sol amigdala arasındaki işlevsel bağlantısallığın azaldığını bildirmiştir. Ayrıca bu bağlantısallığın gücü ile hastaların durumsal anksiyete şiddetleri arasında negatif bir ilişki saptamışlardır. Aynı çalışmada medial orbitofrontal korteks ve anterior singulat korteks arasındaki işlevsel bağlantısallıkta da azalma olduğu görülmüştür (98). Sladky ve arkadaşlarının SAB'si olan ve ilaç kullanmayan 15 hasta ile 2012'de yaptıkları çalışmada emosyonel yüzlere karşı amigdala ve orbitofrontal korteks BOLD reaktivitesinde anormallik olduğu gösterilmiştir. Bu bölgelerdeki aktivasyonların emosyon ayırt etme görevinin başında artış gösterdiği ve bunun duygu düzenleme ağında bir bozulmaya işaret ettiği bildirilmiştir. Sosyal tehdit oluşturmeyen durumlarda SAB'li kişilerin medial orbitofrontal korteks ve bilateral amigdalalarında eşzamanlı alışma (habituation)

görülmüştür. Diğer bir ifadeyle, bu durumda orbitofrontal korteks ve amigdala arasında anlamlı bir aktivasyon azalması söz konusudur. Bu eşzamanlı alıştırmanın, emosyonel işlemeden sorumlu beyin alanlarındaki nöral aktivasyonun başarılı kısa dönemli “down-regülasyonu”nu ve sağlam işlevsel bütünlüğü gösterdiği ileri sürülmüştür. Benzer bir alıştırma etkisi sağlıklı kontrollerde gözlenmemiştir. Yazarlar bu durumu SAB hastalarında orbitofrontal korteks tarafından amigdala etkinliğinin “down-regülasyonu” konusunda başlangıçtaki artmış bir çaba olarak yorumlamış ve daha stresli durumlarda SAB’li kişilerin bu gerekli düzenleme işlevlerini yerine getiremiyor olabileceğini öne sürmüşlerdir (136).

Talati ve arkadaşları (2013) ise SAB’si olan hastaların sol lateral orbitofrontal kortekslerinde hacim azalması olduğunu göstermiştir (56). Phan ve arkadaşlarının (2013) SAB’si olan 21 hasta ile yaptığı çalışmada hastalara 12 haftalık sertralin tedavisinin öncesinde ve sonrasında iMRG yapılmıştır. Tedavi öncesi yapılan görüntülemelerde hasta grubunda kontrollere kıyasla, korkulu yüzlere karşı amigdala aktivasyonunun daha fazla olduğu ve öfkeli yüzlere karşı ventromedial prefrontal korteks aktivasyonunun daha az olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrası yapılan görüntülemelerde hastalar ve kontroller arasındaki farkın azaldığı, yani amigdala aktivasyonunun azaldığı ve ventromedial prefrontal korteks aktivasyonunun arttığı bulunmuştur (137). Sladky ve arkadaşları 2015’te SAB’si olan ve ilaç kullanmayan 13 hasta ve 13 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, deneklere bir dizi yüz emosyonu ve nesne ayırt etme görevi uygulamışlardır. SAB hastalarında orbitofrontal korteks ile amigdala arasında anormal bağlantısallık saptanmıştır. Sağlıklı kontrollerde ise bu ağ negatif bir geribildirim döngüsünü temsil etmektedir. SAB’li kişilerde orbitofrontal korteksten amigdalaya, eksitator bir bağlantıyı gösterecek şekilde pozitif bağlantısallık olduğu, böylece amigdala aktivasyonunun arttığı gözlenmiştir. Sağlıklı kontrollerde ise bu bağlantısallık, orbitofrontal korteks ile amigdala arasında “downregülasyon”un olduğu geribildirim mekanizmasına işaret etmektedir. SAB hastalarında, amigdala ve orbitofrontal korteks arasında negatif geribildirim döngüsünde bir kesinti söz konusudur. Yazarlara göre amigdaladan orbitofrontal korteks yönüne olan bağlantısallıktaki azalma, negatif orbitofrontal geribildirim yokluğuna karşı adaptif bir strateji olarak değerlendirilebilir (138). Yazarlar, bu sonuçların, SAB hastalarında orbitofrontal korteks ve amigdala arasında azalmış bağlantısallık olduğunu gösteren çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Geiger ve arkadaşları (2016) 18 hasta ile yaptıkları dinlenme durumu işlevsel bağlantısallık çalışmasında sol orbitofrontal girus bağlantısallığında azalma saptamış ve tohum temelli analizde sol orbitofrontal girus ile sol amigdala arasındaki bağlantısallığın kontrollere göre artmış olduğunu bulmuştur (139).

Orbitofrontal korteks bağlantısallığında azalma olduğuna dair bulgumuz Hahn ve arkadaşlarının çalışmasını, Geiger ve arkadaşlarının çalışmasını ve SAB'si olan hastalarda orbitofrontal korteksin amigdala üzerine olan inhibitör etkisinde bozulma olduğu görüşünü destekler niteliktedir (98, 139). Talati ve arkadaşlarının hacim azalmasına dair bulgusu da bu bölgenin etkinliğinin azalması ile ilgili olarak değerlendirilebilir (56). Liao ve arkadaşları, amigdala ve orbitofrontal korteks arasında bağlantısallıkta artış olduğu yönündeki sonuçlarının, bu iki yapı arasındaki bilişsel-duygusal düzensizliğe bağlanabileceğini ileri sürmüşlerdir (96).

Çalışmamızda, sol orbitofrontal kortekste bağlantısallık azaldıkça SAB'li grubun yaşam kalitesi ölçeği puanının azaldığı ve Sheehan yetiyitimi ölçeği aile yaşamı puanının arttığı, diğer bir ifadeyle aile yaşamı ve eve ait sorumlulukların daha fazla aksadığı şeklindeki bulgumuz nöral patoloji belirginleştikçe hastaların günlük yaşamlarının daha olumsuz etkilendiğini düşündürmektedir ve bu açıdan ilgi çekici bir bulgudur. SAB ile ilgili çalışmalarda çoğunlukla yaşam kalitesini değerlendiren ölçekler uygulanmadığı için benzer bulgusu olan çalışmalar bulunmamaktadır. SAB ile ilgili çalışmalarda sıklıkla saptanan LSAÖ puanları ile bağlantısallık düzeyleri arasındaki ilişkiyi bizim saptamamış olmamız, çalışmanın dinlenim durumunda yapılmış olması ve hasta sayımızın görece azlığı ile ilgili olabilir.

Supramarginal girus

Supramarginal girus parietal lobda yer alan, dilin, yazının, uzuvların uzaydaki konumunun, insanların jest ve postürlerinin anlaşılmasında, zihin kuramında ve empati oluşumunda rol oynayan, ayna nöron sistemine dahil olan bir duyuasal asosiasyon alanıdır. Lezyonlarında reseptif afazi, apraksi, empati becerisinde bozulma görülebilmektedir (140).

SAB'si olan hastalar ile geçmişte yapılmış olan nörogörüntüleme çalışmalarında supramarginal girus ile ilgili bazı bulgular ortaya konmuştur. Talati ve arkadaşları bilateral supramarginal korteks gri madde hacimlerinde artış saptamıştır (56). Liao ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı çalışmada bilateral inferior parietal girusları da içeren olağan durum ağrı ve dorsal dikkat ağrı içinde işlevsel bağlantısallıkta hem azalma hem artış olduğu bulunmuştur (92). Pannekoek ve arkadaşları (2013) eş tanısı ve ilaç kullanımı olmayan SAB'li 12 hasta ile yaptıkları dinlenim durumu iMRG çalışmasında tohum analizi uygulamıştır. Sağ amigdala tohum olarak seçildiğinde sol supramarginal girus ile arasında sağlıklı kontrollere kıyasla

artmış negatif bağlantısallık olduğu görülmüştür. Dorsal anterior singulat korteks tohum olarak seçildiğinde ise supramarginal girus ile arasında sağlıklı kontrollere kıyasla artmış pozitif bağlantısallık olduğu görülmüştür ve bu dikkat çekerlik ağındaki bozulmaya işaret etmektedir (94).

Sol supramarginal girus bağlantısallığında artış olduğuna dair bulgumuz şimdiye kadar yapılmış olan işlevsel bağlantısallık çalışmalarında bildirilmemiştir. Supramarginal kortekste saptanan hacim artışı ise (56) bölgenin etkinliğinin artması ile ilişkili olabileceği için bulgumuzla uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Merkezi yürütücü ağ

Sol orbitofrontal korteks ve sol supramarginal girus BBA'da merkezi yürütücü ağ bileşeninin parçaları olarak belirttiği için bu iki küme ile ilgili bulgularımız bir arada değerlendirilerek, merkezi yürütücü ağda işlevsel bir bozulma olduğu söylenebilir. Bu bozulma, anksiyete bozukluklarının temel mekanizması olarak kabul gören limbik sistemin yukarıdan aşağıya kontrolündeki bozulma görüşünü destekler niteliktedir. Yukarıdan inhibitör etkiyle kontrolü sağlayan prefrontal bölgeler içindeki bağlantısallığın SAB'lilerde sıklıkla azaldığı bulunmuştur (97, 98) ve bu durum prefrontal merkezler arasında ve içinde bozulmuş işlemeye işaret ediyor olabilir. Bu bozulma nedeniyle anksiyete bozukluklarında korku ve kaygı düzenlenememekte ve kontrolsüzce artmaktadır (141).

SAB'nin nöral temelini inceleyen çalışmalarda, özellikle amigdala, insula ve anterior singulatu da içeren farklı limbik ve kortikal alanlarda aktivite değişiklikleri olduğu gösterilmiştir (3, 4). Korku devresi diye adlandırılan limbik alanlarda hiperaktivite birçok çalışmada ortaya konulmuş bir bulgudur (2, 142). Ancak bu bulgular hastalarda anksiyete uyandıran bir görev sırasında yapılan görüntüleme çalışmalarında ortaya çıkmıştır. Bizim bu alanlarda anlamlı bir fark bulmamış olmamızın nedeni görüntülemeyi dinlenim durumunda yapmış olmamız olabilir. Anksiyeteyi tetikleyen bir uyaran sırasında ortaya çıkan bulgular durumla ilişkiliyken, bizim dinlenim durumunda tespit ettiğimiz bulgular yapısal olan ve hastalığın oluşumuna zemin hazırlayan değişikliklere işaret ediyor olabilir.

IX- SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızın ana sonucu SAB'si olan hastalarda merkezi yürütücü ağda bozulma olduğu ve bu bozulma ile hastaların yaşam kalitesinin ilişkili olduğudur. Bulgularımız literatürde genel olarak kabul gören merkezi yürütücü ağın yukarıdan aşağıya kontrolünde azalma olduğu bulgusuyla uyum göstermektedir.

Bu çalışmanın güçlü yönleri çalışmaya alınan hastaların tümünün yaygın tip SAB'li olması, buna rağmen özgül fobi dışında eştanılarının ve ilaç kullanımlarının olmamasıdır. Ayrıca görüntülemeyi anksiyeteye neden olan bir uyaran olmadan dinlenim durumundayken yapmış ve analizde geçmiş çalışmalarda anlamlı farklılık gösteren belli bölgeleri seçmektense yansız şekilde tüm beyine ait verileri kullanmış olmamız hastalığın temel oluşum mekanizmasını araştırmak açısından avantajlıdır. Çalışmanın kısıtlılıkları hasta sayısının görece düşük olması ve eştanılı hastaları dahil etmediğimiz için SAB belirtileri şiddetli olan hastaları da dışlamış olma olasılığımızdır.

Bu çalışmada yaptığımız analizleri daha fazla sayıda hasta ile tekrarlamak bulguların genellenebilirliğini artıracaktır. Ayrıca anlamlı fark bulunan kümeleri kullanarak tohum temelli analiz yapılması merkezi yürütücü ağın limbik sistem ile ilişkisini ve bu sayede hastalığın oluşum mekanizmasını araştırmak açısından yararlı olabilir.

X- KAYNAKLAR

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, ve ark. 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(1):8-19.
2. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(10):1476-88.
3. Freitas-Ferrari MC, Hallak JE, Trzesniak C, Filho AS, Machado-de-Sousa JP, Chagas MH, ve ark. Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(4):565-80.
4. Bruhl AB, Delsignore A, Komossa K, Weidt S. Neuroimaging in social anxiety disorder-a meta-analytic review resulting in a new neurofunctional model. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2014;47:260-80.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. American Psychiatric Association: Washington, DC. 1994.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. American Psychiatric Association: Washington, DC. 2000.
7. Furmark T. Social phobia: overview of community surveys. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105(2):84-93.
8. Wells JE, Bushnell JA, Hornblow AR, Joyce PR, Oakley-Browne MA. Christchurch Psychiatric Epidemiology Study, Part I: Methodology and lifetime prevalence for specific psychiatric disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 1989;23(3):315-26.
9. Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1992;241(4):247-58.
10. Stein MB, Walker JR, Forde DR. Public-speaking fears in a community sample. Prevalence, impact on functioning, and diagnostic classification. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(2):169-74.
11. Furmark T, Tillfors M, Everz P, Marteinsdottir I, Gefvert O, Fredrikson M. Social phobia in the general population: prevalence and sociodemographic profile. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1999;34(8):416-24.

12. Ohayon MM, Schatzberg AF. Social phobia and depression: prevalence and comorbidity. *J Psychosom Res.* 2010;68(3):235-43.
13. Stein MB. An epidemiologic perspective on social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 12:3-8.
14. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(6):593-602.
15. Offord DR, Boyle MH, Campbell D, Goering P, Lin E, Wong M, et al. One-year prevalence of psychiatric disorder in Ontarians 15 to 64 years of age. *Can J Psychiatry.* 1996;41(9):559-63.
16. Schneier FR, Johnson J, Hornig CD, Liebowitz MR, Weissman MM. Social phobia. Comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(4):282-8.
17. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle KA, Kessler RC. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53(2):159-68.
18. Weinstock LS. Gender differences in the presentation and management of social anxiety disorder. *The Journal of clinical psychiatry.* 1998;60:9-13.
19. Becker ES, Rinck M, Margraf J, Roth WT. The emotional Stroop effect in anxiety disorders: general emotional or disorder specificity? *J Anxiety Disord.* 2001;15(3):147-59.
20. Heinrichs N, Hofmann SG. Information processing in social phobia: a critical review. *Clin Psychol Rev.* 2001;21(5):751-70.
21. Spector IP, Pecknold JC, Libman E. Selective attentional bias related to the noticeability aspect of anxiety symptoms in generalized social phobia. *J Anxiety Disord.* 2003;17(5):517-31.
22. Andersson G, Westoo J, Johansson L, Carlbring P. Cognitive bias via the Internet: a comparison of Web-based and standard emotional Stroop tasks in social phobia. *Cogn Behav Ther.* 2006;35(1):55-62.
23. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry.* 2001;158(10):1568-78.
24. Ollendick TH, Hirshfeld-Becker DR. The developmental psychopathology of social anxiety disorder. *Biol Psychiatry.* 2002;51(1):44-58.
25. Rapee RM, Spence SH. The etiology of social phobia: empirical evidence and an initial model. *Clin Psychol Rev.* 2004;24(7):737-67.

26. Stemberger RT, Turner SM, Beidel DC, Calhoun KS. Social phobia: an analysis of possible developmental factors. *J Abnorm Psychol.* 1995;104(3):526-31.
27. Beidel DC, Turner SM. What are the adult consequences of childhood shyness? *Harv Ment Health Lett.* 1998;15(5):8.
28. Hudson JL, Rapee RM. The origins of social phobia. *Behav Modif.* 2000;24(1):102-29.
29. Chavira DA, Stein MB. Childhood social anxiety disorder: from understanding to treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2005;14(4):797-818, ix.
30. Brook CA, Schmidt LA. Social anxiety disorder: a review of environmental risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(1):123-43.
31. Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychological medicine.* 1998;28(1):109-26.
32. Essau CA, Conradt J, Petermann F. Course and outcome of anxiety disorders in adolescents. *J Anxiety Disord.* 2002;16(1):67-81.
33. Knappe S, Beesdo-Baum K, Wittchen HU. Familial risk factors in social anxiety disorder: calling for a family-oriented approach for targeted prevention and early intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19(12):857-71.
34. Issakidis C, Andrews G. Service utilisation for anxiety in an Australian community sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(4):153-63.
35. Patel A, Knapp M, Henderson J, Baldwin D. The economic consequences of social phobia. *J Affect Disord.* 2002;68(2-3):221-33.
36. Ormel J, Petukhova M, Chatterji S, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, et al. Disability and treatment of specific mental and physical disorders across the world. *Br J Psychiatry.* 2008;192(5):368-75.
37. Fehm L, Pelissolo A, Furmark T, Wittchen HU. Size and burden of social phobia in Europe. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* 2005;15(4):453-62.
38. Wittchen HU, Fehm L. Epidemiology and natural course of social fears and social phobia. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003(417):4-18.
39. Koyuncu A, Ertekin E, Binbay Z, Ozyildirim I, Yuksel C, Tükel R. The clinical impact of mood disorder comorbidity on social anxiety disorder. *Compr Psychiatry.* 2014;55(2):363-9.
40. Essau CA, Conradt J, Petermann F. Frequency and comorbidity of social phobia and social fears in adolescents. *Behav Res Ther.* 1999;37(9):831-43.

41. Wittchen HU, Stein MB, Kessler RC. Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and co-morbidity. *Psychological medicine*. 1999;29(2):309-23.
42. Stein MB, Fuetsch M, Muller N, Hofler M, Lieb R, Wittchen HU. Social anxiety disorder and the risk of depression: a prospective community study of adolescents and young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(3):251-6.
43. Chartier MJ, Walker JR, Stein MB. Considering comorbidity in social phobia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2003;38(12):728-34.
44. Stein MB, Tancer ME, Gelernter CS, Vittone BJ, Uhde TW. Major depression in patients with social phobia. *Am J Psychiatry*. 1990;147(5):637-9.
45. Van Ameringen M, Mancini C, Styan G, Donison D. Relationship of social phobia with other psychiatric illness. *J Affect Disord*. 1991;21(2):93-9.
46. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional magnetic resonance imaging*: Sinauer Associates Sunderland; 2004.
47. Biswal BB, Van Kylen J, Hyde JS. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed*. 1997;10(4-5):165-70.
48. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *NeuroImage*. 2007;37(4):1083-90; discussion 97-9.
49. Northoff G, Duncan NW, Hayes DJ. The brain and its resting state activity--experimental and methodological implications. *Prog Neurobiol*. 2010;92(4):593-600.
50. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(37):13848-53.
51. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 2007;27(9):2349-56.
52. Rosazza C, Minati L, Ghielmetti F, Mandelli ML, Bruzzone MG. Functional connectivity during resting-state functional MR imaging: study of the correspondence between independent component analysis and region-of-interest-based methods. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(1):180-7.
53. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(9):700-11.

54. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(1):253-8.
55. Potts NL, Davidson JR, Krishnan KR, Doraiswamy PM. Magnetic resonance imaging in social phobia. *Psychiatry research*. 1994;52(1):35-42.
56. Talati A, Pantazatos SP, Schneier FR, Weissman MM, Hirsch J. Gray matter abnormalities in social anxiety disorder: primary, replication, and specificity studies. *Biol Psychiatry*. 2013;73(1):75-84.
57. Syal S, Hattingh CJ, Fouche JP, Spottiswoode B, Carey PD, Lochner C, ve ark. Grey matter abnormalities in social anxiety disorder: a pilot study. *Metab Brain Dis*. 2012;27(3):299-309.
58. Bruhl AB, Hanggi J, Baur V, Rufer M, Delsignore A, Weidt S, ve ark. Increased cortical thickness in a frontoparietal network in social anxiety disorder. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(7):2966-77.
59. Baur V, Hanggi J, Rufer M, Delsignore A, Jancke L, Herwig U, ve ark. White matter alterations in social anxiety disorder. *J Psychiatr Res*. 2011;45(10):1366-72.
60. Phan KL, Orlichenko A, Boyd E, Angstadt M, Coccaro EF, Liberzon I, ve ark. Preliminary evidence of white matter abnormality in the uncinate fasciculus in generalized social anxiety disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;66(7):691-4.
61. Ross AJ, Sachdev PS. Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004;44(2-3):83-102.
62. Siezen RJ, Tzeneva VA, Castioni A, Wels M, Phan HT, Rademaker JL, ve ark. Phenotypic and genomic diversity of *Lactobacillus plantarum* strains isolated from various environmental niches. *Environ Microbiol*. 2010;12(3):758-73.
63. Davidson JR, Krishnan KR, Charles HC, Boyko O, Potts NL, Ford SM, ve ark. Magnetic resonance spectroscopy in social phobia: preliminary findings. *J Clin Psychiatry*. 1993;54 Suppl:19-25.
64. Phan KL, Fitzgerald DA, Cortese BM, Seraji-Bozorgzad N, Tancer ME, Moore GJ. Anterior cingulate neurochemistry in social anxiety disorder: 1H-MRS at 4 Tesla. *Neuroreport*. 2005;16(2):183-6.
65. Pollack MH, Jensen JE, Simon NM, Kaufman RE, Renshaw PF. High-field MRS study of GABA, glutamate and glutamine in social anxiety disorder: response to treatment with levetiracetam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(3):739-43.

66. Howells FM, Hattingh CJ, Syal S, Breet E, Stein DJ, Lochner C. (1)H-magnetic resonance spectroscopy in social anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;58:97-104.
67. Tükel R, Aydın K, Yüksel Ç, Ertekin E, Koyuncu A. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Social Anxiety Disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2015.
68. Irle E, Ruhleder M, Lange C, Seidler-Brandler U, Salzer S, Dechent P, ve ark. Reduced amygdalar and hippocampal size in adults with generalized social phobia. *J Psychiatry Neurosci*. 2010;35(2):126-31.
69. Liao W, Xu Q, Mantini D, Ding J, Machado-de-Sousa JP, Hallak JE, ve ark. Altered gray matter morphometry and resting-state functional and structural connectivity in social anxiety disorder. *Brain research*. 2011;1388:167-77.
70. Meng Y, Lui S, Qiu C, Qiu L, Lama S, Huang X, ve ark. Neuroanatomical deficits in drug-naïve adult patients with generalized social anxiety disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry research*. 2013;214(1):9-15.
71. Frick A, Howner K, Fischer H, Eskildsen SF, Kristiansson M, Furmark T. Cortical thickness alterations in social anxiety disorder. *Neurosci Lett*. 2013;536:52-5.
72. Tükel R, Aydın K, Yüksel C, Ertekin E, Koyuncu A, Tas C. Gray matter abnormalities in patients with social anxiety disorder: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry research*. 2015.
73. Qiu C, Zhu C, Zhang J, Nie X, Feng Y, Meng Y, ve ark. Diffusion tensor imaging studies on chinese patients with social anxiety disorder. *Biomed Res Int*. 2014;2014:860658.
74. Tiisonen J, Kuikka J, Bergstrom K, Lepola U, Koponen H, Leinonen E. Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *Am J Psychiatry*. 1997;154(2):239-42.
75. Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Lin SH, Laruelle M. Low dopamine D(2) receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(3):457-9.
76. Warwick JM, Carey P, Van der Linden G, Prinsloo C, Niehaus D, Seedat S, ve ark. A comparison of the effects of citalopram and moclobemide on resting brain perfusion in social anxiety disorder. *Metab Brain Dis*. 2006;21(2-3):241-52.
77. Warwick JM, Carey P, Jordaan GP, Dupont P, Stein DJ. Resting brain perfusion in social anxiety disorder: a voxel-wise whole brain comparison with healthy control subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(5):1251-6.

78. Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Langstrom B, ve ark. Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *Am J Psychiatry*. 2001;158(8):1220-6.
79. Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fredrikson M. Cerebral blood flow during anticipation of public speaking in social phobia: a PET study. *Biol Psychiatry*. 2002;52(11):1113-9.
80. Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Langstrom B, ve ark. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(5):425-33.
81. Evans KC, Simon NM, Dougherty DD, Hoge EA, Worthington JJ, Chow C, ve ark. A PET study of tiagabine treatment implicates ventral medial prefrontal cortex in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(2):390-8.
82. Birbaumer N, Grodd W, Diedrich O, Klose U, Erb M, Lotze M, ve ark. fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics. *Neuroreport*. 1998;9(6):1223-6.
83. Schneider F, Weiss U, Kessler C, Muller-Gartner HW, Posse S, Salloum JB, ve ark. Subcortical correlates of differential classical conditioning of aversive emotional reactions in social phobia. *Biol Psychiatry*. 1999;45(7):863-71.
84. Stein MB, Goldin PR, Sareen J, Zorrilla LT, Brown GG. Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(11):1027-34.
85. Straube T, Mentzel HJ, Miltner WH. Common and distinct brain activation to threat and safety signals in social phobia. *Neuropsychobiology*. 2005;52(3):163-8.
86. Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Tancer ME. Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biol Psychiatry*. 2006;59(5):424-9.
87. Evans KC, Wright CI, Wedig MM, Gold AL, Pollack MH, Rauch SL. A functional MRI study of amygdala responses to angry schematic faces in social anxiety disorder. *Depression and anxiety*. 2008;25(6):496-505.
88. Lorberbaum JP, Kose S, Johnson MR, Arana GW, Sullivan LK, Hamner MB, ve ark. Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. *Neuroreport*. 2004;15(18):2701-5.
89. Blair K, Geraci M, Devido J, McCaffrey D, Chen G, Vythilingam M, ve ark. Neural response to self- and other referential praise and criticism in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(10):1176-84.

90. Park HJ, Friston K. Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science*. 2013;342(6158):1238411.
91. Peterson A, Thome J, Frewen P, Lanius RA. Resting-state neuroimaging studies: a new way of identifying differences and similarities among the anxiety disorders? *Can J Psychiatry*. 2014;59(6):294-300.
92. Liao W, Chen H, Feng Y, Mantini D, Gentili C, Pan Z, ve ark. Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder. *NeuroImage*. 2010;52(4):1549-58.
93. Qiu C, Liao W, Ding J, Feng Y, Zhu C, Nie X, ve ark. Regional homogeneity changes in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study. *Psychiatry research*. 2011;194(1):47-53.
94. Pannekoek JN, Veer IM, van Tol MJ, van der Werff SJ, Demenescu LR, Aleman A, ve ark. Resting-state functional connectivity abnormalities in limbic and salience networks in social anxiety disorder without comorbidity. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2013;23(3):186-95.
95. Prater KE, Hosanagar A, Klumpp H, Angstadt M, Phan KL. Aberrant amygdala-frontal cortex connectivity during perception of fearful faces and at rest in generalized social anxiety disorder. *Depression and anxiety*. 2013;30(3):234-41.
96. Liao W, Qiu C, Gentili C, Walter M, Pan Z, Ding J, ve ark. Altered effective connectivity network of the amygdala in social anxiety disorder: a resting-state FMRI study. *PloS one*. 2010;5(12):e15238.
97. Ding J, Chen H, Qiu C, Liao W, Warwick JM, Duan X, ve ark. Disrupted functional connectivity in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study. *Magnetic resonance imaging*. 2011;29(5):701-11.
98. Hahn A, Stein P, Windischberger C, Weissenbacher A, Spindelegger C, Moser E, ve ark. Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder. *NeuroImage*. 2011;56(3):881-9.
99. Frick A, Gingnell M, Marquand AF, Howner K, Fischer H, Kristiansson M, ve ark. Classifying social anxiety disorder using multivoxel pattern analyses of brain function and structure. *Behavioural brain research*. 2014;259:330-5.
100. Arnold Anteraper S, Triantafyllou C, Sawyer AT, Hofmann SG, Gabrieli JD, Whitfield-Gabrieli S. Hyper-connectivity of subcortical resting-state networks in social anxiety disorder. *Brain connectivity*. 2014;4(2):81-90.

101. Lechmann M, Krooshoop DJ, Dudziak D, Kremmer E, Kuhnt C, Figdor CG, ve ark. The extracellular domain of CD83 inhibits dendritic cell-mediated T cell stimulation and binds to a ligand on dendritic cells. *J Exp Med*. 2001;194(12):1813-21.
102. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-clinician version (SCID-CV). Washington, DC: American Psychiatric Association. 1997.
103. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu IV E. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12(4):33-6.
104. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British journal of medical psychology*. 1959;32(1):50-5.
105. Yazici MK, Demir B, Tanriverdi N, Karaagaoglu E, Yolac P. Hamilton anxiety rating scale: interrater reliability and validity study. *Turk Psikiyatri Derg*. 1998;9:114-7.
106. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *British journal of social and clinical psychology*. 1967;6(4):278-96.
107. Akdemir A, Orsel S, Dag I, Turkcapar H, Iscan N, Ozbay H. Validity, reliability and clinical use of Hamilton depression rating scale. *J Psychiatr Psychol Psychopharmacol*. 1996;4:251-9.
108. Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire. *Psychopharmacol Bull*. 1993;29(2):321-6.
109. Heimberg RG, Horner K, Juster H, Safren S, Brown E, Schneier F, ve ark. Psychometric properties of the Liebowitz social anxiety scale. *Psychological medicine*. 1999;29(01):199-212.
110. Soykan Ç ÖH, Gençöz T. Liebowitz social anxiety scale: the Turkish version. *Psychological Reports*. 2003;93(3f):1059-69.
111. Sheehan DV. The anxiety disease: Bantam; 1986.
112. Guy W. Clinical global impression scale. The ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised Volume DHEW Publ No ADM 76. 1976;338:218-22.
113. Smith AJ, Blumenfeld H, Behar KL, Rothman DL, Shulman RG, Hyder F. Cerebral energetics and spiking frequency: the neurophysiological basis of fMRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(16):10765-70.
114. Friston KJ. Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1995;15(3):361-70.

115. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*. 2001;14(3):140-51.
116. Blair RJ, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*. 1999;122 (Pt 5):883-93.
117. Greene JD, Sommerville RB, Nystrom LE, Darley JM, Cohen JD. An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment. *Science*. 2001;293(5537):2105-8.
118. Morgan MA, LeDoux JE. Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behav Neurosci*. 1995;109(4):681-8.
119. Hornak J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, O'Doherty J, Bullock PR, ve ark. Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*. 2003;126(Pt 7):1691-712.
120. Davis JM, McKone E, Dennett H, O'Connor KB, O'Kearney R, Palermo R. Individual differences in the ability to recognise facial identity are associated with social anxiety. *PloS one*. 2011;6(12):e28800.
121. Rule RR, Shimamura AP, Knight RT. Orbitofrontal cortex and dynamic filtering of emotional stimuli. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2002;2(3):264-70.
122. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol*. 2004;72(5):341-72.
123. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*. 2001;4(1):95-102.
124. Rolls ET. Sensory processing in the brain related to the control of food intake. *Proc Nutr Soc*. 2007;66(1):96-112.
125. Guyer AE, Lau JY, McClure-Tone EB, Parrish J, Shiffrin ND, Reynolds RC, ve ark. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex function during anticipated peer evaluation in pediatric social anxiety. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(11):1303-12.
126. Milad MR, Rauch SL. The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1121:546-61.
127. Ghashghaei HT, Hilgetag CC, Barbas H. Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala. *NeuroImage*. 2007;34(3):905-23.

128. Brothers L, Ring B, Kling A. Response of neurons in the macaque amygdala to complex social stimuli. *Behavioural brain research*. 1990;41(3):199-213.
129. Bishop SJ. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(7):307-16.
130. Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):318-27.
131. Amaral DG. The amygdala, social behavior, and danger detection. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1000:337-47.
132. McClure EB, Monk CS, Nelson EE, Parrish JM, Adler A, Blair RJ, ve ark. Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):97-106.
133. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:155-84.
134. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*. 2004;43(6):897-905.
135. Schmidt S, Mohr A, Miltner WH, Straube T. Task-dependent neural correlates of the processing of verbal threat-related stimuli in social phobia. *Biological psychology*. 2010;84(2):304-12.
136. Sladky R, Hoflich A, Atanelov J, Kraus C, Baldinger P, Moser E, ve ark. Increased neural habituation in the amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder revealed by fMRI. *PloS one*. 2012;7(11):e50050.
137. Phan KL, Coccaro EF, Angstadt M, Kreger KJ, Mayberg HS, Liberzon I, ve ark. Corticolimbic brain reactivity to social signals of threat before and after sertraline treatment in generalized social phobia. *Biol Psychiatry*. 2013;73(4):329-36.
138. Sladky R, Hoflich A, Kublbock M, Kraus C, Baldinger P, Moser E, ve ark. Disrupted effective connectivity between the amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder during emotion discrimination revealed by dynamic causal modeling for fMRI. *Cereb Cortex*. 2015;25(4):895-903.
139. Geiger MJ, Domschke K, Ipser J, Hattingh C, Baldwin DS, Lochner C, ve ark. Altered executive control network resting-state connectivity in social anxiety disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17(1):47-57.
140. Mesulam M-M. Principles of behavioral and cognitive neurology: Oxford University Press; 2000.

141. Sylvester CM, Corbetta M, Raichle ME, Rodebaugh TL, Schlaggar BL, Sheline YI, ve ark. Functional network dysfunction in anxiety and anxiety disorders. *Trends Neurosci.* 2012;35(9):527-35.
142. Hattingh CJ, Ipser J, Tromp SA, Syal S, Lochner C, Brooks SJ, ve ark. Functional magnetic resonance imaging during emotion recognition in social anxiety disorder: an activation likelihood meta-analysis. *Front Hum Neurosci.* 2012;6:347.



XI- EKLER

Ek-1: Çalışmaya katılan hastalar için bilgilendirilmiş onam formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

1. ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER

İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim dalının yürütülmekte olduğu “**Sosyal anksiyete bozukluğu olan hastalarda işlevsel manyetik rezonans görüntüleme bulgularının incelenmesi**” isimli bu klinik araştırmada, sosyal anksiyete bozukluğu olan kişiler psikiyatrik ve radyolojik açıdan incelenecek ve bulgular sağlıklı kişilerinkiler ile karşılaştırılacaktır. Bu araştırmayla sosyal anksiyete bozukluğu hastalarının beyinlerindeki işlev bozukluklarının tanınması ve bu konudaki bilgilerimizin artırılması amaçlanmaktadır. Çalışmayı 30 sosyal anksiyete bozukluğu tanısı olan kişi ve 15 sağlıklı kişi ile yapmayı planlıyoruz. Elde edeceğimiz sonuçlarla, gelecekte daha etkin tedavi olanaklarının bulunmasına katkıda bulunmayı hedefliyoruz.

Sizi bu araştırmaya sosyal anksiyete bozukluğunuz olması nedeniyle örneklem grubunda yer almak üzere davet ediyoruz. Eğer bu araştırmada yer almayı kabul ederseniz, size İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında bir takım ölçekler uygulanacaktır. Ayrıca Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörogörüntüleme Biriminde beynin yapısı ve işlevlerinin incelenmesi amacıyla yarım saat sürecek bir görüntüleme yapılacaktır. Bu işlemin adı işlevsel manyetik rezonans görüntülemedir ve bu yöntem ile beynin dinlenme sırasında ya da görev yaparken hangi bölgelerinin etkinleştiği belirlenebilmektedir. MR cihazı radyasyon vermemekte ve vücut işlevlerinizi etkilememektedir. MR çekilmesine engel olan durumlar şunlardır: kişinin kalp pili ya da damar stenti bulunması. Kalp pili ya da stenti bulunan kişileri bu çalışmaya almamaktayız. **Bu yüzden eğer kalp pili ya da stentiniz varsa bunu bildirmeniz çok önemlidir.** Bunlar bulunmuyorsa araştırmaya katılmanız sizin için herhangi bir risk oluşturmamaktadır.

II. GÖNÜLLÜNÜN HAKLARIYLA İLGİLİ BİLGİLER

Tüm bilgiler gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, isminiz saklı tutulacak; etik kurullar ve resmi makamlar gerekirse size ait araştırmayla ilgili tıbbi bilgilere ulaşabilecek; araştırmada sizi ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bu size bildirilecektir.

Araştırma amacıyla yapılacak yukarıda belirtilen tetkikler için sizden bir ücret talep edilmeyecek; eğer bir sosyal güvenlik kurumuna bağlı iseniz, söz konusu kuruma bir araştırma gideri yüklenmeyecektir. Aynı zamanda da, çalışmada yer aldığınız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Araştırmaya katılmaya yazılı onay vermeyi kabul etmeniz dahi, araştırmanın herhangi bir döneminde araştırmadan çıkmakta özgür olduğunuzu bilmelisiniz.

Yapılacak olan incelemeler, beden ya da ruh sağlığınız açısından herhangi bir risk oluşturmamaktadır. Çalışmayla ilgili sorularınızı tetkikleri yapan araştırmacılara yöneltebilir; daha fazla bilgi almak isterseniz sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Raşit Tükel ile 0212 414 20 00 / 32374 no'lu telefondan bağlantı kurabilirsiniz.

KATILIMCININ BEYANI

Dr. Ceylan Ergül tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek, bu çalışma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra bu araştırmaya 'katılımcı' olarak edildim. Eğer bu çalışmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken bilgilerin gizliliğine bu çalışma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Bu araştırmada elde edilecek bilgilerin resmi kurumlar ve etik kurullar tarafından gerekirse incelenebileceği konusunda bilgilendirildim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir ek parasal sorumluluk altına girmiyorum ve bu masraflar kendi sosyal güvenlik kurumumdan da talep edilmeyecektir. Bu çalışma için bana herhangi bir ücret ödenmeyeceği bilgisine de sahibim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte 0212 414 20 00 / 31885 numaralı telefondan Dr. Ceylan Ergül'ü veya mesai saatleri içinde 0212 414 20 00 / 32374 numaralı telefondan Prof. Dr. Raşit Tükel'i arayabileceğimi biliyorum.

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Çalışmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun bana herhangi bir olumsuz yansıması olmayacaktır.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Belli bir düşünme süresi sonunda bu çalışmaya ‘katılımcı’ olarak katılma kararını aldım. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı-soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adres:

Tel:

Araştırmacının

Adı-soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adres:

Tel:

Ek-2: Çalışmaya katılan sağlıklı kontroller için bilgilendirilmiş onam formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

1. ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER

İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim dalının yürütülmekte olduğu “**Sosyal anksiyete bozukluğu olan hastalarda işlevsel manyetik rezonans görüntüleme bulgularının incelenmesi**” isimli bu klinik araştırmada, sosyal anksiyete bozukluğu olan kişiler psikiyatrik ve radyolojik açıdan incelenecek ve bulgular sağlıklı kişilerinkiler ile karşılaştırılacaktır. Bu araştırmayla sosyal anksiyete bozukluğu hastalarının beyinlerindeki işlev bozukluklarının tanınması ve bu konudaki bilgilerimizin artırılması amaçlanmaktadır. Çalışmayı 30 sosyal anksiyete bozukluğu tanısı olan kişi ve 15 sağlıklı kişi ile yapmayı planlıyoruz. Elde edeceğimiz sonuçlarla, gelecekte daha etkin tedavi olanaklarının bulunmasına katkıda bulunmayı hedefliyoruz.

Sizi bu araştırmanın sağlıklı kontrol grubu kısmında yer almanız için davet ediyoruz. Eğer bu araştırmada yer almayı kabul ederseniz, size İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında bir takım ölçekler uygulanacaktır. Ayrıca Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörogörüntüleme Biriminde beynin yapısı ve işlevlerinin incelenmesi amacıyla yarım saat sürecek bir görüntüleme yapılacaktır. Bu işlemin adı işlevsel manyetik rezonans görüntülemedir ve bu yöntem ile beynin dinlenme sırasında ya da görev yaparken hangi bölgelerinin etkinleştiği belirlenebilmektedir. MR cihazı radyasyon vermemekte ve vücut işlevlerinizi etkilememektedir. MR çekilmesine engel olan durumlar şunlardır: kişinin kalp pili ya da damar stenti bulunması. Kalp pili ya da stenti bulunan kişileri bu çalışmaya almamaktayız. **Bu yüzden eğer kalp pili ya da stentiniz varsa bunu bildirmeniz çok önemlidir.** Bunlar bulunmuyorsa araştırmaya katılmanız sizin için herhangi bir risk oluşturmamaktadır.

II. GÖNÜLLÜNÜN HAKLARIYLA İLGİLİ BİLGİLER

Tüm bilgiler gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, isminiz saklı tutulacak; etik kurullar ve resmi makamlar gerekirse size ait araştırmayla ilgili tıbbi bilgilere ulaşabilecek; araştırmada sizi ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bu size bildirilecektir.

Araştırma amacıyla yapılacak yukarıda belirtilen tetkikler için sizden bir ücret talep edilmeyecek; eğer bir sosyal güvenlik kurumuna bağlı iseniz, söz konusu kuruma bir araştırma gideri yüklenmeyecektir. Aynı zamanda da, çalışmada yer aldığınız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Araştırmaya katılmaya yazılı onay vermeyi kabul etmeniz dahi, araştırmanın herhangi bir döneminde araştırmadan çıkmakta özgür olduğunuzu bilmelisiniz.

Yapılacak olan incelemeler, beden ya da ruh sağlığınız açısından herhangi bir risk oluşturmamaktadır. Çalışmayla ilgili sorularınızı tetkikleri yapan araştırmacılara yöneltebilir; daha fazla bilgi almak isterseniz sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Raşit Tükel ile 0212 414 20 00 / 32374 no'lu telefondan bağlantı kurabilirsiniz.

KATILIMCININ BEYANI

Dr. Ceylan Ergül tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek, bu çalışma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra bu araştırmaya 'katılımcı' olarak davet edildim. Eğer bu çalışmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken bilgilerin gizliliğine bu çalışma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Bu araştırmada elde edilecek bilgilerin resmi kurumlar ve etik kurullar tarafından gerekirse incelenebileceği konusunda bilgilendirildim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir ek parasal sorumluluk altına girmiyorum ve bu masraflar kendi sosyal güvenlik kurumumdan da talep edilmeyecektir. Bu çalışma için bana herhangi bir ücret ödenmeyeceği bilgisine de sahibim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte 0212 414 20 00 / 31885 numaralı telefondan Dr. Ceylan Ergül'ü veya mesai saatleri içinde 0212 414 20 00 / 32374 numaralı telefondan Prof. Dr. Raşit Tükel'i arayabileceğimi biliyorum.

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Çalışmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun bana herhangi bir olumsuz yansıması olmayacaktır.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Belli bir düşünme süresi sonunda bu çalışmaya ‘katılımcı’ olarak katılma kararını aldım. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı-soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adres:

Tel:

Araştırmacının

Adı-soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adres:

Tel:

Ek-3: Yarı yapılandırılmış görüşme formu

KATILIMCI TAKİP FORMU

Ad ve soyad:

TC:

Doğum Tarihi:

Tel:

Cinsiyet:

Yaş:

1) kadın

2) erkek

El tercihi:

Medeni durumu:

Kardeş sayısı:

1) evli

2) bekar

3) ayrılmış / boşanmış

4) dul

5) partneriyle yaşıyor

Kaçıncı olduğu:

Mezun olduğu okul:

Eğitim süresi (yıl):

1) yok

2) ilk

3) orta

4) lise

5) üniversite

6) yüksek

Çalışma durumu:

Meslek:

1) çalışıyor

2) hastalığı nedeniyle çalışmıyor

3) başka nedenlerle çalışmıyor (öğrenci, emekli vb.)

Sigara içiyor mu?

Kaç yıldır?

Günde kaç adet?

1) evet

2) hayır

Alkol kullanıyor mu? Kaç yıldır?

- 1) evet
- 2) hayır

Haftada kaç standart içki?

Madde kullanıyor mu?

Kaç yıldır?

Ne kullanıyor?

- 1) evet
- 2) hayır

Fiziksel hastalık var mı? Varsa nedir?

- 1) var
- 2) yok

Psikiyatrik başvuru nedeni:

- 1) sosyal anksiyete bozukluğu
- 2) başka bir hastalık:

Önceden SAB tanısı var mı?:

- 1) evet
- 2) hayır

Sosyal anksiyete bozukluğu:

- 1) yaygın tip
- 2) yaygın olmayan tip

DSM-IV'e göre sosyal anksiyete bozukluğu tanı ölçütlerinin ilk karşılandığı yaş:

Sosyal anksiyete bozukluğunun süresi (yıl):

Bugün itibariyle belirtilerin kesintisiz olarak devam edegeldiği süre (yıl):

Eştanı var mı?

- 1) var
- 2) yok

Varsa nedir?

- 1) DEHB
- 2) major depresyon
- 3) diğer:

DEHB**Çocuklukta****Erişkinlikte**

- 1) dikkat eksikliği baskın tip
- 2) hiperaktivite impulsivite baskın tip
- 3) kombine tip
- 4) bta
- 5) yok

Birinci ve ikinci derece akrabalarında sosyal anksiyete bozukluğu olan var mı?

- 1) var
- 2) yok

Birinci ve ikinci derece akrabalarında başka psikiyatrik hastalığı olan var mı?

- 1) var
- 2) yok

Varsa kimde ve nedir?**Şimdiye kadar psikiyatrik tedavi gördü mü?**

- 1) evet
- 2) hayır

Kullanılan psikiyatrik ilaçlarının isimleri, dozları ve süreleri:**SAB için özgül bir ilaç mı?**

- 1) evet
- 2) hayır

BDT uygulanmış mı?**Süre / seans sayısı:**

- 1) evet
- 2) hayır

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği:

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği:

Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi:

İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi:

Klinik Global İzlenim-Hastalık Şiddeti:

Sheehan Yetiyitimi Ölçeği

İş:

Sosyal:

Ev:

Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği

	Kaygı	Kaçınma	Toplam
Performans			
Sosyal Etkileşim			
Toplam			

Ek-4: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

Yok: 0 Hafif:1 Orta derece:2 Şiddetli:3 Çok şiddetli: 4

		Puan			Puan
Anksiyeteli duygudurum	Endişeler, kötülük beklentisi, korkulu beklenti, çabuk sinirlenme		Bedensel (duyusal)	Kulak çınlaması, bulanık görme, soğuk-sıcak basması, güçsüzlük hissi, karıncalanma	
Gerginlik	Gerginlik hissi, yorgunluk, irkilme yanıtı, kolay ağlama, titreme, huzursuzluk hissi		Kalp-damar sistem belirtileri	Kalp atışlarının hızlanması, çarpıntı, göğüste ağrı, damarların atması, bayılma duygusu, kalp atışında vuru atlaması	
Korkular	Karanlık, yabancılar, yalnız bırakılma, hayvanlar, trafik, kalabalık		Solunum sistem belirtileri	Göğüste sıkışma ve baskı hissi, boğulma hissi, derin iç çekmeler, nefes darlığı	
Uykusuzluk	Uykuya dalma güçlüğü, bölünmüş uyku, uykudan yorgun kalkma, rüyalar, kabuslar, gece korkuları		Mide-barsak sistem belirtileri	Yutma güçlüğü, karında ağrı, midede yanma, karında dolgunluk hissi, bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı, kabızlık, barsakta gaz	
Bilişsel	Dikkatini toplamada güçlük, bellek zayıflığı		Üreme-boşaltım sistem belirtileri	Sık idrar yapma, aniden idrar yapma isteği gelmesi, adet görememe, adet kanama süresinin artması, kadında cinsel soğukluk	

				gelişmesi, erken boşalma, libido kaybı, ereksiyon güçlüğü	
Depresif duygudurum	İlgi kaybı, hobilerden zevk alamama, çökkünlük, erken uyanma, diurnal ritimde değişme	☐	Otonomik belirtiler	Ağız kuruluğu, kızarma, solukluk, terlemeye eğilim, sersemlik hissi, gerginlik, baş ağrısı, tüylerin diken diken olması	☐
Bedensel (kaslarla ilgili)	Ağrılar, seyirmeler, miyoklonik atmalar, diş gıcırdatma, sesin tonunda değişmeler, kas gerginliğinde artma	☐	Görüşme sırasındaki davranış	Tedirginlik, yerinde duramama, ellerde titreme, kaşların çatılması, gergin yüz, iç çekme ya da hızlı solunum, yüzde solukluk, yutkunma, geğirme, tendonlarda atmalar, genişlemiş göz bebekleri, gözlerin yuvalarından çıkması	☐

Ek-5: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Her maddede, hastayı en iyi tanımlayan cevabı belirleyen numarayı seçin.

1. DEPRESİF RUH HALİ

(Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0 = Yok.

1 = Bu duygularını ancak sorulduğunda gösteriyor.

2 = Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

3 = Bu duygularını sözleriyle değil, yüz ifadesi, duruşu, sesi ve ağlama eğilimi ile gösteriyor.

4 = Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. SUÇLULUK DUYGUSU

0 = Yok.

1 = Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü sanıyor.

2 = Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor.

3 = O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor ve suçluluk delüzyonları gösteriyor.

4 = Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve /veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3. İNTİHAR

0 = Yok.

1 = Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

2 = Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.

3 = İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.

4 = İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir.)

4. UYKUYA DALAMAMAK

0 = Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.

1 = Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.

2 = Her gece uyuma güçlüğü çekiyor.

5. GECEYARISI UYANMAK

0 = Herhangi bir sorunu yok.

1 = gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yakınıyor.

2 = gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir. (Herhangi bir neden olmaksızın)

6. SABAH ERKEN UYANMAK

0 = Herhangi bir sorunu yok.

1 = Sabah erkenden uyanıyor fakat tekrar uykuya dalıyor.

2 = Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

0 = Herhangi bir sorunu yok.

1 = Aktiviteleriyle, işiyle yada boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2 = Aktivite, hobi veya işe duyulan ilginin kaybolması; hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlık ve kararsızlığı ile gösterir. (kendini iş veya aktiviteler için zorlaması gerektiğini hissederek)

3 = Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde, eğer hasta en az 3 saatini aktivitelerine (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verin.

4 = Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalar servisteki işlerin dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa ya da servis işlerini yardım almadan yapıyorsa 4 puan ile değerlendirin.

8. RETARDASYON (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0 = Normal konuşma ve düşünce.

1 = Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2 = Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3 = Görüşme yapmakta güçlük çekiliyor.

4 = Tam stupor.

9. AJİTASYON

0 = Yok.

1 = Yerinde duramama

2 = Eller, saçlar v.b. ile oynama.

3 = Ayakta dolaşma, sakın oturamama.

4 = Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. PSİŞİK ANKSİYETE

0 = Güçlük yok.

1 = Subjektif gerilim ve irritabilite.

2 = Küçük şeylerden kaygı duyma.

3 = Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4 = Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.

11. SOMATİK ANKSİYETE

0 = Yok.

1 = Hafif

2 = Orta

3 = Şiddetli

4 = Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz çıkarma, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare.

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon. İç çekme. Sık idrara çıkma. Terleme.

13. SOMATİK SEMPTOMLAR Genel

0 = Yok

1 = Ekstremitelerinde, sırtında yada başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kas ağrıları.

Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.

2 = Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR (libido kaybı, menstrüel boz. gibi semp)

0 = Yok.

1 = Hafif

2 = Şiddetli

15. HIPOKONDRIASİS

0 = Yok.

1 = Evhamlılık

2 = Sağlıkla ilgili evhamlar

3 = Sık sık yakınmalar, yardım İsteği vb.

4 = Hipokondriak delüzyonlar.

16. ZAYIFLAMA (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A. Anamneze göre değerlendirirken:

0 = Kilo Kaybı

1 = Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı

2 = Kesin (hastaya göre) Kilo kaybı

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde.

0 = Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı

1 = Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı

2 = Haftada 1 kg'dan daha fazla kilo kaybı

17. DURUMU HAKKINDA GÖRÜŞÜ

0 = Hasta ve depresyonda olduğunun farkında.

1 = Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2 = Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Ek-6: Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi – Kısa Form

Aşağıdaki soruları yanıtlarken lütfen herhangi bir durum ile ilgili duygularınızı en iyi tarif eden seçeneği işaretleyin. Her madde için sadece bir kutuyu seçin. Eğer fikrinizi değiştirecek olursanız işaretinizin üzerini karalayın ve yeni bir kutu seçin.

Herşeyi göz önüne alırsanız geçen hafta süresince aşağıda sayılan durumlardan ne kadar hoşnuttunuz?

	Çok kötü	Kötü	Orta	İyi	Çok iyi
Beden sağlığı					
Moral					
İş yaşamı					
Ev işleri					
Sosyal ilişkiler					
Aile ilişkileri					
Boş zaman faaliyetleri					
Günlük yaşam gereklerini yerine getirme					
Cinsel istek, cinsel ilgi, cinsel eylem					
Ekonomik durum					
Mesken ve yaşam koşulları					
Rahat dolaşabilme, baş dönmesi, sersemlik ya da düşme olmadan					
Çeşitli işleri yapabilme, hobilerle uğraşabilme açısından görme yetisi					
Genel olarak kendini iyi hissetme					
İlaç (ilaç kullanmıyorsanız işaret koyup boşluk bırakın)					
Geçen hafta boyunca hayatınızdan ne kadar memnundunuz?					

Ek-7: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarının aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması , çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenir tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma)
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
31-40	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıksız, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışamaz; çocuk yaşıta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
21-30	Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir).
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölümlü beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

PUAN

Ek-8: Liebowitz Sosyal Fobi Belirti Ölçeği

LIEBOWITZ SOSYAL FOBİ BELİRTİLERİ ÖLÇEĞİ

Lütfen aşağıdaki formu dikkatle okuyun.

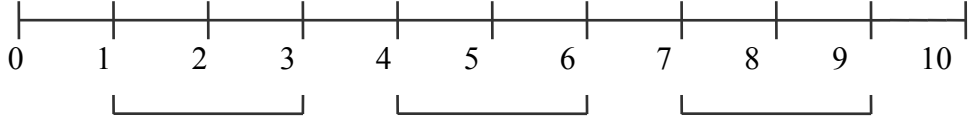
Sol kolondaki durumlarda duyduğunuz kaygının şiddetine göre, 1 ile 4 arasında puan verin. Sağ kolonda aynı durumlar tekrar sıralanmıştır. Bu defa bu durumlardan kaçınıyorsanız, kaçınmanın şiddetine göre yine 1 ile 4 arasında puan verin. Puanlamayı aşağıdaki tariflere göre yapın. Teşekkürler.

Kaygı	Kaçınma
1: Yok ya da çok hafif	1: Kaçınma yok ya da çok ender
2: Hafif	2: Zaman zaman kaçınırım
3: Orta derecede	3: Çoğunlukla kaçınırım
4: Şiddetli	4: Her zaman kaçınırım

Kaygı	Puan	Kaçınma	Puan
1. Önceden hazırlanmaksızın bir toplantıda kalkıp konuşmak		1. Önceden hazırlanmaksızın bir toplantıda kalkıp konuşmak	
2. Seyirci önünde hareket, gösteri ya da konuşma yapmak		2. Seyirci önünde hareket, gösteri ya da konuşma yapmak	
3. Dikkatleri üzerinde toplamak		3. Dikkatleri üzerinde toplamak	
4. Romantik veya cinsel bir ilişki kurmak amacıyla birisiyle tanışmaya çalışmak		4. Romantik veya cinsel bir ilişki kurmak amacıyla birisiyle tanışmaya çalışmak	
5. Bir gruba önceden hazırlanmış sözlü bilgi sunmak		5. Bir gruba önceden hazırlanmış sözlü bilgi sunmak	
6. Başkaları içerdeyken bir odaya girmek		6. Başkaları içerdeyken bir odaya girmek	
7. Kendisinden daha yetkili biriyle konuşmak		7. Kendisinden daha yetkili biriyle konuşmak	
8. Satın aldığı bir malı ödediği parayı geri almak üzere mağazaya iade etmek		8. Satın aldığı bir malı ödediği parayı geri almak üzere mağazaya iade etmek	
9. Çok iyi tanımadığı birisine fikir ayrılığı veya hoşnutsuzluğun ifade edilmesi		9. Çok iyi tanımadığı birisine fikir ayrılığı veya hoşnutsuzluğun ifade edilmesi	
10. Gözlendiği sırada çalışmak		10. Gözlendiği sırada çalışmak	
11. Çok iyi tanımadığı bir kişiyle yüz yüze konuşmak		11. Çok iyi tanımadığı bir kişiyle yüz yüze konuşmak	
12. Bir eğlenceye gitmek		12. Bir eğlenceye gitmek	
13. Çok iyi tanımadığı birisinin gözlerinin içine doğrudan bakmak		13. Çok iyi tanımadığı birisinin gözlerinin içine doğrudan bakmak	
14. Yetenek, beceri ya da bilginin sınanması		14. Yetenek, beceri ya da bilginin sınanması	
15. Gözlendiği sırada yazı yazmak		15. Gözlendiği sırada yazı yazmak	
16. Çok iyi tanımadığı bir kişiyle telefonla konuşmak		16. Çok iyi tanımadığı bir kişiyle telefonla konuşmak	
17. Umumi yerlerde yemek yemek		17. Umumi yerlerde yemek yemek	
18. Evde misafir ağırlamak		18. Evde misafir ağırlamak	
19. Küçük bir grup faaliyetine katılmak		19. Küçük bir grup faaliyetine katılmak	
20. Umumi yerlerde bir şeyler içmek		20. Umumi yerlerde bir şeyler içmek	
21. Umumi telefonları kullanmak		21. Umumi telefonları kullanmak	
22. Yabancılarla konuşmak		22. Yabancılarla konuşmak	
23. Satış elemanının yoğun baskısına karşı koymak		23. Satış elemanının yoğun baskısına karşı koymak	
24. Umumi tuvalette idrar yapmak		24. Umumi tuvalette idrar yapmak	

Ek-9: Sheehan Yetiyitimi Ölçeği

Aşağıdaki şekilde görülen 0'dan 10'a kadar derecelendirilmiş ölçekte, şu anda, belirtilen alanların herbiri için ne kadar etkilendiğinizi ya da kısıtlandığınızı en iyi tanımlayan sayıyı kutu içine yazınız.



Hiç
aksatmıyor

Hafifçe
aksatıyor

Orta derecede
aksatıyor

İleri derecede
aksatıyor

Çok şiddetli
olarak aksatıyor

İş:

Şu anda sorunuz nedeniyle işiniz ne kadar aksamaktadır?

(0-10)

Sosyal Yaşam ve Boş Zaman Uğraşları:

Şu anda sorunuz nedeniyle sosyal yaşamınız
ve boş zaman uğraşlarınız ne kadar aksamaktadır?

(0-10)

Aile Yaşamı ve Evdeki Sorumluluklar:

Şu anda sorunuz nedeniyle aile yaşamınız
ve eve ait sorumluluklarınız ne kadar aksamaktadır?

(0-10)

Ek-10: Klinik Global İzlenim Ölçeği

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta



Ek-11: MR Görüntüleme Formu 1

Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma
Laboratuvarı

PROTOKOL NO :
ETİK KURUL NO :
DOĞUM TARİHİ :
HASTA ADI SOYADI :
YER :
TARİH :

MRG İNCELEMESİ

MRG incelemesi öncesinde size birtakım sorular sorulacaktır. MRG cihazındaki kuvvetli manyetik alan, vücudunuzun içindeki veya üzerindeki herhangi bir metalde yanmaya, yerinden oynamaya ya da elektrik akımına neden olabilir. **UYARI: Vücudunuzun içinde ya da üzerinde metal bir obje varsa bu sizin için ÇOK TEHLİKELİ olabilir!** Lütfen bu formu dikkatlice ve doğru bir biçimde doldurunuz. Lütfen size uygun olan yanıtı (Evet veya Hayır) yuvarlak içine alınız.

1. Vücudunuzda metal ya da metal içermesi olası objeler var mı? Varsa aşağıdaki kutucukları işaretleyin ve ayrıntısını verin.

- | | |
|--|---|
| ☐ Anevrizma klipsi | ☐ Radyasyon tohumları ya da implantları |
| ☐ Kardiyak pacemaker (kalp pili) | ☐ Medikasyon yamaları (patch) |
| ☐ İmplant kardiyoverter defibrilatör (şok cihazı) | ☐ Herhangi bir metalik parça ya da yabancı cisim |
| ☐ Elektronik implant ya da cihaz | ☐ Meme dokusu ekspanderi (balon, genişletici) |
| ☐ Manyetik stent, filtre ya da bobin | ☐ Cerrahi zımbalar, klipsler |
| ☐ Nörostimulatör, derin beyin stimulatörü | ☐ Kemik ya da eklemlerde pim, vida, çivi, tel, plak |
| ☐ Omur ilik stimulatörü | ☐ Rahim içi cihaz, vajinal diyafram ya da vajinal pesari |
| ☐ İnternal elektrod ya da teller | ☐ Takma dişler, kısmi damak ya da diş teli |
| ☐ Kemik büyüme /kemik füzyon stimulatörü | ☐ Kalıcı makyaj ya da göz kalemi (eyeliner) |
| ☐ Koklear, otolojik ya da diğer kulak implantları | ☐ Vücut piercing takısı |
| ☐ İnsülin ya da diğer infüzyon pompaları | ☐ Göz kapağı yayı ya da teli |
| ☐ İmplant ilaç infüzyon cihazı | ☐ Sıcaklık probu |
| ☐ Herhangi bir çeşit protez (göz, penil, vb.) | ☐ İşitme cihazı (girişten önce çıkartınız) |
| ☐ Kalp kapakçığı protezleri | |
| ☐ Yapay ya da prostetik uzuv | |
| ☐ Programlanabilir / ☐ programlanamayan şant | |
| ☐ Civa uçlu beslenme sondası | |

2. Daha önce gözünüzden metal bir obje ya da parçayla yaralandınız mı?
3. Metal bir obje ya da yabancı bir cisimle yaralandığınız oldu mu (örneğin; saçma, mermi, şarapnel)
4. Daha önce herhangi bir ameliyat olduysanız aşağıya yazınız.

Boy _____ Kilo _____ Tarihi _____

KADINLAR İÇİN: Gebe olma olasılığınız var mı? _____
Emzirme döneminde misiniz? _____

Evet Hayır
Evet Hayır

Evet Hayır

MRG taraması ile ilgili sıkça sorulan sorular formunu okuyup anladığınızı onaylıyorsanız lütfen aşağıya imzanızı atınız. Herhangi başka bir sorunuz olursa hekimimize danışabilirsiniz.

Formu dolduran kişinin adı soyadı, imzası _____ :

Hastanın/ebeveynin/vekilinin imzası _____ :

MRG çekimini yapan kişinin adı soyadı, imzası _____ :

Araştırmacının adı soyadı, imzası _____ :

Tarih ve Saat : _____

DUR **DEVAM**
Sorumlu kişi ile görüş Protokole göre devam et

Ek-12: MR Görüntüleme Formu 2

Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı

HASTALAR İÇİN AÇIKLAMALAR

MR çekim odasına girmeden önce yapmanız gerekenler aşağıda sıralanmıştır. Söylenenleri yapmamanız oda içindeki kuvvetli manyetik alan nedeniyle çekim yapacak kişi ve sizin için **ÇOK TEHLİKELİ** sonuçlara neden olabilir!

1. Varsa takılarınızı (örneğin; kolye, künye, küpe, bileklik, yüzük) **MUTLAKA çıkartınız!**
2. Vücudunuzdaki piercingleri **MUTLAKA çıkartınız!**
3. Her türlü saç tokası (tel toka, firkete, metal tokalar, çıtçıtlı toka vb.) ve aksesuarlarını (taç, peruk, kaynak saç, postiş vb.) **MUTLAKA çıkartınız!**
4. Varsa protez diş, takma diş ve yapay damaklarınızı **MUTLAKA çıkartınız!**
5. Varsa işitme cihazlarınızı **MUTLAKA çıkartınız!**
6. Varsa gözlüğünüzü **MUTLAKA çıkartınız!**
7. Saat, çağrı cihazı, cep telefonu, kredi ve banka kartları ile manyetik şeritli diğer tüm kartlarınızı **MUTLAKA çıkartınız!**
8. Metal kopçalı, metal askılı ya da fermuarlı kıyafet ve iç çamaşırlarınızı **MUTLAKA çıkartınız!**
9. Üzerinizde toplu iğne, çengelli iğne, cımbız, tırnak makası, bozuk para, kalem vb. **metaller** varsa **MUTLAKA çıkartınız!**
10. MRG çekimi sırasında, bazı hastalar gürültüyü rahatsız edici bulabilirler veya bu gürültü işitmelerini etkileyebilir. Dolayısıyla isterseniz kulak tıkacı ya da kulaklık kullanabilirsiniz.

Bu formu okudum, tüm içeriğini anladım ve gerekenleri yaptım. Bu formdaki bilgilerle ilgili olarak soru sorma fırsatım oldu.

Katılımcının/Hastanın Adı Soyadı: _____

İmzası: _____

Araştırmacının Adı Soyadı: _____

İmzası: _____

Tarih: _____

XII- ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

EĞİTİM

İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi	2011-2016
Harvard Üniversitesi McLean Hastanesi Klinik Gözlemcilik	Ekim-Kasım 2014
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2004-2010
Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ziyaretçi Öğrenci Programı	Ekim 2009
Üsküdar Amerikan Lisesi	1997-2004

SERTİFİKALAR

Roche İyi Klinik Uygulamalar Eğitimi	2013
Munich Ludwig Maximillians Üniversitesi İleri Düzey Nöroanatomi Kursu	2013
Fransız Kültür Merkezi İleri Düzey Fransızca Dil Sertifikası	2007
Sorbonne Fransız Medeniyeti Kursları Fransızca Dil Sertifikası	2006

YAYINLAR

Üçok A, Kaya H, Uğurpala C, Çıkrıkçılı U, **Ergül C**, Yokuşoğlu Ç, Bülbül Ö, Direk N. History of childhood physical trauma is related to cognitive decline in individuals with ultra-high risk for psychosis. Schizophrenia Research 2015; 169:199-203.

Ergül C, Üçok A. Negative symptom subgroups have different effects on the clinical course of schizophrenia after the first episode: A 24-month follow up study. European Psychiatry 2015; 30:14-19.

Üçok A, **Ergül C**. Persistent negative symptoms after first episode schizophrenia: A 2-year follow-up study. Schizophrenia Research 2014; 158:241–246.

Karabulut S, **Ergül C**, Öztürk M, Üçok A. Şizofreni hastalarında antipsikotiklere bağlı yan etkilerin giderilmesinde metformin ve topiramatin yeri. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2014; 15:174-180.

İLETİŞİM

ceylanergul@gmail.com