

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

**PANİK BOZUKLUĞU TANILI HASTALARDA SERUM
NESFATİN-1, LEPTİN, GHRELİN VE OREKSİN-A
DÜZEYLERİNİN VE BUNLARLA İLİŞKİLİ OLABİLECEK
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Dilek ÖRÜM**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sevda KORKMAZ**

ELAZIĞ

2022

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Murad ATMACA

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Sevda KORKMAZ _____ **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, asistanlık eğitimimde emekleri olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Sevda KORKMAZ hanımefendiye teşekkürlerimi sunuyorum.

Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murad ATMACA başta olmak üzere değerli hocalarımız Prof. Dr. Osman MERMİ, Doç. Dr. Mehmet Gürkan GÜROK ve Doç. Dr. Sema BAYKARA'ya; tez çalışmamın bu aşamaya gelmesinde önemli katkıları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nevin İLHAN'a teşekkür ederim. Psikiyatri kliniğinde sevgi ve saygı içerisinde birlikte çalışmış olduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire, tıbbi sekreter, güvenlik görevlisi ve servis personellerimize teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde katkıları olan üzerimdeki haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, tüm öğretmenlerime, arkadaşlarıma ve meslektaşlarıma da teşekkürü bir borç bilirim.

Beni yetiştiren ve hayatımın her döneminde destekleyen anneme, babama, kardeşlerime ve sevdiklerime müteşekkirim.

Tanıştığımız günden bugüne kadar her zaman yanımda olan, sevgisini ve ilgisini her daim derinden hissettiğim sevgili eşime ve hayatıma anlam katan biricik kızıma şükranlarımı sunuyorum.

ÖZET

Nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin gibi nöropeptidlerin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisini araştıran çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Panik bozukluğu (PB)'nın bu nöropeptidlerle ilişkisi yeterince incelenmemiştir. Bu çalışmada, PB tanılı hastaların serum nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve total ghrelin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran, çalışma ölçütlerine uyan 32 PB tanılı hasta ve sosyodemografik açıdan hasta grubuyla benzer 32 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Hasta ve sağlıklı kontrollerin tamamına Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu, hastalara ayrıca DSM-5 Panik Bozukluğu Ölçeği (PBÖ) uygulandı. Sonrasında venöz kan örnekleri alındı. Rutin tedavileri sonrasında hasta grubuna aynı işlemler yeniden uygulandı. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçümler gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı.

Hasta grubunun serum nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptandı ($p<0,001$) ($p<0,001$) ($p<0,001$) ($p<0,001$). Hasta grubunun rutin tedavi öncesi ve sonrasındaki serum nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar saptanırken ($p=0,046$) ($p<0,001$), leptin ve nesfatin-1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,988$) ($p=0,205$). Vücut kitle indeksi ile leptin, oreksin-A ve ghrelin arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,587$; $p=0,001$) ($r=0,520$; $p=0,003$) ($r=0,526$; $p=0,002$).

Sonuç olarak, bu çalışma PB'nin de diğer anksiyete bozuklukları gibi serum nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerini etkileyebileceğini ve PB tedavisiyle bu nöropeptidlerin düzeyleri arasında ilişki olabileceğini bildirmektedir. Bu ilişkinin incelenen nöropeptidler arasında değişkenlik göstermesi, tedavi dışında çeşitli faktörlerin bu süreçte rol aldığını göstermektedir. PB ile bu nöropeptidler arasındaki olası ilişkinin aydınlatılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nesfatin-1, leptin, oreksin-A, ghrelin, panik bozukluğu



ABSTRACT

INVESTIGATION OF SERUM NESFATIN-1, LEPTIN, GHRELIN AND OREXIN-A LEVELS AND THE FACTORS THAT MAY BE RELATED TO THEM IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PANIC DISORDER

The number of studies investigating the relationship of neuropeptides such as nesfatin-1, leptin, orexin-A and ghrelin with psychiatric disorders is increasing. The association of panic disorder (PD) with these neuropeptides has not been adequately studied. In this study, it was aimed to compare serum nesfatin-1, leptin, orexin-A and total ghrelin levels of PD patients with healthy control group.

The study included 32 PD patients who applied to the psychiatry outpatient clinic of Fırat University Medical Faculty Hospital and met the study criteria, and 32 healthy controls who were similar to the patient group in terms of sociodemographics. Sociodemographic and Clinical Data Form was applied to all patients and healthy controls, and the DSM-5 Panic Disorder Scale was applied to the patients. Venous blood samples were then taken. After routine treatments, the same procedures were applied to the patient group again. Measurements were performed with the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. SPSS 22.0 package program was used to evaluate the data.

Serum nesfatin-1, leptin, orexin-A and ghrelin levels of the patient group were found to be significantly lower than the healthy control group ($p < 0.001$) ($p < 0.001$) ($p < 0.001$) ($p < 0.001$). When the serum nesfatin-1, leptin, orexin-A and ghrelin levels of the patient group were compared before and after routine treatment, significant differences were found in terms of orexin-A and ghrelin levels ($p = 0,046$) ($p < 0,001$), but no significant difference was found in terms of leptin and nesfatin-1 levels ($p = 0,988$) ($p = 0,205$). A significant positive correlation was found between body mass index and leptin, orexin-A and ghrelin ($r = 0.587$; $p = 0.001$) ($r = 0.520$; $p = 0.003$) ($r = 0.526$; $p = 0.002$).

In conclusion, this study reports that PD, like other anxiety disorders, may affect serum nesfatin-1, leptin, orexin-A and ghrelin levels, and there may be a relationship between PD treatment and the levels of these neuropeptides. The

variability of this relationship among the neuropeptides examined shows that various factors other than treatment play a role in this process. More comprehensive studies are needed to elucidate the possible relationship between PB and these neuropeptides.

Keywords: Nesfatin-1, leptin, orexin-A, ghrelin, panic disorder



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. Tarihçe	2
1.1.3. DSM Sınıflandırmalarında Panik Bozukluğu	3
1.1.4. Epidemiyoloji	4
1.1.4.1. Sıklık ve Yaygınlık	4
1.1.4.2. Risk Faktörleri	4
1.1.5. Etiyoloji	5
1.1.5.1. Psikopatolojik Yaklaşımlar	5
1.1.5.1.1. Psikanalitik Görüş	5
1.1.5.1.2. Bilişsel Davranışçı Kuram	6
1.1.5.1.3. Çevresel Faktörler	6
1.1.5.2. Biyolojik Yaklaşımlar	7
1.1.5.2.1. Genetik Faktörler ve Aile Çalışmaları	7
1.1.5.2.2. Nörokimyasal Faktörler	8

1.1.5.2.3. Karbondioksit Aşırı Duyarlılığı ve Hiperventilasyon	10
1.1.5.2.4. Beyin Görüntüleme Çalışmaları	10
1.1.5.2.5. Nöroendokrin İşlevler	11
1.1.6. DSM-5'e Göre Panik Bozukluğu Tanı Ölçütleri	12
1.1.7. Ayırıcı Tanı	14
1.1.8. Tedavi	15
1.1.9. Seyir	17
1.2. Antidepresanlar ve Benzodiyazepinler	17
1.2.1. Antidepresanlar	17
1.2.1.1. Genel Bilgiler	17
1.2.1.2. Trisiklik Antidepresanlar	19
1.2.1.3. Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri	21
1.2.1.4. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri	22
1.2.2. Benzodiyazepinler	25
1.3. Nöropeptidler	26
1.3.1. Leptin	26
1.3.2. Ghrelin	28
1.3.3. Oreksin	29
1.3.4. Nesfatin-1	29
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Örneklem	31
2.2. İşleme ve Dışlama Kriterleri	32
2.3. Veri Toplama Araçları	33
2.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	33
2.3.2. DSM-5 Panik Bozukluğu Ölçeği (PBÖ)	33
2.4. Uygulama	34

2.5. Biyokimyasal Analiz	36
2.6. İstatistiksel Analiz	37
3.BULGULAR	38
4.TARTIŞMA	60
4.1.Sosyodemografik Veriler	60
4.2.Biyokimyasal Parametrelere Ait Veriler	61
4.2.1. Nesfatin-1 Verileri	62
4.2.2. Leptin Verileri	65
4.2.3. Oreksin-A Verileri	67
4.2.4. Ghrelin Verileri	69
4.3. Kısıtlılıklar	72
4.4. Sonuçlar	73
5. KAYNAKLAR	75
6. EKLER	86
7. ÖZGEÇMİŞ	88

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	41
Tablo 2. Tedavi Öncesi Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Nesfatin-1, Leptin, Oreksin-A ve Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 3. Tedavi Sonrası Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Nesfatin-1, Leptin, Oreksin-A ve Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 4. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Nesfatin-1, Leptin, Oreksin-A ve Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 5. Tedavi Öncesi Hasta Grubunda Cinsiyetler Arasında Nesfatin-1, Leptin, Oreksin-A ve Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 6. Tedavi Sonrası Hasta Grubunda Cinsiyetler Arasında Nesfatin-1, Leptin, Oreksin-A ve Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 7. Kadın Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Nesfatin-1, Leptin, Oreksin-A ve Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 8. Erkek Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Nesfatin-1, Leptin, Oreksin-A ve Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 9. Tedavi Öncesi Hasta Grubunun Sigara İçme Durumlarına Göre Nesfatin-1, Leptin, Oreksin-A ve Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	51
Tablo 10. Tedavi Sonrası Hasta Grubunun Sigara İçme Durumlarına Göre Nesfatin-1, Leptin, Oreksin-A ve Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	52
Tablo 11. Sigara İçen Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Nesfatin-1, Leptin, Oreksin-A ve Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 12. Tedavi Öncesi Hasta Grubunun Acil Servise Başvuru Öyküsü Durumuna Göre Nesfatin-1, Leptin, Oreksin-A ve Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 13. Tedavi Sonrası Hasta Grubunun Acil Servise Başvuru Öyküsü Durumuna Göre Nesfatin-1, Leptin, Oreksin-A ve Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	55
Tablo 14. Tedavi Öncesi Hasta Grubunun Çeşitli Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	56
Tablo 15. Tedavi Öncesi Hasta Grubunun Çeşitli Parametreleri Arasındaki İlişkinin Yaş Kontrol Edilerek İncelenmesi	57
Tablo 16. Tedavi Sonrası Hasta Grubunun Çeşitli Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	58
Tablo 17. Tedavi Sonrası Hasta Grubunun Çeşitli Parametreleri Arasındaki İlişkinin Yaş Kontrol Edilerek İncelenmesi	59

ŞEKİL LİSTESİ

		Sayfa No
Şekil 1.	Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı	38
Şekil 2.	Hasta ve Kontrol Gruplarının Medeni Durumlarına Göre Dağılımı	39
Şekil 3.	Hasta ve Kontrol Gruplarının Mesleklerine Göre Dağılımı	40



KISALTMALAR LİSTESİ

PB	: Panik Bozukluğu
AD	: Antidepresan
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
5-HT	: Serotonin
GABA	: Gamma Amino Bütirik Asit
BZD	: Benzodiyazepin
CCK	: Kolesistokinin
HPA	: Hipotalamik Pitüiter Adrenal
NE	: Norepinefrin
BDNF	: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
CRF	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CO₂	: Karbondioksit
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
SSGİ	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TSA	: Trisiklik Antidepresanlar
MAOI	: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
BDT	: Bilişsel Davranışçı Tedavi
SNGİ	: Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri
NMDA	: N-Metil-D-Aspartik Asit
FDA	: Food And Drug Administration
REM	: Rapid Eye Movement
C_{max}	: İlacın Kanda Ulaştığı En Yüksek Konsantrasyon
t_{1/2}	: Yarılanma Ömrü
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi

LepRs	: Leptin Reseptörleri
OX1	: Oreksin-1
OX2	: Oreksin-2
NUCB2	: Nükleobindin-2
PBÖ	: DSM-5 Panik Bozukluğu Ölçeği
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019



1. GİRİŞ

Panik bozukluğu (PB); çarpıntı, nefes almada güçlük, titreme, terleme, baş dönmesi ve uyuşma gibi çeşitli bedensel belirtilerin ön planda olduğu, yineleyici ve beklenmedik panik ataklarıyla karakterize yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. PB belirtileri uzun yıllardır çeşitli araştırmacıların ilgisini çekmekle birlikte, ilk kez 1980 yılında ayrı bir psikiyatrik bozukluk olarak tanımlanmıştır. PB’de karşılaşılan anksiyetenin özelliği beklenmedik ve tekrarlayan ataklar şeklinde olmasıdır. Bu panik atakları ciddi işlevsellik kaybına yol açmaktadır. Çevreye bağımlı bir yaşam, işgücü kaybı, sosyal izolasyon, ekonomik zorluklar, alkol ve madde kullanımı, sosyal güvenlik kurumlarına yük olma ve evlilik sorunları gibi psikososyal sonuçlar doğurmaktadır. Yoğun fiziksel belirtilerin de eşlik etmesi sebebiyle birçok genel tıbbi durum ile ayırıcı tanısı gerekmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu psikiyatriden önce genel dâhiliye, kardiyoloji, aile hekimi gibi birçok farklı branşa mensup hekim tarafından değerlendirilmekte ve çok sık acil servis başvuruları yapmaktadır (1-3).

PB etiyolojisinde, sosyodemografik özellikler, çocukluk çağı yaşantıları, bağlanma biçimi, fiziksel hastalıklar, genetik ve başka birçok etmen araştırılmıştır. Bununla birlikte, psikiyatrik belirtilerle fiziksel belirtilerin birlikte görüldüğü bu bozukluğun etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda PB etiyolojisini aydınlatmaya yönelik genetik çalışmalar, panik modelleri ile provokasyon çalışmaları, solunum ve hiperventilasyonla ilgili teoriler, kan akımı ölçümleri, beyin görüntüleme çalışmaları, nörotransmitter sistemini etkileyen ilaçların etkilerinin incelenmesine yönelik çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (1, 3, 4). Araştırmacıların ilgisini çeken bir diğer alan da metabolik hormonların PB’deki rolüdür. Leptin ve ghrelin gibi hormonların PB ile ilişkisini araştıran kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (5, 6). PB tedavisinde kullanılan psikotrop ilaçların bu hormonların düzeylerini nasıl etkiledikleri kesin olarak henüz bilinmemektedir (7).

Biz bu çalışmada, antidepresan (AD) ilaçlarla tedavi altına alınan PB hastalarının serum nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrasındaki değerleriyle sağlıklı kontrol gruplarını karşılaştırmayı amaçladık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tanım

Beklenen ya da beklenmedik durumlarda ortaya çıkan, tekrarlayıcı, şiddetli huzursuzluk ve korku hissi yaratan panik ataklarının yanı sıra bu atakların ardından başka panik ataklarının yaşanacağına dair beklenti anksiyetesi ile karakterize olan PB, anksiyete bozuklukları içerisinde yer almaktadır. Kişilerde işlevsellik kaybına yol açar. PB yaşam kalitesini etkilemesinin yanı sıra sağlık hizmeti harcamalarını da ciddi şekilde artırmaktadır. PB tanısında mutlaka olması gereken panik atakları ise sadece PB’de gözlenmemektedir, hemen hemen her anksiyete bozukluğunda ve diğer psikiyatrik bozukluklarda da gözlenebilmektedir (2).

1.1.2. Tarihçe

Kavramsal olarak “panik” sözcüğü, Yunan Mitolojisinde yalnız yaşayan, çığlık atarak insanların korkmasına neden olan bir Tanrının ismi olan “Pan”dan gelmektedir. Ansiklopedilerde “bir kimseyi ya da bir topluluğu, akılcı bir nedeni olmaksızın saran dehşet ve bunun yol açtığı büyük şaşkınlık, kargaşa ve karışıklık” olarak tanımlanır. Pan, yarı insan yarı keçi görünümünde, Eski Arkadya’da çobanların ve ormanların tanrısıdır. Tüm tanrıları güldürdüğü için ona “tüm” anlamına gelen “pan” adı verilmiştir. Pan’ın, muziplik olsun diye, ormandan geçen insanların karşısına birden bire çıkarak ya da uyumakta olanları bağırısıyla uyandırarak korku ve dehşet yarattığına inanılmaktadır (8).

Klinisyenler 19. yy ortalarından sonra PB’yi tanımlamaya başlamışlardır. 1871’de PB, Jacop Mendes da Costa tarafından askerlerde sık rastlanılan ve yoğun bir göğüs ağrısı, şiddetli çarpıntı, yapısal bozukluğun olmadığı bazı kardiyak belirtilerle giden işlevsel bir sendrom olarak “irritabl kalp” adıyla tanımlanmıştır. 1895 yılında ise Sigmund Freud akut ve kronik, psişik ve somatik belirtilerle ilişkili olan "anksiyete nevrozu" kavramını ortaya atmıştır. Kreapelin 1909’da yayınladığı kitabında “korku nevrozu” adıyla anksiyetenin fizik, otonomik ve davranışsal görünümünden bahsetmiştir. Francis Henkel 1917’de yayınladığı kitabında DSM tanı ölçütlerine oldukça benzeyen “paroksizmal anksiyete atağını” tanımlamıştır. 1918 yılında Sir Thomas Lewis tarafından benzer tablo için “efor sendromu” terimi, 1930’ların sonunda “kardiyak nevroz” tanımlamaları kullanılmıştır. PB’yi anksiyete

nevrozundan ayırarak, ilk kez farklı bir tanı olarak tanımlayan kişi ise Melanie Klein olmuştur. Klein, daha sonradan “farmakolojik diseksiyon” adını verdiği biryaklaşım, imipramine yanıt veren panik ataklarını, yanıt vermede başarısız kalan yaygın anksiyeteden ayırmış ve bu ayırmadan yola çıkarak hastalığı farklı bir anksiyete bozukluğu kategorisi olarak tanımlamıştır. Daha sonra geliştirdiği yeni anksiyete bozukluğu kavramında ise, beklenti anksiyetesinin panik ataklarının ardılı olduğunu, panik atakları ve beklenti anksiyetesini takiben agorafobinin geliştiğini ortaya koymuş, panik atakları ile agorafobiye tek bir tanı kategorisi içinde ele almıştır(9). İlk defa, 1980 yılında yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabının üçüncü baskısında (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III) anksiyete nevrozu tanımı kaldırılmış, onun yerine PB terimi kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün sınıflandırması olan Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması’nın dokuzuncu versiyonunda (International Classification of Diseases, ICD-9)’de PB tanı kategorisi bulunmazken, ICD-10’da bir ay içerisinde bir kaç kez ağır otonomik bunaltı nöbeti geçiren hastalar “panik bozukluk, (epizodik paroksizmal anksiyete=paroksizmal bunaltı nöbetleri)” başlığı altında incelenmiştir (2, 10, 11).

1.1.3. DSM Sınıflandırmalarında Panik Bozukluğu

DSM ilk defa 1954 yılında yayımlanmıştır. II. Dünya Savaşından sonra psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde belirgin görüş değişiklikleri olmuştur. Son olarak da 2013 yılında DSM-5 yayımlanmıştır. PB, DSM-5’te anksiyete bozuklukları arasında yer almaktadır. DSM-II’de yer alan anksiyete nevrozu, DSM-III’te PB ve yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) olmak üzere iki kategoride ele alınmıştır. DSM-III’te, PB tanısı için üç haftada en az üç panik atağının varlığı gerekirken; DSM-III-R’de bu koşul, dört haftada en az dört panik atağı ya da bir veya birkaç panik atağını izleyen en az bir ay süren beklenti anksiyetesinin gerekliliği şeklinde değiştirilmiş; böylece “beklenti anksiyetesi” DSM-III-R’de bir tanı ölçütü olarak yerini almıştır. DSM-IV’de, bir tek nöbet geçirilse bile olası bir atak beklentisi ölçütü yeterli bulunmuştur. DSM-IV-TR’de “Agorafobi”, “Panik Bozukluğu-Agorafobi Olan” ve “Panik Bozukluğu-Agorafobi Olmayan” biçiminde üç farklı bozukluk tanımlanmıştır. Bu üç bozukluk DSM-5’te “Agorafobi” ve “Panik

Bozukluğu” olmak üzere iki farklı bozukluk olarak tanımlanmıştır. Böylece ikisinin bir arada görüldüğü durum (Panik Bozukluğu-Agorafobi) artık DSM-5’te komorbid iki ayrı bozukluk biçiminde teşhis edilmektedir (2).

1.1.4. Epidemiyoloji

1.1.4.1. Sıklık ve Yaygınlık

Toplumda her on kişiden biri yaşamının bir döneminde, en az bir panik atağı yaşamaktadır. Ancak, yineleyici panik ataklarının toplumdaki sıklığı %7 (%3.6 - %9.9) civarındadır. PB sıklığı ise daha düşüktür. PB sıklığı için yapılmış en önemli çalışmalardan olan Epidemiological Catchment Area ve National Comorbidity Survey çalışmalarında panik ataklarının yaşam boyu sıklığı %7-9 arasında değişmektedir. Panik ataklarının fobiler ile ayrımı yapıldıkça sanıldığından daha sık görüldüğü anlaşılmaktadır (12, 13).

PB hemen her yaşta başlayabilir, ancak başlangıç genellikle geç ergenlik ile otuzlu yaşların ortaları arasındadır. Ortalama başlangıç yaşı 25 olarak bildirilmektedir. Tedavi için başvuranların çoğu 25–45 yaşlarındadır. Yaşlandıkça PB sıklığı azalmakta ve 65 yaş üzerinde ise nadiren görülmektedir. Başlangıç yaşının, özellikle kadınlarda, erken başlangıçlı (15–34 yaş) ve geç başlangıçlı (45–54 yaş) olarak bimodal yaş dağılımı gösterdiği saptanmıştır. Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasından çıkan sonuçlara göre genel toplumda PB erkeklerde %0.2, kadınlarda %0.5’dir (12, 13).

1.1.4.2. Risk Faktörleri

PB erkeklere kıyasla kadınlarda daha sık görülür. Evlilere göre, evli olmayanlarda (dul, bekâr, ayrı yaşayanlar) PB riski iki kat artmaktadır. PB, şehirde yaşayanlarda, kırsal kesimde yaşayanlara göre 1.5–2 kat daha fazla görülmektedir. Aile çalışma verileri; panik ataklarının ve PB’nin eğitim, etnik ve sosyal duruma bağlantılı olmadığını ancak boşanma veya ayrılığın panik ataklarını ve PB riskini arttırdığını göstermektedir. Birinci basamak sağlık hizmetleri veren kuruluşlarda PB görülme oranları genel toplumdakine yakın olmakla beraber, bu oranlar çeşitli uzmanlık alanları ya da özelleşmiş kliniklere yönlendirilen hastalarda oldukça yüksektir. Denge bozukluğu nedeniyle başvuran hastaların %15’inin, kardiyoloji

polikliniğine başvuran hastaların %16'sının, hiperventilasyon belirtileri olan genel hastane hastalarının %35'inin ise PB hastası olduğu bildirilmiştir (1, 13, 14).

1.1.5. Etiyoloji

PB'nin nedenleri karmaşıktır, çoğu olguda sorunun ortaya çıkmasından sorumlu tek bir etken yoktur. Dahası, herhangi bir kişide, söz konusu bozukluğun özgül nedenini tam olarak bilmek olanaksızdır. PB'ye yatkınlık yaratan, başlatan ve sürdüren etkenler bu bölümde incelenecektir (3).

1.1.5.1. Psikopatolojik Yaklaşımlar

1.1.5.1.1. Psikanalitik Görüş

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

gelebilecek bağlanma problemleri bireyi PB'ye yatkın hale getirebilmektedir. Psikanalitik görüşler PB'nin patogenezi kapsamlı olarak açıklamaktan uzaktır. Çağdaş psikanalitik görüşler ise, psikolojik süreçler ile yeni biyolojik bulguları bütünleştirme çabasıdadır (12, 15, 16).

1.1.5.1.2. Bilişsel Davranışçı Kuram

PB'nin bilişsel modeline göre temel sorun zararsız bedensel belirti ya da duyumların ciddi bir bedensel hastalığın işaretleri olarak yorumlanmasına bağlı ortaya çıkan yoğun korkudur. Bu korku bedensel belirtileri arttırarak ve bedensel bir zarar görme inancını pekiştirerek hastanın içinden çıkamadığı bir kısır döngü oluşturur. Anksiyete belirtilerinin bizzat kendisinden korkma ile karakterize olan anksiyete duyarlılığı kavramının PB gelişiminde rol oynayan bilişsel bir risk etmeni olduğu düşünülmektedir. Bilişsel davranışçı kuram, PB gelişim ve devamında bedensel belirtilerden korku, otomatik düşünceler ve kaçınma davranışlarının rolü üzerine odaklanır. Panik atağı sırasında ortaya çıkan bedensel belirtilerin büyük bölümü, gerçek yaşamda bir tehdit karşısında gelişen “savaş ya da kaç” sırasında oluşan bedensel tepkilere benzer. Ancak panik ataklarının gerçek tehlike olmaksızın ortaya çıktığı düşünülünce panik ataklarının “yanlış alarm reaksiyonu” olduğu söylenebilir. Bu alarm reaksiyonu sırasında oluşan bedensel belirtilere farkında olmadan yapılan olumsuz yorumlar ise panik atağındaki otomatik düşünceler olarak bilinir. Bu otomatik düşünceler bireyin bunaltısını daha da arttırır. Artan bunaltı ile bedensel belirtiler daha da şiddetlenir. Böylece kişi bunaltı ve panik kısır döngüsüne kendini kaptırır. Korkulan bedensel duyumları yaratan etkinliklerden uzak durmaya başlayan kişide kaçınma eğilimleride (kaçınma davranışları) PB'nin süregelenleşmesine yol açar (17, 18).

1.1.5.1.3. Çevresel Faktörler

PB, daha çok tehdit edici olayların ardından ortaya çıkmaktadır. PB olan hastalar ilk panik atağını stres verici yaşam olayından sonra yaşamaktadır. Çocukluk çağıının erken dönemde gelişimsel travmaların, çocukluk dönemindeki cinsel ve fiziksel istismarın ve yaşamdaki stres kaynaklarının başta PB olmak üzere anksiyete bozukluklarıyla ilişkili olabileceği yapılan birçok araştırmada saptanmıştır (19).

Çocukluk çağında gerçekleşen ve kontrol edilemeyen olumsuz yaşam olayları ilerleyen dönemlerde gelişecek anksiyetenin psikolojik ve nörobiyolojik temelleri olarak değerlendirilebilir. Bazı bireylerin olumsuz yaşam olaylarının oluşturduğu strese karşı duyarlı olmaları PB oluşumu stres-diatez modeli ile açıklanmasına temel oluşturur. Bu bireylerde stresle ilgili noradrenerjik ve serotonerjik aktivite ya da bilgi işlem süreçleri gibi biyolojik ve/veya bilişsel değişimler muhtemelen ilk panik atağında önemli rol oynamaktadır. Kronik stresörlerin varlığı PB'yi kötüleştirir (19).

1.1.5.2. Biyolojik Yaklaşımlar

PB üzerinde çok sayıda araştırma yapılan, ancak biyolojik mekanizması tam olarak aydınlatılamamış bir bozukluktur. Ancak tedavide kullanılan ilaçlara yanıt vermesi, genetik yatkınlığın olması, provokasyon testleri ile panik ataklarının uyarılması bozukluğun etiolojisinden biyolojik bir fizyopatolojik düzeneğin sorumlu olduğunu desteklemektedir (12, 13).

1.1.5.2.1. Genetik Faktörler ve Aile Çalışmaları

Gerek aile, gerek ikiz çalışmalarının sonuçları, anksiyete bozukluklarının ailesel geçişinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığını göstermekle birlikte, bunun genetik doğası tam olarak çözümlenememiştir. PB'li hastaların birinci derece biyolojik akrabalarında bu bozukluğun görülme olasılığı 4-7 kat daha fazladır. Hastaların ailesindeki kadınlar arasında erkeklere kıyasla daha sık görülmektedir. Bu veriler PB gelişiminde genetik etmenlerin katkısını desteklemektedir. Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada, ailesel ve genetik veriler birleştirilerek analiz edildiğinde; PB tahmini kalıtılabilirliğinin 0,48 olduğu saptanmıştır. PB'nin kalıtımına ilişkin diğer bir çalışmada ise, 16'ncı kromozom üzerinde yerleşmiş bulunan alfa haptoglobin geni arasında bir ilişki bulunduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmalara karşın PB'nin biyolojik temelinden sorumlu genler henüz bulunamamıştır. Aile ve ikiz çalışmalarından çıkan sonuç kalıtılanın PB değil, paniğeduyarlılık olduğu görüşüdür. PB için biyolojik bir marker olarak kabul edilen karbondioksit aşırı duyarlılığının, panik hastalarının birinci derece yakınlarında, sağlıklı kontrollerden daha yüksek oranda saptanması, bu duyarlılığın da kalıtılabilir nitelikte olduğunu göstermektedir. Araştırmalar, PB'de genetik sorumluluğun %30

olduğunu, geri kalan riskten de spesifik çevresel faktörlerin sorumlu olduğunu göstermiştir (15).

1.1.5.2.2. Nörokimyasal Faktörler

a) Aşırı Sempatik Etkinlik

Anksiyete düzeyi yüksek olan tüm hastaların artmış bir uyarılmışlık durumu mevcuttur. Bu nedenle bu hasta grubunda strese artmış fizyolojik yanıt beklenen bir durumdur. Bu yanıtlar tüm vakalarda aynı olmayabilir. Anksiyete hastalarında görülen en tutarlı bulgu artmış kas tonusu ve azalmış fizyolojik esnekliktir, yani strese verilen fizyolojik yanıtlara azalmış değişkenliktir (15).

b) Noradrenerjik Sistem

Beyin sapında bulunan ponsun her iki yanına yerleşmiş ve noradrenalin oluşturan nöronlar topluluğu olan locus coeruleusun korku ve alarm tepkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buradan salgılanan noradrenalin hem doğrudan hem de adrenal bezlerin aracılığıyla otonom sinir sistemini uyararak solunumsal, kardiyolojik ve davranışsal anksiyete belirtilerinin oluşumuna neden olmaktadır (20).

c) Serotonerjik Sistem

Serotonerjik sistem sadece PB’de değil tüm psikiyatride önemli bir odak noktasını oluşturmaktadır. Serotonin (5-HT) PB’nin patofizyolojisinde ve farmakoterapisinde merkezi önemi olan bir nörotransmitterdir. Dorsal ve medial rapheden çıkan serotonerjik sistem beyinin birçok bölgesine uzanmaktadır. Korku ve savunma yanıtlarının ortaya çıkmasında, 5-HT’nin rolü olduğu bilinmektedir. Özellikle serotonin sentezinin azalması ve 5-HT₁ ve 5-HT₃ reseptörlerinin bloke edilmesi sonucu serotonerjik işlevdeki azalmanın hayvanlardaki anksiyetenin azalmasına yol açtığı belirlenmiştir (15).

d) Gamma Amino Bütirik Asit (GABA) ve Glutamat

PB tanılı hastaların tedavisinde ilk kullanılan ilaç grubu olan benzodiyazepinler (BZD), GABA-BZD reseptör kompleksi üzerinden etkilidir. BZD’ler GABA’erjik aktiviteyi arttırmak suretiyle anksiyeteyi azaltırlar. GABA agonistleri anksiyolitik etki gösterirken ters agonistleri anksiyojenik etkilidir. PB hastalarında GABA reseptör anormallikleri mevcuttur. Ancak bu anormalliklerin

neden ya da sonuç olup olmadıkları ve PB'ye özgü olup olmadıkları açıklığa kavuşmuş değildir (21).

Beynin birçok bölgesinde GABA ve glutamat nöronları etkileşim içerisinde. Glutamatın panik oluşumuna katkısı ve glutamat düzenleyici ajanların anksiyolitik etki gösterebileceğine dair kanıtlar henüz klinik öncesi çalışmalarla sınırlıdır (21).

e) Kolesistokinin (CCK)

Bir bağırsak hormonu ya da peptit yapısındaki nörotransmitteri olan CCK anksiyojenik nitelikleri olan bir maddedir. Anksiyete ile ilişkili beyin bölgelerinde oldukça yaygındır. CCK-4 ve pentagastrin, hastalarda hipotalamik-pitüiter-adrenal aksı (HPA) etkinleştirerek anksiyete ve panik atağını tetiklerler ve PB dışındaki diğer anksiyete bozukluklarında da anksiyete düzeyini artırırlar. CCK'nın panikojenik etkileri yalnızca reseptörleri üzerinde değil aynı zamanda kortizol, norepinefrin (NE), GABA ve özellikle 5-HT sistemlerini etkilemesiyle ortaya çıkmaktadır. Bundan ötürü kimi yazarlarca CCK'nın anksiyete oluşumunda temel bir rol oynamaktan daha çok, bir ikincil mesajcı olduğu ileri sürülmektedir (22).

e) Diğer Nörokimyasallar

Anksiyete bozukluklarında başka birçok nöropeptid araştırma odağı olmaktadır. Bunlardan nörokinin A ve B, opioidler, P maddesi ve beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), noradrenerjik, serotonerjik ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRF) - HPA sistemleriyle ilişkili olup bu sistemlerde düzenleme işlevini görmektedirler (24, 25).

Bir pürin nükleotidi olan adenosin nöromodülatör olarak kabul edilmektedir. Adenosin sisteminin PB'de rol oynayabileceği fikri daha çok kafeinin anksiyojenik olduğu ve PB olan hastaların kafeinin bu etkisine duyarlı olduğu gözlemine dayanmaktadır. Kafeinin davranışsal etkileri adenosin reseptörlerindeki antagonizmasına bağlıdır (25).

Beyinde ve kalp kasında bulunan atrial natriüretik hormon deney hayvanlarında anksiyolitik etkisi gösterilmiş bir peptiddir. PB hastalarında pregnanolon ve allopregnanolon düzeyleri yüksek bulunmuştur (26).

1.1.5.2.3. Karbondioksit Aşırı Duyarlılığı ve Hiperventilasyon

Karbondioksit (CO₂) iyi ve güvenilir bir panikojeniktir. PB'de sağlıklı kontroller ve obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), majör depresif bozukluk (MDB) gibi başka psikiyatrik bozukluklara göre yüksek yoğunlukta CO₂'ye maruz kalmanın panik ataklarını tetiklediği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Eldeki verilere göre CO₂ inhalasyonu periferik ve santral parsiyel CO₂ basıncını artırmakta ve bu da solunumu uyatarak hiperventilasyona neden olmaktadır. PB tanılı hastalarda beyin sapı kemoreseptörlerinin alarm eşiği düşük olduğundan, normal parsiyel CO₂ basıncı düzeylerinde de aktive olarak panik atağın ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür. Arteriyel parsiyel CO₂ yüksekliği, parsiyel CO₂'ye duyarlı beyin sapı nöronlarını aktive ederek belirgin bir noradrenerjik uyarılmaya ve dolayısıyla panik atağa yol açmaktadır. Hiperventilasyon ise parsiyel CO₂ basıncını azaltmaya yarayan bir düzendir. Hiperventilasyon kompensatuar amaçla ortaya çıktıysa da, serebral vazokonstriksiyona ve respiratuar alkalozu neden olarak baş dönmesi, sersemlik hissi ve derealizasyon gibi ek panik atağı belirtilerini oluşturmaktadır (12).

1.1.5.2.4. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

PB belirtilerinin yoğun ve kapsamlı doğası nedeniyle, amigdala, hipokampus ve parahipokampal giruslar, beyin sapı çekirdekleri ve diğer alanlar dâhil olmak üzere farklı subkortikal bölgeler, PB'den etkilenen olası beyin bölgeleri olarak öne sürülmüştür. Orbitofrontal ve temporal korteksler de dâhil olmak üzere diğer kortikal alanlar da bu bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabilir (27).

Amigdala stres yanıtının merkezinde yer almaktadır ve anksiyete ve fobi gibi stres ile ilişkili diğer psikiyatrik bozukluklarda da etkilenmektedir. Gorman ve ark. (28), merkezinde amigdalanın olduğu, hipokampus, temporal lob ve medialprefrontal korteks ile karşılıklı etkileşimlerin bulunduğu bir "korku ağı"nın varlığını öne sürmüştür. Messana ve ark. (29), volümetrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanarak daha önce ilaç kullanmayan (drug-free) 12 PB tanılı hasta ile 12 sağlıklı kontrolün bulgularını karşılaştırmış ve PB grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre bilateral amigdala hacimlerinin daha düşük olduğunu, hipokampus ve temporal lob hacimlerinin ise benzer olduğunu saptamıştır. Yine, Massana ve ark. (30) 18 PB

tanılı hasta ve 18 sağlıklı kontrolün beyin gri madde konsantrasyonunu voksel bazlı morfometril MRG kullanarak karşılaştırmış ve diğer beyin bölgelerinde önemli farklılıklar olmaksızın, sol parahipokampal girusun gri madde yoğunluğunu PB tanılı hastalarda önemli ölçüde daha düşük saptamışlardır. Atmaca ve ark. (31) PB tanılı hastalarla sağlıklı kontrollerin orbitofrontal korteks hacimlerini karşılaştırmış ve hasta grubunun hem sağ hem de sol orbitofrontal korteks hacimlerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu bildirmiştir.

Serebral kan akımı ve glikoz metabolizması çalışmalarında, özellikle hipokampal, parahipokampal yapılar ve sağ frontal korteksde kan akımı ve metabolizmada artış olduğu saptanmıştır (15).

1.1.5.2.5. Nöroendokrin İşlevler

e) Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRF) ve Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aks (HPA)

CRF'nin stres durumlarında ortaya çıkan nöronal-endokrin ve davranışsal yanıtları düzenlediği düşünülmektedir. HPA aksı strese karşı ortaya çıkan nöroendokrin yanıtın merkezinde yer almaktadır. Ana merkez hipotalamus ve oraya uyarı gönderen limbik sistemdir. Hipotalamustan çıkan CRF hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılatır ve bu ACTH da adrenal bezlerden kortizol salınımına yol açar. Aynı zamanda hipotalamus arka çekirdeklerinden köken alan sempatik uyarılarda adrenal bezlerden adrenalin salınmasını sağlar. CRF, PB ile ilişkili olduğu düşünülen diğer nörotransmitterlerle ve özellikle lokus seruleus ve noradrenerjik sistem ile yakın ilişki halindedir (15, 32).

e) Büyüme Hormonu

PB hastalarında santral sinir sistemi noradrenerjik aktivitelerini dolaylı yoldan değerlendirmek için alfa-2 adrenerjik bir agonist olan klonidin stimülasyonuna büyüme hormonu yanıtı ölçülmüştür. Normalde klonidin, büyüme hormonu salgılanmasını uyarmaktadır. Klonidin uyarısına büyüme hormon yanıtındaki düzleşme; PB hastalarında postsinaptik noradrenerjik reseptörlerdeki down-regülasyon ile bağlantılı bulunmuştur (32).

e) Yohimbin

Bir alfa-2 adrenerjik reseptör antagonisti olan yohimbin, santral noradrenerjik boşalımını arttırır. Yohimbin uygulaması PB tanılı hastalarda normal olgulara kıyasla daha çok anksiyete ve bedensel belirtilere ve daha sık panik ataklarına yol açmaktadır (32).

e) Tiroid Hormonu

Çalışmalar tiroid hormonları ile PB arasında belirgin bir ilişki olduğunu, PB belirti şiddetinin tiroid uyarıcı hormon (TSH) yüksekliği ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (32).

1.1.6. DSM-5'e Göre Panik Bozukluğu Tanı Ölçütleri

Günümüzde PB tanısı sıklıkla, DSM-5 tanı kriterlerine göre konmaktadır. PB DSM-5 kitapçığında 'Kaygı (Anksiyete) Bozuklukları (F41.0)' başlığı altında yer almaktadır (10).

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

Not: Böyle bir durum, kişinin dingin ya da kaygılı olduğu bir durumda birden bastırabilir.

1. Çarpıntı, kalp atımlarını hissetme ya da kalp hızında artma olması.
2. Terleme.
3. Titreme ya da sarsılma.
4. Soluğun daraldığı ya da boğuluyor gibi olma duyumu.
5. Soluğun tıkanıldığı duyumu.
6. Göğüs ağrısı ya da göğüste sıkışma.
7. Bulantı ya da karın ağrısı.
8. Baş dönmesi, ayakta duramama, sersemlik ya da bayılacak gibi olma duyumu.
9. Titreme, üşüme, ürperme ya da ateş basması duyumu.
10. Uyuşmalar (duyumsuzluk ya da karıncalanma duyumları).
11. Gerçekdışılık ("derealizasyon", gerçekdışı olma duyumu) ya da kendine yabancılaşma ("depersonalizasyon", kendinden kopma duyumu).

12. Denetimi yitirme ya da çıldırma korkusu.

13. Ölüm korkusu.

Not: Kültüre özgü belirtiler (örn. kulak çınlaması, boyun ağrısı, baş ağrısı, denetim dışı çığlık atma ya da ağlama) görülebilir. Bu belirtiler, gereken dört belirtiden biri olarak sayılmamalıdır.

B. Ataklardan en az birinden sonra aşağıdakilerden biri ya da her ikisi de bir ay (ya da daha uzun bir) süreyle olur:

1. Başka panik ataklarının olacağı ya da bunların olası sonuçlarıyla (denetimini yitirme, kalp krizi geçirme, “çıldırma”) ilgili olarak sürekli bir kaygı duyma ya da tasalanma.

2. Ataklarla ilgili olarak, uyum bozukluğuyla giden davranış değişiklikleri (örn. Spor yapmaktan ya da tanıdık, bildik olmayan durumlardan kaçınma gibi panik atağı geçirmekten kaçınmak için tasarlanmış davranışlar) gösterme.

C. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. hipertiroidi, kalp akciğer hastalıkları) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

D. Bu bozukluk başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. panik atakları toplumsal kaygı bozukluğunda olduğu gibi, yalnızca korkulan toplumsal durumlara tepki olarak; özgül fobide olduğu gibi, sınırlı birtakım fobi kaynağı nesneler ya da durumlara tepki olarak; takıntı-zorlanti bozukluğunda olduğu gibi takıntılara tepki olarak; örselenme sonrası gerginlik bozukluğunda olduğu gibi örseleyici olayların anımsatıcılarına tepkiolarak ya da ayrılma kaygısı bozukluğunda olduğu gibi bağlandığı kişilerden ayrılmaya tepki olarak ortaya çıkmamaktadır).

Panik Atağı Belirleyicisi

Not: Bir panik atağını tanımak amacıyla belirtileri burada verilmektedir, ancak panik atağı ruhsal bir bozukluk değildir ve kodlanamaz. Panik atakları kaygı bozuklukları bağlamında ortaya çıkabildiği gibi diğer ruhsal bozukluklarda (örn. depresyon bozuklukları, örselenme sonrası gerginlik bozukluğu, madde kullanım bozuklukları) ve birtakım sağlık durumlarında (örn. kalple ilgili, solunumla ilgili, dengeduyumsal [vestibüler], mide bağırsakla ilgili) da ortaya çıkabilir. Bir panik

atağının varlığı tanındığında, bir belirleyici olarak belirtilmelidir (örn. panik atakları ile giden örselenme sonrası gerginlik bozukluğu). Panik bozukluğunda, panikatağının varlığı bu bozukluk için tanı ölçütleri içinde kapsanır ve panik atağı bir belirleyici olarak kullanılmaz.

Dakikalar içinde doruğa ulaşan ve o sırada aşağıdaki belirtilerden dördünün (ya da daha çoğunun) ortaya çıktığı, birden yoğun bir korku ya da yoğun bir içsel sıkıntının bastırdığı bir durumdur:

Not: Böyle bir durum, kişinin dingin ya da kaygılı olduğu bir durumda birden bastırabilir.

1. Çarpıntı, kalp atımlarını hissetme ya da kalp hızında artma olması.
2. Terleme.
3. Titreme ya da sarsılma.
4. Soluğun daraldığı ya da boğuluyor gibi olma duyumu.
5. Soluğun tıkanıldığı duyumu.
6. Göğüs ağrısı ya da göğüste sıkışma.
7. Bulantı ya da karın ağrısı.
8. Baş dönmesi, ayakta duramama, sersemlik ya da bayılacak gibi olma duyumu.
9. Titreme, üşüme, ürperme ya da ateş basması duyumu.
10. Uyuşmalar (duyumsuzluk ya da karıncalanma duyumları).
11. Gerçekdışılık (“derealizasyon”, gerçekdışı olma duyumu) ya da kendine yabancılaşma (“depersonalizasyon”, kendinden kopma duyumu).
12. Denetimi yitirme ya da çıldırma korkusu.
13. Ölüm korkusu.

Not: Kültüre özgü belirtiler (örn. kulak çınlaması, boyun ağrısı, baş ağrısı, denetim dışı çılgılık atma ya da ağlama) görülebilir. Bu belirtiler, gereken dört belirtiden biri olarak sayılmamalıdır.

1.1.7. Ayırıcı Tanı

PB belirtileri yaygın olarak birçok organik hastalıkta ve psikiyatrik bozuklukta görülebilmektedir. Panik atağın alkol-madde, ilaç etkisine ya da diğer

anksiyete bozukluklarına bağı olarak gelişmemiş olması bir tanı ölçütüdür. Panik atağıyla başvuran hastalarda öncelikle anksiyete artışına neden olabilecek organik durumlar dışlanmalıdır. Bu amaçla ayrıntılı bir hastalık öyküsü, aile öyküsü alınmalı, fizik muayene yapılmalı, laboratuvar bulguları incelenmeli ve madde kullanımının neden olduğu durumlar dışlanmalıdır. Alkol, madde, BZD ve barbitürat yoksunluk sendromu; alkol ve madde entoksikasyonu; hipertiroidi, hipoglisemi, hipoparatiroidi, feokromasitoma, Cushing hastalığı gibi endokrin hastalıklar; anjina pectoris, paroksizmal supraventriküler taşikardi, mitral valv prolapsusu gibi kalp hastalıkları; pulmoner emboli, bronşiyal astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi göğüs hastalıkları; geçici iskemik atak, parsiyel kompleks nöbetler, migren gibi nörolojik hastalıklar; menapoz ve anemi panik ataklarına neden olabilen genel tıbbi durumlardır. Bu tür genel tıbbi durumların panik atağa yol açtıkları belirlenirse, PB tanısı konamaz (33).

Beklenmedik panik atakları yoksa atağın oluştuğu koşullara göre diğer anksiyete bozuklukları akla gelmelidir. Klinisyen korku odağının ne olduğunu dikkatlice sorgulamalıdır. Panik atakları toplumsal durumlarda oluşuyorsa sosyalfobi, bir nesne ya da durumla karşılaşıldığında oluşuyorsa özgül fobi, kir ya da mikrop kapma olasılığı gibi bir obsesyon nesnesi ile karşılaşıldığında oluşuyorsa OKB, bir stres ya da travmayı çağrıştıran belli uyaranlar ile oluşuyorsa travmasonrası stres bozukluğu düşünülmelidir. Gece gelen panik ataklarının varlığı yalnız PB'ye özgüdür. Bu tür atakların sorgulanması ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (15, 33).

1.1.8. Tedavi

PB tedavisinde genel yaklaşım psikoterapi ve ilaç tedavisinin birlikte kullanılmasıdır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), trisiklik antidepresanlar (TSA)'ler monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) PB tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Essitalopram, sitaopram, paroksetin, sertralin, fluoksetin ve fluvoksamin gibi SSGİ'ler ilaç etkileşimlerinin az olması, daha az yan etkiye neden olmaları gibi sebeplerle PB'de ilk sıra tedavi ajanları olarak kullanılmaktadır. TSA'lar ve MAOI'leri ise, SSGİ'lere yeterli yanıt vermeyen hastalarda

kullanılmaktadır. Lorazepam, klonazepam, diazepam, klonazepam ve medazepam gibi BZD'ler panik atakları önlemekte etkin ilaçlar olmalarına karşın, bağımlılık yapma potansiyelleri nedeniyle dikkatli bir şekilde kısa bir süre için kullanılmalıdır. Beta blokörler otonomik belirtilerin yatıştırılmasında etkinken, tek başına panik atakları yatıştırmada BZD'ler kadar etkin değildir. AD dozları MDB tedavisindeki dozlarla benzerdir. Fluoksetin 20-40 mg, sertralin 50-100 mg, sitapram 20-40 mg, essitalopram 10-20 mg, paroksetin 20-40 mg dozlarında genellikle etkilidir. BZD'lerin ve beta-blokörlerin etkisi ilk kullanımdan itibaren hasta tarafından fark edilebilirken, AD'ların etkileri 4-6 haftadan sonra fark edilmeye başlanmaktadır. Panik atakları tamamen ortadan kalktıktan sonra 3 ay daha tedaviye devam edilmesi önerilir. İlaçların aniden kesilmesi yoksunluk belirtilerine neden olarak hastaların panik ataklarının yeniden ortaya çıkmasına ya da var olan panik ataklarının sıklık ve şiddetinin artmasına yol açmaktadır. Tedavinin tamamlanmasının ardından ilaç veya ilaçların dozu kademeli olarak azaltılarak tedavi sonlandırılmalıdır. İlaçların tamamen kesilmesinden sonra nüksler görülebilmektedir. Böyle bir durum olursa tedaviye en baştan yeniden başlanır. Bazı hastaların tedavileri yıllar sürebilmektedir (34).

PB tedavisinde kullanılan bilişsel davranışçı tedavi (BDT), bilişsel yeniden yapılandırma, maruz bırakma (exposure), solunum ve kas gevşetme egzersizleri gibi çeşitli teknikleri içerir. BDT'deki ana mantık panik atağın bedensel belirtilerinin felaketleştirilerek yorumlanmasını engellemektir. Panik atağı sırasında ortaya çıkan sempatik etkinlik artışının vücutta yol açtığı bedensel belirtiler hastanın eğitim düzeyine uygun olarak hastaya anlatılmalıdır. Hastalar genel olarak panik atağı sırasında kalp krizi geçirdiklerini, tansiyonlarının çok yükseldiğini, beyin kanaması geçirdiklerini, öleceklerini ya da çıldıracaklarını düşünürler. Bedensel belirtilerin mekanizmasının anlatılması çoğu zaman ilaç tedavisine bile başlanmadan hastalarda ciddi işlevsellik artışlarını sağlamaktadır. Hastaların psikiyatriden önce acil servis, kardiyoloji gibi başka bölümlere sıklıkla başvurdukları bilinmektedir. Psikiyatrik tedaviye başlandıktan sonra hastaların doktor doktor gezmelerinin önüne geçilmelidir. Bu şekilde sürekli farklı bölümlere başvurup kendilerini rahatlatmaya çalışmalarının hastalığı pekiştirdiği özellikle vurgulanmalıdır. Atak sırasında,

gerekirse BZD türevi bir ilaç almaları, solunum ve kas gevşetme egzersizlerini uygulamaları ve acil servise gitmemeleri önerilir. Araştırmalar, panik ataklarından yakınan kişilerin çoğunluğunda, hiperventilasyonun atakların oluşumunda rol aldığını ortaya koymaktadır. Solunum egzersizleriyle, karın solunumunun yavaş ve ritmik bir tarzda öne çıkartılarak hiperventilasyon belirtilerinin ortadan kaldırılması hedeflenir. Hastalara hiperventilasyonun fizyolojik temeli açıklandıktan sonra, oturum sırasında hızlı soluk alıp vermenin etkilerinin gösterildiği bir çalışma yaptırılır. Fizyolojik belirtilerin giderilmesine yönelik olarak uygulanan tekniklerin yanında, BDT, panik ataklarının yinelenmesini, beklenti anksiyetesi ve kaçınmanın sürmesini sağladığına inanılan bilişsel süreçlere yönelir (34).

1.1.9. Seyir

Süreğen bir hastalık olan PB'nin gidişi kişiden kişiye değişiklik gösterebilmektedir. İki yıllık bir izlemin sonuçları PB'de iyi bir prognoza işaret ederken, uzun süreli izlem çalışmalarından elde edilen sonuçlar çok da yüz güldürücü değildir. Dört-altı yıllık tedavi sonrası izlem çalışmasında, olguların %30'unun iyileştiği, %40-50'sinin belirtileri tam kaybolmadan düzeldiği, %20-30'unun belirtilerinin aynı kaldığı ya da daha kötüleştiği görülmüştür (33).

1.2. Antidepresanlar ve Benzodiyazepinler

1.2.1. Antidepresanlar

1.2.1.1. Genel Bilgiler

1950'lerden önce opioidler ve amfetaminler depresyonu önlemek amacıyla en sık kullanılan ajanlardı. Sonraları, bu ajanların bağımlılık yapıcı özellikleri ve çeşitli yan etkileri kullanımlarının sınırlandırılmasına neden olmuştur. Saint John's Wort bitkisinden elde edilen özler, depresyonu hafifletmek için sinir toniği olarak kullanılmıştır. Ancak bu bitkiye olan ilgi de zamanla azalmıştır. 1951'de Irving Selikoff ve Edward H Robitzek izoniyazid ve iproniyazid isimli iki yeni anti-tüberküloz ajanla çalışmalara başlamıştır. Tüberküloz ilaçlarını kullanan hastaların psikiyatrik yönden daha iyiye gittiği gözlemlenmiştir. 1952'de, izoniyazidin uyarıcı

etkileri olduğunun öğrenilmesinin ardından, Cincinnati’de çalışan psikiyatrist Max Lurie bu ilacı hastalarında denemiştir. Takip eden yılda Lurie ve Harry Salzer izoniyazid kullanan depresyon hastalarının üçte ikisinin tedaviye olumlu yanıt verdiğini bildirmiştir. Selikoff ve Robitzek bir diğer anti-tüberküloz ajan olan iproniyazidle de benzer sonuçlar bildirmiştir. İzoniyazidin psikotropik etki mekanizması henüz net olarak açıklanamamış olsa da diamin oksidaz inhibisyonu en sık sorumlu tutulan mekanizmadır. Ernst Zeller iproniyazidin potent bir MAOI olduğunu göstermiştir. Bu iki ajanın hepatotoksik etkileri ve diğer bazı yan etkileri zamanla depresyonu tedavi etmek amacıyla kullanılmalarının önüne geçmiştir. İsveç’te Roland Kuhn 1957 yılında bir imipramin adını verdiği bir trisiklinin AD etkisini keşfetmiştir. Daha sonra yeni TSA’lar keşfedilmiştir. TSA’ların yan etki profilinin geniş olması ve hastaların ilaçları tolere etmekte yaşadıkları güçlükler araştırmacıları yeni molekülerin keşfine zorlamıştır. Fluoksetin 1970’li yılların başında geliştirilmiş ve 1988 yılında kullanıma girmiş ilk SSGİ’dir. Takip eden yıllarda yeni güncel AD’ler üretilmeye devam etmiştir (34-36).

AD’ler MDB, anksiyete bozuklukları, OKB, bipolar bozukluk, psikotik bozukluklar, bağımlılık tedavileri, cinsel işlev bozuklukları ve kronik ağrı durumları gibi psikiyatrik ve fiziksel birçok farklı hastalıkta sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Yaygın görülen yan etkileri ağız kuruluğu, kabızlık, kilo alımı, halsizlik, baş ağrısı, cinsel isteksizliktir. Özellikle kullanımlarının ilk birkaç haftasında huzursuzluğa neden oldukları bilinmektedir. Birçok AD’nin plaseboya göre daha etkin olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır. Tek başlarına ya da başka psikotropik ilaçlarla kullanılabilirler. Hamilelik durumunda dikkatli bir şekilde ve rehberlerin önerilerine uygun olarak kullanıldıkları durumlar vardır. Bipolar bozuklukta manik atağı tetikleyebileceği unutulmamalıdır. Cinsel işlev bozukluklarına sık yol açması nedeniyle hastaların cinsel işlevleri sorgulanmalıdır. Kilo alımına dikkat edilmeli, hastaların tedavileri gerekli durumlarda değiştirilmeli ve diyetisyen desteği göz ardı edilmemelidir. Düzenli sporun hem psikiyatrik bozukluklara hem de AD kullanımına bağlı kilo alımına iyi geldiği hastaya ayrıntılı bir şekilde açıklanmalıdır. AD’nin aniden kesilmesinin ya da düzensiz kullanılmasının hastalarda baş ağrısı, baş dönmesi, elektriklenme hissi belirtilere yol açtığı bildirilmiştir. SSGİ, serotonin

norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ), serotonin modölatörleri, serotonin antagonistleri, norepinefrin geri alım inhibitörleri, norepinefrin dopamin geri alım inhibitörleri, TSA, MAOI, N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör antagonistleri, esketamin gibi hızlı etkili AD'ler belli başlı AD ajanlardır (34-36).

1.2.1.2. Trisiklik Antidepresanlar

TSA'lar, çeşitli psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılan bir AD sınıfıdır. MDB'yi tedavi etmek için FDA (Food and Drug Administration) onayına sahip TSA'lar arasında amitriptilin, amoksapin, doksepin, desipramin, nortriptilin, protriptilin, imipramin ve trimipramin bulunur. Klomipramin, on yaş ve üstünde OKB tedavisinde FDA onaylıdır. TSA'lar antikolinergik özellikleri nedeniyle daha fazla yan etkiye sahiptir. Bu nedenle psikiyatrik bozukluklarında tedavisinde günümüzde ilk seçenek tedavi olmaktan uzaktırlar. TSA'ların FDA dışı kullanımları arasında migren profilaksisi, OKB, uykusuzluk, anksiyete ve kronik ağrı, özellikle miyofasiyal ağrı, diyabetik nöropati ve postherpetik nevralji gibi nöropatik ağrı durumları bulunur. Spesifik olarak, migren profilaksisi için en yaygın olarak doksepin ve amitriptilin kullanılmaktadır. TSA'lar ayrıca pregabalin, duloksetin ve milnasipran gibi tercih edilen tedavilerin başarısızlığından sonra fibromiyalji için ikinci basamak tedavidir. Çocukların gece enürezisi, birinci basamak tedavidesmopressinin başarısızlığından sonra TSA'lar ile de tedavi edilebilir (37).

TSA'ların beş farklı nörotransmitter yolağında etkileri vardır. Presinaptik terminallerde 5-HT ve NE geri alımını bloke ederler, bu da sinaptik aralıkta bu nörotransmitterlerin konsantrasyonunun artmasına neden olur. Sinapta artan NE ve 5-HT konsantrasyonları, antidepresif etkisine katkıda bulunur. Ek olarak, post sinaptik alfa kolinerjik (alfa-1 ve alfa-2), muskarinik ve histaminerjik reseptörler(H₁) üzerinde antagonistik etkileri vardır. Bir TSA'nın kimyasal yapısı, bağlı bir ikincil veya üçüncül amin içeren üç halkalı bir yapıdan oluşur. İkincil aminler desipramin, nortriptilin ve protriptilini içerirken, üçüncül aminler amitriptilin, klomipramin, doksepin, imipramin ve trimipraminden oluşur. Üçüncül aminler, 5-HTgeri alımını daha fazla bloke etme eğilimi gösterirken, ikincil aminler, NE alımını daha fazla bloke eder. Farklı amin yapılarının ve kimyasal bileşimdeki

varyasyonların kombinasyonu, bu faktörler TSA-reseptör afinitesini ve bağlanmasını etkilediğinden, TSA kullanımında görülen çok sayıda yan etkiye katkıda bulunur. TSA'lar oral tabletler, kapsüller ve solüsyonlar şeklinde mevcuttur. Bununla birlikte, oral uygulama, TSA'lar için en uygun uygulama yolu olmaya devam etmektedir. TSA'ların yan etki riski yüksek olduğundan, başlangıç dozu düşüktür ve yanıt düzeyine bağlı olarak kademeli olarak artırılır. Hastalar düşük dozda yanıt vermiyorsa, özellikle TSA'lar yüksek doz SSGİ'lere kıyasla daha yüksek dozlarda daha fazla etkinlik gösterebildiğinden, yüksek dozlarda yanıt verebilirler. Genel olarak, ilaç sınıfının uzun yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ve yatıştırıcı etkileri nedeniyle hastalara günde bir kez oral TSA dozu verilir (37).

TSA'lar, çeşitli yan etkilere yol açan, değişen derecelerde reseptör afinitelerine sahiptir. En sık görülen yan etkiler kabızlık, baş dönmesi ve ağız kuruluğudur. Kolinerjik reseptörleri bloke etmesi nedeniyle bu ilaçlar bulanık görme, kabızlık, ağız kuruluğu, konfüzyon, idrar retansiyonu ve taşikardiye neden olabilir. Alfa-1 adrenerjik reseptörlerin blokajı nedeniyle ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesine neden olabilir. TSA kaynaklı H_1 blokajı sedasyona, iştah artışına, kilo alımına ve kafa karışıklığına neden olabilir. TSA'lar ayrıca önceden iskemik kalp hastalığı olan hastalarda QTc uzaması, ventriküler fibrilasyon ve ani kardiyak ölüm gibi aritmiler dâhil olmak üzere kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Bununla birlikte TSA reçetesi verilmeden önce hastanın kalp sağlığının incelenmesi önemlidir. TSA'ların epilepsili kişilerde nöbet riskini artırdığına dair kanıtlar vardır ve bu popülasyonda kullanımı dikkatli olmayı gerektirir. TSA'lar hafif karaciğer enzim yükselmesine neden olabilir; bununla birlikte, akut hepatitin TSA'ların kullanımı ile nadiren bir ilişkisi vardır. TSA'ların hamilelik sırasında kullanılması genellikle güvenli kabul edilmez. Emzirme ile ilgili olarak, doksepin hariç tüm TSA'lar emzirmeden kaynaklanan olumsuz etkilerle ilişkilendirilmemiştir ve bu nedenle güvenli olarak kabul edilmektedir. Nortriptyline, yatıştırıcı olmayan profili nedeniyle emzirme sırasında kullanım için en güvenli gibi görünmektedir (37).

TSA'lar, çeşitli popülasyonlarda ve çeşitli ilaçların birlikte kullanımında kontrendikedir. Ailede QTc aralığı uzaması veya ani kardiyak ölüm öyküsü varsa TSA'lar reçete edilmemelidir. Bir TSA ilacına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları

mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilir. TSA'lar, serotonin sendromu geliştirme riskinden dolayı MAOI, örneğin fenelzin ile birlikte kullanılmamalıdır. TSA'ların SSGİ'lerle kombine edilmesi tavsiye edilmez, çünkü bu ajanların bir kombinasyonunun TSA'ların plazma konsantrasyonlarını (Cmax) ve serotonin sendromu riskini arttırdığı gösterilmiştir. Açı kapanması glokomu, epileptik nöbet öyküsü, idrar retansiyonu, koroner arter hastalığı, karaciğer yetmezliği bazı diğer kontraendike durumlardır (37).

1.2.1.3. Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri

SNGİ'ler hem 5-HT hem NE'nin geri alımını engeller. Venlafaksin, duloksetin, milnasipran, desvenlafaksin, levomilnasipran bu özellikleri taşıyan ilaçlardır. Ülkemizde kullanılan ilaçlar venlafaksin ve duloksetindir (38).

Bir feniletilamin olan venlafaksin öncelikle 5-HT'nin nöronal geri alımını engeller ve doz artışıyla paralel olarak NE'nin geri alımını engeller. Venlafaksin bağlanmasının 5-HT taşıyıcıları ve ardından NE geri alım taşıyıcıları üzerindekiardışık etkileri doza ve konsantrasyona bağlıdır. Günlük 75 mg dozunda venlafaksin, SSGİ'ler gibi ağırlıklı olarak bir 5-HT geri alım inhibitörüdür, 375 mg/gün dozunda SSGİ'ler ve TSA'lar arasında orta düzeyde NE alım inhibisyonu sağlar. Venlafaksin, muskarinik, alfa adrenerjik ve histaminik reseptörlere çok düşük afinite gösterir. Ayrıca hızlı sodyum kanallarını inhibe etmemesi özelliğiyle doz aşımında nispeten güvenlidir. Sitokrom P-450 2D6 (CYP2D6) ile O-desmetilvenlafaksine metabolize edilir. O-desmetilvenlafaksin CYP3A3/4 aracılığıyla metabolize edilir. Venlafaksin $t_{1/2}$ 'si yaklaşık 5 saattir; O-desmetilvenlafaksin $t_{1/2}$ 'si 12 saattir. Venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksin proteinlere bağlanma oranı düşük olduğu için (%27 ve %30, sırasıyla), warfarin gibi proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçlarla nispi güvenlik sağlar. SSGİ'lerde görülen yan etkiler 5-HT reseptörü (baş ağrısı, mide bulantısı, yorgunluk, cinsel işlev bozukluğu) üzerindeki etkileri nedeniyle düşük dozda venlafaksinde de görünür. Daha yüksek dozda sonraki yan etkiler 5-HT ve NE ile ilişkilidir (ağız kuruluğu, gece terlemeleri) (38).

Duloksetin SNGİ olarak kullanımına onay verilen ikinci potent 5-HT ve NE geri alım inhibitörüdür. İhmal edilebilir düzeyde dopamine geri alım inhibisyonu

yapar. 5-HT ve NE taşıyıcılarının venlafaksinden daha dengeli bir inhibitörüdür. Muskarinik, histaminerjik-1, adrenerjik ve dopaminerjik afinitesi çok düşüktür. Bu nedenle, özellikle TSA'larla karşılaştırıldığında, bu reseptörler üzerindeki etkilerin aracılık ettiği yan etkilere neden olma potansiyeli düşüktür. MDB, anksiyete bozuklukları, fibromiyalji, kas iskelet ağrıları ve osteoartrit için kullanımları mevcuttur. Yaklaşık $t_{1/2}$ 'si 12 saattir. Karaciğerde CYP450 enzim sistemi (2D6, 1A2) ile metabolize edilir (38).

1.2.1.4. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Fluvoksaminin 1983 yılında piyasaya sürülmesinden sonra, bunu fluoksetin, paroksetin, sitalopram ve sertralin izledi. Klinik araştırmalara paralel olarak, zamanla SSGİ'ler TSA'lara bir alternatif olarak kabul edildi. Bir süre sonra, birçok psikiyatrik bozuklukta ilk tercih AD ilaç olarak TSA'ların yerini aldılar. Yan etkilerinin tolere edilebilir oluşu bu değişikliğin en önemli sebebi olmuştur. MDB tedavisi amacıyla kullanılan SSGİ'lerin kullanım alanları zamanla genişlemiş ve OKB, anksiyete bozukluğu, cinsel işlev bozukluklarında kullanımları artmıştır (39).

Fluoksetin, birçok ülkede ilk ulaşılabilen SSGİ olmuştur. Oral alımından sonra hemen hemen tamamı absorbe edilir. Fluoksetinin $t_{1/2}$ 'si 1-4 gün iken metaboliti olan norfluoksetinin $t_{1/2}$ 'si 7-15 gün arasındadır. Yani toplamda yaklaşık 3 haftalık yarı ömre sahip fluoksetinin bu özelliğinin avantajları ve dezavantajları vardır. Günlük ilaç alımlarının unutulmasından diğer SSGİ'lere göre daha az etkilenir. İştah açma özelliğinin nispeten daha az olduğu hatta bazı olgularda iştahı kestiği bilinmektedir. AD kullanımına bağlı ilk günlerde gözlemlenen huzursuzluğa nispeten daha fazla neden olmaktadır. Karaciğerde CYP-2D6 enzim sistemi ile metabolize edilir. Kabızlık, ağız kuruluğu, bruksizm en sık gözlemlenen yan etkileridir (39).

Fluvoksamin, serotonerjik transmisyonu kolaylaştırır ve presinaptik nöronlarda 5-HT geri alımını inhibe eder. 5-HT'yi bloke etme özelliği NE ve dopamin blokajından daha belirgindir. Oral alımından sonra %90'ı absorbe edilir. Genç erkeklerde $t_{1/2}$ 8-28 saat arasında değişmektedir. Bu nispeten kısa $t_{1/2}$, kararlı durum koşullarına 1 hafta içinde ulaşılmasını sağlar. Diğer SSGİ'lere benzer şekilde,

fluvoksaminin ana eliminasyon yolu hepatik metabolizmadır. Oksidatif demetilasyon ve oksidatif deaminasyon içerir (39).

Sertralin, 5-HT geri alımının ikinci en güçlü inhibitörü ve NE alımına göre en seçici ikinci 5-HT engelleyicisidir. Dopamin taşıyıcılarına bağlanan tek SSGİ'dir. Gastrointestinal sistemden emilim neredeyse yüzde yüzdür, ancak 6-8 saatlik maksimum C_{max}'a ulaşma süresi ile oldukça yavaştır. Genç erkeklerde $t_{1/2}$ (22,4 saat), kadınlara veya yaşlı hastalara göre (32,1-36,7 saat) 30% daha kısadır (39).

Sitalopram, NE geri alımına göre 5-HT geri alımını inhibe etmede açık ara en yüksek seçiciliğe sahiptir. Sağlıklı gönüllülerde eliminasyon 36 saat olarak belirlenmiştir. CYP2C19 ve CYP2D6 izoenzimleri sitalopramın biyotransformasyonunda rol alır. Essitaloprama göre sedasyona neden olma ihtimali daha yüksektir (39).

Paroksetin, 5-HT'nin nöronal geri alımının seçici ve güçlü inhibisyonu yoluyla serotonerjik nöron iletimini güçlendirir. NE ve dopamin geri alımı üzerinde çok zayıf inhibitör etkilere sahiptir ve TSA'ların aksine, muskarinik reseptör için zayıf afinite göstermesi dışında, çeşitli merkezi nörotransmitter reseptörleri için ihmal edilebilir afiniteye sahiptir. Paroksetin REM (Rapid Eye Movement) uykusu süresinde azalma ve REM latensinin uzaması ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca paroksetin, özellikle uyanma sayısı açısından uyku üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olmasına rağmen, depresyon hastalarında subjektif uyku kalitesini iyileştirmektedir (40).

Paroksetin, oral uygulamadan sonra neredeyse tamamen emilir. Plazma ilaç konsantrasyonu ile klinik etkililik veya tolere edilebilirlik arasında bir korelasyon gösterilmemiş olmasına rağmen, plazma paroksetin konsantrasyonlarında bireylerarası önemli farklılıklar vardır. C_{max}'a oral uygulamadan yaklaşık 5 saat sonra ulaşılır ve kararlı durum plazma konsantrasyonlarına uygulamadan 7 ila 14 gün sonra ulaşılır. Plazma protein bağlanması yaklaşık %95'tir. Karaciğerde CYP450 enzim sistemi tarafından büyük ölçüde metabolize edilir ve esasen inaktif metabolitler üretir. Paroksetin ayrıca CYP2D6 enzimini de inhibe eder. Paroksetin dozunun sadece %1 ila %2'si değişmeden idrarla atılır. Geri kalanı hem idrar hem de dışkı ile metabolitler olarak atılır. Paroksetin, yaklaşık 21 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüne

sahiptir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda tek doz paroksetin uygulamasından sonra ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda tekrarlanan uygulamadan sonra plazma ilaç konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir (40, 41).

Paroksetinin depresif belirtileri ve anksiyeteyi azaltmada en az TSA'lar ve fluoksetin, fluvoksamin ve sertralin gibi diğer SSGİ'ler kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Paroksetinin diğer SSGİ'lere göre etki başlangıcının daha erken olduğu da bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda da güvenle kullanılmaktadır. Paroksetinin 40 mg/gün dozu, PB'nin kısa süreli tedavisinde plasebodan önemli ölçüde daha etkilidir. Uzun süreli bir çalışma, paroksetin ile tedavi edilen hastaların plaseboya kıyasla daha az oranda nüks ettiğini göstermiştir. Genel olarak, paroksetin genel hasta popülasyonunda ve yaşlılarda iyi tolere edilmektedir. Paroksetin tedavisi sırasında en sık görülen yan etki bulantıdır. Bulantı insidansı, birkaç haftalık tedaviden sonra azalmaktadır. Sonraki en yaygın yan etkiler baş ağrısı, sedasyon, ağız kuruluğu, uykusuzluk, terleme, kabızlık ve titremedir (40, 41).

Paroksetinin fizyolojik veya psikolojik bağımlılıkla ilişkili olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. Paroksetin tedavisinin aniden kesilmesinden sonra, bazı hastalarda baş dönmesi, terleme, bulantı, ishal, uykusuzluk, yorgunluk ve baş ağrısı gibi hafif ila orta şiddette, kendi kendini sınırlayan kesilme belirtileri görülebilir. Doz ne kadar yüksekse bu kesilme belirtilerinin de o kadar şiddetli olduğu söylenebilir. Paroksetin dozunun birkaç hafta içinde yavaş yavaş azaltılması, bu belirtilerin şiddetini en aza indirir. Paroksetin, CYP2D6'nın hem substratı hem de inhibitörüdür. Sonuç olarak, CYP2D6 tarafından inhibe edilen veya metabolize edilen diğer ilaçlarla etkileşime girme potansiyeline sahiptir. Genellikle 10 mg/gün dozunda başlanır 1 hafta sonra 20 mg/gün dozuna yükseltilir ve daha sonra hastanın durumuna göre 60 mg/gün dozuna kadar uygulanabilir. Haftada bir defa 10 mg/gün dozunda artışlar gerçekleştirilebilir. PB'de 10 mg/gün dozunda başlanıp 40 mg/gün dozuna kadar güvenle artırılabilirliği bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda 40 mg/gün üstündeki dozlar önerilmez (40, 41).

1.2.2. Benzodiyazepinler

GABA_Aerjik inhibisyon, nörofarmakolojide en hızlı gelişen konulardan biridir. GABA_A reseptörleri, benzodiazepinlerin ve barbitüratların etki bölgelerini temsileden önemli ilaç hedefleridir. In vivo olarak GABA_A reseptör alt tipleri sedasyona, amneziye, epileptik nöbetlerin engellenmesine, anksiyolizise, miyorelaksasyona aracılık etmektedir. Tüm dünyada anksiyete belirtilerinin ve uyku bozukluklarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. BZD'ler uzun süre kullanıldığında, kesilme ve yoksunluk belirtileri ile ilişkili sorunlara yol açabilirler. Bağımlılık, BZD kullanımıyla ilişkili sorunların en başında gelmektedir. Bağımlılık yapıcı etkiler birkaç haftalık kullanımdan sonra bile ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle klinisyenler arasında genellikle AD'ların etkisi ortaya çıkana kadar hastaların akut belirtilerinin yatıştırılmasında kullanılmaktadır. Örneğin, panik atağı nedeniyle başvuran hastada bir AD ve bir BZD birlikte başlanmakta ve iki haftadan sonra BZD dozu kademeli olarak azaltılıp bir ayda kesilirken AD dozu da artırılmaktadır. Diğer taraftan, BZD'ler, aşırı doz alımı veya intihar girişimlerinin yaklaşık üçte birinde rol oynamaktadır (42, 43).

Alprazolam ($t_{1/2}$ 12-15 saat, orta etki başlangıç hızı), klonazepam ($t_{1/2}$ 18-50 saat, yavaş etki başlangıç hızı), diyazepam ($t_{1/2}$ 20-80 saat, hızlı etki başlangıç hızı), lorazepam ($t_{1/2}$ 10-20 saat, orta etki başlangıç hızı) ülkemizde en sık kullanılan BZD'lerdir (42, 43).

Alprazolam, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde en sık reçetelenen BZD olması özelliğinin yanında, en sık reçetelenen psikotropik ilaçtır. Bu, birçok klinisyen tarafından kötüye kullanım riskinin yüksek olduğunun bilinmesine ve kılavuzlara göre dozları azaltıldığında bile diğer BZD'lere göre daha şiddetli yoksunluk belirtilerine yol açtığına gösterilmesine rağmen devam etmektedir. Alprazolam, anksiyete ve panik bozukluklarının tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış, yüksek etkili bir triazolobenzodiazepindir. Alprazolam, hepatik mikrozomal oksidasyon ile biyotransforme olur ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Alprazolamın en yaygın görülen yan etkileri sedasyon, baş dönmesi, yorgunluk, dizartri, baş ağrısı, hafıza bozukluğudur. Mevcut veriler,

anksiyete ve panik bozukluklarının tedavisinde alprazolam monoterapisinin diğer BZD'ler kadar etkili olduğunu göstermektedir. Gebelik kategorisi D'dir (44).

Alprazolam'ın kötüye kullanım potansiyeli, hızlı emilim, düşük lipofilisite ve kısa $t_{1/2}$ gibi benzersiz farmakokinetik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, kısa bir kullanımı takiben ilacın bırakılmasından sonra bile görülen şiddetli yoksunluk semptomları ve yüksek potens gibi farmakodinamik özellikler alprazolamın kötüye kullanımına katkıda bulunmaktadır. Alprazolam uygulamasının, striatumdaki hücre dışı dopamin konsantrasyonlarında önemli bir artış ve hayvanlar üzerindeki davranışsal uyarıcı etkilere neden olan artan 5-HT seviyelerine yönelik belirgin bir eğilim ortaya çıkardığı bulunmuştur. Striatum, motor planlama, karar verme, motivasyon ve ödül dahil olmak üzere davranışsal çıktıyı yönlendirmek için prefrontal korteks ve ventral tegmental alandan girdi alan dopaminerjik ödül devresine bağlı heterojen bir yapıdır. Kötüye kullanım veya bağımlılıkla ilgili çoğu ilaç, sürekli olarak striatumda dopamin salınımına yol açar (44).

1.3. Nöropeptidler

Nöropeptitler, beyin ve sinir sisteminde nöronların birbirleriyle iletişimini sağlayan ve bu şekilde metabolizmada pek çok fizyolojik düzenleme ve davranışı gerçekleştiren proteinlerdir. Psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisiyle ilişkilendirilmiş çeşitli nöropeptidler gösterilmiştir. Leptin, ghrelin, oreksin ve nesfatin-1 bunlardan bazılarıdır (7).

1.3.1. Leptin

Zhang ve ark. (45) tarafından 1994 yılında keşfedilen leptin, adını “ince” anlamına gelen Yunanca “leptos” kelimesinden almıştır. Sitokinlere benzerlik göstermektedir ve 167 aminoasit içere protein yapılı bir hormondur. Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptin kanda hem serbest hem de proteine bağlı olarak bulunmakta olup gösterdiği aktiviteden serbest formunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar leptinin anoreksijenik etkilerine merkezi sinir sisteminin (MSS) aracılık ettiğini göstermektedir. Leptinin periferik veya santral yolla uygulanması sonucunda enerji tüketimi artar ve iştah azalır. Serum leptin konsantrasyonlarının vücut yağ yüzdesi ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Leptin temel olarak hipofizer hormonların düzenlenmesini sağlayan ve asıl etkisi iştah artışı olan nöropeptid-Y'nin salınmasını ve eksprese edilmesini engelleyerek etki gösterir. Leptin, MSS'de yer alan özel leptin reseptörlerine (LepRs) bağlanarak etkisini gösterir (45).

Leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatil olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner. Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır. Leptin, enerji homeostasisinin yanında, nöroendokrin fonksiyonlar, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, glikoz, lipid ve kemik metabolizmasında önemli bir rol oynar (45).

Çoğu çalışmada hipotalamustaki leptin sinyali araştırılırken, leptinin hipokampus, beyin sapı, orta beyin ve korteks gibi diğer beyin bölgelerinde de doğrudan etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır. Orta beyinde yer alan dopamin nöronlarındaki leptin ekspresyonunun, periferik metabolik sinyalleri (doğrudan sindirim davranışının motivasyonel veya hedonik elemanlarını düzenleyen) mezolimbik beyin devrelerine bağlayacak potansiyel bir moleküler devreyi gösterdiği söylenebilir. Ventral tegmental alandaki dopamin nöronlarının madde bağımlılığındaki rolleri iyi çalışılmış olmakla birlikte ventral tegmental alana yapılan farmakolojik müdahalelerin beslenme davranışı üzerinde de etki gösterdiği saptanmıştır. Şaşırtıcı bir şekilde, mevcut veriler leptinin ödül arama davranışını ve madde kullanım bozukluğu relapsını modüle edebildiğini göstermektedir. Yine çalışmalar, obez organizmada sıklıkla leptine karşı beyinde direnç geliştiğini ve bunun da ödüle karşı daha yüksek bir duyarlılık meydana getirdiğini ortaya koymaktadır. Yüksek plazma leptin düzeylerinin, leptinin muhtemel beta-amiloid düzenlenmesi ve sinaptik plastisite modülasyonundaki rolü ile bilişsel gerilemeyi, demans riskini azalttığı ve obez olmayan yaşlı bireylerde beyin atrofisini yavaşlattığı gösterilmiştir (45).

Leptinin öğrenme, hafıza ve anksiyete davranışları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (46). Anksiyete ile ilgili hayvan çalışmalarında leptinin anksiyete bozukluklarında olası anksiyolitik etkileri bildirilmiştir. Korku tepkilerinin

azaltılması ve HPA aktivitesinin inhibisyonu, leptin tarafından modüle edilebilir. Ayrıca, insan çalışmalarında anksiyete ve leptin seviyeleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. PB hastalarında, serum leptin düzeylerinin anksiyete, fobik anksiyete ve panik ataklarını içeren psikopatolojinin şiddeti ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (5, 47).

1.3.2. Ghrelin

Ghrelin, esas olarak mide fundusundan salınan 28 aminoasitlik lipopeptid yapıda bir hormondur (48, 49). Kojima ve ark. (48) tarafından 1999 yılında keşfedilmiştir. Ghrelin ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relın” sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonra “iştah hormonu” olarak da adlandırılmıştır. Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan ghrelin vücutta iki formda bulunur. Oktanil grubu içeren aktif ghrelin ve bünyesinde yağ asidi içermeyen inaktif ghrelin olarakta bilinen desaçıl ghrelindir. Posttranslasyonel olarak N-terminal üçüncü aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoik asit bağlanması ile ghrelin fizyolojik olarak aktif şekline dönüşür. Ghrelinde oluşan bu açıl modifikasyonu, aktivitesi için ve ghrelin reseptörlerine bağlanması için gereklidir ve açılasyon sonucunda ghrelin kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçebilir. Ghrelinin ana sentez yeri tüm omurgalılarda midedir. Özellikle midenin fundus bölgesinde; piloris bölgesine oranla daha fazla ghrelin sentezlenmektedir. Doku hibridizasyonu ve immunohistokimyasal analizler, midenin mukozal tabakasının belirli bölgelerinde ghrelin pozitif hücreler olduğunu ortaya koymuştur. Dolaşımdaki ghrelin büyük bir kısmı mideden, %30 u ise ince bağırsak, meme ve tükürük bezi gibi değişik organlardan kaynaklanmaktadır (48, 49).

Ghrelin, leptinin anoreksijenik etkisini hipotalamik nöropeptid Y/Y1 reseptör yoluyla antagonize eder. Dolayısıyla leptin ve ghrelin arasında, vücuttaki işlevleri bakımından metabolik bir antagonizma bulunmaktadır. Ghrelinin bilişsel işlevlerle ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Ghrelinin, kemirgenlerde yapılan çalışmalarda serebral iskemisi sonrası hücre ölümünü azalttığı ve nöronal sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalar daha iyi bilişsel fonksiyon düzeylerini, yüksek serum

ghrelin seviyelerine bağlamıştır, yaşlanan bireylerde ve Alzheimer hastalarında bu hormonun plazma konsantrasyonunun azaldığı saptanmıştır (48, 49).

Ghrelinin anksiyete, depresyon ve duygu düzenleme mekanizmalarına da katıldığı gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda, ghrelinin anksiyojenik etkileri (50) ve stres koşulları altında artan ghrelin sekresyonunun anksiyete ile ilişkili davranışları ve HPA aks aktivasyonunu (51) artırdığı bildirilmiştir. İnsan çalışmalarında ghrelin enjeksiyonunun plazma glukokortikoid düzeylerini artırdığı ve PB tanılı hastalarda ghrelin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (6).

1.3.3. Oreksin

Oreksinler, inkretin ailesinden sekretin benzeri peptidlerden oreksin-A [Oreksin-1 (OX1)] ve oreksin-B (OB) [Oreksin-2 (OX2)] olarak 33 ve 28 amino asit içeren hipotalamik peptidlerdir. MSS'de, oreksin nöronlarının hücre gövdeleri perifornikal bölge, lateral ve dorsal hipotalamik bölgelerde lokalize olmuşlardır. Oreksinojenik nöronlar, hipokampüste öğrenme ve hafıza işlevlerinde de rol oynamaktadır. Hipokretinler özellikle uyku-uyanıklık döngüsü, besin alımı düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Son kanıtlar oreksinlerin mezokortikolimbik dopamin yolağını düzenleyebildiğini göstermiştir ve dolayısıyla şizofreni, depresyon ve bağımlılık gibi pek çok psikiyatrik hastalığın patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bazı hayvan modellerinde oreksin-A anksiyojenik bulunmuştur. Oreksin sentezleyen nöronlar, aynı zamanda, paniğin anahtar bileşenleri olan kan basıncı ve kalp hızının artırılmasında ve parasempatik inaktivasyonda rol alır. Yapılan bir çalışmada, PB olan bireylerde beyin omurilik sıvısı (BOS) oreksin düzeylerinin hasta olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise, posttravmatik stres bozukluğu olan bireylerde BOS ve plazma oreksin-A düzeyleri düşük bulunmuştur (52).

1.3.4. Nesfatin-1

Bir tokluk peptidi olan nesfatin-1, 82 amino asit içerir ve NEFA/nükleobindin-2'den (NUCB2) türetilir. Hipotalamusta iştahın sağlanmasından ve metabolik düzenlemeden sorumlu olduğu iddia edilmiştir. İntraserebroventriküler uygulamasının besin alımını azalttığı gösterilmiştir. Yakın tarihli bir araştırmaya

göre nesfatin-1 peptidi, gıda alımının düzenlenmesi üzerindeki iyi bilinen etkisinin yanı sıra anksiyete ve korku ile ilgili davranışların oluşmasında da rol oynayabilir. Nesfatin-1'in stres ve anksiyete ile ilişkisini ele alan çalışmaların bulguları arasında farklılıklar bulunmaktadır (53). Merali ve ark. (54), sıçanlara intraserebroventriküler nesfatin-1 enjeksiyonunun anksiyete ve korku ile ilgili davranışlara yol açtığını göstermiştir. Böylece nesfatin-1'in anksiyete ve stres gibi duygu durumlarının sürecinde de rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır. Yakın zamanda yapılan iki çalışma, MDB ve PB olan hastalarda plazma nesfatin-1 düzeylerinin arttığını göstermiştir (53, 55). Diğer taraftan, Bloem ve ark. (56), intihar eden kadın kurbanların orta beyin bölgelerinde nesfatin-1 düzeylerinin azalmış olduğunu göstermiştir. Yine stres düzeyinin yüksek olduğu kısıtlayıcı tipteki anoreksiya nervoza hastalarında nesfatin-1 düzeyi düşük saptanmıştır (56). Ancak bu bulguların hala tekrarlanmaya ve en önemlisi anksiyete bozukluğu olan gerçek hastalar üzerinde yapılan çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

PB, çeşitli mekanizmalarla leptin, ghrelin, oreksin-A ve nesfatin-1 ile ilişkili olabilecek bir psikiyatrik bozukluktur. Literatürde, depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk, alkol ve maddeyle ilişkili bozukluklar başta olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukta serum nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına değişimini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (47, 49). Ayrıca bazı nöropeptidlerin psikiyatrik tedavilerden nasıl etkilendiğini ortaya çıkarmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır (53-55). Bununla birlikte, PB'nin adı geçen nöropeptidlerle ilişkisi ve PB tedavisinin bu nöropeptid düzeylerine etkisi yeterince incelenmemiştir. Ghrelin ve leptinin tedavi ile değişimi sınırlı sayıdaki çalışmada incelenmiş olmakla birlikte oreksin-A ve nesfatin-1'in tedaviyle ilişkisi henüz çalışılmamıştır (47, 49). Literatürdeki mevcut çalışmaların da yöntem, içleme ve dışlama kriterleri açısından farklılıklar gösterdiği, bulguların çalışmadan çalışmaya değiştiği görülmektedir. Biz bu çalışmada, daha önce psikiyatrik ilaç kullanmamış PB tanılı hastaların altı haftalık tedavi sonrasındaki leptin, total ghrelin, oreksin-A ve nesfatin-1 düzeylerini tedavi öncesindeki düzeyler ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladık. Bu çalışma, oreksin-A ve nesfatin-1'in daha önce ilaç kullanmamış PB hastalarında tedavi ile değişimini araştıran ilk araştırmadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Örneklem

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri polikliniğinde DSM-5 (10) tanı kriterlerine göre 01.01.2022-30.06.2022 tarihleri arasında PB tanısı alan, hastalıklarını tedavi amacıyla AD ve BZD başlanan hastalardan oluşan ileriye dönük bir çalışmadır. Çalışma evreninde 187 PB tanılı hasta bu çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirilmiştir. Polikliniğe başvurmuş PB tanılı hastalardan daha önce herhangi bir psikotropik ilaç kullanmayan, organisitenin eşlik etmediği, alkol ve madde komorbiditesi olmayan, zeka geriliği saptanmamış ve sosyokültürel düzeyi çalışmaya uyum sağlamaya engel olmayacak 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Psikotropik ilaç kullanan, psikiyatrik öyküsü bulunan ya da ek psikiyatrik bozukluğu bulunan 92, ek tıbbi hastalığı olan ve/veya ek tıbbi ilaç kullanan 24, sosyokültürel çalışmaya uyum sağlamaya engel olan ve diğer nedenlerle 39 kişi çalışmadan dışlanmıştır. Sağlıklı kontrol grubu herhangi bir psikiyatrik ya da organik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, alkol ve madde komorbiditesi olmayan, zeka geriliği saptanmamış kişilerden seçilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu seçilirken hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları göz önüne alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubunun ve hasta grubunun hastalık ve ilaç geçmişleri kendilerinin onayıyla e-nabız ve medulla sisteminden kontrol edilmiştir.

İçleme ve dışlama kriterlerine göre çalışmaya dahil edilmesinde sakınca olmayan hastalara araştırmanın genel özellikleri ve süreç ayrıntılı bir şekilde anlatılarak hastalar aydınlatılmıştır. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan hasta ve sağlıklı kontroller aydınlatılmış onam alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubuna tedavi öncesi ve sonrası süreçte olmak üzere iki defa; sağlıklı kontrol grubuna tek seferlik çeşitli psikometrik ölçekler uygulanmıştır.

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Oturma Tarihi: 08/04/2021; Oturma Saati: 14:00; Oturma Sayısı: 2021/05-39) ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden yazılı izin alınmıştır. Çalışma, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinasyon Birimi tarafından finanse edilmiştir (FÜBAP Proje Numarası: TF.21.44; Tarih: 22/11/2021).

2.2. İleme ve Dışlama Kriterleri

Gönüllü-hasta grubunda ileme kriterleri:

1. 18-65 yaş arasında olmak,
2. DSM-5 tanı kriterlerine göre PB tanısı almış olmak,
3. DSM-5 tanı kriterlerine göre PB dışında herhangi bir ek psikiyatrik bozukluğa sahip olmamak,
4. Daha önce psikotropik ilaç kullanmamış olmak,
5. Öykü aracılığıyla elde edilen bilgiler ışığında zeka düzeyi açısından normal sınırlarda olmak,
6. Herhangi bir akut sistemik hastalığa sahip olmamak,
7. Alkol ve madde komorbiditesine sahip olmamak,
8. Diyabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, endokrinolojik, nörolojik ve diğer organik hastalıklara sahip olmamak.

Gönüllü-hasta grubunda dışlama kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığı dışında olmak,
2. DSM-5 tanı kriterlerine göre PB tanısı almamış olmak,
3. DSM-5 tanı kriterlerine göre PB dışında herhangi bir ek psikiyatrik bozukluğa sahip olmak,
4. Geçmişte psikotropik ilaç kullanmış olmak,
5. Normal zekâ düzeyi dışında olmak,
6. Organik, nörolojik, endokrinolojik hastalığa ya da ek ilaç kullanımına sahip olmak,
7. Alkol ve madde komorbiditesine sahip olmak,
8. Okuma yazma bilmemek, görüşmeyi engelleyecek derecede düşük sosyokültürel düzeyde olmak.

Gönüllü-sağlıklı grubunda dışlama kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığı dışında olmak,
2. DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik hastalığa sahip olmak,
3. Psikotropik ilaç kullanmış olmak,
4. Organik, nörolojik, endokrinolojik bir hastalığa sahip olmak ya da ilaç kullanmak,
5. Alkol ve madde komorbiditesine sahip olmak,
6. Normal zekâ düzeyi dışında olmak,
7. Okuma yazma bilmemek, görüşmeyi engelleyecek derecede düşük sosyokültürel düzeyde olmak.

2.3. Veri Toplama Araçları

2.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Sosyodemografik veri formu, çalışmaya katılan olguların sosyodemografik özelliklerinin saptanabilmesi için araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. Bu formda hastanın adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, uygulama tarihi, boyu, kilosu, iletişim numarası, eğitim düzeyi, medeni durumu, mesleği, çalışma durumu, yaşadığı yer, sigara kullanım durumu, kendisinde ve ailesinde psikiyatrik ya da organik hastalık öyküsü, ilaç kullanımı ile ilgili bilgiler sorgulanacaktır. Hasta grubunda ek olarak panik atağı ile ilişkili sorular, psikiyatrik başvuru öncesinde hangi tıp branşlarına başvurduğu, acil başvurusunun olup olmadığı öğrenilecektir.

2.3.2. DSM-5 Panik Bozukluğu Ölçeği (PBÖ)

PBÖ, Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından hazırlanmış 10 maddeli bir öz değerlendirme ölçeğidir ve beşli Likert tipi değerlendirme sağlar (0=Hiçbir zaman; 1=Bazen; 2=Zamanın yarısında; 3=Zamanın çoğunda, 4=Zamanın tamamında). Katılımcılar ölçeği doldururken son yedi günde panik bozukluğunun özel yaşamlarını ne denli etkilediğini göz önünde bulundururlar. Ölçek maddelerinden elde edilen puanlar panik bozukluğunun şiddetini belirlemektedir. Ölçekten alınabilecek puan 0-40 arasındadır ve yüksek puanlar panik bozukluğunun

şiddetli olduğunu göstermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Balıkcı ve ark. (57) tarafından 2017 yılında yapılmıştır. On sekiz yaş ve üstü bireylerdeki PB şiddetini değerlendirmektedir. Klinisyenden klinik görüşme boyunca ölçekteki her maddenin puanını gözden geçirmesi ve her maddenin ham puanını ‘Klinisyen Kullanımı İçin’ bölümünde belirtmesi istenir. On maddenin ham puanları toplam bir ham puan elde etmek için toplanmalıdır. Ek olarak klinisyenden ortalama toplam puanı hesaplaması istenir. Ortalama toplam puan, toplam ham puanın ölçekteki madde sayısına bölünmesi ile hesaplanır. DSM-5 alan çalışmalarında ortalama toplam puanın güvenilir, kullanımı kolay ve klinisyenler için yararlı olduğu belirtilmektedir. Ortalama toplam puan, genel puanı 5 puanlık bir ölçeğe dönüştürmekte ve bireyin panik bozukluğu şiddetinin yok (0), hafif (1), orta (2), ciddi (3) ve aşırı (4) olarak değerlendirmesini sağlamaktadır. Bu çalışmada da ortalama toplam puan kullanılmıştır. Ayrıca bu sayede boş bırakılan maddelerin sonucu etkilemesi en aza indirgenmiştir. Üç ya da daha fazla madde cevaplanmadan bırakılmış ise ölçekteki toplam puanlar kullanılamamaktadır. Bir veya 2 madde cevapsız bırakılmış ise eşit dağıtılmış puan hesaplanır. Bunun için öncelikle, ölçekteki tüm cevaplanmış maddelerin puanları kısmi ham puan elde etmek için toplanır. Daha sonra kısmi ham puan PBÖ’deki toplam madde sayısı ile çarpılır ve elde edilen değer cevaplanmış madde sayısına bölünerek eşit dağıtılmış puan hesaplanmış olur.

2.4. Uygulama

Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri polikliniği’ne PB belirtileriyle 01.01.2022-30.06.2022 tarihleri arasında başvuran olgular çalışmanın işleme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Çalışma kriterlerine uygun olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan olgular tanı açısından değerlendirmeye alınmıştır. DSM-5 tanı kriterlerine göre PB tanısı alan daha önce ilaç kullanmamış (drug-naive) hastalara PB hakkında bilgi verilmiş, ilaç tedavisi önerilmiş ve kabul eden hastalara medikal tedavi başlanmıştır. Medikal

tedaviye ek olarak hastaların tamamı önceden hazırlanmış bir rehber eşliğinde PB konusunda bilgilendirilmiştir.

Psikiyatrik görüşme genel hatlarıyla şu sıralamaya ve içeriğe göre gerçekleştirilmiştir:

- 1) PB ve panik atağı nedir?
- 2) PB neden oluşur?
- 3) PB belirtileri nelerdir?
- 4) PB'nin fizyolojisi ve sempatik sistemle ilişkisi nasıldır?
- 5) İlk panik atağı nasıl başlar?
- 6) Ölüm, kalp krizi geçirme, felç olma ve çıldırma korkusunun mekanizması nedir?
- 7) Beklenti anksiyetesi nedir?
- 8) PB'de seyir nasıldır?
- 9) PB tedavisi mümkün müdür?
- 10) İlaç tedavisinde ne yapılır? İlaç tedavisinin etki ve yan etkileri nelerdir?
- 11) Bilişsel davranışçı tedavi nedir ve PB'de nasıl uygulanır?
- 12) Kas gevşetme ve nefes egzersizi nedir? Panik ataklarında nasıl uygulanmalıdır?

Psikiyatrik görüşme, araştırmanın uygulanışı ve tedavinin başlanması her hasta için 45±5 dakika olarak belirlenmiştir.

Hasta grubunda tedavide belirli bir standard belirlenmiş ve altı haftanın sonunda hastalar kontrole çağırılmıştır. Kontrol tarihleri iletişim numaraları aracılığıyla kendilerine kontrol öncesinde hatırlatılmış ve bu şekilde tedavi başlanan hastaların tamamının kontrole gelmesi sağlanmıştır.

Değerlendirme sonrası tüm olgulardan aydınlatılmış yazılı onam formu alınmıştır. Tüm olgular için sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. Hasta grubuna PBÖ doldurtulmuştur. Sağlıklı kontrol grubu ise, hasta grubunun yaş

ve cinsiyet dağılımları göz önünde bulundurularak seçilmiştir. Sağlıklı olgulara çalışma ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Katılmaya gönüllü olan olgulardan yazılı aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Hasta grubuna uygulanan değerlendirmelerin hepsi sağlıklı kontrol grubuna da yapılmış ve uygun olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Yapılan değerlendirmelerden sonra çalışmaya dahil edilen tüm olgular Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na yönlendirilmiştir. Çalışma kapsamındaki sağlıklı kontrol ve hasta grubundaki kişilerden aprotoninli tüplere toplam 5 ml venöz kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri 3000-4000 rpm'de 5-10 dakika santrifüj edildikten sonra, serum ve plazmaları ayrılmış; kapaklı tüplere alınıp numaralandırılmış; analiz edilinceye kadar -80 C° derecede saklanmıştır. Bütün kan örnekleri olgular sabah aç iken 08:00-09:00 saatleri arasında alınmıştır.

İlaç tedavilerini düzenli kullanmaları vurgulanan ve 6 hafta sonra kontrole çağırılan hastalara kontrolde PBÖ yeniden uygulanmış, biyokimyasal ölçümler için kanları yeniden alınmıştır.

Çalışma için sağlık kontrol olgularından yalnızca çalışma başında kan alınmıştır.

2.5. Biyokimyasal Analiz

Çalışma örneklerinde nesfatin-1, leptin, total ghrelin, oreksin-A düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemine dayalı ELx50 (yıkayıcı) ve EPOCH 2 (BioTek Instrument, Inc, USA) mikro plate okuyucusu kullanılarak ticari ELISA kitleri ile ölçümler yapılmıştır. ELISA kitlerine ait özellikler aşağıdaki şekildedir.

Nesfatin-1: Human NES1 Elisa Kit (SunRed). Cat No: 201-12-4341. Assay Range: 0.2 mmol/L-35 mmol/L. Sensitivity: 0,113 mmol/L. İntra-assay: CV<10%. İnter-assay: CV<12%. Dilüsyon Yok. Shangai.

Leptin: Human LEP Elisa Kit (SunRed). Cat No: 201-12-1560. Assay Range: 0.2 ng/ml-60 ng/ml. Sensitivity: 0.153 ng/ml. Dilüsyon Yok. Shangai.

Oreksin-A: Human Orexin A Elisa Kit (SunRed). Cat No: 201-12-1297. Assay Range: 7 ng/L-2000 ng/L. Sensitivity: 5.125 ng/L. Dilüsyon Yok. Shangai.

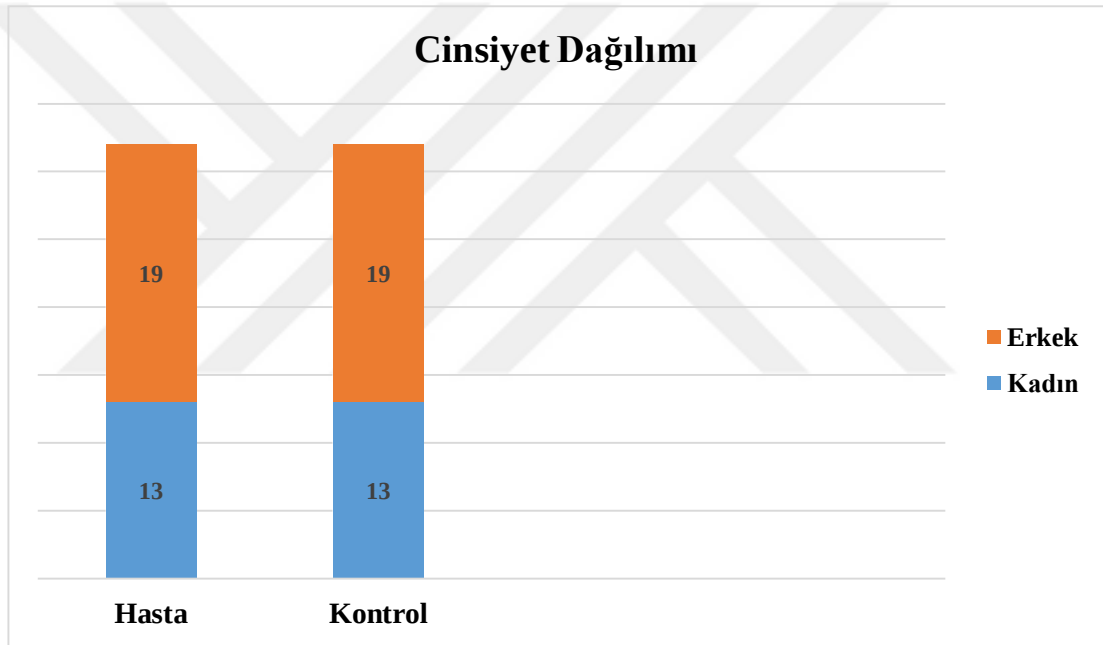
Ghrelin: Human Ghrelin Elisa Kit (SunRed). Cat No: 201-12-5583. Assay Range: 30 pg/ml- 9000 pg/ml. Sensitivity: 28.225 pg/ml. Dilüsyon Yok. Shangai.

2.6. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde *n*, % değerleri, sürekli verilerde ortalama±standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız değişken olarak PB tanısı ve PB tedavisinin etkisi, bağımlı değişken olarak sosyodemografik, klinik ve biyokimyasal parametreler kabul edilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Student's t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı değişkenler arasında karşılaştırma yapmak için normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımlı örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Wilcoxon İşaretli Sıralar testi kullanıldı. Etki büyüklüğünü elde etmek için Cohen's *d* ve Glass's *delta* hesaplanmıştır. Standart sapmalar benzer olduğunda Cohen's *d*, standart sapmalar benzer olmadığında Glass's *delta* değerleri esas alınmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon testinden, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

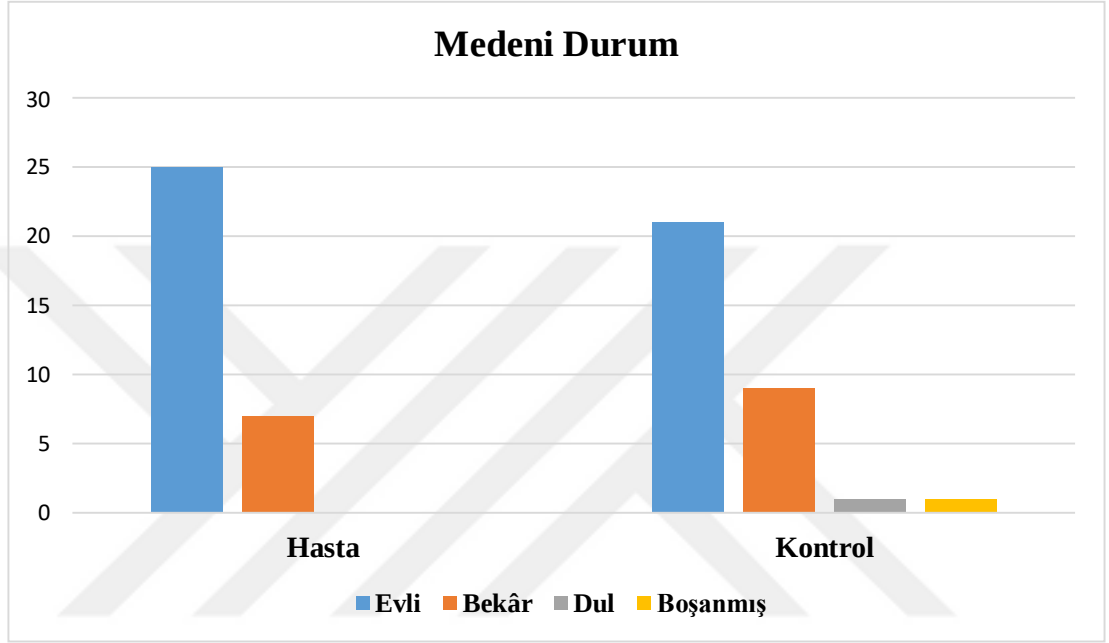
3.BULGULAR

Çalışmaya 32 hasta, 32 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Hasta grubunun 13 (%40,60)'ü kadın, 19 (%59,40)'u erkekti. Kontrol grubunun da 13 (%40,60)'ü kadın, 19 (%59,40)'u erkekti (Şekil 1). Hasta grubunun yaş ortalaması $37,18 \pm 9,05$ (yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması $37,65 \pm 8,91$ (yıl) idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,835$). Hasta grubunun eğitim düzeyi $11,37 \pm 2,88$ (yıl), kontrol grubunun eğitim düzeyi $13,18 \pm 4,61$ (yıl) idi. Gruplar arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,064$) (Tablo 1).



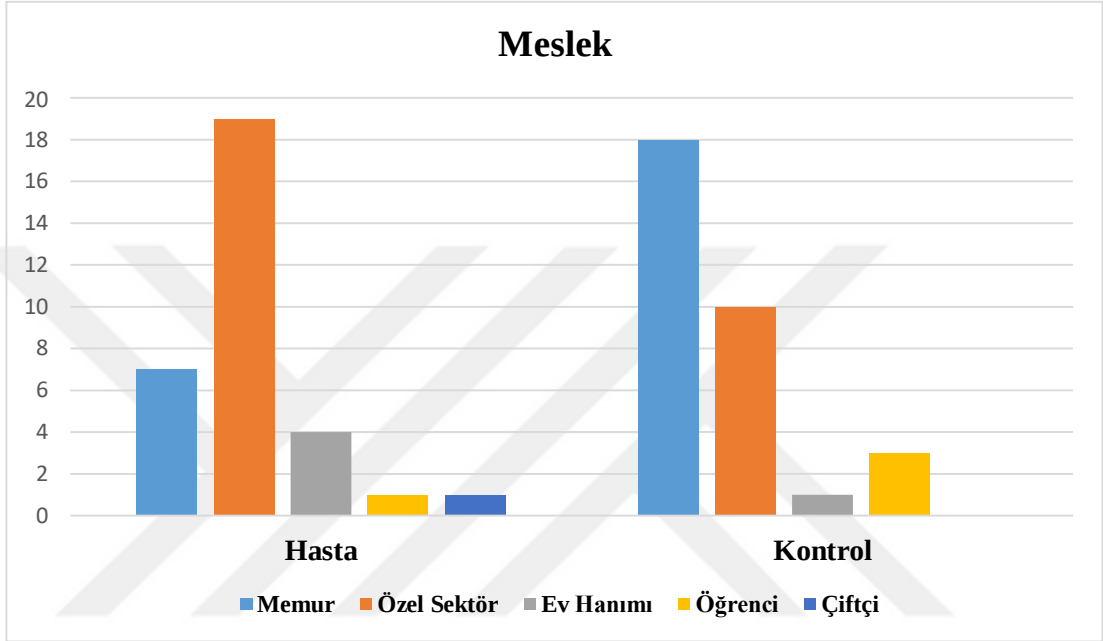
Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Hasta grubunun 25 (%78,1)'i evli, 7 (%21,9)'si bekârdı. Kontrol grubunun 21 (%65,6)'i evli, 9 (%28,1)'u bekâr, 1 (%3,1)'i dul, 1 (%3,1)'i boşanmıştı. Gruplar arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu($p=0,458$) (Şekil 2) (Tablo 1).



Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarının medeni durumlarına göre dağılımı

Hasta grubunun 7 (%21,9)'si devlet memuru, 19 (%59,4)'u özel sektör çalışanı, 4 (%12,5)'ü ev hanımı, 1 (%3,1)'i öğrenci, 1 (%3,1)'i çiftçiydi. Kontrol grubunun 18 (%56,3)'si devlet memuru, 10 (%31,3)'u özel sektör çalışanı, 1 (%3,1)'i ev hanımı, 3 (%9,4)'ü öğrenciydi. Gruplar arasında meslek açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.022$) (Şekil 3).



Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarının mesleklerine göre dağılımı

Hasta grubunun 13 (%40,6)'ünün geliri giderden az, 13 (%40,6)'ünün geliri gidere denk, 6 (%18,8)'sının geliri giderden fazlaydı. Kontrol grubunun 7 (%21,9)'ünün geliri giderden az, 19 (%59,4)'ünün geliri gidere denk, 6 (%18,8)'sının geliri giderden fazlaydı. Gruplar arasında gelir durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.232$) (Tablo 1).

Hasta grubunun VKİ $25,04 \pm 4,80$ iken, kontrol grubununki $25,77 \pm 5,71$ idi. Gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.580$). Hasta grubunun 18 (%56,3)'i sigara içerken kontrol grubunun 12 (%37,5)'si sigara içiyordu. Gruplar arasında sigara içme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.133$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikleri

		Hasta n (%)	Kontrol n (%)	p
Medeni Durum	<i>Evli</i>	25 (%78,1)	21 (%65,6)	0,458
	<i>Bekâr</i>	7 (%21,9)	9 (%28,1)	
	<i>Dul</i>	0 (%0,0)	1 (%3,1)	
	<i>Boşanmış</i>	0 (%0,0)	1 (%3,1)	
Gelir Durumu	<i>Gelir Giderden Az</i>	13 (%40,6)	7 (%21,9)	0,232
	<i>Gelir Gidere Denk</i>	13 (%40,6)	19 (%59,4)	
	<i>Gelir Giderden Fazla</i>	6 (%18,8)	6 (%18,8)	
Sigara İçme	<i>Evet</i>	18 (%56,3)	12 (%37,5)	0,133
	<i>Hayır</i>	14 (%43,7)	20 (%62,5)	

* $p<0,05$; İstatistiksel analizde Ki-Kare testi ve Student's t-testi kullanılmıştır. **Kısaltmalar** = n: Sayı

Hasta grubunda 19 (%59,4) kişinin panik atağı nedeniyle acil servise başvuru öyküsü vardı. Hasta grubunda 15 (%46,9) kişinin panik atağı nedeniyle kardiyoloji uzmanına başvuru öyküsü vardı. Hasta grubunda 18 (%56,3) kişinin panik atağı nedeniyle dahiliye uzmanına başvuru öyküsü vardı. Hasta grubunda 2 (%6,3) kişinin panik atağı nedeniyle nöroloji uzmanına başvuru öyküsü vardı. Hasta grubunda 1 (%3,1) kişinin panik atağı nedeniyle göğüs hastalıkları uzmanına başvuru öyküsü vardı. Hastalar ilk panik atağı $23,65 \pm 16,11$ gün önce yaşamıştı.

Hastaların 19 (%59,4)'u psikiyatri dışı tıp hekimleri tarafından psikiyatriye yönlendirilmişti. Yedi (%21,9) hasta kendi istekleriyle doğrudan psikiyatriye başvurmuşken, 6 (%18,8)'sı da çevresi veya yakınları tarafından psikiyatriye yönlendirilmişti.

Hasta grubunun tedavi öncesindeki nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldı (Tablo 2). Buna göre, tedavi öncesi hasta grubuyla kontrol grubu arasında nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tablo 2. Tedavi öncesi hasta grubu ve kontrol grubunun nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup (n)	Ort±SS	t	%95 CI	p	Cohen's d	Glass's delta
Nesfatin-1 (mmol/L)	Hasta - Tedavi Öncesi (n=32)	5,68±5,56	-6,975	(-13,42) – (-7,44)	<0,001*	1,74***	1,87
	Kontrol (n=32)	16,12±6,37					
Leptin (ng/ml)	Hasta - Tedavi Öncesi (n=32)	10,24±11,67	-6,984	(-50,12) – (-27,81)	<0,001*	1,74	3,33**
	Kontrol (n=32)	49,21±29,32					
Oreksin-A (ng/L)	Hasta - Tedavi Öncesi (n=32)	571,95±408,22	-5,727	(-821,32) – (-396,42)	<0,001*	1,43***	1,49
	Kontrol (n=32)	1180,64±441,42					
Ghrelin (pg/ml)	Hasta - Tedavi Öncesi (n=32)	1024,86±1186,02	-5,349	(-8196,42) – (-3736,44)	<0,001*	1,33	5,03**
	Kontrol (n=32)	6991,25±6197,72					

* $p<0,05$; İstatistiksel analizde Student's t-testi kullanılmıştır. **SS'ler benzer olmadığı için bu değer dikkate alınabilir. ***SS'ler benzer olduğu için bu değer dikkate alınabilir. **Kısaltmalar** = Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; n: Sayı; CI: Güven Aralığı (Confidence Interval)

Hasta grubunun tedavi sonrasındaki nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldı (Tablo 3). Buna göre, tedavi sonrası hasta grubuyla kontrol grubu arasında nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tablo 3. Tedavi sonrası hasta grubu ve kontrol grubunun nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup (n)	Ort±SS	t	%95 CI	p	Cohen's d	Glass's delta
Nesfatin-1 (mmol/L)	Hasta - Tedavi Sonrası (n=32)	5,33±5,09	-7,473	(-13,66) – (-7,90)	<0,001*	1,87***	2,11
	Kontrol (n=32)	16,12±6,37					
Leptin (ng/ml)	Hasta - Tedavi Sonrası (n=32)	10,27±13,19	-6,850	(-50,30) – (-27,57)	<0,001*	1,71	2,95**
	Kontrol (n=32)	49,21±29,32					
Oreksin-A (ng/L)	Hasta - Tedavi Sonrası (n=32)	442,81±393,91	-7,055	(-946,89) – (-528,76)	<0,001*	1,76***	1,87
	Kontrol (n=32)	1180,64±441,42					
Ghrelin (pg/ml)	Hasta - Tedavi Sonrası (n=32)	425,08±558,01	-5,969	(-8765,12) – (-4324,06)	<0,001*	1,49	11,76**
	Kontrol (n=32)	6991,25±6197,72					

* $p<0,05$; İstatistiksel analizde Student's t-testi kullanılmıştır. **SS'ler benzer olmadığı için bu değer dikkate alınabilir. ***SS'ler benzer olduğu için bu değer dikkate alınabilir. **Kısaltmalar** = Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; n: Sayı; CI: Güven Aralığı (Confidence Interval)

Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrasındaki nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin değerleri karşılaştırıldı (Tablo 4). Buna göre, tedavi öncesi ve sonrası nesfatin-1 ($p=0,205$) ve leptin ($p=0,988$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, oreksin-A ($p=0,046$) ve ghrelin ($p<0,001$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Hasta grubunun tedavi öncesi PBÖ skoru $28,87\pm7,99$ iken tedavi sonrası skoru $13,15\pm8,62$ saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup (n)	Ort $\pm$ SS	t	%95 CI	p
Nesfatin-1 (mmol/L)	Hasta - Tedavi Öncesi (n=32)	5,68 $\pm$ 5,56	1,294	(-0,20) – (-0,90)	0,205
	Hasta - Tedavi Sonrası (n=32)	5,33 $\pm$ 5,09			
Leptin (ng/ml)	Hasta - Tedavi Öncesi (n=32)	10,24 $\pm$ 11,67	-0,016	(-3,39) – (-3,34)	0,988
	Hasta - Tedavi Sonrası (n=32)	10,27 $\pm$ 13,19			
Oreksin-A (ng/L)	Hasta - Tedavi Öncesi (n=32)	571,95 $\pm$ 408,22	2,077	(2,35) – (255,92)	0,046*
	Hasta - Tedavi Sonrası (n=32)	442,81 $\pm$ 393,91			
Ghrelin (pg/ml)	Hasta - Tedavi Öncesi (n=32)	1024,86 $\pm$ 1186,02	4,457	(325,30) – (874,74)	<0,001*
	Hasta - Tedavi Sonrası (n=32)	425,08 $\pm$ 558,01			
PBÖ	Hasta - Tedavi Öncesi (n=32)	28,87 $\pm$ 7,99	15,73	(13,68) – (17,75)	<0,001*
	Hasta - Tedavi Sonrası (n=32)	13,15 $\pm$ 8,62			

* $p<0,05$; İstatistiksel analizde Bağımlı örnekleme t-testi kullanılmıştır. **Kısaltmalar** = Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; n: Sayı; CI: Güven Aralığı (Confidence Interval); PBÖ: DSM-5 Panik Bozukluğu Ölçeği

Tedavi öncesi hasta grubunun nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin değerleri cinsiyetler arasında karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Tedavi öncesi hasta grubunda cinsiyetler arasında nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

		Sıra Numaralarının Ortalamaları (Mean Rank)	<i>p</i>
Grup (n)			
Nesfatin-1 (mmol/L)	<i>Kadın (n=13)</i>	19,08	0,198
	<i>Erkek (n=19)</i>	14,74	
Leptin (ng/ml)	<i>Kadın (n=13)</i>	14,46	0,309
	<i>Erkek (n=19)</i>	17,89	
Oreksin-A (ng/L)	<i>Kadın (n=13)</i>	17,38	0,659
	<i>Erkek (n=19)</i>	15,89	
Ghrelin (pg/ml)	<i>Kadın (n=13)</i>	14,31	0,274
	<i>Erkek (n=19)</i>	18,00	

* $p<0,05$; İstatistiksel analizde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tedavi sonrası hasta grubunun nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin değerleri cinsiyetler arasında karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Tedavi sonrası hasta grubunda cinsiyetler arasında nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

		Sıra Numaralarının Ortalamaları (Mean Rank)	<i>p</i>
Grup (n)			
Nesfatin-1 (mmol/L)	<i>Kadın (n=13)</i>	19,04	0,205
	<i>Erkek (n=19)</i>	14,76	
Leptin (ng/ml)	<i>Kadın (n=13)</i>	11,31	0,010*
	<i>Erkek (n=19)</i>	20,05	
Oreksin-A (ng/L)	<i>Kadın (n=13)</i>	14,96	0,443
	<i>Erkek (n=19)</i>	17,55	
Ghrelin (pg/ml)	<i>Kadın (n=13)</i>	18,54	0,309
	<i>Erkek (n=19)</i>	15,11	

* $p<0,05$; İstatistiksel analizde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tedavi öncesi kadın hastaların ve sağlıklı kadın kontrollerin nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri karşılaştırıldı. Bulgular şu şekilde saptandı: Nesfatin-1 için ortalama sıra (mean rank) hasta grubunda 10,23 iken kontrol grubunda 16,77 idi ($p=0,029$). Leptin için ortalama sıra hasta grubunda 8,23 iken kontrol grubunda 18,77 idi ($p<0,001$). Oreksin-A için ortalama sıra hasta grubunda 10,08 iken kontrol grubunda 16,92 idi ($p=0,022$). Ghrelin için ortalama sıra hasta grubunda 9,08 iken kontrol grubunda 17,92 idi ($p=0,003$).

Tedavi sonrası kadın hastaların ve sağlıklı kadın kontrollerin nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri karşılaştırıldı. Bulgular şu şekilde saptandı: Nesfatin-1 için ortalama sıra hasta grubunda 10,08 iken kontrol grubunda 16,92 idi ($p=0,022$). Leptin için ortalama sıra hasta grubunda 7,77 iken kontrol grubunda 19,23 idi ($p<0,001$). Oreksin-A için ortalama sıra hasta grubunda 8,69 iken kontrol grubunda 18,31 idi ($p=0,001$). Ghrelin için ortalama sıra hasta grubunda 7,62 iken kontrol grubunda 19,38 idi ($p<0,001$).

Tedavi öncesi erkek hastaların ve sağlıklı erkek kontrollerin nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri karşılaştırıldı. Bulgular şu şekilde saptandı: Nesfatin-1 için ortalama sıra hasta grubunda 10,89 iken kontrol grubunda 28,11 idi ($p<0,001$). Leptin için ortalama sıra hasta grubunda 11,68 iken kontrol grubunda 27,32 idi ($p<0,001$). Oreksin-A için ortalama sıra hasta grubunda 12,16 iken kontrol grubunda 26,84 idi ($p<0,001$). Ghrelin için ortalama sıra hasta grubunda 11,74 iken kontrol grubunda 27,26 idi ($p<0,001$).

Tedavi sonrası erkek hastaların ve sağlıklı erkek kontrollerin nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri karşılaştırıldı. Bulgular şu şekilde saptandı: Nesfatin-1 için ortalama sıra hasta grubunda 10,95 iken kontrol grubunda 28,05 idi ($p<0,001$). Leptin için ortalama sıra hasta grubunda 12,05 iken kontrol grubunda 26,95 idi ($p<0,001$). Oreksin-A için ortalama sıra hasta grubunda 11,84 iken kontrol grubunda 27,16 idi ($p<0,001$). Ghrelin için ortalama sıra hasta grubunda 10,47 iken kontrol grubunda 28,53 idi ($p<0,001$).

Hasta grubunda kadınların tedavi öncesi ve sonrasındaki nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin değerleri karşılaştırıldı (Tablo 7).

Tablo 7. Kadın hastaların tedavi öncesi ve sonrası nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

		Sıra Numaralarının Ortalamaları (Mean Rank)	<i>p</i>
Grup (n)			
Nesfatin-1 (mmol/L)	<i>Kadın - Tedavi Öncesi (n=13)</i>	9,33	0,463
	<i>Kadın - Tedavi Sonrası (n=13)</i>	5,00	
Leptin (ng/ml)	<i>Kadın - Tedavi Öncesi (n=13)</i>	7,33	0,152
	<i>Kadın - Tedavi Sonrası (n=13)</i>	6,25	
Oreksin-A (ng/L)	<i>Kadın - Tedavi Öncesi (n=13)</i>	7,57	0,600
	<i>Kadın - Tedavi Sonrası (n=13)</i>	6,33	
Ghrelin (pg/ml)	<i>Kadın - Tedavi Öncesi (n=13)</i>	8,40	0,007*
	<i>Kadın - Tedavi Sonrası (n=13)</i>	2,33	

* $p < 0,05$; İstatistiksel analizde Wilcoxon İşaretli Sıralar testi kullanılmıştır.

Hasta grubunda erkeklerin tedavi öncesi ve sonrasındaki nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin değerleri karşılaştırıldı (Tablo 8).

Tablo 8. Erkek hastaların tedavi öncesi ve sonrası nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

		Sıra Numaralarının Ortalamaları (Mean Rank)	<i>p</i>
Grup (n)			
Nesfatin-1 (mmol/L)	<i>Erkek - Tedavi Öncesi (n=19)</i>	9,85	0,571
	<i>Erkek - Tedavi Sonrası (n=19)</i>	9,06	
Leptin (ng/ml)	<i>Erkek - Tedavi Öncesi (n=19)</i>	9,60	0,968
	<i>Erkek - Tedavi Sonrası (n=19)</i>	10,44	
Oreksin-A (ng/L)	<i>Erkek - Tedavi Öncesi (n=19)</i>	13,25	0,658
	<i>Erkek - Tedavi Sonrası (n=19)</i>	7,64	
Ghrelin (pg/ml)	<i>Erkek - Tedavi Öncesi (n=19)</i>	10,00	<0,001*
	<i>Erkek - Tedavi Sonrası (n=19)</i>	0,00	

* $p < 0,05$; İstatistiksel analizde Wilcoxon İşaretli Sıralar testi kullanılmıştır.

Tedavi öncesi hasta grubunun nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin değerleri sigara içme durumlarına göre arasında karşılaştırıldı (Tablo 9).

Tablo 9. Tedavi öncesi hasta grubunun sigara içme durumlarına göre nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

		Sıra Numaralarının Ortalamaları (Mean Rank)	<i>p</i>
Grup (n)			
Nesfatin-1 (mmol/L)	<i>Sigara İçen (n=18)</i>	15,86	0,662
	<i>Sigara İçmeyen (n=14)</i>	17,32	
Leptin (ng/ml)	<i>Sigara İçen (n=18)</i>	17,17	0,648
	<i>Sigara İçmeyen (n=14)</i>	15,64	
Oreksin-A (ng/L)	<i>Sigara İçen (n=18)</i>	16,39	0,939
	<i>Sigara İçmeyen (n=14)</i>	16,64	
Ghrelin (pg/ml)	<i>Sigara İçen (n=18)</i>	16,83	0,820
	<i>Sigara İçmeyen (n=14)</i>	16,07	

* $p < 0,05$; İstatistiksel analizde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tedavi sonrası hasta grubunun nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin değerleri sigara içme durumlarına göre arasında karşılaştırıldı (Tablo 10).

Tablo 10. Tedavi sonrası hasta grubunun sigara içme durumlarına göre nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup (n)	Sıra Numaralarının Ortalamaları (Mean Rank)	p
Nesfatin-1 (mmol/L)	<i>Sigara İçen (n=18)</i>	12,67	0,009*
	<i>Sigara İçmeyen (n=14)</i>	21,43	
Leptin (ng/ml)	<i>Sigara İçen (n=18)</i>	20,50	0,006*
	<i>Sigara İçmeyen (n=14)</i>	11,36	
Oreksin-A (ng/L)	<i>Sigara İçen (n=18)</i>	16,58	0,955
	<i>Sigara İçmeyen (n=14)</i>	16,39	
Ghrelin (pg/ml)	<i>Sigara İçen (n=18)</i>	16,61	0,939
	<i>Sigara İçmeyen (n=14)</i>	16,36	

* $p < 0,05$; İstatistiksel analizde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Hasta grubunda sigara içenlerin tedavi öncesi ve sonrasındaki nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin değerleri karşılaştırıldı (Tablo 11).

Tablo 11. Sigara içen hastaların tedavi öncesi ve sonrası nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

		Sıra Numaralarının Ortalamaları (Mean Rank)	<i>p</i>
(n=18)			
Nesfatin-1 (mmol/L)	<i>Negatif Sıralar (Negative Rank)</i>	8,92	0,062
	<i>Pozitif Sıralar (Positive Rank)</i>	9,25	
Leptin (ng/ml)	<i>Negatif Sıralar (Negative Rank)</i>	8,78	0,777
	<i>Pozitif Sıralar (Positive Rank)</i>	10,22	
Oreksin-A (ng/L)	<i>Negatif Sıralar (Negative Rank)</i>	11,40	0,215
	<i>Pozitif Sıralar (Positive Rank)</i>	7,13	
Ghrelin (pg/ml)	<i>Negatif Sıralar (Negative Rank)</i>	9,50	<0,001*
	<i>Pozitif Sıralar (Positive Rank)</i>	0,00	

* $p < 0,05$; İstatistiksel analizde Wilcoxon İşaretli Sıralar testi kullanılmıştır.

Tedavi öncesi hasta grubunun nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin değerleri acil servise başvuru öyküsü durumuna göre arasında karşılaştırıldı (Tablo 12).

Tablo 12. Tedavi öncesi hasta grubunun acil servise başvuru öyküsü durumuna göre nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

Grup (n)		Sıra Numaralarının Ortalamaları (Mean Rank)	p
Nesfatin-1 (mmol/L)	<i>Acile Başvurmuş (n=19)</i>	18,84	0,088
	<i>Acile Başvurmamış (n=13)</i>	13,08	
Leptin (ng/ml)	<i>Acile Başvurmuş (n=19)</i>	17,74	0,367
	<i>Acile Başvurmamış (n=13)</i>	14,69	
Oreksin-A (ng/L)	<i>Acile Başvurmuş (n=19)</i>	18,58	0,130
	<i>Acile Başvurmamış (n=13)</i>	13,46	
Ghrelin (pg/ml)	<i>Acile Başvurmuş (n=19)</i>	18,53	0,140
	<i>Acile Başvurmamış (n=13)</i>	13,54	

*p<0,05; İstatistiksel analizde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tedavi sonrası hasta grubunun nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin değerleri acil servise başvuru öyküsü durumuna göre arasında karşılaştırıldı (Tablo 13).

Tablo 13. Tedavi sonrası hasta grubunun acil servise başvuru öyküsü durumuna göre nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

		Sıra Numaralarının Ortalamaları (Mean Rank)	<i>p</i>
Grup (n)			
Nesfatin-1 (mmol/L)	<i>Acile Başvurmuş (n=19)</i>	16,24	0,848
	<i>Acile Başvurmamış (n=13)</i>	16,88	
Leptin (ng/ml)	<i>Acile Başvurmuş (n=19)</i>	16,58	0,954
	<i>Acile Başvurmamış (n=13)</i>	16,38	
Oreksin-A (ng/L)	<i>Acile Başvurmuş (n=19)</i>	15,00	0,274
	<i>Acile Başvurmamış (n=13)</i>	18,69	
Ghrelin (pg/ml)	<i>Acile Başvurmuş (n=19)</i>	16,55	0,969
	<i>Acile Başvurmamış (n=13)</i>	16,42	

* $p < 0,05$; İstatistiksel analizde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tedavi öncesi hasta grubunun nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri ile çeşitli sosyodemografik değişkenler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile ortaya çıkarıldı (Tablo 14). Yaş ile VKİ ($r=0,550$; $p=0,001$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, yaş ile leptin ($r=-0,399$; $p=0,024$) ve oreksin-A ($r=-0,396$; $p=0,025$) düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Eğitim düzeyi ile PBÖ skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,514$; $p=0,003$). Nesfatin-1 ile oreksin-A ($r=0,660$; $p<0,001$) ve ghrelin ($r=0,505$; $p=0,003$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı. Leptin ile oreksin-A ($r=0,715$; $p<0,001$) ve ghrelin ($r=0,763$; $p<0,001$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı. Oreksin- A ile ghrelin arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,827$; $p<0,001$).

Tablo 14. Tedavi öncesi hasta grubunun çeşitli parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Yaş	Eğitim Düzeyi	VKİ	Nesfatin-1	Leptin	Oreksin-A	Ghrelin	PBÖ Skoru
Yaş (yıl)	<i>r</i>	1	-0,141	0,550**	-0,208	-0,399*	-0,396*	-0,348	-0,016
	<i>p</i>		0,441	0,001	0,254	0,024	0,025	0,051	0,932
Eğitim Düzeyi (yıl)	<i>r</i>		1	-0,174	0,170	0,309	0,373*	0,243	0,514**
	<i>p</i>			0,341	0,353	0,086	0,035	0,180	0,003
VKİ (kg/m ²)	<i>r</i>			1	0,046	0,231	0,181	0,221	-0,485**
	<i>p</i>				0,801	0,204	0,321	0,224	0,005
Nesfatin-1 (mmol/L)	<i>r</i>				1	0,080	0,660**	0,505**	0,009
	<i>p</i>					0,664	0,000	0,003	0,961
Leptin (ng/ml)	<i>r</i>					1	0,715**	0,763**	-0,255
	<i>p</i>						0,000	0,000	0,159
Oreksin-A (ng/L)	<i>r</i>						1	0,827**	-0,133
	<i>p</i>							0,000	0,467
Ghrelin (pg/ml)	<i>r</i>							1	-0,271
	<i>p</i>								0,134
PBÖ Skoru	<i>r</i>								1
	<i>p</i>								

* $p<0,05$, ** $p<0,01$; İstatistiksel analizde Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. **Kısaltmalar:** VKİ: Vücut Kitle İndeksi; PBÖ: DSM-5 Panik Bozukluğu Ölçeği

Tedavi öncesi hasta grubunun nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri ile çeşitli sosyodemografik değişkenler arasındaki ilişki yaş kontrol edilerek saptandı (Tablo 15). Eğitim düzeyi ile PBÖ skoru arasındaki anlamlı pozitif korelasyon devam ediyordu ($r=0,517$; $p=0,003$). Yaş kontrol edilmeden önce VKİ ile nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin arasında anlamlı ilişki yokken, yaş kontrol edildikten sonra VKİ ile leptin ($r=0,587$; $p=0,001$), oreksin-A ($r=0,520$; $p=0,003$) ve ghrelin ($r=0,526$; $p=0,002$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Yaş kontrol edildikten sonra da nesfatin-1 ile oreksin-A ve ghrelin arasındaki anlamlı pozitif korelasyonlar devam ediyordu. Yaş kontrol edildikten sonra da leptin ile oreksin-A ve ghrelin arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı. Oreksin-A ile ghrelin arasındaki anlamlı pozitif korelasyonlar devam ediyordu.

Tablo 15. Tedavi öncesi hasta grubunun çeşitli parametreleri arasındaki ilişkinin yaş kontrol edilerek incelenmesi

		Eğitim Düzeyi	VKİ	Nesfatin- 1	Leptin	Oreksin- A	Ghrelin	PBÖ Skoru
Eğitim	<i>r</i>	1,000	-0,116	0,145	0,278	0,349	0,209	0,517**
Düzeyi (yıl)	<i>p</i>		0,533	0,436	0,130	0,054	0,260	0,003
VKİ	<i>r</i>		1,000	0,197	0,587**	0,520**	0,526**	-0,570**
(kg/m ²)	<i>p</i>			0,289	0,001	0,003	0,002	0,001
Nesfatin-1	<i>r</i>			1,000	-0,003	0,643**	0,472**	0,006
(mmol/L)	<i>p</i>				0,986	0,000	0,007	0,975
Leptin	<i>r</i>				1,000	0,661**	0,726**	-0,285
(ng/ml)	<i>p</i>					0,000	0,000	0,120
Oreksin-A	<i>r</i>					1,000	0,801**	-0,152
(ng/L)	<i>p</i>						0,000	0,415
Ghrelin	<i>r</i>						1,000	-0,295
(pg/ml)	<i>p</i>							0,108
PBÖ Skoru	<i>r</i>							1,000
	<i>p</i>							

* $p<0,05$, ** $p<0,01$; İstatistiksel analizde Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. **Kısaltmalar:** VKİ: Vücut Kitle İndeksi; PBÖ: DSM-5 Panik Bozukluğu Ölçeği

Tedavi sonrası hasta grubunun nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri ile çeşitli sosyodemografik değişkenler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile ortaya çıkarıldı (Tablo 16). Tedavi sonrasında nesfatin-1 ile oreksin-A ve ghrelin arasındaki anlamlı korelasyon ortadan kalkmıştı. Leptin ile oreksin-A ($r=0,629$; $p<0,001$) arasındaki anlamlı pozitif ilişki devam ederken, leptin ile ghrelin ($r=0,244$; $p=0,179$) arasındaki anlamlı korelasyon ortadan kalkmıştı. Oreksin-A ile ghrelin arasındaki anlamlı pozitif korelasyon tedavi sonrasında da devam ediyordu ($r=-0,712$; $p<0,001$).

Tablo 16. Tedavi sonrası hasta grubunun çeşitli parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Yaş	Eğitim Düzeyi	VKİ	Nesfatin-1	Leptin	Oreksin-A	Ghrelin	PBÖ Skoru
Yaş (yıl)	<i>r</i>	1	-0,141	0,550**	-0,051	-0,316	-0,185	-0,261	0,075
	<i>p</i>		0,441	0,001	0,781	0,078	0,312	0,148	0,682
Eğitim Düzeyi (yıl)	<i>r</i>		1	-0,174	0,234	0,181	0,177	0,162	0,342
	<i>p</i>			0,341	0,198	0,321	0,334	0,376	0,056
VKİ (kg/m ²)	<i>r</i>			1	0,114	0,305	0,446*	0,269	-0,208
	<i>p</i>				0,536	0,090	0,011	0,137	0,254
Nesfatin-1 (mmol/L)	<i>r</i>				1	-0,183	0,105	0,318	0,187
	<i>p</i>					0,316	0,567	0,076	0,306
Leptin (ng/ml)	<i>r</i>					1	0,629**	0,244	-0,255
	<i>p</i>						0,000	0,179	0,158
Oreksin-A (ng/L)	<i>r</i>						1	0,712**	-0,347
	<i>p</i>							0,000	0,052
Ghrelin (pg/ml)	<i>r</i>							1	-0,287
	<i>p</i>								0,111
PBÖ Skoru	<i>r</i>								1
	<i>p</i>								

* $p<0,05$, ** $p<0,01$; İstatistiksel analizde Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. **Kısaltmalar:** VKİ: Vücut Kitle İndeksi; PBÖ: DSM-5 Panik Bozukluğu Ölçeği

Tedavi sonrası hasta grubunun nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri ile çeşitli sosyodemografik değişkenler arasındaki ilişki yaş kontrol edilerek saptandı (Tablo 17). Eğitim düzeyi ile PBÖ skoru arasındaki anlamlı pozitif korelasyon devam ediyordu ($r=0,357$; $p=0,049$). Yaş kontrol edilmeden önce VKİ ile leptin ve ghrelin arasında anlamlı ilişki yokken, yaş kontrol edildikten sonra VKİ ile oreksin-A ($r=0,667$; $p<0,001$) ve ghrelin ($r=0,511$; $p=0,003$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Yaş kontrol edilmeden önce nesfatin-1 ile leptin, oreksin-A ve ghrelin arasında anlamlı korelasyon yoktu ve yaş kontrol edildikten sonra da aynı durum devam etti ($p>0,05$). Leptin ile oreksin-A ve ghrelin ile oreksin-A arasındaki anlamlı ilişki hem yaş kontrol edilmeden önce hem de sonra devam ediyordu ($p<0,05$).

Tablo 17. Tedavi sonrası hasta grubunun çeşitli parametreleri arasındaki ilişkinin yaş kontrol edilerek incelenmesi

		Eğitim Düzeyi	VKİ	Nesfatin- 1	Leptin	Oreksin- A	Ghrelin	PBÖ Skoru
Eğitim	<i>r</i>	1,000	-0,116	0,229	0,145	0,155	0,131	0,357*
Düzeyi (yıl)	<i>p</i>		0,533	0,215	0,435	0,406	0,483	,049
VKİ	<i>r</i>		1,000	0,170	0,604**	0,667**	0,511**	-0,299
(kg/m²)	<i>p</i>			0,361	0,000	0,000	0,003	0,102
Nesfatin-1	<i>r</i>			1,000	-0,210	0,097	0,316	0,192
(mmol/L)	<i>p</i>				0,256	0,602	0,083	0,302
Leptin	<i>r</i>				1,000	0,612**	0,176	-0,245
(ng/ml)	<i>p</i>					0,000	0,344	0,184
Oreksin-A	<i>r</i>					1,000	0,700**	-0,340
(ng/L)	<i>p</i>						0,000	0,061
Ghrelin	<i>r</i>						1,000	-0,278
(pg/ml)	<i>p</i>							0,130
PBÖ Skoru	<i>r</i>							1,000
	<i>p</i>							

* $p<0,05$, ** $p<0,01$; İstatistiksel analizde Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. **Kısaltmalar:** VKİ: Vücut Kitle İndeksi; PBÖ: DSM-5 Panik Bozukluğu Ölçeği

Bu çalışma, eşit sayıda ve cinsiyetteki PB tanılı hasta ve kontrol gruplarını serum nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri açısından karşılaştırmış ve literatüre katkı sağlayabilecek çeşitli bulgulara ulaşmıştır. Hem hasta hem kontrol gruplarında ortalama yaş 37 (yıl) iken, hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara kullanımı, medeni durum, gelir durumu, VKİ gibi değişkenleri açısından benzer olması kısıtlılıkların azalmasını sağlamış ve bulguların tartışılması kolaylaşmıştır. Çalışmada kontrol grubuna işlemler tek sefer uygulanırken, hasta grubundan altı haftalık tedavi sonrasında yeniden kan alınmış ve bulgular hasta grubunun tedavi öncesi değerleri ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası serum nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde farklı çıkmıştır. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrasındaki serum nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında oreksin-A ve ghrelin düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar saptanırken, leptin ve nesfatin-1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrasındaki serum nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin düzeyleri cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında biyokimyasal parametreler açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Tedavi öncesi hasta grubunun nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin değerleri sigara içme durumlarına göre arasında karşılaştırılmış ve sigara içme durumunun anlamlı farklılıkla ilişkili olmadığı saptanmıştır. Yaşın etkisi kontrol edilmeden ve edilerek gerçekleştirilen korelasyon analizi çeşitli sosyodemografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır.

4.1. Sosyodemografik Veriler

Sosyodemografik veriler ve ölçek verileri ile ilgili elde edilen bulgular bu çalışmanın ilk önemli bulgularıydı. PB her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte ortalama başlangıç yaşı 25 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte tedavi amacıyla başvuranların yaşlarının 25-45 arasında olduğu bildirilmiştir (12, 13). Mevcut çalışmada da PB tanısını ilk defa almış olan hasta grubunda ortalama yaş 37 olarak saptanmıştır. Çalışmalar PB'nin kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirmektedir (15). Mevcut çalışmada hasta grubunun çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır.

Bunun temel nedeni hastaların sosyokültürel açıdan bu çalışmaya uyum sağlayabilecek kişilerden seçilmiş olmasıdır. PB riskinin evli olmayanlarda (bekâr, dul, boşanmış) evli olanlara göre iki kat daha yüksek olduğu bilinmekle birlikte bu çalışmada evli olmayanların sayısının düşük olması nedeniyle istatistiksel bir karşılaştırma gerçekleştirilememiştir. Ayrıca evli olan sayısının fazla olmasının nedeninin çalışmanın içleme ve dışlama kriterleri ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmalar gelir düzeyinin ve sosyal durumun PB ile ilişkisi olmadığı yönünde bulgular ortaya çıkarmıştır (13, 14). Bu çalışmada da gruplar arasında gelir düzeyi açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde PB hastalarının ilk başvurularını psikiyatri dışı bölümlere yaptığına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Vestibüler bozukluk nedeniyle başvuran hastaların %15'inin, kardiyoloji polikliniğine başvuran hastaların %16'sının ve hiperventilasyon belirtileri nedeniyle hastaneye başvuranların %35'inin PB hastası olduğu bildirilmiştir (13). Bu çalışmanın bulguları da literatürdeki bulguları destekler niteliktedir. Çalışmanın bulgularına göre hastaların büyük çoğunluğu psikiyatrik başvuru öncesinde diğer dahili bölümlere başvurmuştur. Başvurulan bölümlerin başında acil servis gelirken, bunu dahiliye ve kardiyolojinin takip ettiği görülmüştür. İlk başvuru psikiyatri dışı bölümlere yapıldığı için hastaları psikiyatriye yönlendiren de çoğunlukla bu hekimler olmuştur.

4.2. Biyokimyasal Parametrelere Ait Veriler

Psikiyatrik bozuklukların nörotransmitter sistemleri ile ilişkisi uzun yıllardan beri bilinmektedir (58). Son yıllarda yapılan çalışmalar nöropeptidlerin de psikiyatrik bozukluklarla ilişkisinin düşünülen daha fazla olabileceğini göstermektedir. Rol aldıkları çeşitli fizyolojik ve patolojik mekanizmalar bu şekilde düşünülmesinin en önemli sebebi olmuştur. Araştırmacıların bu alana yönelmesine neden olan durumlardan biri de elde bulunan farmakolojik yaklaşımların psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yetersiz kalmasıdır. Psikiyatrik bozuklukların toplumdaki ve sağlık sistemindeki yükü hızla artarken, bu bozuklukları tedavi etmek için mevcut farmakoterapilerin kapsamı sınırlı kalmaktadır. Son bulgular, nöropeptid sistemlerinin psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yeni terapötik hedefler olabileceğini göstermektedir (59).

Anksiyete, gerçekleşmesi muhtemel, tahmin edilmesi ve kontrol edilmesi zor duygusal bir beklenti olarak yorumlanabilir. Korku da, tehlike veya yaralanmayı azaltabilecek uygun savunma davranışlarını kolaylaştırmak için tehlike sırasında ortaya çıkan karmaşık bir tepki olarak düşünülebilir. Genellikle eş anlamlı olarak kullanılsa da anksiyete tepkilerinin doğuştan geldiği korku tepkilerinin ise sonradan kazanıldığı söylenebilir. Patolojik anksiyete, normal anksiyete ve korkudan evrilir. Anksiyete gibi olumsuz duygular, tehlikeli ve zorlu bir ortamda hayatta kalmayı ve üremeyi kolaylaştırmak için beyinde gelişmiş devreler üzerine kuruludur (60). Diğer taraftan sürekli anksiyete, genetik bir yatkınlığı yansıtır. İnsanlar anksiyete durumlarında eyleme geçme potansiyelleri yüksek olan canlılardır. Bu eyleme geçme hem duygusal hem de bilişsel faktörlere dayanmaktadır. Anksiyeteye bağlı davranışların geniş yelpazesi, her biri muhtemelen küçük etkilere sahip birçok genden oluşan bir sistem tarafından yönetilmektedir. Beyinde yer alan tüm sinyal devreleri muhtemelen bu nedenle anksiyetenin altında yatan düzenleyici mekanizmalarda doğrudan veya dolaylı olarak yer almaktadır. Nöropeptidlerin bu bağlamda anksiyete devrelerinde önemli bir rol oynadığına şüphe yoktur (61).

Anksiyete ile ilgili davranışların düzenlenmesinde rol oynayan çeşitli nöropeptid sistemleri arasında, CRF sistemi önemli bir rol oynar. CRF nöropeptid ailesi ile yakından ilişkili olan vazopresin ve oksitosin de anksiyete devrelerinde rol oynar. CCK, nöropeptid Y, substance P, prolaktin, kalsitonin geni le ilişkili nöropeptid, melanin konsantre edici hormon anksiyete ile ilişkili olabilecek diğer nöropeptidlerdir (61).

Literatürde psikiyatrik bozuklukların nesfatin-1, leptin, oreksin-A ve ghrelin gibi metabolik süreçlerde rol alan nöropeptidlerle ilişkisini araştıran birçok araştırma bulunmaktadır.

4.2.1. Nesfatin-1 Verileri

Hipotalamusta bulunan bir tokluk molekülü olan nesfatin-1'in yiyecek alımını baskılaması leptinden bağımsızdır. Açlık ve tokluk ile ilişkili etkilerinin yanında nesfatin-1'in stresle ilişkisi de araştırılmıştır. Bununla birlikte nesfatin-1'in anksiyete ve stresle ilişkisi henüz net olarak ortaya çıkarılmamıştır (62).

Nesfatin-1, HPA aksını aktifleştirerek nükleus rafe 5-HT, lokus sereleusta nöradrenalini aktive etmektedir. Nükleus rafe ve lokus sereleus, serotonerjik ve noradrenerjik beyin sinyal sisteminin anahtar merkezleridir. Bunların fonksiyonlarını yeterli yapamaması psikiyatrik bozukluklarla yakından ilişkilidir (53). Konczol ve ark. (63), damar içine nesfatin-1 uygulamasıyla stresle ilişkili hormonların düzeyinin yükseldiğini bildirmiştir. Bazı araştırmacılar nesfatin-1'in melanokortin yolunun aktivasyonu aracılığıyla anksiyete ya da korku davranışlarını indükleyebileceğini iddia etmektedir (54). Melanokortin sisteminin anksiyojenik etkisinin GABA'erjik sistemin inhibitör etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (64). Bez ve ark. (65)'in PB tanılı hastalarla sağlıklı kontrol grupları arasında nesfatin-1 düzeylerini karşılaştırdığı çalışmada PB hastalarının ortalama plazma nesfatin-1 düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada, PB hastaların plazma nesfatin-1 düzeyleri ile panik bozukluk şiddet skorları arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bez ve ark. (53)'in OKB tanılı hastalarla sağlıklı kontrol grupları arasında nesfatin-1 düzeylerini karşılaştırdığı çalışmada OKB hastalarının ortalama plazma nesfatin-1 düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Diğer taraftan stresle ilişkili durumlarda nesfatin-1 düzeyinin azaldığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Günay ve ark. (66)'ın YAB tanılı erkek hastalarda gerçekleştirdikleri çalışmada hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış nesfatin-1 düzeyleri saptanmıştır. Bu çalışmada da PB tanılı hastaların nesfatin-1 düzeylerinin sağlık kontrollere göre azalmış olduğu saptanmıştır. Bloem ve ark. (56) sağlıklı kontrollere göre intihar eden erkeklerin Westphal-Edinger nükleusundaki nesfatin-1/NUCB2 mRNA ekspresyonunun artmış olduğunu gösterirken, kadınlarda azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma cinsiyetler arasında da nöropeptid düzeylerinin olgu özellikleri benzer olsa da farklı olabileceğini ilk defa göstermesi açısından önemlidir. Nesfatin-1 açısından cinsiyetler arasındaki bu farklılığın olguların öldüklerindeki nütrisyonel durumlarından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Hofmann ve ark. (67)'in çalışmasında anksiyete nedeniyle tedavi gören obez kadın hastaların nesfatin-1 ve anksiyete skorları arasında pozitif yönde bir ilişki ortaya çıktığı saptanmıştır. Tersi şekilde tedavi sonrasında erkek hastalarda negatif bir korelasyon saptanmıştır. Ancak hem erkek hem de kadın

hastalarda tedavi nesfatin-1 düzeylerini anlamlı bir şekilde değiştirmemiştir. Ayrıca Hofmann ve ark. (68) serum nesfatin-1 konsantrasyonları ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmanın bulgularına göre, hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında, hem kadın hastalarda hem de erkek hastalarda nesfatin-1 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır. Ancak erkek hastalarda kadın hastalara göre nesfatin-1 düzeylerinin hasta ve sağlıklı kontroller arasındaki farkının daha belirgin olduğu görölmektedir. Bu bulgudan yola çıkılarak yukarıda bahsedilen çalışmalarla aynı sonuca ulaştığımızı söylemek her ne kadar güç olsa da ilerleyen çalışmalarda araştırılmaya değer bir bulgu olduğu düşünölmektedir. Ayrıca Hofmann ve ark. (67)'ın çalışmasıyla benzer şekilde bu çalışmada da tedavinin nesfatin-1 düzeylerini anlamlı bir şekilde etkilemediği görölmüştür.

Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre nesfatin-1 düzeylerinin düşük saptanmış olmasının olası nedenleri geçmişte benzer bulgulara ulaşan çalışmaların da tartışma konusu olmuştur. Bunun olası sebeplerinden birinin hastaların açlık-tokluk durumları ve açlık süreleri olabileceği ifade edilmiştir. Kohno ve ark. (69), hem hipotalamik paraventriküler hem de supraoptik çekirdeklerde, nesfatin-1 nöronlarının iki günlük açlıkla aktive olmadığını, ancak yeniden beslenme sonrası aktif hale geldiğini bildirmiştir. alışmalar, sıçanlarda plazma nesfatin-1 seviyelerinin yirmi dört saatlik açıktan sonra önemli ölçüde azaldığını ve yeniden beslenmeden sonra taban çizgisine döndüğünü göstermiştir (70). Bu bulgu, plazma nesfatin-1 düzeylerinin kısıtlayıcı tip anoreksiya nervoza grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösteren önceki bir çalışma ile de uyumludur ve nesfatin-1 düzeylerinin beslenme durumu ve açlığa yanıt tarafından düzenlendiğini gösterir (71). Çalışmada olguların kanları çalışmanın her aşamasında açlık sırasında ve sabah erken saatlerde alındı. Ancak hasta ya da kontrol grubundaki olguların açlık-tokluk durumları kesin olarak belirlenmedi, sözel beyanları esas alındı. Ayrıca açlık süreleri de kesin olarak saptanmadı. Yukarıda bahsedilen literatür bilgilerinden yola çıkılarak bulgularımızın literatürdeki diğer çalışmalardan farklı çıkan yönlerinin bu olası durumdan kaynaklanmış olabileceği düşünölmektedir. PB tanısına iştah değişikliklerinin de eşlik etmesi ve bu iştah sorunlarının nesfatin-1'i etkilemesi

olasıdır. Ayrıca stresin nesfatin-1 üzerine etkisinin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Hastalarımızın anksiyete ya da panik ataklarının ortaya çıkış nedeni nesfatin ya da metabolizma ile ilişkisiz bir durumdan kaynaklanıyor olabilir ve bu durumda vücutta ortaya çıkan bir stresin nesfatin-1 düzeyini nasıl etkilediği araştırılmaya ihtiyaç duyulan bir konudur. Bu çalışma da dahil olmak üzere literatürde benzer konuları ele alan çalışmaların bulgularının farklı olmasının olası diğer nedenleri de kullanılan ELISA kitleri, bireysel farklılıklardır (72).

4.2.2. Leptin Verileri

Leptin, beyaz yağ dokusu tarafından salınan ve MSS'de önemli etkileri olan esansiyel bir pleiotropik hormondur. Dolaşımdaki leptin seviyeleri, vücut yağıyla orantılı olarak, beyne, depolanan enerji miktarını bildirir. Leptin, akut kalori alımı ile dalgalanmaktadır. Leptinin periferik veya santral yolla uygulanması sonucunda enerji tüketimi artar ve iştah azalır. Leptin eksikliği nöroendokrin disfonksiyona, iştah artışına ve obeziteye yol açar. Dahası, hipoleptinematik bireylerde leptin tedavisi nöroendokrin devreleri başarılı bir şekilde düzenlemektedir. Bu işlevlerin ötesinde, leptin, hafıza ve ruh hali de dahil olmak üzere yüksek bilişsel işlevlerde de rol oynayabilir. Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (73).

Leptinin duygudurum ve duygulanım üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bu bilgiyi destekler nitelikteki en önemli bilgi leptin direnci olan kişilerde obezite ve depresyon birlikteliğinin yüksekliğidir. Örneğin, kronik olarak strese maruz bırakılan sıçanlarda leptin düzeylerinin düşük olduğu, leptin yüklemesi ile bu depresyon belirtilerinin azaldığı gösterilmiştir (74). Depresyon semptomatolojisi, vücut yağı veya VKİ'den bağımsız olarak yetişkin kadınlarda leptin seviyeleri ile ters orantılıdır (75, 76). Başka bir çalışmada, leptinin depresif hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu ve hastalığın şiddeti ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur (77). Hafif depresyon ve anksiyetesi olan hastalarda, leptin seviyeleri, kortizol gibi diğer stres belirteçlerinde herhangi bir farklılık olmaksızın, eşleştirilmiş kontrollerden daha düşüktür (78). Daha geniş anlamda, düşük leptin seviyeleri intihar eğilimi ile ilişkilendirilmiştir (79).

Anksiyete ile ilgili hayvan çalışmalarında leptinin anksiyete bozukluklarında olası anksiyolitik etkileri bildirilmiştir. Asakawa ve ark. (80) leptin tedavisi alan farelerin obeziteye ek olarak anksiyete düzeylerinde de azalma saptamıştır. İnsan çalışmalarında da anksiyete ve leptin seviyeleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Yoshida-Komiya ve ark. (81) sağlıklı kontrollere göre üreme çağındaki hafif anksiyeteli kadın hastalarda leptin düzeylerinin düşük ve anksiyete skorlarının yüksek olduğunu bildirmiştir. Diğer taraftan, bazı çalışmalarda anksiyete hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık bulunamamış ya da stress durumunda anksiyete yüksek saptanmıştır. Masdrakis ve ark. (5) PB hastalarında, serum leptin düzeylerinin anksiyete, fobik anksiyete ve panik ataklarını içeren psikopatolojinin şiddeti ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Bununla birlikte, aynı çalışmada PB hastalarının leptin düzeyi ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (5). Özmen ve ark. (47) anksiyetesi olan kız çocuklarında leptin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu saptamıştır. Atmaca ve ark. (82) pür OKB hastaları ve kontrol grubu arasında leptin düzeyleri açısından farklılık saptamamıştır. Aynı çalışmada, depresyonun eşlik ettiği OKB hastalarında ve pür depresyon hastalarında kontrol grubuna göre düşük leptin düzeyleri saptanmıştır. Emül ve ark. (83)'ın çalışmasında da Atmaca ve ark. (82)'ın çalışmasıyla benzer şekilde depresyonun eşlik ettiği OKB hastalarında leptin düzeylerinin depresyonun eşlik etmediği OKB hastalarına kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Otsuka ve ark. (84), psikolojik stres algısı yüksek olan erkek deneklerin yüksek leptin düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, literatürdeki bilgilerin büyük çoğunluğu ile uyumlu olarak tedavi öncesi hasta grubunun leptin düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasındaki bu anlamlı farklılık altı haftalık tedavi sonrasında da devam ediyordu. Ancak bu çalışmaya göre tedavinin hasta grubunun leptin düzeylerine anlamlı bir etkisi olmadı. Her ne kadar bu çalışmanın bulguları literatürün çoğunluğuyla uyumlu olsa da aksini bildiren çalışmaların olduğundan bahsedildi. Literatürdeki bu farklılıkların çalışmaların metodolojilerinden ya da kısıtlılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Açlık ve tokluk durumuyla ya da süresiyle fazlasıyla ilişkili olan leptinin bu çalışmadaki ya da diğer birçok çalışmadaki düzeylerinin net olarak on iki

saatlik bir açlık sonrasına ait olduğunu söylemek güçtür. Hastaların açlık veya tokluk durumlarını yanlış hatırlıyor olmaları ya da yanlış beyan vermiş olmalarından kaynaklanan hatalar hem bu çalışma hem de literatürdeki diğer çalışmalar için geçerlidir. Ayrıca olguların bireysel metabolik özelliklerinin leptin düzeylerine etkisi bilinmemektedir. Kullanılan ELISA kitlerine bağlı farklı bulgular ortaya çıkması olasıdır (72).

4.2.3. Oreksin-A Verileri

Oreksinler ya da diğer adıyla hipokretinler, kardiyorespiratuar kontrol, uyku/uyanıklık döngüsü ve ödül arayışı dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik süreçle ilişkilendirilmiştir. Bu işlevlerin her birinin merkezinde, çevresel fırsatlara veya tehditlere yanıt olarak uyarlanabilen oreksinlerin rolü vardır. Bu bağlamda, oreksin sisteminin stres reaktivitesi ile yakından bağlantılı olması şaşırtıcı değildir. Yakın zamana ait kanıtlar, oreksinlerin HPA aksını aktive eden durumlara karşı hem davranışsal hem de nöroendokrin tepkilerin ortaya çıkışında rol aldığını ve oreksin sisteminin düzensizliğinin patolojik stres ile ilişkili durumlara yol açabileceğini göstermektedir (85-87).

Literatürde oreksinlerin anksiyeteyi artırıcı etkilerinin olduğuna dair çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. Bu anlamda antioreksin ajanların da anksiyolitik olarak kullanılması beklenen bir gelişmedir. Bu ilişkiyi araştıran çalışmaların büyük çoğunluğu hayvan çalışmalarıdır. Oreksin-A'nın, sıçanların tüberomamillar çekirdeğine - oreksin reseptörü açısından zengin bir bölge - infüzyonu, uyanıklıklarını arttırır (88). Suzuki ve ark. (89) oreksin-A'nın MSS'ye uygulanmasının anksiyete benzeri davranışlara yol açtığını bildirmiştir. Ayrıca, çeşitli fizyolojik ve psikolojik stresör türleri, oreksin üretimine yol açarak oreksinerjik sistemin aktivasyonuna neden olabilir (90). Han ve ark. (91) tek ve uzun süreli stress durumunun hipotalamusta oreksin-A ekspresyonunda azalmaya ve mPFC'de oreksin-A reseptör ekspresyonunda artışa neden olduğunu bilmiştir.

İnsanlarda oreksinlerin stresle ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Tıpkı leptin ve nesfatin-1'de olduğu gibi oreksin-A ile ilişkili literatürde de çalışmaların bulguları arasında çeşitli farklılıkların olduğu görülmektedir. Johnson ve ark. (52) akut intihar davranışlarıyla başvuran hastaların BOS'unda oreksin-A

düzeylerini araştırmıştır. Bu hastalar üç gruba ayrılmıştır: MDB'un eşlik etmediği panik anksiyetesi olan hastalar, panik anksiyetesi ile MDB'nin birlikte olduğu hastalar, panik anksiyetesi ya da MDB'si olmayan hastalar. Johnson ve ark. (52), yalnızca panik anksiyetesi olan hastaların en yüksek oreksin-A seviyelerine sahip olduğunu bulmuşlardır. İlginç bir şekilde, hem panik anksiyetesi hem de MDB'si olan hastaların en düşük oreksin-A seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. Akça ve ark. (92) ilaç kullanımı olmayan herhangi bir anksiyete spektrumu bozukluğunasahip ergenlerle sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı çalışmada oreksin-A düzeyininanksiyeteyle pozitif yönde anlamlı bir ilişkisinin bulunduğunu ve hasta grubunda oreksin-A düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Strawn ve ark. (93), travma sonrası stres bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük BOS ve plazma oreksin-A konsantrasyonları saptamıştır. Ayrıca BOS oreksin-A konsantrasyonları ile travma sonrası stres bozukluğu şiddeti arasında negatif bir korelasyon bildirmiştir. Özsoy ve ark. (94) depresyon ve/veya anksiyete belirtileri olan kadın hasta ve sağlıklı kontrollerin oreksin ve kortizol düzeylerini karşılaştırmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık bildirmemiştir. Oreksin antagonistlerinin anksiyeteyi azaltıcı etkilerini araştıran çalışmaların bulguları da çelişklidir. Anksiyolitik ajanlar olarak oreksin antagonistlerinin kullanımına ilişkin bu çelişkili raporlar, konunun gelecekteki çalışmalarda açıklığa kavuşturulması gerektiğini göstermektedir. Bu çalışmada, tedavi öncesi hasta grubunun oreksin-A düzeylerisağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasındaki bu anlamlı farklılık altı haftalık tedavi sonrasında da devam ediyordu. Ayrıca bu çalışmaya göre, tedavinin hasta grubunun oreksin-A düzeylerini anlamlı bir şekilde azalttığı görüldü. Tedavide kullanılan ajanları bu değişiklikte payı olabileceği düşünüldü. Nitekim bu çalışmada bir anksiyolitik ajan olan alprazolam kullanılmıştı. Literatürden de görüleceği üzere oreksin ile ilişkili çalışmaların çelişkili bulgular ortaya çıkarmış olmasının çalışmaların metodolojilerinden ya da kısıtlılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Açlık ve tokluk durumu ya da süresi ilgili olgu beyanlarının leptin ve nesfatin-1'de bahsedildiği gibi sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Kullanılan ELISA kitlerinin sonuçları farklı şekilde etkilemiş olması olasılık dâhilindedir.

4.2.4. Ghrelin Verileri

Primer olarak gastrik nöroendokrin hücrelerden sentezlenen ghrelin mesane, böbrek, tiroid, akciğer, plasenta, hipotalamus ve hipofizde de bulunmaktadır. Periferik oreksijenik bir hormon olmasından dolayı enerji homeostazi, iştah ve kan glukozunun düzenlenmesinde rol alır. Ghrelinin MSS'deki etkilerinin ortaya çıkmasıyla birlikte psikiyatrik bozukluklardaki rolünü aydınlatmaya yönelik çalışmaların sayısı da giderek artmıştır. Nörodejeneratif hastalıkları, duygudurum bozuklukları, yeme bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozuklukları ve anksiyete bozuklukları en çok araştırılan hastalıklar olmuştur (95, 96).

Bu çalışmada hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası hasta grubunda ghrelin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Altı haftalık tedavi sonrasında dikkat çekici şekilde ghrelin düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Bu azalma hem kadın hem erkek hastalarda görülmüştür. Literatür incelendiğinde anksiyete ile ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkiye ait farklı bulgular olduğu görülmektedir.

Hem hayvan hem de insan çalışmaları ghrelinin strese yanıtın düzenlenmesinde yer aldığını göstermektedir. Stresi düzenleyen nöronal yollar, büyük ölçüde ruh hali, korku ve anksiyeteyi düzenleyenlerle örtüşür. Yaygın olarak dâhil olan yapılar arasında amigdala, hipokampus, subgenual anterior singulat korteks, paraventriküler talamik çekirdek ve paraventriküler hipotalamik çekirdek gibi hipotalamik yapılar bulunur. Sonuç olarak, stresi düzenleyen nöronal yapıların modülasyonunun ruh halini ve davranışı etkilemesi çok muhtemeldir. Ghrelinin uygulanması, girişte belirtildiği gibi HPA aksının (stres eksenini) hormonlarında tutarlı bir artışa neden olur. Mevcut veriler, hem kemirgenlerde (97) hem de insanlarda (98) psikolojik strese maruz kaldıktan sonra serum ghrelin düzeyinde bir artış olduğunu göstermektedir, ancak herhangi bir artış saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır (99). Buna paralel olarak, birçok kişilerarası stresör bildiren kadınların serum ghrelin seviyeleri, az sayıda kişilerarası stresör bildirenlere göre daha yüksekti (100). Ayrıca, ghrelin, kan basıncını düşürerek ve kas sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak insanlarda zihinsel strese verilen fizyolojik yanıtı modüle eder, bu da ghrelinin stres yanıtında fizyolojik bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Ghrelin'in anksiyetede ki kesin rolü şiddetle tartışılmaktadır. Ghrelinin anksiyete ve anksiyete benzeri davranışları hafifletip hafifletmediği konusunda bir fikir birliği yoktur (101). Ghrelinin anksiyolitik etkilerini destekleyen en önemli araştırma Lutter ve ark. (102)'ın çalışmasıdır. Lutter ve ark. (102)'ın çalışmasına göre deri altı ghrelin enjeksiyonları ve kalori kısıtlaması tarafından indüklenen daha yüksek ghrelin serum seviyeleri, anksiyolitik etkilere yol açmıştır. Yabani farelerde tüm modellerde anksiyolitik benzeri etkiler görülürken, GHSR-1a-KO farelerinde böyle bir etki kaydedilmemiştir. Lutter ve ark. (102)'ın, ghrelinin, yüksek stres zamanlarında ortaya çıkan anksiyete benzeri davranışları azalttığı sonucuna varmıştır. Amigdalaya ghrelin infüzyonu sonrası başka bir çalışmada da anksiyolitik etkiler gözlenmiştir. İlginç bir şekilde, ghrelin infüzyonu ile anksiyete testi arasındaki sürede beslenme, bu anksiyolitik etkileri ortadan kaldırmıştır (103). Bu ve benzeri çalışmalar, ghrelinin stres ve açlık zamanlarında, davranışı hayvanın yiyecek bulmasına yardımcı olacak şekilde değiştirebildiğini önermektedir. Bir başka çalışmada, akut strese maruz kaldıktan sonra ghrelin'in anksiyolitik etkisinin ortaya çıktığı ve ghrelin inhibe edilmiş farelerin daha fazla anksiyete benzeri davranış gösterdiği bulunmuştur. Dikkat çekici bir şekilde, stresli olmayan koşullarda, bu fareler, anksiyojenik bir etki düşündüren vahşi tip yavrularından daha az anksiyete benzeri davranış göstermektedir. Yazarlar, normal koşullar altında hafif bir anksiyojenik etkiye ve akut strese bir anksiyolitik etkiye sahip ghrelinin ikili bir etkisi olduğunu öne sürmektedir (104).

Ghrelinin, kronik stres sonrası artan anksiyete benzeri davranış ve artan korku hafızası ile ilişkili olduğunu öne süren hayvan ve insan çalışmaları da bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmada akut stresten sonra anksiyolitik bir etkiyi düşündüren korku belleğinde bozulmaya yönelik bir eğilim gözlenmiştir (101). Bu nedenle, ghrelin, stresli olmayan ve kronik olarak stresli koşullarda anksiyojenik davranışı teşvik ederken, akut strese anksiyolitik etkiler gösterebilir. Ghrelin'in koşullara bağlı olarak hem anksiyojenik hem de anksiyolitik olmak üzere ikili bir etki gösterdiği varsayımı (101, 104), çelişkili bulguların hepsini olmasa da bazılarını uzlaştırabilir. Hayvan çalışmalarında periferik ve merkezi ghrelinin kısmen ayrıldığı dikkate alındığında, uygulama şekli gibi metodoloji de önemli olabilir. Ghrelinin anksiyolitik

etkisi olduğunu öne süren çalışmalar periferik ghrelin uygulaması içeren çalışmalarken (102), anksiyojenik etkisi olduğunu öne süren çalışmaların merkezi ghrelin uygulaması içeren çalışmalar olduğu unutulmamalıdır (105). Bu da hayvan çalışmalarındaki farklı bulguların nedenlerinden biri olabilir. Benzer şekilde, ghrelinin uyku üzerindeki etkileri, merkezi uygulamadan sonra uykuyu bozan bir etki (106) ve periferik uygulamadan sonra uykuyu iyileştiren bir etki (107) ile uygulama şekline bağlıdır. Ayrıca, ghrelinin MSS'deki uygulama yerine bağlı olarak farklı etkiler gösterdiğine dair bazı kanıtlar vardır (108). Dozaj, çalışma tasarımı ve uygulama zamanlaması ve davranış testleri çelişkili sonuçlara yol açan diğer faktörler olabilir (109). Hayvan çalışmalarının büyük çoğunluğunda dışarıdan ghrelin uygulamasının hayvanlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Oysa mevcut çalışmada dışarıdan bir ghrelin müdahalesi söz konusu değildir. Yine de hayvan çalışmalarından elde edilen bu bilgiler insanlardaki durumu anlamayı kolaylaştırabilir.

Ghrelin'in anksiyete bozukluklarındaki potansiyel rolünü araştıran insan çalışmaları nispeten kısıtlıdır. Bir çalışmada, PB tanılı olup tedaviye yanıt vermeyenlerde yanıt verenlere ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek ghrelin serum seviyeleri bildirilmiştir (6). Emül ve ark. (83) OKB hastalarının, OKB ve MDB'nin birlikte görüldüğü hastaların ve sağlıklı kontrollerin ghrelin plazma düzeyleri karşılaştırmış ve gruplar arasında fark bulamamıştır. Özmen ve ark. (47) altı ve on iki yaşları arasındaki çocuklarda ghrelin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu saptamıştır. Ateşçelik ve ark. (110) acil servise intihar girişimi ile başvuran hastaların açıl ve desaçıl ghrelin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu saptamıştır. Kluge ve ark. (111) MDB tanılı hastalarla sağlıklı kontrolleri ghrelin düzeyleri açısından karşılaştırmış ve cinsiyetten bağımsız olarak aralarında anlamlı farklılık saptamamıştır. Göğçegöz-Gül ve ark. (112) PB tanılı hastaların paroksetin 40 mg/gün ile 12 haftalık tedavileri sonrasında hastaların tedavi öncesi ve sonrası ghrelin düzeylerini kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırmış ve PB tanısı olan hastaların tedavi öncesi ghrelin düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek saptamıştır. Paroksetin tedavisi sonrasında da ghrelin düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğü bildirilmiştir. Wittekind ve ark. (113)

genel nüfusta gerçekleştirdikleri çalışmada, olgulara anksiyete bozukluğu spektrumundaki bozuklukları irdeleyen bir ölçek uygulamış ghrelin düzeyleri ile anksiyete ölçeği skoru arasında anlamlı olmayan pozitif bir ilişki saptamıştır. Anksiyete düzeyi hafif ya da daha az olarak değerlendirilen olgularda ise anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Buna karşılık, anksiyete ölçek skoru kesme değerinin üzerinde anksiyete belirtileri olan deneklerde negatif bir ilişki vardı. Ghrelin seviyeleri, klinik olarak anlamlı anksiyete belirtileri olan olgularda, olmayanlara göre sadece sayısal olarak daha yüksekti. Wittekind ve ark. (113)'in çalışmasına göre ghrelin ile hafif anksiyete arasındaki pozitif ilişki, ghrelinin insanlarda fizyolojik anksiyetenin düzenlenmesindeki rolünün ilk göstergesidir. Bu ilişki ve patolojik anksiyetede ki karşıt ilişki, akut ve kronik strese farklı ghrelin etkileri gösteren hayvanlardaki bulgulara benzemektedir. Ghrelin ile ilişkili hayvan ve insan çalışmalarının bulgularıyla bu çalışmanın bulguları birlikte değerlendirildiğinde bu konudaki tartışmaların bir süre daha devam edeceğigörülmektedir. Bu çalışmada PB hastalarının alınmış olması ve bu hastaların belirtilerinin yakın zamanda ve akut (yaklaşık 20 gün) başlamış olması gözden kaçırılmamalıdır. Wittekind ve ark. (113)'in çalışmasından görüldüğü üzere akut ve kronik stresin ghrelin düzeylerine etkisinin farklı olması olasıdır. Sağlıklı kontrol grubumuzun klinik anlamda bir psikiyatrik bozukluğu olmamakla birlikte fizyolojik anksiyetelerinin düzeyi bilinmemektedir. Paroksetin tedavisi sonrasında hastagrubunun ghrelin düzeylerinin anlamlı şekilde düşmüş olması Göğçegöz-Gül ve ark. (112)'in çalışmasıyla benzer ve önemli bir bulgudur.

4.3. Kısıtlılıklar

Çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biri denek sayılarının nispeten düşük olmasıdır. İlerleyen süreçlerde daha yüksek hasta ve kontrol gruplarıyla çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Çalışmada kontrol grubu olarak çoğunlukla sağlık sektöründe çalışanlar alınmıştır. Ülkemizde sağlık sisteminin sağlık çalışanları açısından zorlayıcı olduğu bilinmektedir. Koronavirüs (COVID-19) pandemisi zaten var olan bu zorlukları daha da fazla artırmış ve sağlık çalışanlarında bozukluk tanısı almamış olsa da yaygın bir stres ve anksiyete artışına neden olmuştur. Bu anlamda kontrol grubumuzun herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı olmamakla birlikte

yaygın bir anksiyete yüksekliklerinin olabileceği unutulmamalıdır. Bu anlamda ilerleyen çalışmalarda sağlıklı kontrol grubu olarak sağlık sektörü dışından kişilerin alınması bir seçenek olarak düşünülebilir. Hasta ve kontrollerin işleme ve dışlama kriterleri dikkatli bir şekilde ele alınmış olsa da sözel beyanın yanlışlığından ve bireysel unutma faktöründen kaynaklanan olası hataların olabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Yapılandırılmış klinik bir görüşmenin hasta ve kontrol gruplarına uygulanmamış olması komorbiditelerin dışlanmasını güçleştirmektedir. Açlık ve tokluk durumu ya da süresi ilgili denek beyanlarının hatalı olma ihtimalinin sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Kullanılan ELISA kitlerinin sonuçları farklı şekilde etkilemiş olması olasılık dâhilindedir. Total ghreline ek olarak acile ve desaçıl ghrelin düzeylerinin ayrı ayrı ölçülmesi, ghrelin bulgularının daha ayrıntılı yorumlanmasını sağlayacaktır.

4.4. Sonuçlar

1. Bu çalışmanın hasta grubundaki ortalama yaş literatürle benzer şekildedir. Cinsiyet değişkeni açısından literatürden farklı bir hasta grubumuzun olması çalışmanın işleme ve dışlama kriterleriyle ilişkilidir. Gelir düzeyinin PB ile ilişkisinin olmadığı yönündeki literatür, bu çalışmada tarafından da desteklenmiştir.
2. Literatürde PB hastalarının ilk başvurularını psikiyatri dışı bölümlere yaptığına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın bulguları da literatürdeki bulguları destekler niteliktedir. Çalışmanın bulgularına göre hastaların büyük çoğunluğu psikiyatrik başvuru öncesinde diğer dahili bölümlere başvurmuştur. Başvurulan bölümlerin başında acil servis gelirken, bunu dahiliye ve kardiyolojinin takip ettiği görülmüştür. İlk başvuru psikiyatri dışı bölümlere yapıldığı için hastaları psikiyatriye yönlendiren de çoğunlukla bu hekimler olmuştur.
3. Bu çalışmanın bulgularına göre, hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında, hem kadın hastalarda hem de erkek hastalarda nesfatin-1 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır. Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre nesfatin-1 düzeylerinin düşük saptanmış olmasının olası sebeplerinden birinin hastaların açlık-tokluk

durumları ve açlık süreleri olabileceği ifade edilmiştir. Literatürle benzer şekilde bu çalışmada da tedavinin nesfatin-1 düzeylerini anlamlı bir şekilde etkilemediği görülmüştür.

4. Literatürdeki bilgilerin büyük çoğunluğu ile uyumlu olarak tedavi öncesi hasta grubunun leptin düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşüktür. Hasta ve kontrol grupları arasındaki bu anlamlı farklılık altı haftalık tedavi sonrasında da devam etmiştir. Ancak bu çalışmaya göre tedavinin hasta grubunun leptin düzeylerine anlamlı bir etkisi olmamıştır.
5. Tedavi öncesi hasta grubunun oreksin-A düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasındaki bu anlamlı farklılık altı haftalık tedavi sonrasında da devam etmiştir. Ayrıca, bu çalışmaya göre tedavinin hasta grubunun oreksin-A düzeylerini anlamlı bir şekilde azalttığı görülmüştür. Tedavide kullanılan ajanların bu değişiklikte payı olabileceği düşünülmektedir.
6. Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası hasta grubunda ghrelin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Altı haftalık tedavi sonrasında dikkat çekici şekilde ghrelin düzeylerinin azaldığı ve bu bulgunun literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.
7. Bu çalışma değerlendirilirken, hasta grubunun ilk defa bir psikiyatrik bozukluk yaşayan ve belirtileri ortalama 3 hafta gibi kısa bir süre öncesine uzanan olgulardan oluştuğu göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim, literatürde akut ve kronik stresin nöropeptidler üzerine etkisinin farklı olabileceğini gösteren oldukça fazla sayıda araştırma bulunmaktadır.
8. Sağlıklı kontrol grubu genellikle sağlık çalışanlarından oluşturulmuştur. Bu kişilerin tanı konulmuş bir psikiyatrik bozukluğu bulunmamakla birlikte doğası gereği zor ve stresli çalışma koşullarına sahiptirler. Bu yaygın stresin çalışmanın bulgularına etkisi bilinmemektedir. Literatürde eşik altı stresin de nöropeptidlere etkisi olabileceğine dair bulgular bulunmaktadır. İlerleyen çalışmalarda bu bilgiler ışığında katılımcı seçimine gidilmesi önerilmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder. *Lancet*. 2006;368(9540):1023-1032.
2. Nardi AE, Balon R. The 40th Anniversary of Panic Disorder: From DSM-III to the Future. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(2):105-108.
3. Hoppe LJ, Ipser J, Gorman JM, Stein DJ. Panic disorder. *Handb Clin Neurol*. 2012;106:363-374.
4. Ninan PT, Dunlop BW. Neurobiology and etiology of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(4):3-7.
5. Masdrakis VG, Papageorgiou C, Markianos M. Associations of plasma leptin to clinical manifestations in reproductive aged female patients with panic disorder. *Psychiatry Res*. 2017;255:161-166.
6. Ishitobi Y, Kohno K, Kanehisa M, Inoue A, Imanaga J, Maruyama Y, et al. Serum ghrelin levels and the effects of antidepressants in major depressive disorder and panic disorder. *Neuropsychobiology*. 2012;66(3):185-92.
7. van Praag HM, Verhoeven WM. Neuropeptides. A new dimension in biological psychiatry. *Prog Brain Res*. 1980;53:229-252.
8. Dinçmen K. *Psykhiatria ve Mythos*, 3. Baskı, İstanbul; Scala Yayıncılık, 2001, s. 52.
9. Angst J. Panic disorder: History and epidemiology. *Eur Psychiatry* 1998;13(2):51-55.
10. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
11. World Health Organization(WHO). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. World Health Organization; 1993.
12. Tükel R. *Anksiyete Bozuklukları*, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara; 2000.
13. Tükel R. Panik Bozukluğu, *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002;3:5-13.
14. Öztürk MO, Uluğ B. *Dünya Sağlık Örgütü: ICD-10, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması*. Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.

15. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Baskı, Güneş Kitabevleri, İstanbul. 2007; s. 3413.
16. Shear MK, Cooper AM, Klearman GL, Busch FN, Shapiro T. A Psychodynamic model of panic disorder. Am J Psychiatry 1993;150(6):859-866.
17. Bayraktar E. Panik bozukluğu ve Agorafobi: In Işık E, Taner E, Işık U (Editörler). Güncel Klinik Psikiyatri. Ankara: Golden Print Matbaası, 2008, 209-222.
18. Bayraktar E. Panik bozukluğu ve Agorafobi: In Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri Temel Kitabı 2. Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007, 304-317.
19. Öztürk MO, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. 12. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1994.
20. Stein MB, Tancer ME, Uhde TW. Heart rate and plasma norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders. Comparison of patients with panic disorder and social phobia and normal control subjects. Arch Gen Psychiatry 1992;49:311-317.
21. Goddard AW, Mason GF, Appel M, Rothman DL, Gueorgiueva R, Behar KL, et al. Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder. Am J Psychiatry 2004;161:2186-2193.
22. Bradwejn J, Koszycki D, Payeur R. Replication of action cholecystokinin tetrapeptid in panic disorder: ciinical and behavioral findings. Am J Psychiatry 1992;149:962-964.
23. Nemerof CB, Weiss JM, Bissette G. Evidence for a role for corticotropinreleasing factor in the pathogenesis of anxiety disorders and in the action of triazolobenzodiazepines. J Psychiatry Res 1990;24:90-91.
24. Perna G, Schruers K, Alciati A, Caldirola D. Novel investigationaltherapeutics for panic disorder. Expert Opin Investig Drugs. 2015;24(4):491- 505.
25. Tükel R, Alkın T. Anksiyete Bozuklukları. I. Baskı, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2006; ss. 41-143.

26. Strohle A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:207-214.
27. Del Casale A, Serata D, Rapinesi C, Kotzalidis GD, Angeletti G, Tatarelli R, Ferracuti S, Girardi P. Structural neuroimaging in patients with panic disorder: findings and limitations of recent studies. *Psychiatr Danub*. 2013;25(2):108-114.
28. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*. 2000;157(4):493-505.
29. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, Mercader JM, Gómez B, Tobeña A, Salamero M. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2003;19(1):80-90.
30. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, Mercader JM. Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):566-568.
31. Atmaca M, Yildirim H, Gurok MG, Akyol M. Orbito-frontal cortex volumes in panic disorder. *Psychiatry Investig*. 2012;9(4):408-412.
32. Uhde TW, Tancer ME, Rubinow DR, Roscow DB, Boulenger JP, Vittone B, Gurguis G, Geraci M, Black B, Post RM. Evidence for hypothalamo-growth hormone dysfunction in panic disorder: profile of growth hormone (GH) responses to clonidine, yohimbine, caffeine, glucose, GRF and TRH in panic disorder patients versus healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 1992;6(2):101-118.
33. Tükel R. Panik hastasına yaklaşım: Klinik görünüm, ayırıcı tanı ve tedavi ilkeleri. *Klinik Gelişim* 2009;1-10.
34. Ziffra M. Panic disorder: A review of treatment options. *Ann Clin Psychiatry*. 2021;33(2):124-133.
35. Sabella D. Antidepressant Medications. *Am J Nurs*. 2018 Sep;118(9):52-59.

36. Chen MH, Tsai SJ. Treatment-resistant panic disorder: clinical significance, concept and management. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;70:219-226.
37. Moraczewski J, Aedma KK. Tricyclic Antidepressants. [Updated 2022 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022Jan-
.
38. Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. In: Macaluso, M., Preskorn, S. (eds) *Antidepressants. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 250. Springer, Cham;2018.
39. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2000;85(1):11-28.
40. Kowalska M, Nowaczyk J, Fijałkowski Ł, Nowaczyk A. Paroxetine- Overview of the Molecular Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci*.2021;22(4):1662.
41. Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetine: a review. *CNS Drug Rev*. 2001;7(1):25-47.
42. Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;300(1):2-8.
43. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(2):136-142.
44. Ait-Daoud N, Hamby AS, Sharma S, Blevins D. A Review of Alprazolam Use, Misuse, and Withdrawal. *J Addict Med*. 2018;12(1):4-10.
45. Aslan K SZ, Tokullugil AH. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004;30(2):113-118.
46. Oomura Y, Hori N, Shiraishi T, Fukunaga K, Takeda H, Tsuji M, et al. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats. *Peptides*. 2006;27(11):2738-2749.
47. Ozmen S, Şeker A, Demirci E. Ghrelin and leptin levels in children with anxiety disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(10):1043-1047.

48. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is agrowth-hormonereleasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
49. Kara H. Opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda serum leptin ve ghrelin seviyeleri ile yoksunluk ve aşırme arasındaki ilişki. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, 2019, Antalya, Akdeniz Üniversitesi.
50. Currie PJ, Khelemsky R, Rigsbee EM, Dono LM, Coiro CD, et al. Ghrelin is an orexigenic peptide and elicits anxiety-like behaviors following administration into discrete regions of the hypothalamus. *Behav Brain Res* 2012;226:96-105.
51. Spencer SJ, Xu L, Clarke MA, Lemus M, Reichenbach A, Geenen B, et al. Ghrelin regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and restricts anxiety after acute stress. *Biol Psychiatry*. 2012;72(6):457-465.
52. Johnson PL, Truitt W, Fitz SD, Minick PE, Dietrich A, Sanghani S, et al. A key role for orexin in panic anxiety. *Nat Med*. 2010;16(1):111-115.
53. Bez Y, Ari M, Ozturk OH, Oktar S, Can Y. Increased Plasma Nesfatin-1 Levels in Patients with Obsessive Compulsive Disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2012;22(1):5-9.
54. Merali Z, Cayer C, Kent P, Anisman H. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;201(1):115-123.
55. Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Oktar S, Erduran E. High plasma nesfatin-1 level in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(2):497-500.
56. Bloem B, Xu L, Morava E, Faludi G, Palkovits M, Roubos EW, Kozicz T. Sex-specific differences in the dynamics of cocaine- and amphetamine- regulated transcript and nesfatin-1 expressions in the midbrain of depressed suicide victims vs. controls. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):297-303.

57. Balıkçı K, Herdem A, Aydemir Ö, Aydın O, Çökmüş FP, Sücüllüoğlu Dikici D ve ark. DSM-5 Panik Bozukluğu Ölçeği Türkçe Formunun geçerliliği ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2017;18(2):13-17.
58. Bourin M, Baker GB, Bradwejn J. Neurobiology of panic disorder. *J Psychosom Res.* 1998;44(1):163-180.
59. Suchak V, Sathyanath S, Kakunje A. Neuropeptides in psychiatry. *AMHS* 2022;10(1):59-67.
60. Crocq MA. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17(3):319-325.
61. Landgraf R. Neuropeptides and anxiety-related behavior. *Endocr J.* 2001;48(5):517-533.
62. Ayada C, Toru Ü, Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia.* 2015;19(1):4-10.
63. Könczöl K, Bodnár I, Zelena D, Pintér O, Papp RS, Palkovits M, et al. Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. *Neurochem Int.* 2010;57(3):189-197.
64. Rao TL, Kokare DM, Sarkar S, Khisti RT, Chopde CT, Subhedar N. GABAergic agents prevent alpha-melanocyte stimulating hormone induced anxiety and anorexia in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;76(3-4):417-423.
65. Bez Y, Ari M, Ozturk OH, Oktar S, Can Y, Sogut S. Plasma Nesfatin-1 Level May Be Associated with Disease Severity in Patients with Panic Disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology,* 2010;20(4):288-292.
66. Gunay H, Tutuncu R, Aydin S, Dag E, Abasli D. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(12):1949-1953.
67. Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Sex-specific regulation of NUCB2/nesfatin-1: Differential implication in anxiety in obese men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;60:130-137.

68. Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 Is Associated with Elevated Levels of Anxiety in Anorexia Nervosa. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132058.
69. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology*. 2008;149(3):1295-1301
70. Pałasz A, Janas-Kozik M, Borrow A, Arias-Carrión O, Worthington JJ. The potential role of the novel hypothalamic neuropeptides nesfatin-1, phoenixin, spexin and kisspeptin in the pathogenesis of anxiety and anorexia nervosa. *Neurochem Int*. 2018;113:120-136.
71. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, et al. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides*. 2011;32(1):150-153.
72. Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept*. 2010;159(1-3):72-77.
73. Zhang Y, Chua S Jr. Leptin Function and Regulation. *Compr Physiol*. 2017;8(1):351-369.
74. Farr OM, Tsoukas MA, Mantzoros CS. Leptin and the brain: influences on brain development, cognitive functioning and psychiatric disorders. *Metabolism*. 2015;64(1):114-130.
75. Miller GE, Freedland KE, Carney RM, Stetler CA, Banks WA. Pathways linking depression, adiposity, and inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun*. 2003;17(4):276-285.
76. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA, Berk M. Leptin in depressed women: cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. *J Affect Disord*. 2008;107(1-3):221-225.

77. Jow GM, Yang TT, Chen CL. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J Affect Disord*. 2006;90(1):21-27.
78. Yoshida-Komiya H, Takano K, Fujimori K, Niwa S. Plasma levels of leptin in reproductive-aged women with mild depressive and anxious states. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68(7):574-581.
79. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Gecici O, Firidin B. Serum leptin and cholesterol values in suicide attempters. *Neuropsychobiology*. 2002;45(3):124-127.
80. Asakawa A, Inui A, Inui T, Katsuura G, Fujino MA, Kasuga M. Leptin treatment ameliorates anxiety in ob/ob obese mice. *J Diabetes Complications*. 2003;17(2):105-107.
81. Yoshida-Komiya H, Takano K, Fujimori K, Niwa S. Plasma levels of leptin in reproductive-aged women with mild depressive and anxious states. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68(7):574-581.
82. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B. Serum leptin levels in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59(2):189-193.
83. Emül HM, Serteser M, Kurt E, Ozbulut O, Guler O, Gecici O. Ghrelin and leptin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(6):1270-1274.
84. Otsuka R, Yatsuya H, Tamakoshi K, Matsushita K, Wada K, Toyoshima H. Perceived psychological stress and serum leptin concentrations in Japanese men. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(10):1832-1838.
85. Li SB, de Lecea L. The hypocretin (orexin) system: from a neural circuitry perspective. *Neuropharmacology*. 2020;167:107993.
86. Soya S, Sakurai T. Orexin as a modulator of fear-related behavior: Hypothalamic control of noradrenaline circuit. *Brain Res*. 2020;1731:146037.
87. Kukkonen JP. Orexin/Hypocretin Signaling. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;33:17-50.

88. Eriksson KS, Sergeeva O, Brown RE, Haas HL. Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *J Neurosci.* 2001;21(23):9273-9279.
89. Suzuki M, Beuckmann CT, Shikata K, Ogura H, Sawai T. Orexin-A (hypocretin-1) is possibly involved in generation of anxiety-like behavior. *Brain Res.* 2005;1044(1):116-121.
90. James MH, Campbell EJ, Dayas CV. Role of the Orexin/Hypocretin System in Stress-Related Psychiatric Disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;33:197-219.
91. Han D, Shi Y, Han F. The effects of orexin-A and orexin receptors on anxiety- and depression-related behaviors in a male rat model of post- traumatic stress disorder. *J Comp Neurol.* 2022;530(3):592-606.
92. Akça ÖF, Uzun N, Kılınç İ. Orexin A in adolescents with anxiety disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2020;24(2):127-134.
93. Strawn JR, Pyne-Geithman GJ, Ekhtor NN, Horn PS, Uhde TW, Shutter LA, Baker DG, Geraciotti TD Jr. Low cerebrospinal fluid and plasma orexin-A (hypocretin-1) concentrations in combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(7):1001-1007.
94. Ozsoy S, Olguner Eker O, Abdulrezzak U, Esel E. Relationship between orexin A and childhood maltreatment in female patients with depression and anxiety. *Soc Neurosci.* 2017;12(3):330-336.
95. Stone LA, Harmatz ES, Goosens KA. Ghrelin as a Stress Hormone: Implications for Psychiatric Illness. *Biol Psychiatry.* 2020;88(7):531-540.
96. Panagopoulos VN, Ralevski E. The role of ghrelin in addiction: a review. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(14):2725-2740.
97. Kristensson E, Sundqvist M, Astin M, Kjerling M, Mattsson H, Dornonville de la Cour C, Håkanson R, Lindström E. Acute psychological stress raises plasma ghrelin in the rat. *Regul Pept.* 2006;134(2-3):114-117.
98. Rouach V, Bloch M, Rosenberg N, Gilad S, Limor R, Stern N, Greenman Y. The acute ghrelin response to a psychological stress challenge does not

- predict the post-stress urge to eat. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(6):693-702.
99. Zimmermann US, Buchmann A, Steffin B, Dieterle C, Uhr M. Alcohol administration acutely inhibits ghrelin secretion in an experiment involving psychosocial stress. *Addict Biol*. 2007;12(1):17-21.
 100. Jaremka LM, Belury MA, Andridge RR, Malarkey WB, Glaser R, Christian L, Emery CF, Kiecolt-Glaser JK. Interpersonal stressors predict ghrelin and leptin levels in women. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;48:178-188.
 101. Meyer RM, Burgos-Robles A, Liu E, Correia SS, Goosens KA. A ghrelin-growth hormone axis drives stress-induced vulnerability to enhanced fear. *Mol Psychiatry*. 2014;19(12):1284-1294.
 102. Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S, Birnbaum S, Yanagisawa M, Elmquist JK, Nestler EJ, Zigman JM. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat Neurosci*. 2008;11(7):752-753.
 103. Alvarez-Crespo M, Skibicka KP, Farkas I, Molnár CS, Egecioglu E, Hrabovszky E, Liposits Z, Dickson SL. The amygdala as a neurobiological target for ghrelin in rats: neuroanatomical, electrophysiological and behavioral evidence. *PLoS One*. 2012;7(10):e46321.
 104. Spencer SJ, Xu L, Clarke MA, Lemus M, Reichenbach A, Geenen B, Kozicz T, Andrews ZB. Ghrelin regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and restricts anxiety after acute stress. *Biol Psychiatry*. 2012;72(6):457-465.
 105. Carlini VP, Monzón ME, Varas MM, Cragolini AB, Schiöth HB, Scimonelli TN, de Barioglio SR. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;299(5):739-743.
 106. Szentirmai E, Hajdu I, Obal F Jr, Krueger JM. Ghrelin-induced sleep responses in ad libitum fed and food-restricted rats. *Brain Res*. 2006;1088(1):131-140.
 107. Kluge M, Gazea M, Schüssler P, Genzel L, Dresler M, Kleyer S, Uhr M, Yassouridis A, Steiger A. Ghrelin increases slow wave sleep and stage 2 sleep and decreases stage 1 sleep and REM sleep in elderly men but does not

- affect sleep in elderly women. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(2):297-304.
- 108.** Carlini VP, Varas MM, Cragolini AB, Schiöth HB, Scimonelli TN, de Barioglio SR. Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;313(3):635-641.
 - 109.** Chuang JC, Zigman JM. Ghrelin's Roles in Stress, Mood, and Anxiety Regulation. *Int J Pept*. 2010;2010:460549.
 - 110.** Atescelik M, Yilmaz M, Korkmaz S, Goktekin MC, Gurger M, Ilhan N. The Relationship between Ghrelin and Copeptin Levels, and Anxiety and Depression Levels in Suicide Attempts. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(3):256-260.
 - 111.** Kluge M, Schussler P, Schmid D, Uhr M, Kleyer S, Yassouridis A, Steiger A. Ghrelin plasma levels are not altered in major depression. *Neuropsychobiology*. 2009;59(4):199-204.
 - 112.** Gul IG, Cumurcu BE, Karlidag R, Turkoz Y. Ghrelin and lipid levels in panic disorder before and after treatment and their relationship with agoraphobia. *Psychiatr Danub*. 2015;27(3):250-258.
 - 113.** Wittekind DA, Kratzsch J, Mergl R, Riedel-Heller S, Witte AV, Villringer A, Kluge M. Serum ghrelin is positively associated with physiological anxiety but negatively associated with pathological anxiety in humans: Data from a large community-based study. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;140:105728.

6. EKLER

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

- Ad-Soyad:
- Cinsiyet:
- Yaş:
- Medeni Durum:
- Eğitim Düzeyi:
- Çalışma Durumu:
- Gelir Düzeyi:
- Sigara Kullanımı:
- VKİ:
- İletişim Numarası
- Ölçek Skoru:
 - DSM-5 PBÖ:

ETİK KURUL ONAY FORMU

Evrakların ve Sayı: 4404.2021-1111

 1975

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARARLARI



Oturum Tarihi: 08.04.2021
Oturum Saati: 14:00
Oturum Sayısı: 2021/05 - 39

Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu 08.04.2021 tarihinde saat 14:00'da Kurul Başkanı Prof. Dr. Mustafa KAPLAN başkanlığında, aşağıda imzaları bulunan kurul üyelerinin katılımlarıyla toplanarak gündemdeki konuları görüşmüş ve aşağıdaki kararları almıştır.

Sorumlu Araştırmacı : Doç. Dr. Sevdâ KORKMAZ
Diğer Araştırmacılar : Arş. Gör. Dr. Dilek ÖRÜM, Prof. Dr. Nevin İLHAN

"Panik Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum Nesfatin-1, Leptin, Ghrelin, Oreksin Düzeylerinin ve Bunlarla İlişkili Olabilecek Faktörlerin İncelenmesi" konulu tez çalışması kurulumuzda görüşülmüş olup; çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.

(Araştırmanın tüm süreçlerinde kurum ve kuruluşlardan gereken izinlerin alınmasından araştırmacı/lar sorumludur.)

Kurul Üyeleri:
Prof. Dr. Mustafa KAPLAN, Prof. Dr. Engin ŞAHNA (Bulunmadı), Prof. Dr. Demet ÇİÇEK (Bulunmadı), Prof. Dr. Erdal TAŞKIN, Prof. Dr. Seval YILMAZ, Doç. Dr. Nevzat GÖZEL, Doç. Dr. Fazilet ERMAN, Doç. Dr. Burcu GÜL BAYKALIR, Dr. Öğr. Üyesi Turgay BÖRK, Dr. Öğr. Üyesi Adem GÖK (Bulunmadı)

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Erdal TAŞKIN
Doç. Dr. Nevzat GÖZEL
Doç. Dr. Burcu GÜL BAYKALIR

Prof. Dr. Seval YILMAZ
Doç. Dr. Fazilet ERMAN
Dr. Öğr. Üyesi Turgay BÖRK