



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ISI ŞOK PROTEİNLERİNİN ANKSİYETE BOZUKLUĞU
TANISI KONAN ÇOCUK VE ERGENLERDE
İNCELENMESİ VE PSİKİYATRİK BELİRTİ ŞİDDETİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Seda KAFALI

Ankara, 2024

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ISI ŞOK PROTEİNLERİNİN ANKSİYETE BOZUKLUĞU
TANISI KONAN ÇOCUK VE ERGENLERDE
İNCELENMESİ VE PSİKİYATRİK BELİRTİ ŞİDDETİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Seda KAFALI

**Bu araştırma Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2568 numaralı proje ile
desteklenmiştir.**

Ankara, 2024

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ISI ŞOK PROTEİNLERİNİN ANKSİYETE BOZUKLUĞU TANISI KONAN
ÇOCUK VE ERGENLERDE İNCELENMESİ VE PSİKİYATRİK BELİRTİ
ŞİDDETİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Seda KAFALI

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi: 27/08/2024

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Selma TURAL HESAPÇIOĞLU

Jüri Üyelerinin Unvanı Adı Soyadı – İmzası:

Prof. Dr. Mehmet Fatih CEYLAN

Prof. Dr. Selma TURAL HESAPÇIOĞLU

Doç. Dr. Ahmet ÖZASLAN

Okuduğumuz ve savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir tıpta uzmanlık tezi için
gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

Prof. Dr. Mehmet Fatih CEYLAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezin tıpta uzmanlık tezi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

27-08-2024

Seda KAFALI



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, klinik yaklaşımı, akademik yetkinliği, öğrenme ve öğretme azmiyle örnek olan, tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Selma TURAL HESAPÇIOĞLU'na;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile hem mesleki hem manevi eğitimimde destek olan kıymetli hocam Prof. Dr. Mehmet Fatih CEYLAN'a;

Laboratuvar kullanımına izin veren Prof. Dr. Duygu ÇETİNKAYA ve Doç. Dr. Fatima Aerts KAYA'ya;

Tezimde benim kadar emeği olan, her aşamada sevgisini ve desteğini hissettiğim Uzm. Mol. Bio. Mehmet Emin ŞEKER'e;

Asistanlık sürecimde her türlü zorlukta yardımına koşan, her mutlu günümde yanımda olan canım kardeşim, biricik eşkidom Uzm. Dr. Esra KAYGISIZ'a;

Asistanlık sürecimin bana kazandırdığı canım kıdemlilerim Uzm. Dr. Ş. Büşra ALTUNKALEM USLU, Uzm. Dr. Görkem ERÇİN, Uzm. Dr. Merve OKUYUCU, Uzm. Dr. Doğan HACIOSMANOĞLU'na;

Veri toplama sürecindeki yardımları için Dr. M. Ceren ERKUL NAGHIZADE, Dr. Şeyma HARMANCI'ya, her zaman güler yüzü ile desteği için Dr. Sevdâ DABAK'a ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Kliniğimiz tıbbi sekreterleri Nergis ablaya, Esra ablaya, servis hemşirelerimize, kan alma hemşirelerimiz Hilal ve Derya hanıma, psikolog, personel ve güvenliklerimize;

Her daim yanımda olan, dünmüş gibi 16 yılı devirdiğimiz, birlikte büyüdüğüm kardeşim Dr. Hilal Esra YAYGIN'a;

Bugüne gelmemi sağlayan destekçilerim annem Ayşe KAFALI, babam Ali KAFALI'ya, biriciğim, diğer yarım, ablam Uzm. Dt. Nurdan KAFALI ÜNSAL'a, ve onun sayesinde yarım annelik tattığım, can parçalarım Aras ve Ayda'ya

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Seda KAFALI

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Anksiyete	3
2.2. Anksiyete Bozuklukları.....	3
2.2.1. Anksiyete Bozukluğunun Tarihsel Gelişimi.....	4
2.2.2. Anksiyete Bozukluklarının Sınıflandırılması	5
2.2.3. Anksiyete Bozukluklarının Epidemiyolojisi.....	8
2.2.4. Anksiyete Bozukluklarında Klinik Gidiş.....	9
2.2.5. Anksiyete Bozukluklarında Ayırıcı Tanı.....	9
2.2.6. Anksiyete Bozukluklarında Eş Tanılar	11
2.2.7. Anksiyete Bozuklukları Tedavisi	12
2.2.8. Anksiyete Bozuklukları Etiyolojisi.....	16
2.2.9. Anksiyete Bozukluklarının Patofizyolojisi.....	19
2.3. Isı Şok Proteinleri	25
2.3.1. Hsp70	26
2.3.2. Hsp90	27
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	28
3.1. Araştırmanın Türü.....	28
3.2. Araştırmanın Etik Kurul Onayı.....	28
3.3. Örneklem Seçimi	28

3.3.1.	Vaka Grubu için Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	29
3.3.2.	Kontrol Grubu İçin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	29
3.3.3.	Vaka ve Kontrol Grubu İçin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	30
3.4.	Araştırmanın Yöntemi	30
3.5.	Veri Toplama Araçları	31
3.5.1.	Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	31
3.5.2.	Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)	32
3.5.3.	Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI)]	32
3.5.4.	Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği (SCARED)	33
3.5.5.	Çocuklar için Depresyon Ölçeği (CDI)]	33
3.6.	Biyokimyasal Analiz	34
3.7.	İstatistiksel Analiz	35
4.	BULGULAR	36
4.1.	Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması	36
4.1.1.	Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Antropometrik Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması	36
4.1.2.	Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Ebeveynlerinin Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması	38
4.1.3.	Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Aile Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması	40

4.1.4. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması	41
4.2. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri.....	43
4.2.1. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun İhmal, İstismar, Zorbalık Yaşamalarına İlişkin Verilerin Karşılaştırılması	43
4.2.2. Klinik Değerlendirme Ölçeklerine İlişkin Bulgular ..	44
4.2.3. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun Tanısal Özellikleri	44
4.2.4. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun Takibinde Başlanan Tedavilere İlişkin Veriler.....	48
4.2.5. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Uykularına İlişkin Verilerin Karşılaştırılması	48
4.3. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Kan Değerlerinin Karşılaştırılması	49
4.4. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunda Isı Şok Proteinlerinin Düzeylerinin Karşılaştırılması	51
4.4.1. Tüm Katılımcıların Hsp70, Hsp90, Yaş, VKİ ve Klinik Değerlendirme Ölçekleri Arasındaki Korelasyon Analizi	55
4.4.2. AB Grubunda Hsp70, Hsp90 ile Klinik Değerlendirme Ölçekleri Arasındaki Korelasyon Analizi	56
4.4.3. AB Gelişimini Yordayan Faktörler İçin Lojistik Regresyon Analizi	56
5. TARTIŞMA	58
5.1. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Tartışılması	63
5.2. Çalışmanın kısıtlılıkları.....	66
5.3. Çalışmanın güçlü yönleri	66

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
7. KAYNAKLAR	69
EKLER.....	102
EK – 1. Etik Kurul Raporu	102
EK – 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	
EK – 3. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	
EK – 4. CGI.....	
EK – 5. SCARED	
EK – 6. CDI.....	
EK – 7. Özgeçmiş.....	

ÖZET

Isı Şok Proteinlerinin Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Çocuk ve Ergenlerde İncelenmesi Ve Psikiyatrik Belirti Şiddeti Üzerine Etkileri

Amaç: Anksiyete bozukluğu tanısı konan çocuk ve ergenlerde stresin moleküler düzeyde oluşturduğu etkilere karşın hücreyi koruyucu etkileri olduğu bilinen ısı şok proteinleri ailesinin üyelerinden Hsp70 ve Hsp90 düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca uygulanan klinik değerlendirme ölçek puanları ile Hsp70 ve Hsp90 düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırma anksiyete bozukluğu tanısı konan çocuk ve ergenlerde ısı şok proteinleri düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır.

Yöntem: Araştırmaya 8-18 yaş aralığında çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran anksiyete bozukluğu tanısı konan çocuk ve ergenler ile benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu, Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği, Çocuklar için Depresyon Ölçeği ve Klinik Global İzlem Ölçeği kullanılmıştır. Katılımcılardan alınan venöz kan örneğinden serum elde edilerek ELISA yöntemi ile Hsp70 ve Hsp90 düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: AB tanısı konan grupta Hsp70 ve Hsp90 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hastalık şiddeti ve Hsp düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Hem anksiyete bozukluğu hem de kontrol grubunda erken yaşam stresörlerine maruz kalanların Hsp70 seviyeleri kalmayanlara göre anlamlı seviyede daha yüksek saptanmıştır, ancak bu yükseklik anksiyete bozukluğu grubunda kontrol grubuna göre düşük kalmaktadır.

Sonuç: Çalışmamızın bulguları anksiyete bozukluğunda görülen psikolojik stresin hücresel düzeyde etkileri olduğunu göstermiştir. Strese cevapta hücrenin homeostazisini sağlamada görevli ısı şok proteinlerinin anksiyete bozukluğunda azalan düzeyleri hastalığın oluşması ve devam etmesinde etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete Bozukluğu, Çocuk, Ergen, Hsp, Isı Şok Proteinleri

ABSTRACT

Investigation of Heat Shock Proteins in Children and Adolescents Diagnosed with Anxiety Disorder and Their Effects on Psychiatric Symptom Severity

Aim: To compare the levels of Hsp70 and Hsp90, members of the heat shock protein family known for their cell-protective effects against the effects of stress at the molecular level, in children and adolescents diagnosed with anxiety disorders, with a healthy control group. Additionally, the relationship between the applied clinical assessment scale scores and Hsp70 and Hsp90 levels was examined. This study is the first to investigate the levels of heat shock proteins in children and adolescents diagnosed with anxiety disorders.

Method: Children and adolescents aged 8-18 who applied to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic and were diagnosed with anxiety disorders, as well as a healthy control group of similar age and gender, were included in the study. The Sociodemographic and Clinical Data Form, Screen for Child Anxiety Related Disorders, Children's Depression Inventory, and Clinical Global Impressions Scale were used. Venous blood samples collected from the participants, and serum Hsp70 and Hsp90 levels were measured using the ELISA method.

Results: Hsp70 and Hsp90 levels were significantly lower in the group diagnosed with AD compared to the healthy control group. No relationship was found between disease severity and Hsp levels. Early life stress exposure led to a significant elevation in Hsp70 levels in both individuals with anxiety disorders and those without. However, this increase was less pronounced in the anxiety disorder group compared to the control group.

Conclusion: The findings of our study have shown that the psychological stress seen in anxiety disorders has effects at the cellular level. The decreased levels of heat shock proteins, which are responsible for maintaining cellular homeostasis in response to stress, in anxiety disorders may be effective in the development and continuation of the disease.

Keywords: Adolescent, Anxiety Disorder, Child, Heat Shock Proteins, Hsp

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAB	: Ayrılık Anksiyitesi Bozukluğu
AACAP	: Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Derneği
AADC	: Aromatik I-Aminoasit Dekarboksilaz
AB	: Anksiyete Bozukluğu
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AD	: Antidepresan
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
BLR	: Bazofil/Lenfosit oranı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
Ca	: Kalsiyum
CAMELS	: Çocuk/Ergen Multimodal Genişletilmiş Uzun Süreli Çalışma
CAMS	: Çocuk/Ergen Anksiyitesi Multimodal Çalışması
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CDI (ÇDÖ)	: Children's Depression Inventory (Çocuklar için Depresyon Ölçeği)
CGI (KGİ)	: Clinical Global Impression (Klinik Global İzlem Ölçeği)
Cl	: Klor
CI	: Güven aralığı
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	: C-reaktif Protein
ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli -Türkçe Uyarlaması
DAMP	: Hasar İlişkili Moleküler Patern
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM	: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı)
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim Bağlı İmmunosorbent Analizi)

ELR	: Eozinofil/Lenfosit oranı
ER	: Endoplazmik Retikulum
EYS	: Erken Yaşam Stresörü
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
Fe	: Demir
FKBP	: FK506 Bağlayıcı Protein
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
g/L	: gram/Litre
GA	: Güven Aralığı
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GR	: Glukokortikoid Reseptör
GRE	: Glukokortikoid yanıt elemanları
GWAS	: Genom çapında ilişki çalışması
HPA eksen	: Hipotalamo-Pituitar-Adrenal eksen
Hsc	: Heat shock cognate (Isı şok kökenli)
Hsp	: Heat shock protein (Isı şok proteini)
IL	: İnterlökin
IQR	: Interquartile Range (Kartiller Arası Genişlik)
K	: Potasyum
kDa	: Kilodalton
MCV	: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
Mg	: Magnezyum
MLR	: Monosit/Lenfosit Oranı
mm/saat	: Milimetre/saat
MR	: Mineralokortikoid Reseptör
NaSSA	: Noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresan
ng/L	: Nanogram/Litre
ng/ml	: Nanogram/mililitre
ng/dl	: Nanogram/desilitre
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OR	: Odds Oranı
ÖF	: Özgül Fobi

P	: Fosfor
PB	: Panik Bozukluk
Plt	: Platelet (Trombosit)
PLR	: Platelet/Lenfosit oranı
RBC	: Red Blood Cell (Kırmızı Kan Hücresi)
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
S100B	: S100 kalsiyum bağlayıcı protein B
SAB	: Sosyal Anksiyete Bozukluğu
SCARED (ÇATÖ)	: Screen for Child Anxiety Related Disorders (Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği)
SF	: Sosyal Fobi
SM	: Selektif Mutizm
SNP	: Single Nucleotid Polimorphism (Tek nükleotid polimorfizmleri)
SNRI	: Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (Seçici Serotonin ve Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü)
SSRI	: Serotonin reuptake inhibitor (Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü)
TCA	: Trisiklik Antidepresan
TİTCK	: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TLR	: Toll-like reseptör
TPR	: Tetratrikopeptid
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
vIPFC	: Ventrolateral prefrontal korteks
vmPFC	: Ventromedial prefrontal korteks
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
WBC	: White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi)
µg/L	: Mikrogram/Litre
µg/L	: Mikrogram/Litre
µM	: Mikrometre
5-HT1A	: Serotonin Reseptör 1A

5-HTP	: 5-Hidroksitriptofan
5-HTT	: Serotonin Taşıyıcısı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Strese hormonal ve hücreseel yanıt ((Baker et al., 2018)'den değiştirilerek yeniden çizilmiştir.)	24
Şekil 2. AB grubu için çalışmanın akış şeması.....	29
Şekil 3. Örneklerin toplanması ve analiz süreci.....	35
Şekil 4. AB ve Kontrol Grubuna Ait Cinsiyet ve Yaş Dağılım Grafiği.....	38
Şekil 5. Anksiyete Bozukluğu Grubunun Tanı ve Cinsiyet Özellikleri.....	45
Şekil 6. AB Grubunda Tanı Öncesi Fark Edilen Semptom Süresi, A: Cinsiyete Göre, $p=0.615$, B: Yaş Göre Gruplandırma, $p=0.009^*$	47
Şekil 7. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grup ve Kontrol Grubunun Hsp70 ve Hsp90 değerleri	52
Şekil 8. Katılımcıların Erken Yaşam Stresörü Yaşamalarına Göre Hsp70 Değerleri.....	54
Şekil 9. Katılımcıların Erken Yaşam Stresörü Yaşamalarına Göre Hsp70 Değerlerinin İkili Karşılaştırması.....	54

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Antropometrik Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması	37
Tablo 2. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Annelerinin Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması.....	39
Tablo 3. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Babalarının Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması	40
Tablo 4. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Aile Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması.....	41
Tablo 5. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 6. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun İhmal, İstismar, Zorbalık Yaşamalarına İlişkin Verilerin Karşılaştırılması.....	43
Tablo 7. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Ölçek ve Değerlendirme Araçlarına İlişkin Tanımlayıcılar.....	44
Tablo 8. Anksiyete Bozukluğu Grubunun Tanı ve Cinsiyet Özellikleri	44
Tablo 9. Anksiyete Bozukluğu Grubunun Tanısal Özellikleri	45
Tablo 10. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun Takibinde Başlanan Tedavilere İlişkin Veriler	48
Tablo 11. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Uykularına İlişkin Verilerin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 12. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Kan Değerlerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 13. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grupta ve Kontrol Grubunda Hematolojik Oranların Karşılaştırılması	51
Tablo 14. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunda Isı Şok Proteinlerinin Düzeyleri	51
Tablo 15. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grup ve Kontrol Grubunun Cinsiyet ve Yaşlara Göre Hsp70 ve Hsp90 değerleri.....	53
Tablo 16. Katılımcıların Erken Yaşam Stresörü Yaşamalarına Göre Hsp70 ve Hsp90 Değerleri	53

Tablo 17. Katılımcıların Erken Yaşam Stresörü Yaşamalarına Göre Hsp70 Değerlerinin Post Hoc Karşılaştırması.....	55
Tablo 18. Tüm Katılımcıların Hsp70, Hsp90, Yaş, VKİ ve Ölçekler Arasındaki Korelasyon Analizi.....	55
Tablo 19. AB Grubunda Hsp70, Hsp90 ile Klinik Değerlendirme Ölçekleri Arasındaki Korelasyon Analizi	56
Tablo 20. AB Gelişimini Yordayan Faktörler İçin Lojistik Regresyon Analizi	57



1. GİRİŞ

Anksiyete; bir olay veya durumla ilgili beynimizi tehlikeye karşı uyaran, algılanan tehditten kaçmayı kolaylaştırmak amacıyla adaptif işlevler sağlayan bir duygudur. Yaşamın ilk aylarından itibaren var olup gelişmeye devam eder. Anksiyete strese verilen normal bir tepkidir ancak kontrol edilmesi zor ve günlük yaşamı etkileyen ciddi, kalıcı bir sorun haline geldiğinde anksiyete bozukluğu (AB) olarak adlandırılır (2). Tüm AB'lerin temel özelliği, tehdit veya tehlikenin aşırı algılanmasına yanıt olarak tekrarlayan duygusal ve fizyolojik uyarılmalardır.

AB, çocukluk ve ergenlik döneminin en yaygın ruh sağlığı sorunları arasındadır (3, 4). Kırk bir çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, dünya genelinde 63 130 gençten elde edilen verilerle AB prevalansı %6.5 olarak bulunmuştur (5). Ülkemizde 5 842 katılımcı ile okul çağı çocuklarında yapılan bir araştırmada herhangi bir AB'ye sahip olma prevalansı işlevsellikte bozulma olmadan %16.7, işlevsellikte bozulmayla %5.2 olarak saptanmıştır (3).

Çocuklarda ayrılık anksiyetesi bozukluğu (AAB), yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ve sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) eş tanılarının yüksek olması ve örtüşen belirtilerin bulunması nedeniyle değerlendirme sürecinde, ayırıcı tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde sıklıkla birlikte ele alınmaktadır. AAB, YAB veya SAB tanısı konan bir çocukta diğer iki bozukluktan en az birine de sahip olma ihtimali %60, üçüne de sahip olma ihtimali %30'dur (2). Ayrıca özgül fobi (ÖF) veya panik bozukluk (PB) gibi AB'ler de eşlik edebilir.

Yüksek prevalansları ve psikiyatrik komorbiditeleri göz önüne alındığında, çocuklarda ve ergenlerde AB sıklıkla aile yaşamında, akademik ve sosyal yaşamda işlevselliği önemli ölçüde bozar (6, 7).

Fizyolojik ve psikolojik stresler beyinde moleküler düzeyde değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerin özellikle hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenin ve otonom sinir sisteminin aktivasyonu sonucu olduğu bilinmektedir. Stresin moleküler düzeyde oluşturduğu etkilere karşı, hücrenin homeostazını yeniden sağlamasında ısı şok proteinlerinin etkisi büyüktür. Isı şok proteinleri hücrelerin ani sıcaklık değişikliklerinin yanında anoksi, reaktif oksijen radikalleri ve glukoz seviyelerindeki değişimler gibi stres uyarılarına cevap olarak tüm canlıların hücrelerinde üretilen bir

protein ailesidir. Hsp70 ve Hsp90, insan proteomunun büyük bir kısmının katlanmasına ve işlev görmesine yardımcı olan şaperonlardır.

Bu çalışmada, stresin moleküler düzeyde oluşturduğu etkilere karşın hücrenin hayatta kalması ve gelişmesinde çok önemli rollere sahip olduğu bilinen ısı şok proteinleri ailesinin üyeleri olan Hsp70 ve Hsp90 düzeylerinin, AB’lerde incelenmesi amaçlanmıştır. Bu tez kapsamında anksiyete AB tanısı konan çocuk ve ergenlerden alınan serum örneklerindeki Hsp70 ve Hsp90 düzeyleri belirlenerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca AB tanısı konan çocuk ve ergenlerde uygulanan klinik değerlendirme ölçeklerindeki hastalık şiddeti ile Hsp70 ve Hsp90 düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırma AB tanısı konan çocuk ve ergenlerde ısı şok proteinleri düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anksiyete

Anksiyete sözcüğü kısıtlamak, bastırmak, boğmak anlamlarına gelen Latince ‘ango’ ve Yunanca ‘ἄγχω’ (áncho) fiillerinden ve Almanca ‘enge’ sözcüğünden türemiştir (8, 9). Kaygı sözcüğünün kökeninin ise Türkçe olduğu eski Türkçedeki ‘kadğu’ sözcüğünden köken aldığı düşünülmektedir (10).

Anksiyete, bir olay veya durumla ilgili beynimizi tehlikeye karşı uyaran ve tehlikeden kaçmayı kolaylaştırmak amacıyla uyumsal işlevler sağlayan bir duygudur. Duyusal, bilişsel ve fizyolojik bileşenleri vardır (11). Çocukluğun erken dönemlerinden itibaren gelişmeye başlar ve gelişim dönemleri ile birlikte farklı kaygılar gelişir. Örneğin, 6-8 aylıkken yabancı kaygısı görülürken ergenlik döneminde akranları tarafından dışlanma kaygısı yaygındır (12).

Korku ve kaygı terimleri birbiri yerine kullanılmakla birlikte; korku, doğrudan zarar verme veya tehlike yaratma potansiyeline sahip bir nesne veya durumun ortaya çıkardığı bir duyguyu ifade eder. Kaygı ise açık bir tehlikeye değil tehlike beklentisine karşı oluşan bir yanıttır (2, 13). Endişe terimi de tehlike beklentisinin bilişsel yönlerine atıfta bulunmaktadır (14).

Anksiyete stres durumlarına verilen normal bir tepkidir, ancak gelişim dönemi ile uyumsuz, günlük yaşamı etkileyen, kontrol edilemeyen bir hale geldiğinde anksiyete bozukluğu olarak adlandırılır (2).

2.2. Anksiyete Bozuklukları

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskısı (DSM-5-TR) çocuklarda görülen yedi AB tanımlamaktadır. Bunlar kaygının nasıl deneyimlendiğine, kaygıyı tetikleyen durumlara göre; AAB, selektif mutizm (SM), ÖF, SAB, YAB, PB ve agorafobi olarak sınıflandırılır (2).

Korkuya dayalı AB'ler olarak tanımlanan YAB, SAB ve AAB ‘çocukluk çağı AB üçlüsü’ olarak gruplandırılmaktadır (15, 16). Yapılan klinik, fenomenolojik, epidemiyolojik çalışmalarda spesifik olarak, ‘üçlü AB’nin sıklıkla birlikte ortaya çıktığı (17) çok benzer gidişat sergilediği (18), benzer nörofizyolojiyi paylaştıkları (19,

20) ve hem psikoterapötik hem de psikofarmakolojik tedavilere benzer şekilde yanıt verdikleri gösterilmiştir (21).

2.2.1. Anksiyete Bozukluğunun Tarihsel Gelişimi

AB'nin tarihi; 2000 yıl öncesinde anksiyete semptomlarının Grek-Roman filozoflar Cicero ve Seneca tarafından tanımlanmasına dayanmaktadır. Cicero; kızı Tullia'nın doğum sırasında ölmesi üzerine yazdığı Tusculan Tartışmaları'nda sıkıntı (molestia), endişe (sollicitudo) ve kaygının (angor), sıkıntılı bir zihin ve hastalık sahibi olan bir beden arasındaki benzerlikler nedeniyle bir bozukluk (aegritudo) olarak adlandırılabilirliğinden bahsetmektedir. Başka bir Stoacı filozof olan Seneca (M.Ö. 4 -M.S. 65), 'Zihin Huzuru' adlı kitabında ideal iç huzuru (tranquillitas) kişinin rahatsız edilmediği (non-concuti) bir durum olarak tanımlamıştır ve çağdaşlarına kaygıdan özgürlüğe nasıl ulaşılacağını öğretmiştir. 'Hayatın Kısıtlılığı Üzerine' adlı kitabında da gelecek hakkında endişelenmek yerine şimdiye odaklanmayı, geçmişi, bugünü ve geleceği tek bir zamana toplamayı önermektedir (22). Hipokrat Külliyyatında da Nicanor adında bir adamın flüt sesi fobisinden bahsedilmektedir (23). 1600'lü yıllarda 'melankoli' birçok farklı kaygı ve depresyon belirtisini kapsayan geniş bir terim olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu 200 yıl içerisinde de kaygıya yönelik pek ilerleme olmamıştır. 1700'lü yıllardan kalma bir Fransız tıp ders kitabında, 'panofobi' adı verilen, geceleri kişinin üzerine sebepsiz yere gelen yoğun bir korku, terim olarak tanımlanmıştır (8, 24). Panofobinin alt türleri hipokondri ve YAB olarak sınıflandırılmıştır. Çocuklarda AB'nin ilk tanımını 1860 yılında James Crichton-Browne yapmıştır (25).

1900'lerin başlarına doğru kaygıyı tanımlama ve teşhis etme konusuna daha fazla ilerleme göze çarpmaktadır. 1869'da George Miller Beard tarafından 'nevrasteni' terimi kullanılmaya başlanmıştır (26). Nevrasteni; genel halsizlik, ağrılar, histeri, hipokondriyazis, anksiyete ve süregelen depresyon gibi geniş bir yelpazedeki anksiyete semptomlarını kapsamaktadır (8). Freud 1895 yılında anksiyete nevrozunu nevrasteniden ayırmıştır ve kaygılı beklentiyi anksiyete nevrozunun temel belirtisi olarak tanımlamıştır. Ayrıca belirli fobiler, agorafobi, serbest yüzen anksiyete ve anksiyete atakları arasında da ayırım yapmıştır (27, 28).

2.2.2. Anksiyete Bozukluklarının Sınıflandırılması

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) ilk olarak 1952'de yayımlanmıştır. Tıp literatüründe kaygılı durumların alt türlerinin ilk kez açık bir şekilde tanımladığı kılavuzdur. Bugün aşına olduğumuz PB, YAB gibi anksiyete tanılarının çoğu, 1980'deki DSM-III'e kadar isimlendirilmemiştir (8). DSM-I'de, kişiliğin bilinçli kısmınca algılanan bir tehlike sinyali olarak oluşan kaygı, psikonevrotik bozukluklar içerisinde tanımlanmıştır. DSM-II'de anksiyete semptomları nevrozlar kategorisine toplanmıştır ve nevrozların temel özelliğinin anksiyete olduğu belirtilmiştir (29). DSM-III'te fobik bozukluklar, PB, YAB, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) bölümleri AB bölümü içerisinde tanımlanmıştır. Çocukluk veya ergenlikteki AB'ler arasında ise AAB, kaçınma bozukluğu ve aşırı kaygı bozukluğuna yer verilmiştir. DSM-IV'te kaçınma bozukluğu ve aşırı kaygı bozukluğu çocukluk çağı AB'leri şeklinde tek başlık olarak sınıflandırılmıştır. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 2013'te yayımlanan DSM-5 ile çocukluk ve yetişkinlik için ortak tanı standartları kullanılmaya ayrıca OKB ile TSSB tanıları AB'den ayrı bir tanı olarak ele alınmaya başlanmıştır (13). Mart 2022'de yayımlanan DSM-5-TR'de AAB, SAB ve YAB için verilen tanı kriterleri sırasıyla aşağıda açıklanmıştır (30).

Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu

A. Aşağıdaki verilen belirtilerden en az üçünün varlığında görülen, bireyin bağlandığı kişiden ayrılmaya ilişkin gelişim dönemi ile uyumsuz ve aşırı korku ya da kaygı duyması:

1. Yaşadığı evden veya bağlandığı kişilerden ayrılmayı beklediği sırada ya da bu ayrılığı yaşadığı sırada, tekrarlayan, aşırı sıkıntı.
2. Bağlandığı kişileri kaybedeceğine ya da onların hastalanacağına, yaralanacağına, felaket bir durum olacağına ya da öleceğine dair sürekli ve aşırı endişelenme.
3. Bağlandığı kişilerden ayrılmaya neden olacak kaybolmak, kaçırılmak, hastalanmak, kaza geçirmek gibi istenmeyen bir olayla ilgili sürekli ve aşırı endişelenme.
4. Ayrılma korkusu nedeniyle okula, işe ya da başka bir yere gitme, evden uzaklaşma konusunda sürekli isteksizlik ya da buna karşı koyma.

5. Evde ya da başka ortamlarda tek kalmaktan ya da bağlandığı kişilerden ayrı kalmaktan sürekli şekilde aşırı korku ya da isteksizlik duyma.
6. Evden uzakta uyuma ya da bağlandığı kişinin yanında olmadan uyuma konusunda isteksizlik ya da buna karşı koyma.
7. Ayrılık konusunu içeren yineleyici kabuslar görme.
8. Bağlandığı başlıca kişiden ayrıldığında ya da ayrılmanın beklendiği durumlarda, baş ağrısı, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma gibi bedensel belirtilerden yinelenen yakınma.

B. Korku, kaygı veya kaçınma sürekli; çocuk ve ergenlerde en az dört hafta, yetişkinlerde altı ay ya da daha uzun sürelidir.

C. Klinik olarak belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, okul ile ilişkili, iş ile ilişkili ya da diğer önemli işlevsel alanlarda bozulmaya sebep olur.

D. Bu bozukluk, otizm kapsamında bozukluktaki değişime aşırı direnç nedeniyle evden çıkmaya karşı koymayla; psikotik bozukluklardaki ayrılmaya ilişkin sanrılar veya halüsinasyonlarla; agorafobideki güvenilir bir eşlik eden olmadan dışarı çıkmayı reddetmeyle; yaygın kaygı bozukluğundaki önem verdiği kişilerin sağlığının bozulacağıyla veya başlarına gelebilecek diğer zararlarla ilgili endişeler; ya da hastalık kaygısı bozukluğundaki bir hastalığa sahip olmakla ilgili endişelerle daha iyi açıklanamaz.

Sosyal Anksiyete Bozukluğu

A. Kişinin başkaları tarafından değerlendirilebileceği bir veya daha fazla sosyal duruma yönelik belirgin korku veya kaygı. Örneğin; sohbet etmek, tanıdık olmayan insanlarla tanışma gibi sosyal etkileşimler, yemek yeme veya içecek içme gibi izlenilebilen durumlar ve konuşma yapma gibi başkalarının önünde performans sergileme gibi sosyal durumlardır.

Not: Çocuklarda yalnızca yetişkinlerle etkileşim esnasında değil, akran ortamlarında da oluşmalıdır.

B. Kişi, aşağılayıcı, utandırıcı, reddedilebileceği veya başkalarını gücendirebileceği davranışlar yapacağından veya kaygı belirtilerinin görüleceğinden korkar.

C. Sosyal durumlar genellikle her zaman korku veya endişeye yol açar.

Not: Çocuklarda korku veya kaygı; donakalma, konuşamama, küçülme, yapışma, ağlama, öfke nöbetleri şeklinde ifade edilebilir.

D. Sosyal durumlara karşı kaçınma ya da şiddetli korku ve kaygıyla bu durumlara katlanma görülür.

E. Korku veya kaygı, sosyokültürel bağlam ve sosyal durumda oluşan gerçek tehditle orantısız şekildedir.

F. Korku, kaygı hissetme ya da kaçınma davranışı sürekli ve genellikle altı ay ya da daha uzun sürelidir.

G. Korku, kaygı ya da kaçınma, klinik olarak belirgin bir sıkıntıya ya da sosyal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

H. Korku, kaygı ya da kaçınma, bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç) ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

I. Korku, kaygı hissetme veya kaçınma davranışı, panik bozukluk, vücut dismorfik bozukluğu veya otizm spektrum bozukluğu gibi başka bir zihinsel bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz.

J. Başka bir tıbbi durum mevcutsa (örneğin, Parkinson hastalığı, obezite, yanık veya yaralanma nedeniyle şekil bozukluğu) hissedilen korku, kaygı veya kaçınma tıbbi durumla ilgisizdir veya aşırıdır.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu

A. Bir dizi olay veya etkinlik (iş veya okul performansı gibi) hakkında en az altı ay boyunca her gün ortaya çıkan aşırı kaygı ve endişe (endişeli beklenti).

B. Birey endişesini kontrol etmekte zorlanır.

C. Anksiyete ve endişe, aşağıdaki altı semptomdan üçü (veya daha fazlası) ile ilişkilidir (en azından bazı semptomların son altı aydan daha uzun süredir mevcut olması):

Not: Çocuklarda yalnızca bir öge gereklidir:

1. Huzursuzluk veya gergin veya gergin hissetme
2. Kolay yorulma
3. Konsantrasyon zorluğu veya zihnin boş kalması
4. Sinirlilik
5. Kas gerginliği

6. Uyku bozukluğu (uykuya dalmada veya uykuyu sürdürmede zorluk ya da huzursuz, tatmin edici olmayan uyku)

D. Anksiyete, endişe ya da fiziksel semptomlar klinik olarak belirgin bir sıkıntıya ya da sosyal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsel alanlarda bozulmaya neden olur.

E. Bu bozukluk bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, ilaç) veya başka bir tıbbi durumun (hipertiroidizm gibi) fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

F. Bu bozukluk başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamamalı (örneğin, panik bozuklukta panik atak geçirme kaygısı, SAB'da olumsuz değerlendirilme, OKB'de bulaşma veya diğer takıntılar, AAB'de bağlanma figürlerinden ayrılma, TSSB'de travmatik olayların hatırlatılması, anoreksiya nervozada kilo alımı, somatik semptom bozukluğunda fiziksel yakınmalar, vücut dismorfik bozukluğunda algılanan görünüm kusurları, hastalık anksiyetesi bozukluğunda ciddi bir hastalığa sahip olmak veya şizofreni veya sanrısız bozuklukta sanrısız inançların içeriği).

2.2.3. Anksiyete Bozukluklarının Epidemiyolojisi

AB, çocukluk ve ergenlik döneminin en yaygın ruh sağlığı sorunları arasındadır (3, 4). Dünya genelinde 63 130 gencin yer aldığı, kırk bir çalışmanın dahil edildiği, bir meta-analizde AB prevalansı %6.5 olarak bulunmuştur (5). Ülkemizde ise 5 842 okul çağı çocuğu ile yapılan bir araştırmada herhangi bir AB'ye sahip olma prevalansı işlevsellikte bozulma olmadan %16.7, işlevsellikte bozulmayla %5.2 olarak saptanmıştır (3). Herhangi bir AB'nin yaşam boyu prevalansı ise %10-27 arasında değişmektedir (2, 31). Ancak bu çalışmalar DSM-IV temelli yapıldığından, artık anksiyete bozuklukları sınıfına dahil edilmeyen, OKB ve TSSB tanılarının da gruplara dahil edildiği unutulmamalıdır (31).

Yaşam boyu ve çocuklarda en sık görülen AB, ÖF olarak bildirilmektedir (4, 32). YAB'ın çocukları yaklaşık %1 (3), ergenleri %3 oranda etkilediği saptanmıştır (33). SAB prevalansı çocuklarda %4.7, ergenlerde %8.3 olarak tahmin edilmektedir (34). Ülkemizde okul çağı çocuklarında yapılan prevalans çalışmasında AAB, SM, ÖF, SAB, YAB, PB prevalansı çocuklarda sırasıyla %1.6, %0.03, %1.8, %1.5, %1, %0.03 olarak saptanmıştır (3).

AAB, YAB ve SAB tanıları konan bir çocuğun diğer iki bozukluktan en az birine sahip olma ihtimali %60, üçüne de sahip olma ihtimali %30'dur. Çocuklarda AAB, YAB ve SAB eş tanılarının yüksek olması ve örtüşen belirtilerin bulunması

nedeniyle değerlendirme sürecinde, ayırıcı tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde sıklıkla birlikte ele alınmaktadır. (2).

Genel olarak, AB erkeklere kıyasla kızlarda daha yaygındır, ancak özellikle ergenlik döneminde yaygınlık oranlarının 2-3:1'e ulaşması dikkat çekicidir (4, 15, 35).

2.2.4. Anksiyete Bozukluklarında Klinik Gidiş

AB'nin seyri ve prognozu başlangıç yaşı, semptomların süresi ve eşlik eden anksiyete ve depresif bozuklukların gelişimi ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir. Tedaviye başlama yaşının daha genç olması, AB şiddetinin düşük olması, eşlik eden bir depresif veya AB'nin olmaması ve birincil AB olarak SAB bulunmaması gelecekteki remisyon belirleyicileri olarak bulunmuştur (36, 37). AB semptomlarında erken başlangıç yaşı ve AB'nin geç tanı yaşı daha yavaş iyileşmeyi öngörmektedir. İntihar girişiminde bulunma ve kendine zarar verici davranışlar riski artırmakta (38), sonraki yıllarda alkol-madde bağımlılığı ve depresif bozukluk gelişebilmektedir (15, 39, 40).

Yapılan 15 yıllık bir takip çalışması, çocukluk döneminde AB olan gençlerin, yetişkinlikte sağlık, finansal ve kişilerarası işlevsellik alanlarından bir veya daha fazlasında önemli düzeyde bozulma yaşadığını ortaya çıkarmıştır (41).

Çeşitli çalışmalar AB'de belirli alt grupların, özellikle YAB ve PB, zaman içinde dalgalandığını göstermiştir. Buna karşılık SAB, yaşam boyu süregelen olma eğilimindedir. AB'nin yaşam boyu devamını inceleyen 48 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede, tedaviye yanıtın düşük olması ve hastalığın daha şiddetli ve daha uzun semptom süresi ile seyrinin AB'nin süregelenliği ile daha fazla ilişkili olduğu bulunmuştur (31, 42).

2.2.5. Anksiyete Bozukluklarında Ayırıcı Tanı

AB belirtileri olan bireylerde; fiziksel semptomlar sıklıkla görülür ve genellikle kaçınma davranışına neden olur (43). AB ile benzer fiziksel belirtilere yol açabilecek tıbbi durumlar arasında hipertiroidizm, migren, epilepsi, astım, diyabet, kalp hastalıkları (aritmiler, mitral kapak prolapsusu, anjina, miyokard enfarktüsü), feokromositoma, sistemik lupus eritematozus, alerjik reaksiyonlar, organofosfat maruziyeti, metal zehirlenmesi (kurşun, arsenik), inflamatuvar barsak hastalığı

sayılabilir (44). Esrar, kokain, halüsinojenler, fensiklidin, anabolik steroidler ve nikotin, alkol ve kafein dahil çok çeşitli yasal ve yasa dışı maddeler anksiyete artışına neden olabilir.

Anksiyeteye neden olabilecek ilaçlar arasında bronkodilatörler, nazal dekonjestanlar ve diğer sempatomimetikler, antihistaminikler, steroidler, diyet takviyeleri, stimülanlar, antidepresanlar, antipsikotikler ve benzodiazepinlerin kesilmesi (özellikle kısa etkili) yer alır.

AB'ye benzer semptomları içerebilecek psikiyatrik durumlar içerisinde yer alan dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB; dikkat dağınıklığı, huzursuzluk), depresyon (dikkat dağınıklığı, uykusuzluk, bedensel şikayetler), bipolar bozukluk (dikkat dağınıklığı, huzursuzluk, sinirlilik, uykusuzluk), OKB (girişci düşünceler, kaçınma, güvence arayışı), psikotik bozukluklar (huzursuzluk, ajitasyon, sosyal geri çekilme, dikkat dağınıklığı), otizm spektrum bozukluğu (sosyal geri çekilme, sosyal beceri eksiklikleri, dikkat dağınıklığı) ve öğrenme bozuklukları (okul performansı ile ilgili endişeler) da ayırıcı tanı içerisinde atlanmamalıdır (44).

AB'de, algılanan tehdit tarafından tetiklenen kaçınma ve sıkıntı hissi ön plandadır. Örneğin, majör depresif bozukluğu (MDB) olan çocuklar çeşitli durumlarda anhedonik davranırken, kaygılı çocuklar yalnızca kaygı temelli tetikleyicilere yanıt olan durumlardan kaçınırlar. Benzer şekilde, tetikleyicilerden kaçınma çabaları yıkıcı reaksiyonlar olarak görülebilir, bu da yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu veya bipolar bozuklukta görülen şiddetli duygudurum düzensizliği ile karıştırılmasına sebep olabilir. Yine kaçınmayı kolaylaştırmak için kullanılan agresif davranışlar ve tartışmalar, karşıt olma karşı gelme bozukluğunda görülen belirtiler gibi anlaşılabilir. Bu nedenle semptomların işlevini ve bağlamını belirlemek, kaygıyı diğer bozukluklardan ayırmanın merkezinde yer almaktadır (45).

DEHB; erken başlangıçlı, gelişimsel olarak anormal düzeydeki dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite ile karakterize hastalıktır. DEHB ve AB semptomlarının yüksek düzeyde örtüşmesi (46, 47) nedeniyle, AB'den ayırt edilmesi özellikle zor bir hastalıktır (48, 49). DEHB'de çocuklar birçok ortamda dikkatsiz, hiperaktif ve dürtüseldir; ancak AB'de bu semptomlar daha durumsaldır ve kaygıyı tetikleyen bir duruma tepki olarak görülmektedir. DEHB tanısı konan çocuklar genellikle dikkatsiz olduklarını, dikkatlerinin dağıldığını ve herhangi bir göreve odaklanmayı sürdüremediklerini anlatırlar. Bunun tersine, kaygı bozukluğu olan gençler, zihinlerinde çok fazla düşünce olduğu için dikkatlerini vermekte zorlandıklarını ve

korku ve endişelerden kurtulmakta zorlandıklarını anlatırlar. DEHB tanısı konan çocukların dikkati dış uyaranlarla dağılırken, kaygı bozukluğu olan çocukların dikkati sıklıkla kendi düşünceleri ve içsel uyaranlarla dağılmaktadır (45).

Anksiyete belirtilerinin başka bir ruhsal bozukluğun belirtisi olarak ortaya çıkıp çıkmadığının belirlenmesi önemlidir. Ancak bir bireyde birden fazla psikiyatrik bozukluğun varlığı da oldukça yaygın olduğundan atlanmamalıdır (50).

2.2.6. Anksiyete Bozukluklarında Eş Tanılar

Çocuk ve ergenlerde AB, hem homotipik (AB içinde) hem de heterotipik (AB dışında) yüksek düzeyde eş tanı göstermektedir. Yalnızca tek bir AB saptanması nadirdir ve bir AB olan gençler genellikle bir ya da birden fazla ek AB kriterlerini karşılamaktadır (21). Homotipik komorbiditesi olan ya da hiç komorbiditesi olmayanlara göre heterotipik komorbiditesi olanlarda AB semptomlarının daha ağır seyrettiği ve işlevsel bozulmanın daha fazla olduğu bilinmektedir (51). Heterotipik olarak AB, özellikle ergenlik döneminde depresyonla en güçlü komorbiditeyi gösterir (52, 53). AB ve duygudurum bozuklukları birlikteliğinin sıklığı nedeniyle; anksiyetenin yaşamın erken dönemlerinde ifade edildiği ve bunu yetişkinlikte depresyonun takip ettiği düşünülmektedir (31). Ülkemizde yapılan prevalans çalışmasında AB'ye en sık eşlik eden komorbidite %47.4 oranla DEHB olarak saptanmıştır (3). AB'nin; yıkıcı davranışlar, madde kullanım bozuklukları, yeme bozuklukları ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (4, 40). Özellikle YAB olanlarda komorbidite riskinde artış saptanmıştır (11).

Yıkıcı davranışlar, bireylerin kendilerini ifade etme ve stresle başa çıkma yolları olarak ortaya çıkabilir. Bu tür davranışlar, genellikle kaygı ve gerilimi yönetme stratejileri olarak görülür ve agresyon, sosyal uyumsuzluk veya kendine zarar verme gibi biçimlerde kendini gösterebilir. AB, bireylerin yeme alışkanlıklarını doğrudan etkileyebilir ve yeme bozukluklarının ortaya çıkışında rol oynayabilir. Örneğin, AB olan bireyler, yemek yeme alışkanlıklarını kontrol altına almak için aşırı kısıtlama, aşırı yeme veya kompulsif yemek yeme gibi davranışlar sergileyebilirler. Ergenlik döneminde AB yaşayan bireyler, stres ve kaygıyı yönetmek için alkol veya uyuşturucu maddelere yönelme eğiliminde olabilirler. Bu durum, bağımlılık ve diğer psikiyatrik sorunlara yol açabilir (54, 55).

Diyabet, kardiyovasküler hastalık, solunum bozuklukları ve nörolojik bozukluklar (epilepsi, migren, multipl skleroz, Parkinson hastalığı) gibi tıbbi komorbiditelerin fobik bozukluklardan çok YAB ve PB ile daha güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür (56, 57).

AB ve komorbid bozukluğun örtüşen semptomları nedeniyle komorbid hastalıkların tanısını atlanabilmektedir. Eşlik eden bozukluğun tanısının konulamaması uygun tedavinin seçilmesini engelleyebilir. Bu nedenle, klinisyenler özellikle örtüşen semptomları değerlendirirken komorbid bozukluğu ayırt etmeye dikkat etmelidir (47).

2.2.7. Anksiyete Bozuklukları Tedavisi

Çocukluk ve ergenlik döneminde AB tedavisinde psikoterapi ve psikofarmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Son zamanlarda artan kanıtlar bilişsel davranışçı terapi (BDT) ve seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ya da seçici serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü (SNRI) kullanımının etkili olduğunu göstermektedir (15). Ayrıca kombinasyon terapisinin (BDT ve sertralin) yalnızca BDT, yalnızca sertralin tedavisi ve plasebodan üstün olduğunu gösterilmiştir (17). Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Derneği (AACAP), hafif ve orta dereceli AB’de BDT’yi, psikoterapi olanağının sınırlı olduğu bölgelerde ise SSRI kullanımını birinci basamak tedavi olarak önermektedir. Orta ve şiddetli AB için SSRI/SNRI’ları BDT ile birlikte önermektedir. (44, 58)

AB’de tedavinin temel amacı, çocuk ve gençlerin aşırı ve zarar veren kaygılarını nasıl yöneteceklerini ve bunlarla nasıl başa çıkacaklarını öğrenmeleridir. AB’nin yüksek komorbidite gösterdiği düşünülerek, ilk önce işlevsellikte en çok kayba yol açan AB’nin hedeflenmesi önemlidir. Bu şekilde çocuk ve genç kaygının yönetilebilir olduğunu ve öğrenilen becerilerin eşlik eden sorunlara uygulanabileceğini anlayabilir (11).

Tedavi seçenekleri; hasta ve ebeveyn tercihleri, tedaviye katılımları, semptomların şiddeti, komorbid tıbbi veya ruhsal bozuklukların varlığına, varsa önceki hastalık seyrine ve komplikasyonlarına, çocuğun olası desteklerine göre belirlenmektedir (44).

BDT

BDT kaygının; bilişsel (örneğin, bilişsel çarpıtmalar), davranışsal (örneğin, kaçınma) ve fizyolojik (örneğin, somatik semptomlar) üç temel boyutunu hedef alan bir müdahaledir. Bireysel veya ebeveyn katılımı ile yürütülebilir (59). BDT, genellikle yapılandırılmış 12-20 seans içinde semptomatik ve fonksiyonel iyileşme elde etmeyi amaçlar. Tedavi; hasta, aile, terapist ve bazı durumlarda okul personeli arasındaki işbirliği ile yürütülür. Tedavi etkinliğinin standartlaştırılmış semptom derecelendirme ölçekleri kullanılarak değerlendirilmesi tedavi yanıtının takibini optimize etmektedir. Ayrıca öğrenilen becerileri güçlendirmek ve bunları doğal çevreye genelleyebilmek için ev ödevleri uygulamaları sıklıkla tercih edilmektedir (44).

AB'ye yönelik BDT bileşenleri; anksiyete ve AB hakkında psikoeğitim; endişeler/korkular, düşünceler ve davranışlar arasındaki bağlantılar için kendini izleme; gevşeme teknikleri (nefes egzersizleri, ilerleyici kas gevşemesi ve güvenli yer imajinasyonu); davranışsal hedef belirleme ve koşullu ödüller; olumsuz otomatik düşüncelerin (felaketleştirme, aşırı genelleme, olumsuz tahmin ve ya hep ya hiç düşüncesi gibi) bilişsel yeniden yapılandırılması; korkulan bir uyarana kademeli maruziyet (özellikle AAB, ÖF ve SAB) ve kaygı oluşturan durumlarla ilgili problem çözme ve sosyal beceri eğitimi gibi terapötik müdahaleleri içermektedir (60-62). Bu bileşenlerin sayısı ve kombinasyonu, tedavi edilen spesifik AB'ye ve hastanın klinik görünümüne göre değişebilmektedir.

Ebeveyn-çocuk ilişkilerini geliştiren, ailenin problem çözme ve iletişim becerilerini güçlendiren, ebeveyn kaygısını azaltan ve kaygıyı azaltan ebeveynlik becerilerini geliştiren aile odaklı müdahaleler de genellikle bireysel tedaviyi destekler (44, 63).

AB tanısı konan çocuk ve ergenler için yapılandırılmış psikoterapiye ilişkin yapılan bir ağ meta-analizde grup BDT'nin üstün olduğu bulunmuştur. Bu da grup formatında daha fazla sosyal uyarana maruz kalma ve etkileşime girilmesi ile psikoterapinin etkinliğinin artmasına bağlanabilir (64).

Antidepresan İlaçlar

Çocuk ve ergenlerde AB tedavisinde SSRI, SNRI, TCA grubundan ilaçlar kullanılabilir. 2018 yılında Strawn ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir metaanalizde pediatrik AB'de, SSRI'lar birinci basamak psikofarmakolojik tedavi olarak önerilmektedir (65).

Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) YAB tedavisinde SSRI grubundan essitalopram ve SNRI grubundan duloksetinin 7 yaş üzerinde kullanımını onaylanmıştır (66). Ülkemizde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından AB’de kullanımı onaylanan antidepresan yoktur. Ancak OKB tanısı için 6 yaş üstünde sertralin kullanımının endikasyonu vardır. TİTCK tarafından oluşturulan kısa ürün bilgilerinde antidepresanlar için ‘kendisi için en iyi seçenek olduğuna karar verildiği durumda 18 yaşın altındaki bir hastaya doktoru tarafından bu ilaç reçete edilebilir’ ibaresi bulunmaktadır (67).

Çocuk ve ergenlerde AB için BDT, SSRI ve SNRI’ların etkinliğini karşılaştıran 86 çalışmayı içeren 3-18 yaş aralığındaki 7594 katılımcının dahil edildiği güncel bir ağ meta-analizinde farmakoterapi anksiyete semptomlarını azaltmada plasebodan üstün bulunmuştur (standardize ortalama fark= 2.01, %95 CI: 1.02-3.01). Remisyon ve anksiyete semptom şiddeti açısından en etkin tedavi BDT ve ilacın kombinasyonu olarak saptanmıştır (68).

Başka bir ağ meta-analizinde ise 5-17 yaş aralığındaki toplam 2,623 AB tanısı konan katılımcının yer aldığı çift kör, 22 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) incelenmiştir. Çalışma ile tedavi yanıtının SSRI grubu ile SNRI grubuna kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir (OR: 1.9; CI: [1.1-3.5]). İkili karşılaştırmalarda tedavi yanıtı için fluvoksamin (logOR: 2.1, %95 CI: [0.31-3.89], k=1), sertralin (logOR: 1.8, %95 CI: [0.8 -3.9], k=2) ve fluoksetin (logOR: 1.4, %95 CI: [0.4-2.9], k=3); anksiyete semptom şiddeti için ise paroksetin (ortalama fark: 18.4, CI: [4.1-32.4], k=1) ve fluvoksamin (ortalama fark: 8.3, CI: [2.5-14.3], k=1) plaseboya göre üstün bulunmuştur (69).

Wang ve arkadaşları tarafından yayınlanan çocukluk çağı AB’lerinde BDT ve farmakoterapinin karşılaştırmalı etkinliğinin 115 çalışma üzerinden incelendiği bir meta-analizde SSRI’lar (standardize ortalama fark: -0.65, %95 CI: [-1.10 ile -0.21]) ve SNRI’ların (standardize ortalama fark: -0.45, %95 CI: [-0.81 ile -0.10]) anksiyete semptomlarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı bulunmuştur. Ağ meta-analizi sonucuna göre de BDT ile herhangi bir ilaç arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (70). 16 RKÇ’nin dahil edildiği meta-analizde; fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, paroksetin ve venlafaksin çocuk ve ergen AB tedavisinde plasebodan üstün bulunmuştur (71).

Literatürde çocuk ve ergenlerde YAB tanısında essitalopram (72, 73), sertralin (74), venlafaksin (75) ve duloksetin (76) için; SAB tanısında fluoksetin (77),

paroksetin (78) ve venlafaksin (79) tedavilerine ilişkin çalışmalar mevcuttur. Adolesanlarda YAB tanısında essitalopram kullanımının değerlendirildiği 8 haftalık çift-kör RKÇ’de, 10-20 mg/g essitalopramın AB semptomlarını azaltmada plaseboya göre daha etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bulunmuştur (72, 73).

YAB tanısı konan 5-17 yaş aralığındaki 22 katılımcı ile yapılan 9 haftalık çift kör olarak sertralin-plasebo tedavisini karşılaştıran bir RKÇ sonucunda Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği’nde sertralin tedavisi alanlarda plaseboya kıyasla daha fazla semptom azalması tespit edilmiştir. Günlük 50 mg doz sertralin kullanımının çocuk ve ergenlerde YAB tedavisi için etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur (74). Aynı araştırma ekibi tarafından yapılan YAB tanısı konan 6-17 yaş aralığındaki 320 adolesan katıldığı sekiz haftalık çift kör bir RKÇ’de, uzatılmış salınlı venlafaksin YAB’ın kısa süreli tedavisinde etkili ve güvenli olarak saptanmıştır (75). Başka bir RKÇ’de 7-17 yaş aralığında YAB tanısı konan 272 katılımcının dahil edildiği 10 haftalık duloksetin tedavisi plaseboya oranla Pediatrik Anksiyete Derecelendirme Ölçeği’nde daha fazla semptom azalması ve remisyon ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca duloksetin kilo kaybı ve nabız ve kan basıncı değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir (76).

Primer tanısı SAB olan 8-17 yaş aralığındaki 322 çocuk ve ergenin yer aldığı 16 haftalık 10-50 mg/gün paroksetin tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı diğer bir çift kör RKÇ’de (78) uykusuzluk, iştah azalması, kusma gibi yan etkiler saptanmış; ancak yan etki nedeniyle tedaviyi bırakanların sayılarının fazla olmaması nedeniyle etkin ve genellikle iyi tolere edilen bir tedavi olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak 2004 yılında Birleşik Krallık İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu tarafından tüm pediatrik psikiyatrik bozukluklar için yeterli etkinlik olmaması ve çocuklarda intihar davranışında artış riski nedeniyle paroksetin kullanımı durdurulmuştur (58). 8-17 yaş aralığında SAB tanısında 16 haftalık venlafaksin tedavisi (79), 7-17 yaş aralığında 8 haftalık fluoksetin tedavisi (77) plaseboya göre etkili bulunmuştur. Selektif mutizm tanısında daha küçük örnekleme yapılan 12 haftalık fluoksetin tedavisi ile yapılan çift kör RKÇ’de gruplar arasında fark bulunamamıştır (80). Ayrıca fluoksetin YAB, SAB, AAB’de etkili bir tedavi olarak bulunmuştur (81, 82). Günde 20 mg'a kadar titre edilen fluoksetinin, 12 haftalık tedavi boyunca AB semptomlarını azaltmada ve işlevselliği iyileştirmede plaseboya göre daha etkili olduğu bulunmuştur (81).

Orta ve şiddetli YAB, SAB, AAB’de yürütülen çok merkezli randomize Çocuk/Ergen Anksiyetesi Multimodal Çalışması (CAMS) 488 çocuk ve ergen

üzerinde sertralin monoterapisi, BDT, sertralin ve BDT kombinasyonu ve plasebonun etkinliğini incelemiştir. Etki büyüklüğü kombinasyon tedavisi için 0.86, sertralin için 0.45 ve bilişsel davranışçı terapi için 0.31 bulunmuştur (17). CAMS çalışmasının takibinde, Çocuk/Ergen Multimodal Genişletilmiş Uzun Süreli Çalışma (CAMELS)'da 319 çocuk ve ergen anksiyete belirtileri açısından tekrar değerlendirildiğinde, başlangıçta akut tedaviye yanıt verenlerin takipte remisyonda olma olasılıkları daha yüksek olduğu bulunmuştur (83).

Antidepresan tedavi süresine ilişkin farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Genellikle YAB, AAB, SAB tanısı konan çocuk ve ergenlerde, SSRI tedavisinin bilişsel davranışçı terapi ile birlikte uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın 6-9 aya tamamlanması önerilmektedir (84, 85). Remisyon elde etme ve tekrarlamayı önleme amaçlanarak 12 aya uzatan klinik yaklaşımlar da mevcuttur (84).

AB tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar; trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri benzodiazepinlerdir. Ancak güvenlik ve tolere edilebilirlik sorunları nedeniyle daha az reçete edilmektedir (86). Benzodiazepinler, GABA reseptöründe GABA nörotransmitterinin etkilerini artırarak sedatif, hipnotik, antikonvülsan ve anksiyolitik özellikler gösteren ilaçlardır. Uzun vadeli kullanımında bağımlılık, yoksunluk belirtileri, bilişsel işlevlerde bozulma ve aşırı doza bağlı ölümler (çoğunlukla alkolle birlikte) gibi yan etkiler nedeniyle tedavi verildiğinde mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir (87, 88). Çocuk ve ergen grupta alprazolam-plasebo ve klonazepam-plasebo tedavilerinin karşılaştırıldığı 2 çalışmada AB belirtileri veya klinik iyileşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (89, 90). Yapılan meta-analiz sonuçlarına göre de benzodiazepin ve trisiklik antidepresan tedavileri ile AB belirtilerinde anlamlı azalma saptanamamıştır (69, 70).

2.2.8. Anksiyete Bozuklukları Etiyolojisi

Genel olarak, AB'nin biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin etkileşimi yoluyla geliştiğine inanılmaktadır. Yüksek düzeyde anksiyete hassasiyetine genetik yatkınlık, korku ve olumsuz yaşam deneyimlerinin aşırı bir şekilde değerlendirilmesi, AB'nin ortaya çıkmasına yol açabilir.

Ebeveyn psikopatolojisi (örneğin annedeki MDB ve AB), aşırı koruyucu ebeveynlik tutumu, güvensiz bağlanma, ebeveyn kaybı, utangaçlık ve geri çekilme gibi

mizaç özelliği, davranışsal inhibisyon gibi biyopsikososyal faktörler ve sosyal öğrenme faktörleri AB etiyojisinde yer almaktadır (91-93).

2.2.8.1. Ailesel Geçiş ve Genetik

Çocuk ve ergenlerde AB'nin kalıtsallığı ikiz çalışmaları ile genellikle %30 ila %40 oranında tahmin edilmektedir. Kalan varyansın büyük kısmının bireysel çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Psikiyatrik bozukluk riskini etkilediği bilinen genetik varyasyonun en iyi araştırılmış kaynağı yaygın tek nükleotid polimorfizmleridir (SNP). Genom çapında ilişki çalışması (GWAS) tüm genom boyunca risk varyantlarının tespiti ve AB gibi poligenik durumlarda genetik risk faktörlerini incelemek için idealdir. Kaygı üzerine yürütülen GWAS ile Transmembran Protein 106B, Glutamat Dekarboksilaz 2 ve Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz 2 kaygı ile ilişkilendirilen lokuslar olarak saptanmıştır (94, 95).

2.2.8.2. Mizaç

Kaygı ile mizaç yapıları arasındaki ilişki olabileceği ilk kez 1887 yılında Emminghaus tarafından öne sürülmüştür (96). Bu özellikler büyük oranda örtüşen yapılarıdır ve özellikle davranışsal inhibisyon ve nörotisizmin AB'da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (12).

Davranışsal İnhibisyon

Davranışsal inhibisyon, yeni gelişen durumlara veya belirsiz uyaranlara karşı artan çekingenlik ve fazla tepki verme eğilimi ile karakterize bir mizaç yapısıdır (97). AB'de erken tanımlanabilir bir risk faktörü olduğundan risk altındaki çocukları belirlemede kullanışlı olduğu düşünülmektedir (98). Bu inhibisyonun tüm kaygı bozuklukları ile birliktelik gösterebildiği, ancak en güçlü olarak SAB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51, 99). Özellikle çevresel risk faktörleri, olumsuz yaşam olayları ile etkileşim sonrasında kaygı semptomlarının arttığı saptanmıştır (100).

Yapılan çalışmalarda davranışsal inhibisyonu olan kişilerde yüksek tükürük kortizol seviyeleri, yüksek idrar katekolamin seviyeleri ve bilişsel görevler esnasında daha belirgin papiller dilatasyon gözlenmiştir (98, 101).

Nörotisizm

Nörotisizm, bir bireyin olumsuz duygular yaşama eğilimini yansıtan bir kişilik özelliğidir (102). Nörotisizmi yüksek bireyler, günlük yaşamda karşılaştıkları stresli durumlara daha yoğun ve olumsuz tepkiler verirler. Ayrıca, nörotisizmi yüksek bireyler olumsuz bilgilere karşı daha duyarlı olup, belirsizlikleri tehdit olarak algılama eğilimindedirler. Bu bilişsel sapmalar, bu kişilerin sürekli olarak tehlike veya başarısızlık beklentisi içinde olmalarına neden olabilir (12, 103).

2.2.8.3. Çevresel Etkenler

Çocuklar ve ergenlerde AB gelişiminde çevrede tehdit algısını teşvik edebilecek veya zorluklarla başa çıkma konusunda kişinin kendi yeteneğine olan güvenini azaltabilecek koşullar ve deneyimler çevresel risk oluşturabilir (51).

Erken Yaşam Stresörleri

Erken yaşam stresörlerinin AB gelişiminde önemli bir rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. AB tanısı konan çocukların, AB bulunmayan çocuklara göre daha fazla olumsuz yaşam olayı yaşadığı tespit edilmiştir. Bu olaylar, çocukların psikolojik sağlıklarını derinden etkileyen ve uzun vadeli etkileri olan durumlardan oluşmaktadır. Aile hayatını etkileyecek kadar şiddetli yaşam boyu ailevi tıbbi rahatsızlıklar, çocukların sürekli bir stres ve belirsizlik içinde yaşamasına neden olabilir. Ailede işsizlik dönemleri ve maddi zorluklar, çocukların güvensizlik ve kaygı artışı yaparak, bilişsel ve ruhsal sağlığını olumsuz etkileyebilir. Duygusal, fiziksel, cinsel istismar gibi travmatik olaylar, çocukların sürekli tehdit altındaymış gibi hissetmelerine ve güven duygularının zedelenmesine yol açar. Bu tür istismarlar, çocukların kendilerine olan güvenlerini kaybetmelerine ve ‘dış dünyayı tehlikelidir’ inancının kuvvetlenmesine neden olabilir. Ayrıca, yangın gibi akut yaşam olayları, çocukların aniden ve beklenmedik bir şekilde yaşadıkları travmalar arasında yer alır. Bu tür olaylar, çocukların kontrol duygularını kaybetmelerine ve gelecekte benzer durumlarla başa çıkamayacaklarına dair derin bir korku geliştirmelerine yol açabilir. Bu erken dönemdeki olumsuz yaşam olayları, çocukların duygusal ve psikolojik gelişimlerini ciddi şekilde etkileyebilir ve AB gelişimine zemin hazırlayabilir. (104-107).

Ebeveyn Tutumu

Ebeveyn tutumları da çocuklarda AB gelişiminde önemli bir faktördür. Korumacı ebeveyn tutumu, çocukların tek başlarına karar verme ve risk alma yeteneklerini sınırlandırarak, onları bağımlı ve kaygılı bireyler haline getirebilir. Ebeveynlerin aşırı kontrolü, çocukların dünyanın tehlikeli bir yer olduğu inancına ve bu tehlikelerden kaçınmak için sürekli olarak ebeveynlerine ihtiyaç duymalarına neden olabilir. Çocuklar, genetik yatkınlıkları nedeniyle kaygı bozukluğu geliştirebilirler. Ayrıca ebeveynler, kendi kaygılarını ve kaçınma davranışlarını modelleyerek de çocuklarına aktarabilirler. Sosyal öğrenme teorisi, çocukların ebeveynlerinin davranışlarını gözlemleyerek ve taklit ederek öğrendiklerini öne sürer. Bu nedenle, kaygılı ebeveynler çocuklarına sürekli olarak tehlikelerden kaçınmayı ve tehlikeleri abartmayı öğretebilirler (51, 108).

Çevresel toksinler

Son yapılan çalışmalarda hava kirliliği (109), prenatal civa maruziyeti (110) gibi çevresel faktörlerin beyinde inflamasyon ve oksidatif strese neden olan de AB geliştirme riskini artırdığına dair kanıtlar saptanmıştır.

2.2.9. Anksiyete Bozukluklarının Patofizyolojisi

AB bir bütün olarak nöroanatomik, nörotransmitter ve nöroendokrin sistemde bozulmalarla karakterizedir (111).

2.2.9.1. Nöroanatomi

Erken dönemlerden itibaren oluşan gelişimsel korkuların evrenselliği, beyin gelişimi ile korku arasında ilişki olduğunu düşündürmekte ancak net olarak bilinmemektedir (19). İnsanın rahatsız edici uyaranlara ilişkin öznel algıyı değiştirme yeteneğinin altında ortak bir mekanizmanın yatıp yatmadığı araştırılmaktadır (112). Hem yapısal hem de fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, korkuya dayalı AB (yani YAB, SAB ve AAB) olan gençlerde amigdala ve prefrontal kortekste nöroanatomik ve fonksiyonel nörokimyasal değişiklikler tespit edilmiştir (16).

Kaygılı ergenlerde yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, kaygıyı tetikleyen uyaranlarla karşılaşıldığında amigdala aktivasyonunun arttığını göstermektedir (113).

AB’de amigdalanın hacimsel değişikliklerine yönelik çelişkili sonuçlar mevcuttur. AB tanısı konan ergenlerde amigdala ile ilişkin erken yapısal çalışmalarda amigdala hacimlerinde artış bulunurken (114, 115) diğer çalışmalarda amigdala hacimlerinde azalma bulunmuştur (16, 116). Genellikle kabul edilen görüş ise amigdaladaki inhibitör GABAerjik internöron ve nöronların kaybı sonucu amigdalada hacminin azalması ve aktivite artışı ile açıklanmasıdır (16).

Ergenlik döneminde prefrontal korteks ile amigdala arasındaki işlevsel ve yapısal bağlantılar yeniden düzenlenir. Artan yaşla birlikte prefrontal korteksin aktivasyonu arttığı ve amigdala aktivasyonunun azaldığı, bu şekilde yetişkinlerin kaygılı durumlarda daha az etkilendikleri düşünülmektedir. Ancak bu yeniden düzenlenme aşamasında gecikme olmasının ergenlik dönemindeki duygusal davranışlardaki anormalliklerin nöral temellerinden biri olduğu düşünülmektedir (117-119).

Ventromedial prefrontal korteks (vmPFC), anksiyeteye ilişkili bölgelerden biridir. VmPFC, duygu düzenleme ve koşullu korkunun söndürülmesinde kritik bir rol oynamaktadır (112, 120). Ventrolateral prefrontal korteks (vlPFC)’in de amigdala aktivitesini modüle ettiği ve korku şartlanmasında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. YAB tanısı konan gençlerde yapılan bir fMRI çalışmasında vlPFC hiperaktivasyona uğrarken, vlPFC’nin aktivasyonunun anksiyete semptomlarının şiddeti ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur (121). vlPFC’den amigdalaya uzanan tek taraflı projeksiyonlar esas olarak γ -aminobutirik asit-erjik (GABAerjik) nöronlar üzerinden inhibitör etki göstermektedir (122).

Amigdala, medial prefrontal bölgeler ve anterior singulat korteksin ventral (subgenual singulat korteks), rostral (pregenual singulat) ve dorsal (supragenual singulat) bölgeleri ile korpus kallosumu çevreleyen şekilde güçlü, çift yönlü bağlantılara sahiptir (19).

AB geliştirme riski taşıyan örneğin davranışsal inhibisyonu olan gençlerde de medial prefrontal korteks gibi çeşitli prefrontal yapı ve bölgelerde düzensizlik olduğu görülmektedir (16).

2.2.9.2. Nörotransmitterler

Serotonin

Serotonin (5-HT), raphe çekirdeğinde triptofandan sentezlenmektedir. Triptofan, triptofan hidroksilaz enzimi ile serotonerjik nöronlarda 5-hidroksitriptofana (5-HTP) dönüştürülmektedir. 5-HTP ise daha sonra aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AADC) kalsiyuma bağlı olarak 5-HT'ye çevrilir. Raphe çekirdekleri, medial raphe, amigdala ve hipotalamus, serotonin seviyeleri aracılığıyla korku ve kaygıyı düzenler. Bu düzenlemede oluşacak aksaklıklar ise kaygı ve korkuyu arttırabilir (123). 5-HT transporter (5-HTT) geninin polimorfizmlerinin, özellikle stresli yaşam olaylarıyla birleştiğinde artan AB riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (50, 124). 5-HTT'nin azalan ekspresyonu, artan akut anksiyete tepkileriyle ilişkilendirilmiştir (125).

Dopamin

Dopamin; substantia nigra, ventral tegmental alanı ve hipotalamusta üretilen, motor kontrol, duygusal modülasyon, ödül mekanizmaları, davranış pekiştirilmesi ve yüksek bilişsel işlevler gibi birçok fizyolojik fonksiyonda rol oynayan bir nörotransmitterdir. Diğer nörotransmitterler gibi dopamin de nöronal iletişimi ve etkileşimi sağlayan bir kimyasaldır (126, 127).

Dopamin eksikliği çeşitli psikiyatrik ve davranışsal anormallikler ve ilgili hastalık patolojileriyle ilişkilendirilmiştir. Dopamin eksikliği Parkinson hastalığı için belirleyici patolojik işarettir (128). Parkinson hastalarında depresyon, anksiyete ve hafızaya bağlı komplikasyonlar da görülmektedir, bazı çalışmalarda bu tür psikiyatrik ve davranışsal anormalliklerde dopamin eksikliğiyle anlamlı korelasyon görülmektedir (129).

Norepinefrin

Norepinefrin, merkezi sinir sisteminde nöromodülasyonda görevli katekolamin ailesinden bir nörotransmitterdir. Adrenal medulla tarafından üretilir. Beynin dikkat ve eylemi kontrol etmekten sorumlu olan bölgelerini etkiler. Savaş ya da kaç tepkisiyle de bağlantılıdır. Kalp atış hızını arttırabilir, enerji depolarından glikozu serbest bırakabilir ve çizgili kaslara kan akımını artırabilir (130, 131).

Yapılan çalışmalarda norepinefrin az veya fazla olması durumunda hastalıkların gelişebildiği gösterilmiştir. Çok fazla norepinefrin anksiyeteye, sinirliliğe

ve uyku güçlüğüne neden olurken çok az noradrenalinin depresyona, hafızada bozulmaya ve halsizliğe yol açtığı gösterilmiştir (132).

2.2.9.3. İnflamasyon

Psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde özellikle herhangi bir patojen olmadan bağışıklık sistemi yolaklarını aktive eden steril inflamasyonun rolü olduğu gösterilmiştir (133, 134). Kronik ve düşük şiddette görülen bu inflamasyonda hasar ilişkili moleküler patern (DAMP), Toll-like reseptör (TLR) ve inflamazom aktivasyonu ile sitokin ve kemokin gibi mediyatörlerin plazma seviyelerinin artışı görülebilir. DAMP'lar, doku hasarı sonrasında hücrelerden salınan S100 proteinleri, histon, sitokrom c, heparan sülfat, Hsp'ler gibi nükleer, mitokondriyal ya da sitozolik olabilen proteinlerdir (135). Steril inflamasyon sonucu açığa çıkan DAMP'lar TLR'ler tarafından tanınır. DAMP'ların salınımı ile doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olan ve sitozolde bulunan inflamazomlar kaspazları aktive eder (136).

Pre-klinik ve klinik çalışmalar psikiyatrik bozukluklar ve inflamasyon arasında patofizyoloji, ilerleme ve semptom şiddeti açısından güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (137). MDB, YAB, bipolar bozukluk tanısı alan hastaların önemli bir kısmında, inflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanlarında kronik düşük dereceli bir artış tespit edilmiştir (138). Proinflamatuvar sitokinler, beyin monoamin seviyelerini azaltır ve glutamat seviyelerini artırarak hücrel toksisiteyi artırır. Bu şekilde beyin plastisitesini bozarak duygudurumu, davranışı ve bilişi bozabilir (133). Sıçanlarda yapılan deneysel bir çalışmada fluoksetin tedavisinin NMDA reseptör antagonistlerinin oluşturduğu kortikal hasarı ve nörotoksisiteyi azalttığı gösterilmiştir (139). Aynı zamanda antidepresanların proinflamatuvar sitokinleri azalttığı, tedavi etkinliğinin bu mekanizma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (140).

AB'de inflamasyonun rol oynayabileceğini veya inflamasyonun bir AB'yi takiben artabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (141, 142). AB tanısı konan hastalarda, kan inflamatuvar sitokinlerinden IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF), bunların spesifik reseptörleri ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerinin arttığı bulunmuştur (143-145). Ayrıca erken dönem olumsuz yaşam olayları da inflamatuvar sitokinlerin plazma düzeylerinde artışa ve hücre aracılı bağışıklık cevabında bozulmaya neden olabilmektedir (146, 147). Artan sitokin seviyelerinin

beyne de ulaşması sonucu mikrogliya ve astrositlerin aktivasyonu ile nöroinflamasyon süreci başlayabilir (133).

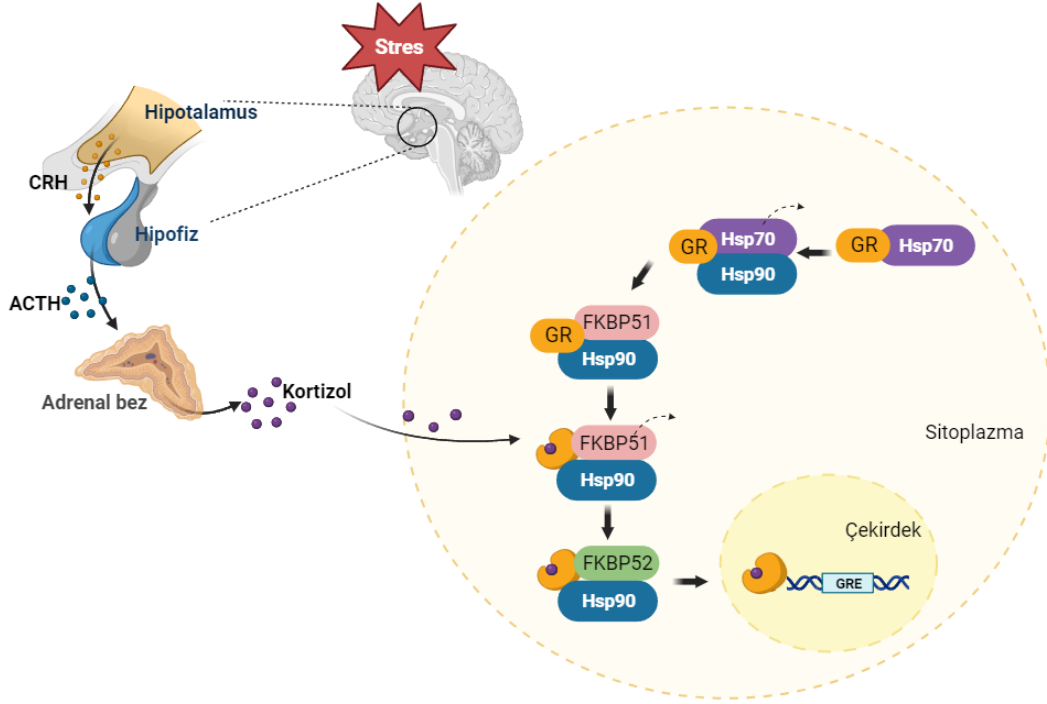
Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) gibi tam kan sayımından elde edilen bazı değerlerin oranları sistemik inflamatuvar yanıtın kolay ve ucuz belirteçleri olarak kullanılabilmektedir (148, 149). Karıştırıcı koşulların daha az olması nedeniyle de nötrofil, monosit, lenfosit veya trombositlerden daha iyi öngörü değerine sahip olduğu bulunmuştur (150, 151).

2.2.9.4. Nöroendokrin Sistem

Stres durumunda HPA eksen

HPA eksen, nöroendokrin sistemin merkezi olarak stres tepkilerinde rol oynamaktadır. Stres durumunda, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), hipofiz bezinden kana adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını uyarır. ACTH, adrenal bezlerde kortizol gibi glukokortikoidlerin sentez ve salgılanmasını aktive ederek, kan ve dokularda kortizol seviyelerinin yükselmesine yol açar. Stres hormonu olan kortizol, mineralokortikoid reseptör (MR) ve glukokortikoid reseptör (GR) olmak üzere iki ana reseptöre etki eder. Özellikle GR, hipokampus, amigdala ve hipotalamus gibi HPA ekseninin önemli bölgelerinde yüksek düzeyde ifade edilir. Kortizol, negatif geri besleme mekanizması olarak işlev görerek, hipotalamus ve hipofizdeki GR'ye bağlanır. Bu etkileşim, salgılanan ACTH ve CRH hormonlarının inhibisyonuna ve bazal kortizol seviyelerinin yeniden düzenlenmesine yol açar.

HPA stres tepkisi, hayatta kalma ve savaş ya da kaç tepkisinin tetiklenmesinde önemlidir. Ancak, bu sistemin aktivasyonu ve negatif geri besleme arasındaki dengesizlik, psikiyatrik hastalarda sıklıkla gözlemlenir (152). HPA ekseninin anormal gelişimi merkezi sinir sisteminde nöropeptit ve nörotransmitter sentezi ve periferdeki glukokortikoid hormon sentezinde değişikliklere neden olabilir. Bütün bu değişiklikler AB gibi bozukluklarının gelişiminin altında yatan neden olabileceği düşünülmektedir. HPA ekseninin artan aktivasyonu kaygı düzeylerinde artışa neden olurken, HPA eksenini inhibe eden ilaçlar da anksiyolitik etkiler göstermektedir (153).



ACTH: Adrenokortikotropik hormon, CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon, FKBP51: FK506 Bağlayıcı Protein 51, FKBP52: FK506 Bağlayıcı Protein 52, GR: Glukokortikoid reseptör, GRE: Glukokortikoid yanıt elemanları, Hsp70: Isı şok proteini 70, Hsp90: Isı şok proteini 90

Şekil 1. Strese hormonal ve hücresel yanıt ((1)'den değiştirilerek yeniden çizilmiştir.)

Stres sonrasında kortizol, sitozol içine yayılır ve burada GR'ye bağlanır. Hücre içinde GR, Hsp90, Hsp70 gibi proteinlerden oluşan çoklu yapıda şaperon kompleksi ile bağlanır (Şekil 1). Bu heterokompleksler steroid reseptör ile ilişkili aktiviteyi düzenlemede önemli bir rol oynar, bu da metabolizma ve stres uyumunu düzenleyen süreçleri kontrol eder (1, 152, 154). Hsp90, GR ve FKBP5'e doğrudan bağlanarak bu etkileşimin merkezi noktasını oluşturur. Hsp90, amino terminalinde bir ATP bağlama alanı içerir; Hsp90'ın ATPaz aktivitesinin inhibe edilmesi, GR aktivitesinin azalmasına yol açar (155). Hem FKBP51 hem de FKBP52, tetratrikopeptid alanları aracılığıyla doğrudan Hsp90'a bağlanır (156). FKBP51 ve FKBP52 yapısal olarak yüksek benzerliktedir, bağlanma konusunda rekabet ederler ve GR aktivitesi üzerinde düzenleyici rol açısından farklılaşırlar (157, 158). Hsp90 ve FKBP51 kompleksi, çekirdeğe GR translokasyonunu yavaşlatarak aktivitesini azaltırken, FKBP52 artırır (159, 160).

Bu sinyal mekanizması, her kişinin strese fizyolojik olarak nasıl tepki vereceğini belirler (161). Bu sistemlerin strese uygun bir tepki verme kapasitesi, adaptif kapasiteyi ve daha sonraki stres zorluklarına karşı dayanıklılığı geliştirebilir.

Ancak, bu sistemin aktivasyonu ve negatif geri besleme arasındaki dengesizlik; AB, MDB, bipolar bozukluk, TSSB, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkların oluşumu ve seyrinde oldukça önemlidir. (152, 162, 163).

Antidepresanların bilinen monoaminerjik nörotransmitter sistemleri üzerinden etkilerine ek olarak FKBP51'in de antidepresan yanıtında belirleyici olduğu düşünülmektedir (164). Ayrıca FKBP51 nakavt farelerde SSRI tedavisine daha az yanıt olduğu (164), başka bir çalışmada FKBP51'i inhibe edici madde ve SSRI kombinasyonunun HPA ekseninde modülasyon ile antidepresan tedavi yanıtının artırdığı bulunmuştur (165).

2.3. Isı Şok Proteinleri

Isı şok proteinleri (Heat shock protein-Hsp); hücrenin hayatta kalması ve gelişmesinde çok önemli rollere sahip, evrimsel olarak korunmuş büyük bir şaperon ailesidir (166). Isı şok proteini ağı, stresin organizmada oluşturduğu etkilere karşı sistemin homeostazını yeniden sağlamada hayati bir rol oynar (167, 168). Hsp'ler, hücresel düzenleyici mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde yönetilir, hem transkripsiyonu hem de translasyonu düzenleyen geri besleme sinyallerini ortaya çıkararak strese verilen yanıtı düzenler (169).

Hsp'ler ilk olarak 1962'de Ritossa tarafından, ısı stresi altındaki *Drosophila melanogaster* olarak da bilinen sirke sineğinde up-regüle edilmiş bir protein grubu olarak keşfedilmiştir (170), sonrasında da bakterilerden insanlara kadar tüm organizmalarda mevcut olduğu ve bilinen en çok korunan proteinler arasında yer aldığı fark edilmiş ve çalışıldıkları tüm organizmalarda termotolerans sağladıkları bulunmuştur (171-176). İlk olarak ısı şokuyla ilişkili olarak tanımlansalar da (170) daha sonra soğuğa maruz kalmada (177), ultraviyole ışığa maruziyette (178), yara iyileşmesi veya doku yeniden yapılanmasında (179) olduğu gibi diğer stresler sırasında da ifade edildikleri bilinmektedir. Bu grubun birçok üyesi, doğru katlanmayı sağlamak için yeni proteinleri stabilize ederek veya hücre stresinden zarar gören proteinlerin yeniden katlanmasına yardımcı olarak şaperon fonksiyonlarını yerine getirmektedir (180).

Normal büyüme koşullarında hücrelerde yapısal olarak bulunmakta ve toplam proteinin %5 ila %10'unu oluşturmaktadırlar (181). Bu Hsp kompleksleri moleküler şaperonlar olarak sitozol, endoplazmik retikulum ve mitokondri içinde intrasellüler

protein taşınımını, ayrıca proteinin bozulması ve yeniden katlanmasını düzenlemektedirler. Bu proteinler sadece yapısal olarak ifade edilmezler, aynı zamanda çeşitli fizyolojik, patolojik veya çevresel olaylar tarafından da önemli ölçüde uyarılmaktadırlar. Apoptotik uyarıcılar, hipoksi-iskemi, oksidatif stres, besinsel kısıtlanma, nöronlardan kaynaklanan beyin hasarı ve diğer faktörler de bu proteinleri etkileyebilmektedir (182, 183). Ayrıca inflamatuvar hastalıklar, kanser, viral, bakteriyel enfeksiyonlar, diyabet, bipolar bozukluk gibi bazı psikiyatrik hastalıklar için tanı ve tedavide rolü gösterilmiştir (184-188)

Hsp'ler, moleküler kütleyle dayalı olarak geniş bir şekilde iki aileye ayrılabilir. İlk olarak, küçük, ATP'den bağımsız Hsp'ler, 8 ila 28 kDa arasında moleküler kütleyle sahip şaperonlardır. Bu şaperonlar arasında ubikuitin, α -kristalinler, HspB1 (farelerde Hsp25, sıçan ve insanlarda Hsp27 olarak da bilinir) vardır (189). Bu küçük Hsp'ler, çoğunlukla hücreyi koruyucu etkileri nedeniyle son yıllarda giderek artan bir ilgi görmektedir. İkincisi, büyük ve ATP'ye bağlı Hsp'ler, 40 ila 105 kDa arasında bir moleküler kütleyle sahip şaperonlardır. Bunlar, 70 ve 90 kDa ailelerini içerir. 70 kDa grubu, stresle indüklenebilir Hsp70'ten ve yapısal olarak ifade edilen ısı şok kökenli 70'ten (heat shock cognate 70- Hsc70) oluşur. Benzer şekilde, 90-kDa grubu iki ana izoformdan oluşur, yani indüklenebilir Hsp90 α ve yapısal olarak ifade edilen Hsp90 β . Ancak bu izoformları izole etmek genellikle zor olduğu için, birçok çalışma hem Hsp90 α hem de Hsp90 β içeren birlikte saflaştırılmış agregatları incelemeye başvurmuş ve bütüne sadece Hsp90 olarak atıfta bulunmuştur (190). Diğer büyük Hsp'ler, Hsp70 ile J alanları aracılığıyla etkileşime giren ve düzenleyici yardımcı şaperonlar olarak görev yapan Hsp40 veya J-proteinlerini içerir (191).

Canlı organizmalarda hücreler sürekli değişen koşullar altındadır ve hücrel protein homeostazisinin korunması, hücrenin hayatta kalması ve bütünlüğünün için çok önemlidir (192, 193), çünkü proteinlerin yanlış katlanması ve toplanmasının, proteinlerin bozulmasına neden olduğu için çeşitli hastalıklara yol açtığı bulunmuştur (194, 195).

2.3.1. Hsp70

Hsp70, prokaryotlarda ve ökaryotlarda bulunan korunmuş şaperon proteindir. İnsan genomunda 17 gen Hsp70 proteinini kodlamaktadır (196). Bu proteinler; yeni sentezlenen proteinlerin katlanması, birleştirilmesi ya da yanlış katlanmış proteinlerin

yeniden katlanması, organel ve salgı proteinlerinin membran translokasyonu ve düzenleyici proteinlerin aktivasyonu dahil olmak üzere birçok işlevi bulunmaktadır (197, 198). Bu nedenle Hsp70; protein homeostazında çeşitli proteotoksik streslerin (199-201), patofizyolojik koşulların (202) ve organizma yaşlanmasının (203) zararlı etkilerinden hücreleri koruyan şaperonlar olarak görev yapmaktadırlar.

2.3.2. Hsp90

Hsp90, 90 kDa molekül ağırlığında olan arkeler hariç tüm türlerde bulunan yüksek oranda korunmuş proteinlerdir. İnsan genomunda, Hsp90'ı kodlayan altı gen vardır. Bunlar sitozolde, endoplazmik retikulumda veya mitokondride eksprese edilmektedir (204, 205).

Hsp90; protein homeostazisi, hücre büyümesi ve hücrenin hayatta kalımı için gerekli olan protein katlanmasına ya da yanlış katlanan proteinlerin bozunmasına yardımcı olan yani hücresel stres koşullarında işlevleri olan korunmuş moleküler şaperondur (206-209). Şaperonlar bir protein ağı görevi görür ve bu ağın merkezi noktası Hsp90'dır (210). Hsp90 strese bağlı hormon dengesizliklerini içeren hastalıklarda önemli bir rol oynar (208). Hsp90 birçok transkripsiyon faktörüyle etkileşime girer ve bunların arasında iyi tanımlanmış olanlardan biri GR'dir (211). GR, tüm insan dokularında mevcut olan ve kortizol gibi steroid hormonlara hücresel tepkileri yöneten HPA ekseninin son ürünüdür (212). Hsp90'ın şaperonu olarak görev yapan FKBP51'in insanlarda strese uyum sağlama sürecinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (213). FKBP51'in SNP genotipleri üzerine yapılan çalışmalarda rs3800373 genotipi antidepresanlara hızlı yanıtla ilişkili bulunmuştur (214). Literatürdeki bulgular ile AB patofizyolojisinde Hsp'lerin rolü olabileceği düşünülmüştür.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Araştırma kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

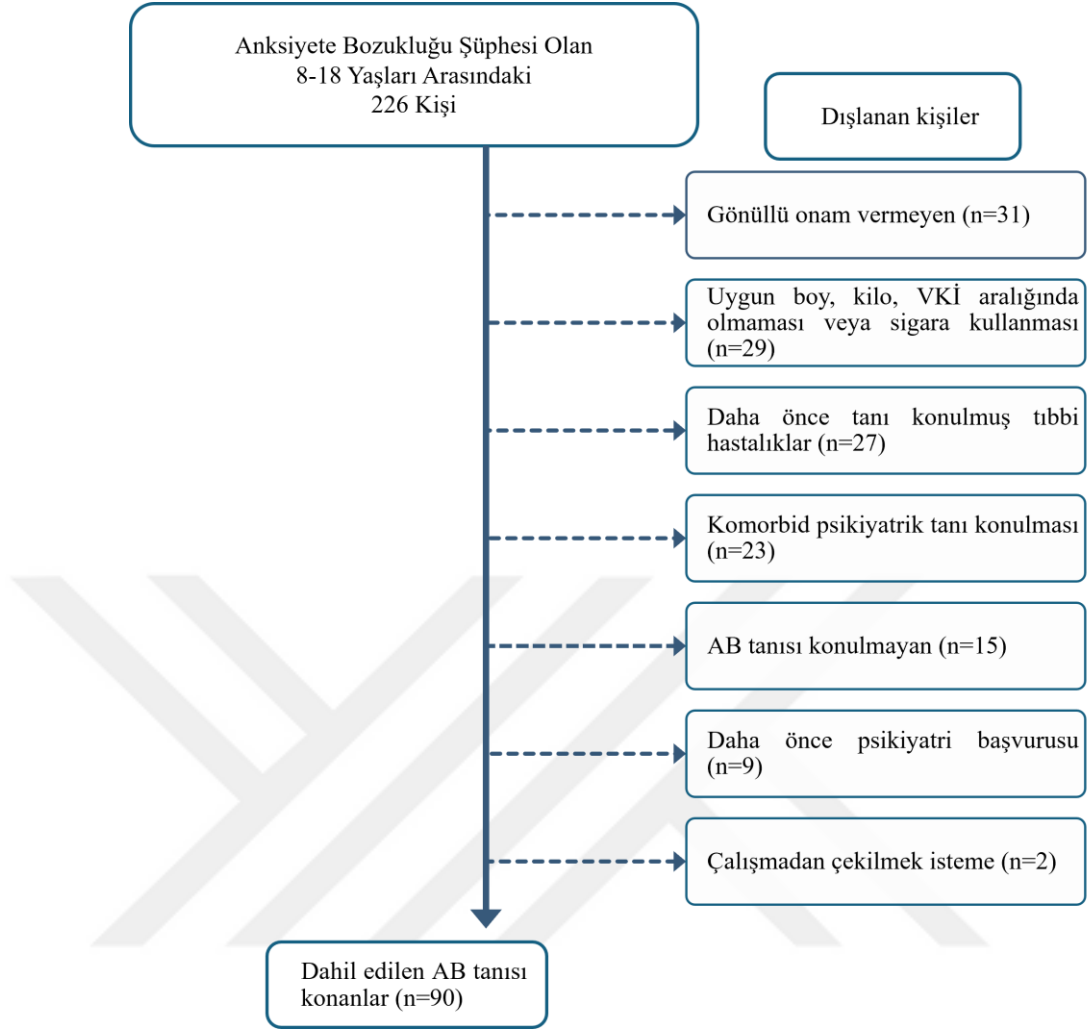
3.2. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Çalışma, E-2023-34 protokol numarası ile Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (Ek-1). Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2568 numaralı proje ile desteklenmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gönüllüler ve yasal temsilcilerinden yazılı onam alınmıştır (Ek-2).

3.3. Örneklem Seçimi

Araştırmaya 8-18 yaş aralığında çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran AB tanısı konan çocuk ve ergenler ile benzer yaş ve cinsiyette polikliniğine danışmanlık amacıyla başvuran herhangi bir psikiyatrik bozukluğu bulunmayan sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Örneklem büyüklüğü G*Power analiz programı kullanılarak 0.05 hata payı; 0.95 güç ve 0.30 etki büyüklüğü ile hesaplanmıştır. Hasta toplama süreci etik kurul onayı alınmasını takiben 9 ay devam etmiştir.

Çalışmada AB şüphesi olan 226 hasta değerlendirilmiştir. Bunlardan 31'i ve ebeveynleri çalışma için gönüllülük onamı vermemiştir. Yirmi dokuz hasta uygun boy, kilo, VKİ aralığında olmaması veya sigara kullanması; 27 hasta daha önce tanı konulmuş tıbbi hastalıklarının (demir eksikliği anemisi, puberte prekoks, epilepsi, tiroid hastalığı, Gilbert hastalığı) olması; 23 hasta depresif bozukluklar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, özgül öğrenme güçlüğü, dışa atım bozukluğu komorbid tanılarının konulması; 15'i AB tanılarında herhangi birini karşılamaması ya da izole PB, ÖF tanıları; 10 hasta daha önce psikiyatri başvurusu ve psikotrop ilaç kullanımının olması, 2 hasta ise çalışmadan çekilmek istemesi nedeniyle dahil edilmemiştir (Şekil 2).



Şekil 2. AB grubu için çalışmanın akış şeması

3.3.1. Vaka Grubu için Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 8-18 yaş aralığında olmak
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmek
3. DSM-5 tanı kriterlerine göre AB (YAB, SAB ve AAB) tanısı konulmuş olmak
4. Bilinen tıbbi bir hastalığa sahip olmamak

3.3.2. Kontrol Grubu İçin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 8-18 yaş aralığında olmak
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmek
3. DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik tanı konulmamış olmak

4. Bilinen tıbbi bir hastalığa sahip olmamak

3.3.3. Vaka ve Kontrol Grubu İçin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. 8 yaşından küçük, 18 yaşından büyük olmak
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
3. Ek kronik hastalığa sahip olmak
4. Ek ilaç kullanıyor ya da takviye alıyor olmak
5. Daha önce psikotrop ilaç kullanmış olmak
6. Normal VKİ'ye sahip olmamak (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin 2-19 yaş arasındaki bireyler için VKİ hesaplayıcısı kullanılmıştır, <5 persentil veya >85 persentil olanlar dışlanmıştır (215).)
7. Sigara, alkol ya da madde kullanmış olmak
8. Son 1 (bir) ay içerisinde enfeksiyon geçirmiş ve/veya buna bağlı tedavi almış olmak
9. Vaka grubu için, DSM-5 tanı kriterlerine göre AB tanısı dışında başka bir psikiyatrik tanı konulması (Ayrıca PB, agorafobi ya da ÖF gibi AB'ler izole olarak mevcut ise dahil edilmemiştir.)
10. Kontrol grubu için, DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik tanı konulması

3.4. Araştırmanın Yöntemi

Araştırmada çalışmaya katılmaya onam vermiş çocuk ve ergenler ve aileleri ile yapılan değerlendirmelerde DSM-5-TR tanı kriterlerine göre AB (YAB, SAB ve AAB) tanısı konulmuş olanlar dahil edilmiştir. Veri toplama araçları kısmında ayrıntılandırılan sosyodemografik ve klinik veri formu, Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği, Çocuklar için Depresyon Ölçeği ve klinik değerlendirme ölçeği kullanılmıştır.

Poliklinik başvurusu sırasında bakılan ayırıcı tanıya yönelik olarak değerlendirilen kan değerlerine ek olarak 'Hsp70 ve Hsp90' protein düzeyleri çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve kontrol grubunda araştırılmıştır. Biyokimyasal analiz kısmında detayları yazılmıştır.

3.5. Veri Toplama Araçları

Dahil edilme kriterlerini karşılayarak çalışmaya katılmış olgulara tanısal görüşme için Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)'nin bütün modülleri uygulanmıştır. Genel bilgiler araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formu ile ebeveyn ve olgudan klinisyen tarafından alınmıştır.

Çocuklara tamamlamaları için Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği (The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders), Çocuklar için Depresyon Ölçeği (Children's Depression Inventory) verilerek, klinisyen eşliğinde doldurulmuştur. Hastalık şiddetini değerlendirmek için klinisyen tarafından, Klinik Global İzlem-Şiddet (Clinician's Global Impressions- Severity of Illness Scale) formu doldurulmuştur. İhtiyaç halinde arkadaş iletişimini, okul başarısını değerlendirebilmek için öğretmen formları kullanılmıştır.

3.5.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Katılımcıların sosyodemografik ve klinik verileri, araştırmacılar tarafından hazırlanan form ile ebeveynler tarafından doldurularak ve klinik değerlendirme görüşmesindeki bilgiler kullanılarak elde edilmiştir (Ek-3).

- Hastanın yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, okul başarısı ve okul devamsızlığı; hastaneye başvuru tarihi, AB tanısı konulmadan önce ailenin ve çocuğun şikayetleri fark ettiği süre, varsa komorbid hastalığı ve kullandığı ilaçları, sigara kullanımı, alkol kullanımı, madde kullanımı, kardeş sayısı, aile yapısı, ebeveyn eğitim düzeyi, ailede psikiyatrik hastalık öyküsünü içermektedir.
- Annenin gebeliği sırasında sigara kullanımı, psikolojik stres durumu, ilaç kullanıp kullanmadığı, doğum şekli, küvözde kalıp kalmadığı, doğum ağırlığı, gelişimsel basamakların bulunan gelişim dönemi ile uyumlu olup olmadığı, anne sütü alma süresinin kaydedilmesi istenmiştir.
- Ailenin gelir durumu Türk-İş Eylül 2023 açlık ve yoksulluk sınırı verileri kullanılarak gruplandırılmıştır (216).

Akran zorbalığı, anne-baba boşanması, anne-baba arasında geçimsizlik, ebeveyn vefatı, ihmal, duygusal istismar, fiziksel istismar, cinsel istismar gibi bir erken

yaşam stresörüne (EYS) maruz kalıp kalmadığı çocuk-ergenle ve aile ile yapılan klinik değerlendirme görüşmesinden ve gereken durumlarda verilen öğretmen formundan öğrenilmiştir. İhmal, çocuk-ergenin temel gereksinimlerini karşılamada bakım verenin yetersiz tutum ve davranışları; duygusal istismar, bakım verenin davranışları veya sözleri ile çocuk-ergenin ruh sağlığını ve büyüme-gelişmesini bozacak etkiye bulunması; fiziksel istismar, çocuk-ergene karşı kasıtlı yapılan fiziksel güç kullanılması ve cinsel istismar, çocuk-ergenin gelişimsel olarak hazır olmadığı, yasalara aykırı bir cinsel etkinliğe dahil edilmesi olarak tanımlanmıştır (217). AB grubundan 3 katılımcıda cinsel istismar öyküsü bulunmaktaydı, TSSB tanı kriterlerini karşılamamaları nedeniyle bu kişiler araştırmaya dahil edildi. Ancak savaş, cinsel veya fiziksel istismar, kaçırılma, işkence, terör saldırısı, ciddi araba kazaları veya doğal afetler gibi yaşamı tehdit eden travmatik olay yaşayarak ya da bu olaylara tanıklık ederek ya da bir yakınının başına geldiğini öğrenerek şimdi veya geçmişte TSSB tanısı konanlar çalışmanın dışında bırakılmıştır.

3.5.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) [Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (6-18 Years) - Present and Lifetime Version (K-SADS-PL-DSM-5)]

Araştırmaya dahil edilen tüm katılımcılara ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T uygulanarak, DSM-5 kriterlerine göre psikiyatrik bozukluklarının olup olmadığını değerlendirecektir. ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T, 20 tanı alanını değerlendiren, yaygın olarak kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme modelidir. Kaufman ve arkadaşları tarafından çocukluk çağındaki psikiyatrik bozuklukların tespiti için geliştirilmiştir (218). Ünal ve arkadaşları tarafından ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T'nin Türkçe geçerlik ve güvenirliği yapılmıştır (219).

3.5.3. Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİ) [Clinical Global Impressions Scale (CGI)]

CGI, hastalığın şiddetini (CGI-S), semptomların değişimini (CGI-I) ve terapötik yanıtı ölçen, klinisyen tarafından doldurulan bir gözlemci ölçeğidir. Hastalık

şiddeti, hastalığın düzelmesi ve tedavinin oluşturduğu yan etki şiddetini içeren 3 sorudan oluşmaktadır. Bu çalışmada yalnızca hastalık şiddeti (Severity Index-S) bölümü kullanılmıştır (Ek-4). CGI-S, psikiyatrik bozukluğu olan kişinin hastalığının o sıradaki şiddetine göre 1-7 puan arasında değerlendirilmektedir (220). CGI'nın Türkçe çevirisi yaygın olarak kullanılmakla birlikte, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması mevcut değildir.

3.5.4. Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği (ÇATÖ) [The Screen For Child Anxiety Related Emotional Disorders-SCARED)]

Ölçek Birmaher ve arkadaşları (221) tarafından geliştirilmiş, Karaceylan Çakmakçı tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (222). Ölçekte çocuk ya da ergenden her cümle için kendisine en uygun puanı işaretlemesi istenir. Alınan puanın yüksekliği, kişinin anksiyete düzeyi ile ilişkilidir (Ek-5).

3.5.5. Çocuklar için Depresyon Ölçeği (CDÖ) [Children's Depression Inventory (CDI)]

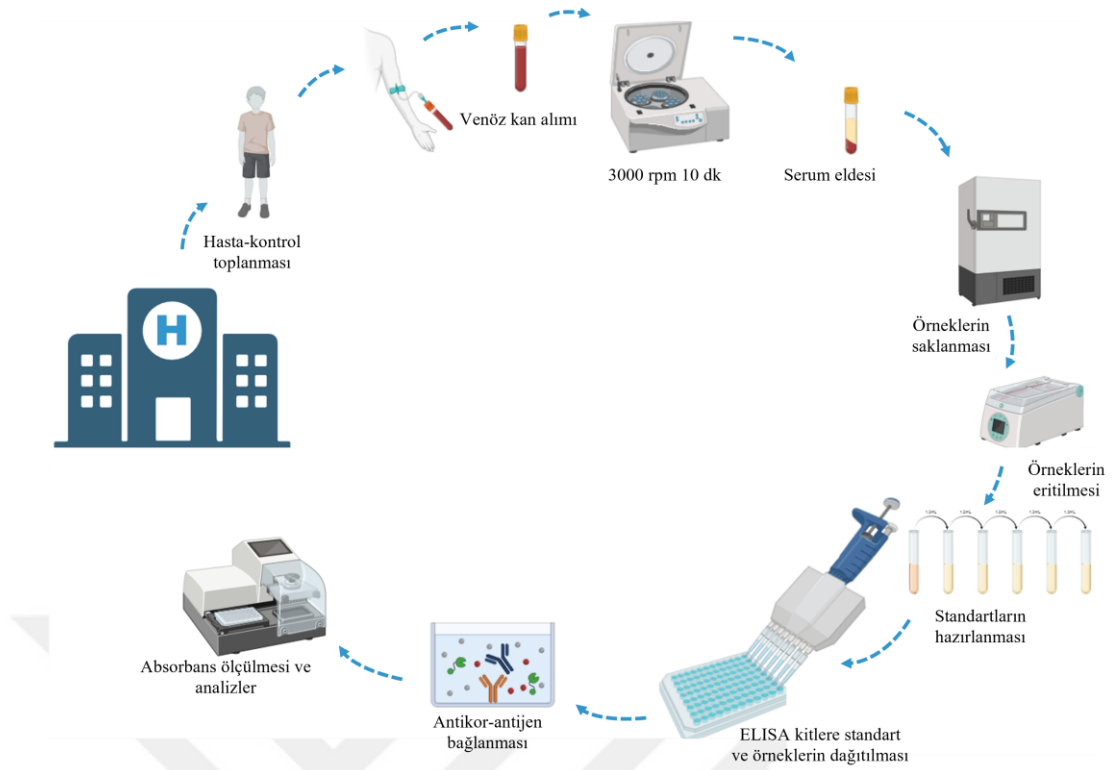
Kovacs tarafından Beck Depresyon Ölçeği esas alınarak 1981 yılında geliştirilen, 6-17 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlere uygulanabilen 27 maddelik bir ölçektir (223). Özellikle son iki haftadaki durumun göz önünde bulundurarak her madde için kendisine en uygun 3 cümleden birini seçmesi istenmektedir. Her maddenin puanlaması belirtinin şiddetine göre 0, 1 veya 2 puan olarak yapılmaktadır. Kesim puanı 19 olarak önerilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Öy ve ark. tarafından yapılmıştır (Ek-6) (224). Çalışmada depresyon tanısının varlığını değerlendirmek amacıyla seçilmiştir. Uyku bozukluğu olanları saptamak için ölçeğin 16. maddesi, okul başarısının kişi tarafından algılanan düzeyini belirlemek için 23. maddesi kullanılmıştır.

3.6. Biyokimyasal Analiz

AB tanısı konulduktan sonra araştırmaya katılmış olan gönüllülerden toplam bir kez, herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayıp araştırmaya katılan gönüllülerden de bir kez venöz kan örneği alınmıştır.

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri polikliniğine başvuranların kan örneğinin alımı kan alma hemşiresi tarafından venöz kan alma prosedürüne uygun olarak 12 saatlik açlık sonrasında, sabah saat 8.00-10.00 arasında yapılmıştır. Çocuk ve ergen psikiyatri poliklinik hastalarında ayırıcı tanıya yönelik bakılan venöz kanda hemogram, sedim, CRP, T3, T4, TSH, ferritin, folik asit, vitamin B12, lipid düzeyleri de karşılaştırmalara dahil edilmiştir.

Alınan venöz kan örneği uygun koşullarda Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj işlemi yapıldıktan sonra serum örneklerine ayrıştırılmıştır. Bu örnekler 2 adet 1.5 mL'lik ependorfa aktarılarak, biyokimyasal analize kadar -80°C buzdolabında bekletilmiştir. Hasta toplama süreci sonlandığında, örnekler biyolojik madde transferine ve soğuk zincir kurallarına uygun şekilde analizlerin yapılacağı laboratuvara götürülmüştür. Soğuk zincir korunarak taşınan serum örnekleri oda sıcaklığında bekletilerek erimesi sağlanıp 'Hsp70 ve Hsp90' protein seviyeleri laboratuvarında Human Hsp70 Sandwich ELISA Kit (Bioassay Technology Laboratory, Katalog Numarası: E1813Hu), Human Hsp90 Sandwich ELISA Kit (Bioassay Technology Laboratory, Katalog Numarası: E3061Hu) kullanılarak enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle duplike olarak ölçülmüştür (Şekil 3).



Şekil 3. Örneklerin toplanması ve analiz süreci

3.7. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 25 ve GraphPad Prism 8.4.2 kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student t-testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi test etmek için normal dağılıp dağılmadıklarına göre Pearson ya da Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Aralarındaki ilişki ‘Pearson’ ya da ‘Spearman’ korelasyon katsayısı (r) ve ilgili p değeri ile açıklanmıştır. ELISA ölçümleri spektrofotometreden doğrudan Excel programına aktararak kaydedilmiştir, standart eğilim çizgileri hazırlanıp, Hsp70 ve Hsp90 seviyeleri değerlendirilmiştir. AB gelişimi üzerine etkili faktörler binary (ikili) lojistik regresyon analizi ile Backward LR yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p değerinin <0.05 olması olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya AB tanısı konulan ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan danışmanlık nedeniyle polikliniğe başvuran eş sayıda sağlıklı çocuk ve ergen dahil edilmiştir.

4.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

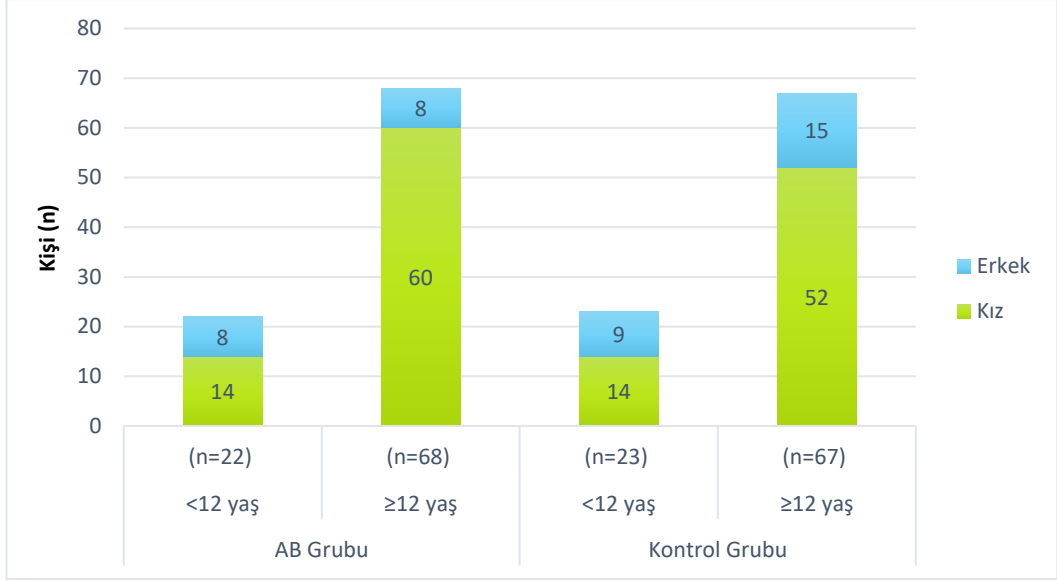
4.1.1. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Antropometrik Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir. AB tanısı konan grup ve kontrol grubunda sosyodemografik ve antropometrik özelliklerine ilişkin yapılan karşılaştırmalarda AB grubunda 12 yaş üstü katılımcı sayısı (%75.6), 12 yaş altı (%24.4) katılımcılardan yüksektir ($p=0.02$, Şekil 4). Okul başarısı açısından iyi olanlar ve düşük olanlar AB grubunda kontrol grubuna göre daha fazladır ($p=0.041$). Başarısı orta seviyede olanların ise kontrol grubunda daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 1. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Antropometrik Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması

	AB Grubu (n=90)		Kontrol Grubu (n=90)		Test istatistiği	p değeri
Yaş	13 (3)		13 (4)		-0.248	0.804 ^a
Cinsiyet n (%)						
Kız	74 (%82.2)		66 (%73.3)		2.057	0.151 ^b
Erkek	16 (%17.8)		24 (%26.7)			
	<12 yaş (n=22)	≥12 yaş (n=68)	<12 yaş (n=23)	≥12 yaş (n=67)		
Kız	14 (%63.6)	60 (%88.2)	14 (%60.9)	52 (%77.6)	0,115	0.735 ^b
Erkek	8 (%36.4)	8 (%11.8)	9 (%39.1)	15 (%22.4)	0.614	0.433 ^b
Kilo (kg)	50.50 (17)		47.26 (20)		-1.008	0.313 ^a
Boy (cm)	160 (14)		153.4 (19)		-0.182	0.389 ^a
VKİ (kg/m ²)	20.05±2.74		19.37±2.77		-1.652	0.976 ^c
Persentil	65.50 (41)		51.50 (52)		-1.620	0.105 ^a
Kardeş sayısı	2 (1)		2 (1)		-0.226	0.822 ^a
Kaçıncı çocuk	1 (1)		1 (1)		-0.844	0.398 ^a
Sınıf	8 (4)		8.50 (4)		-0.129	0.897 ^a
Okul başarısı, n (%)						
İyi	37 (%41.1)		26 (%28.9)		6.392	0.041 ^b
Orta	24 (%26.7)		40 (%44.4)			
Düşük	29 (%32.2)		24 (%26.7)			

AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı, ^a: Mann-Whitney U Testi, ^b: Ki-Kare Analizi, ^c: Student T Testi
İstatistiksel anlamlılık p<0.05; niceliksel değişkenler n (%), ortalama±standart sapma, medyan (IQR: Kartiller Arası Genişlik) olarak verilmiştir.



Şekil 4. AB ve Kontrol Grubuna Ait Cinsiyet ve Yaş Dağılım Grafiği

4.1.2. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Ebeveynlerinin Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması

Dahil edilen hasta ve kontrollerin annelerine ait özelliklerin karşılaştırılmasına yönelik bilgiler Tablo 2’de verilmiştir. Annenin tıbbi hastalığı ya da psikiyatrik hastalığının bulunması açısından gruplar arasında fark görülmezken tıbbi ya da psikiyatrik herhangi bir hastalığının bulunması AB grubunda anlamlı düzeyde fazla olduğu görülmüştür ($p=0.04$).

Tablo 2. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Annelerinin Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması

	AB Grubu (n=90)	Kontrol Grubu (n=90)	Test istatistiği	p değeri
Anne yaşı (Ort±SS)	41.52±5.40	40.96±5.28	0.201	0.478 ^c
Anne mesleği, n (%)				
Çalışıyor	37 (%41.1)	35 (%38.9)	0.093	0.761 ^b
Çalışmıyor	53 (%58.9)	55 (%61.1)		
Anne öğrenim, n (%)				
İlköğretim	31 (%34.4)	32 (%35.6)	0.503	0.503 ^b
Lise	35 (%38.9)	38 (%42.2)		
Yüksekokul/üniversite	24 (%26.7)	20 (%22.2)		
Anne hastalık, n (%)				
Var	29 (%14.4)	17 (%10)	4.205	0.04^b
Yok	61(%85.6)	73 (%90)		
Anne psikiyatrik hastalık, n (%)				
Var	13 (%14.4)	9 (%10)	0.829	0.363 ^b
Yok	77 (%85.6)	81 (%90)		
Anne tıbbi hastalık, n (%)				
Var	19 (%21.1)	10 (%11.1)	3.330	0.068 ^b
Yok	71 (%78.9)	80 (%88.9)		

AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı, ^b: Ki-Kare Analizi, ^c: Student T Testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

Dahil edilen hasta ve kontrollerin babalarına ait özelliklerin karşılaştırılmasına yönelik veriler Tablo 3'te verilmiştir. Babaya ait yaş, meslek, öğrenim, hastalık bilgilerinin 2 grup arasındaki karşılaştırmasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 3. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Babalarının Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması

	AB Grubu (n=90)	Kontrol Grubu (n=90)	Test istatistiği	p değeri
Baba yaşı (Ort±SS)	45.02±6.28	44.40±5.79	0.470	0.580 ^c
Baba mesleği, n (%)				
Çalışıyor	89 (%98.9)	87 (96.7)	1,023	0,621 ^d
Çalışmıyor	1 (%1.1)	3 (%1.7)		
Baba öğrenim, n (%)				
İlköğretim	18 (%20.0)	19 (27.8)	0.241	0.886 ^b
Lise	44 (%48.9)	46 (%51.1)		
Yüksekokul/üniversite	28 (%31.1)	25 (%27.8)		
Baba hastalık, n (%)				
Var	13 (%14.4)	15 (%16.7)	0.169	0.681 ^b
Yok	85 (%85.6)	86 (%83.3)		
Baba psikiyatrik hastalık, n (%)				
Var	5 (%5.6)	4 (%4.4)	0.117	0.732 ^b
Yok	85 (%94.4)	86 (%95.6)		
Baba tıbbi hastalık, n (%)				
Var	12 (%13.3)	9 (%10.2)	0.413	0.644 ^b
Yok	78 (%86.7)	79 (%89.8)		

AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı, ^b: Ki-Kare Analizi, ^c: Student T Testi, ^d: Fisher's Exact Test, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

4.1.3. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Aile Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması

Aile özelliklerine ilişkin karşılaştırmalarda ailenin ekonomik düzey açısından AB grubunda 13 334 TL altı gelir düzeyinde anlamlı olarak yükseklik bulunmuştur (p=0.03). Ayrıca ailede psikiyatrik hastalık bulunması ve ailede AB bulunması hasta grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.028, p=0.001). Karşılaştırılan diğer özelliklerde fark bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Aile Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması

	AB Grubu (n=90)	Kontrol Grubu (n=90)	Test istatistiği	p değeri
Ailenin ekonomik düzeyi^{\$}				
13 334 TL altı	37 (%41.1)	22 (%24.4)	6.983	0.03^b
13 334 TL – 43 433 TL	28 (%31.1)	43 (%47.8)		
43 433 TL üstü	25 (%27.8)	25 (%27.8)		
Anne ve baba birliktelik durumu, n (%)				
Birlikte	74 (%82.2)	75 (%83.3)	0.039	0.844 ^b
Ayrı	16 (%17.8)	15 (%16.7)		
Anne ve baba arasında akraba evliliği, n (%)				
Olan	4 (%4.4)	7 (%7.8)	0.871	0.351 ^b
Olmayan	86 (%95.6)	83 (%92.2)		
Anne ve baba geçimsizliği, n (%)				
Var	40 (%44.4)	34 (%37.8)	0.826	0.363 ^b
Yok	50 (%55.6)	56 (%62.2)		
Ebeveyn vefat, n (%)				
Var	3 (%3.3)	4 (%4.4)	0.149	0.70 ^b
Yok	87 (%96.7)	86 (%95.6)		
Ailede AB, n (%)				
Var	23 (%25.6)	6 (%6.7)	11.879	0.001^b
Yok	67 (%74.4))	84(%93.3)		
Ailede psikiyatrik bozukluk, n (%)				
Var	25(%27.8)	13 (%14.4)	4.804	0.028^b
Yok	65 (%72.2)	77(%85.6)		

AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı, ^b: Ki-Kare Analizi, istatistiksel anlamlılık p<0.05

[§]: TÜİK Eylül 2023 verilerine göre gruplanmıştır.

4.1.4. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması

İki grup arasındaki prenatal (gebelikte annenin psikolojik stresi, sigara kullanması, gebelik diyabeti, preeklampsi gibi tıbbi hastalıklara sahip olması), natal (doğum şekli, küvöz bakımı) ve postnatal (anne sütü alım süresi, gelişim basamaklarında gecikme olup olmaması) özelliklerine ilişkin verilerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05, Tablo 5).

Tablo 5. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerine İlişkin Verilerin Karşılaştırılması

	AB Grubu (n=90)	Kontrol Grubu (n=90)	Test istatistiği	p değeri
Gebelikte psikolojik stres				
Var	12 (%13.3)	6 (%6.7)	2.222	0.136 ^b
Yok	78 (%86.7)	84 (%93.3)		
Gebelikte sigara kullanımı				
Var	5 (%5.6)	5 (%5.6)	0.033	0.985 ^b
Yok	85 (%94.4)	85 (%94.4)		
Gebelikte tıbbi hastalık				
Var	8 (%8.9)	6 (%6.7)	0.310	0.578 ^b
Yok	82 (%91.1)	84 (%93.3)		
Doğum şekli, n (%)				
NSVY	50 (%55.6)	53 (%58.9)	0.204	0.651 ^b
C/S	40 (%44.4)	37 (%41.1)		
Küvöz bakımı, n (%)				
Var	12 (%13.3)	9 (%10.2)	0.585	0.445 ^b
Yok	78 (%86.7)	79 (%89.8)		
Anne sütü>6ay, n(%)				
Var	69 (%76.7)	73 (%81.1)	0.534	0.465 ^b
Yok	21 (%23.3)	17 (%18.9)		
Gelişim basamaklarında gecikme, n (%)				
Var	9 (%10)	8 (%8.9)	0.065	0.799 ^b
Yok	81 (%90)	82 (%91.1)		

AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı, NSVY: Normal Vajinal Yol ile Doğum, C/S: Sezaryen ile Doğum, ^b: Ki-Kare Analizi, istatistiksel anlamlılık p<0.05

4.2. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri

4.2.1. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun İhmal, İstismar, Zorbalık Yaşamalarına İlişkin Verilerin Karşılaştırılması

AB ve kontrol grubunun ihmal, duygusal istismar, akran zorbalığı yaşamalarına ilişkin özelliklerin karşılaştırılmasında AB grubunda ihmal, duygusal istismar, akran zorbalığı yaşamalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırası ile $p= 0.005$, $p= 0.029$, $p=0.004$, Tablo 6).

Tablo 6. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun İhmal, İstismar, Zorbalık Yaşamalarına İlişkin Verilerin Karşılaştırılması

	AB Grubu (n=90)	Kontrol Grubu (n=90)	Test istatistiği	p değeri
İhmal, n (%)				
Var	19 (%21.1)	6 (%6.7)	7.850	0.005^b
Yok	71 (%78.9)	84 (%93.3)		
Duygusal istismar, n (%)				
Var	14 (%15.6)	5 (%5.6)	4.766	0.029^b
Yok	76 (%84.4)	85 (%94.4)		
Akran zorbalığı, n (%)				
Var	24 (%26.7)	9 (%10)	8.349	0.004^b
Yok	66 (%73.3)	81 (%90)		
EYS, n (%)				
Var	56 (%62.2)	45 (%50)	2.730	0.098 ^b
Yok	34 (%37.8)	45 (%50)		

AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı, ^b: Ki-Kare Analizi, EYS: Erken Yaşam Stresörü (anne-baba arasında geçimsizlik, boşanma, ebeveyn vefatı, ihmal, istismar, akran zorbalığı), istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

4.2.2. Klinik Değerlendirme Ölçeklerine İlişkin Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun SCARED ve CDI puanlarında anlamlı olarak farklılık gözlenmiştir ($p<0.0001$). CGI'ya ilişkin yalnız AB grubuna ait veriler verilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Ölçek ve Değerlendirme Araçlarına İlişkin Tanımlayıcılar

	AB Grubu (n=90)		Kontrol Grubu (n=90)		Test istatistiği	p değeri
	Medyan (IQR)	Min-max	Medyan (IQR)	Min-max		
SCARED	41.5 (22)	25-62	4 (5)	0-15	-11.596	<0.0001 ^a
CDI	13 (4)	4-16	3 (5)	0-8	-11.296	<0.0001 ^a
CGI	4 (2)	3-5	-	-	-	-

AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı, SCARED: Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği, CDI: Çocuklar için Depresyon Ölçeği, CGI: Klinik Global İzlem Ölçeği, ^a: Mann-Whitney U Testi, İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$, niceliksel değişkenler medyan (IQR: Kartiller Arası Genişlik) olarak verilmiştir.

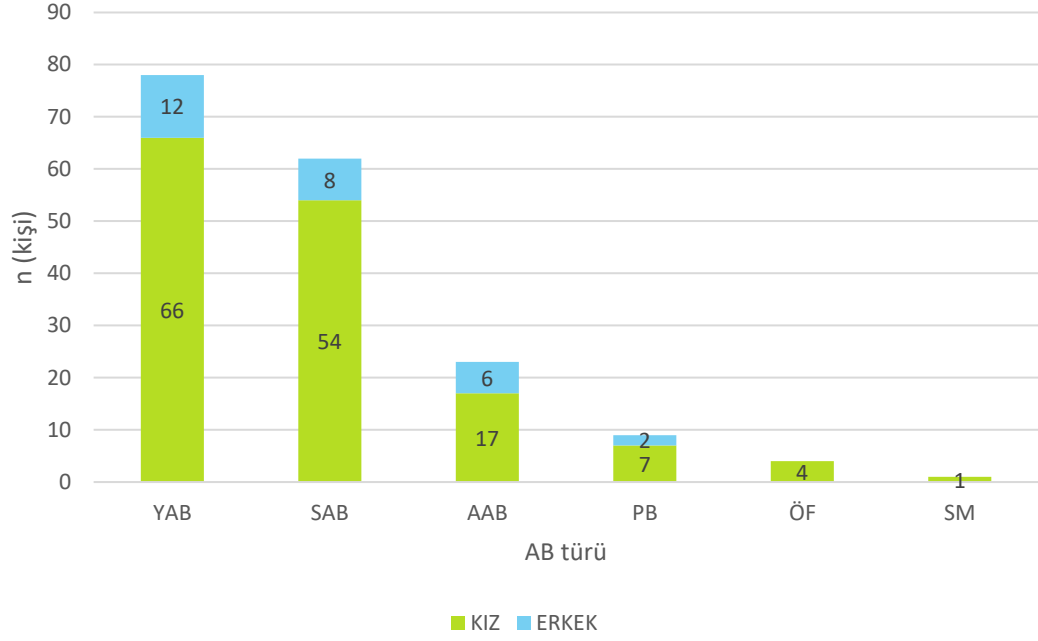
4.2.3. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun Tanısal Özellikleri

AB tanısı konulan hastaların AB alt gruplarına ait özellikleri Tablo 8-9'da verilmiştir. Bir hastada birden fazla AB bulunabilmektedir. Yapılan tanımlayıcı istatistik sonuçlarına göre 90 hastanın 78'inde YAB, 62'sinde SAB, 23'ünde AAB, 9'unda PB, 4'ünde ÖF, 1'inde SM tanısı konulmuştur (Şekil 5). Hastaların 16'sında yalnız 1 AB, 61'inde 2 AB birlikteliği, 12'sinde 3 AB birlikteliği, 1'inde ise 4 AB birlikteliği bulunmaktadır. Hastaların 14'ünde eşlik eden depresif semptomlar, eşik altı, işlevselliği bozmayacak ölçüde mevcuttu.

Tablo 8. Anksiyete Bozukluğu Grubunun Tanı ve Cinsiyet Özellikleri

AB türü	n (%)	Kız	Erkek	Test istatistiği	p değeri
YAB	78 (%86.7)	66	12	2.292	0.215 ^d
SAB	62 (%68.9)	54	8	3.240	0.083 ^d
AAB	23 (%25.6)	17	6	1.459	0.382 ^d
PB	9 (%10)	7	2	0.135	0.659 ^d
ÖF	4 (%4.4)	4	0	0.935	0.450 ^d
SM	1 (%1.1)	1	0	0.219	0.822 ^d

AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı, YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu, SAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu, AAB: Ayrılk Anksiyetesi Bozukluğu, PB: Panik Bozukluk, ÖF: Özgül Fobi, SM: Selektif Mutizm, ^d: Fisher's Exact Test, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$



AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı, YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu, SAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu, AAB: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu, PB: Panik Bozukluk, ÖF: Özgül Fobi, SM: Selektif Mutizm

Şekil 5. Anksiyete Bozukluğu Grubunun Tanı ve Cinsiyet Özellikleri

Tablo 9. Anksiyete Bozukluğu Grubunun Tanısal Özellikleri

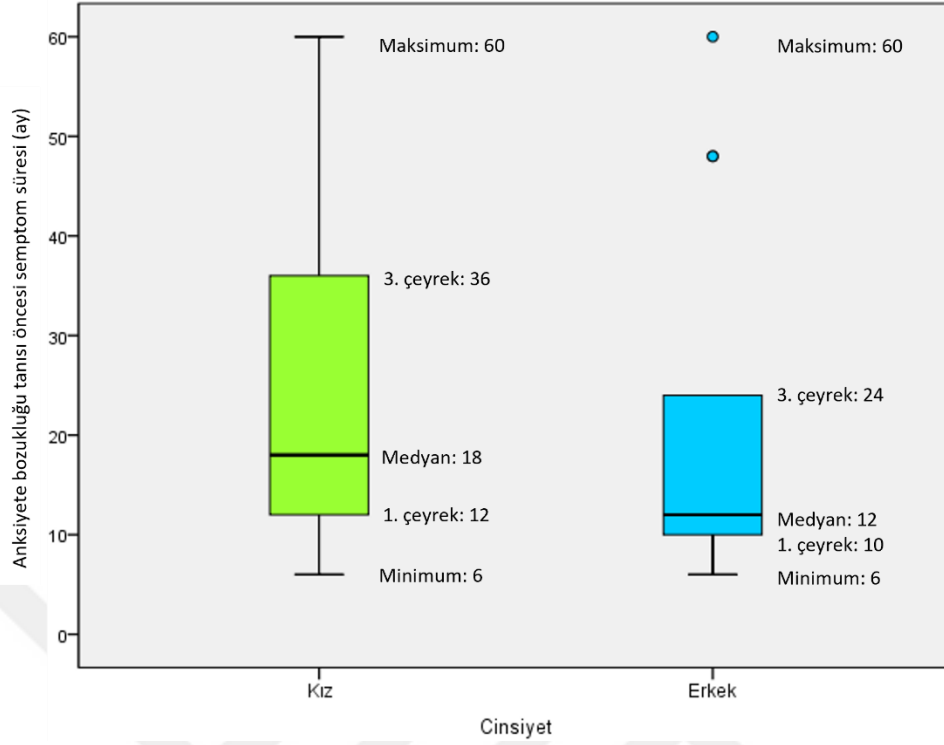
YAB	SAB	AAB	PB	SM	ÖF	n (%)
var	var	var	var	yok	yok	1 (%1.11)
			yok	yok	yok	4 (%4.44)
		yok	var	yok	yok	3 (%3.33)
			yok	yok	var	2 (%2.22)
					yok	42 (%46.67)
	yok	var	yok	yok	yok	8 (%8.89)
		yok	var	yok	yok	4 (%4.44)
			yok	yok	var	1 (%1.11)
					yok	13 (%14.44)
yok	var	var	yok	var	yok	1 (%1.11)
				yok	var	1 (%1.11)
					yok	6 (%6.67)
		yok	yok	yok	yok	2 (%2.22)
	yok	var	var	yok	yok	1 (%1.11)
			yok	yok	yok	1 (%1.11)

YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu, SAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu, AAB: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu, PB: Panik Bozukluk, ÖF: Özgül Fobi, SM: Selektif Mutizm, n=Kişi Sayısı

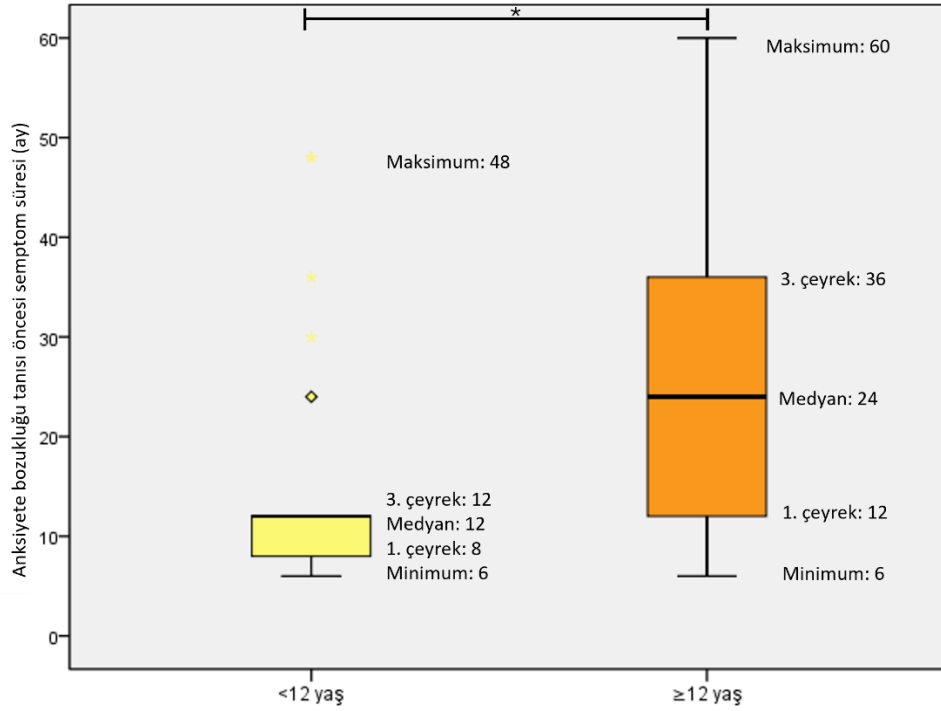
AB grubunda klinik başvurusu öncesinde semptomlarının kişi ya da ebeveyn tarafından fark edilen sürenin medyanı 18 aydır (Minimum-maksimum: 6-60, IQR=20). Cinsiyete yönelik yapılan karşılaştırmada istatistiksel fark bulunmamıştır. AB grubunda fark edilen semptom süresi 12 yaş altı ve üstü grupları arasında anlamlı farklılık göstermektedir (Şekil 6).



A.



B.



Şekil 6. AB Grubunda Tanı Öncesi Fark Edilen Semptom Süresi, **A:** Cinsiyete Göre, $p=0.615$, **B:** Yaşa Göre Gruplandırma, $p=0.009^*$

4.2.4. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun Takibinde Başlanan Tedavilere İlişkin Veriler

AB tanısı konulan 90 kişiden %24.4'ü (n=22) BDT ile %75.6'sı (n=68) BDT ve antidepresan tedavi ile takip edilmiştir. Hastalara başlanan antidepresan ilaçlar; sertralin, fluoksetin, essitalopram ve mirtazapin şeklindedir. Çalışmaya katılan hastaların takibinde 17'sine (%18.9) antidepresanlara ek antipsikotik ya da noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresan (NaSSA) ilaç başlanmıştır (Tablo 14).

Tablo 10. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun Takibinde Başlanan Tedavilere İlişkin Veriler

AB Grubu (n=90)	
Yalnız BDT	22 (%24.4)
AD başlanma	68 (%75.6)
Başlanan AD	
Sertralin	55
Fluoksetin	11
Essitalopram	1
Mirtazapin	1
Ek ilaç ihtiyacı	
Risperidon	11
Aripiprazol	3
Ketiyapin	2
Mirtazapin	1

AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı, BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi, AD: Antidepresan İlaç

4.2.5. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Uyularına İlişkin Verilerin Karşılaştırılması

Grupların uyku problemi yaşamalarına ilişkin yapılan karşılaştırmada AB grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uyku problemi yaşadığı saptanmıştır ($p<0.0001$, Tablo 15).

Tablo 11. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Uykularına İlişkin Verilerin Karşılaştırılması

	AB Grubu (n=90)	Kontrol Grubu (n=90)	p değeri
Uyku problemi			
Var	51 (%56.7)	13 (%14.4)	<0.0001 ^b
Yok	39 (%43.3)	77 (%85.6)	

AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı,^b: Ki-Kare Analizi, istatistiksel anlamlılık p<0.05

4.3. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Kan Değerlerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrollerin tam kan sayımı değerlerinden WBC ve lenfosit değerleri AB grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p<0.05, Tablo 16). Tam kan sayımı sonuçlarından hesaplanan hematolojik oranlarda ise NLR ve PLR AB grubunda yüksek saptanmıştır (p<0.05, Tablo 17).

Tablo 12. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grubun ve Kontrol Grubunun Kan Değerlerinin Karşılaştırılması

	AB Grubu		Kontrol Grubu		Test istatistiği	p değeri
	n	Medyan (IQR)	n	Medyan (IQR)		
Glukoz (mg/dL)	87	92 (8)	77	91.00 (8.5)	-0.338	0.735 ^a
Kreatinin (mg/dL)	32	0.60 (0.18)	78	0.65 (0.1)	-1.391	0.164 ^a
Ürik asit (mg/dL)	83	4.50 (1.40)	5	5.10 (0.60)	-1.903	0.057 ^a
Kolesterol (mg/dL)	27	148.33±27.17	25	148.44±27.28	0.344	0.732 ^c
ALT (IU/L)	87	14.00 (5)	78	13.00 (6)	-0.220	0.826 ^a
AST (IU/L)	87	18.00 (5)	78	18.50 (7)	-1.061	0.289 ^a
Fe (µg/dL)	85	67.00 (61)	42	70.50 (49.25)	-0.290	0.772 ^a
Fe bağlama kapasitesi (µg/dL)	85	377.00 (81)	42	386.00 (87)	-0.023	0.982 ^a
WBC (10 ³ /µL)	88	6.48 (1.63)	84	7.00 (2.42)	-2.071	0.038^a
Lenfosit (10 ³ /µL)	88	2.24 (0.68)	84	2.49 (0.87)	-2.851	0.002^a
Monosit (10 ³ /µL)	88	0.43 (0.17)	84	0.44 (0.17)	-1.111	0.267 ^a
Nötrofil (10 ³ /µL)	88	3.49 (1.42)	84	3.55 (0.15)	-0.242	0.809 ^a
Eozinofil (10 ³ /µL)	88	0.12 (0.10)	84	0.15 (0.11)	-1.816	0.069 ^a
Bazofil (10 ³ /µL)	88	0.03 (0.02)	84	0.03 (0.02)	-0.270	0.787 ^a
RBC (10 ⁶ /µL)	88	4.97±0.42	84	5.09±0.43	1.170	0.078 ^c
Hemoglobin (g/dL)	88	13.65±1.19	84	14.03±1.31	1.648	0.101 ^c
Hematokrit (%)	88	41.42±3.06	84	42.14±3.02	1.560	0.121 ^c
MCV (fL)	88	83.85 (5.78)	84	84.25 (6.28)	-0.380	0.704 ^a
Trombosit (10 ³ /µL)	88	287.50 (84.25)	83	296.00 (86)	-0.253	0.800 ^a
T4 (ng/dL)	85	1.29 (0.13)	67	1.29 (0.20)	-0.772	0.404 ^a
TSH (mIU/L)	85	1.73 (1.18)	69	1.90 (1.18)	-1.384	0.166 ^a
B12 (ng/L)	85	385.00 (185.50)	58	372.00 (137.75)	-0.627	0.531 ^a
Ferritin (µg/L)	84	24.30 (25.43)	59	29.40 (27)	-0.625	0.532 ^a
CRP (mg/L)	84	1.50 (2.15)	10	1.05 (3.45)	-0.449	0.645 ^a
Sedimentasyon hızı (mm/h)	84	8.50 (7)	5	8.00 (12)	-0.089	0.929 ^a

AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı, ^a: Mann-Whitney U Testi, ^c: Student T Testi

İstatistiksel anlamlılık p<0.05; niceliksel değişkenler ortalama±standart sapma, medyan (IQR: Kartiller Arası Genişlik) olarak verilmiştir.

Tablo 13. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grupta ve Kontrol Grubunda Hematolojik Oranların Karşılaştırılması

	AB Grubu		Kontrol Grubu		Test istatistiği	p değeri
	n	Medyan (IQR)	n	Medyan (IQR)		
NLR	88	1.63 (0.76)	84	1.31 (0.86)	-2.229	0.026^a
MLR	88	0.18 (0.08)	84	0.18 (0.10)	-1.230	0.219 ^a
PLR	88	134.37 (58.26)	84	117.84 (49)	-2.533	0.011^a
ELR	88	0.06 (0.05)	84	0.06 (0.04)	-0.216	0.829 ^a
BLR	88	0.01±0.01*	84	0.01±0.01*	-0.532	0.595 ^c

AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, MLR: Monosit/Lenfosit Oranı, PLR: Platelet/Lenfosit Oranı, ELR: Eozinofil/Lenfosit Oranı, BLR: Bazofil/Lenfosit Oranı, ^a: Mann-Whitney U Testi, ^c: Student T Testi; İstatistiksel anlamlılık p<0.05; *:ortalama±standart sapma, medyan (IQR: Kartiller Arası Genişlik) olarak verilmiştir.

4.4. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunda Isı Şok Proteinlerinin Düzeylerinin Karşılaştırılması

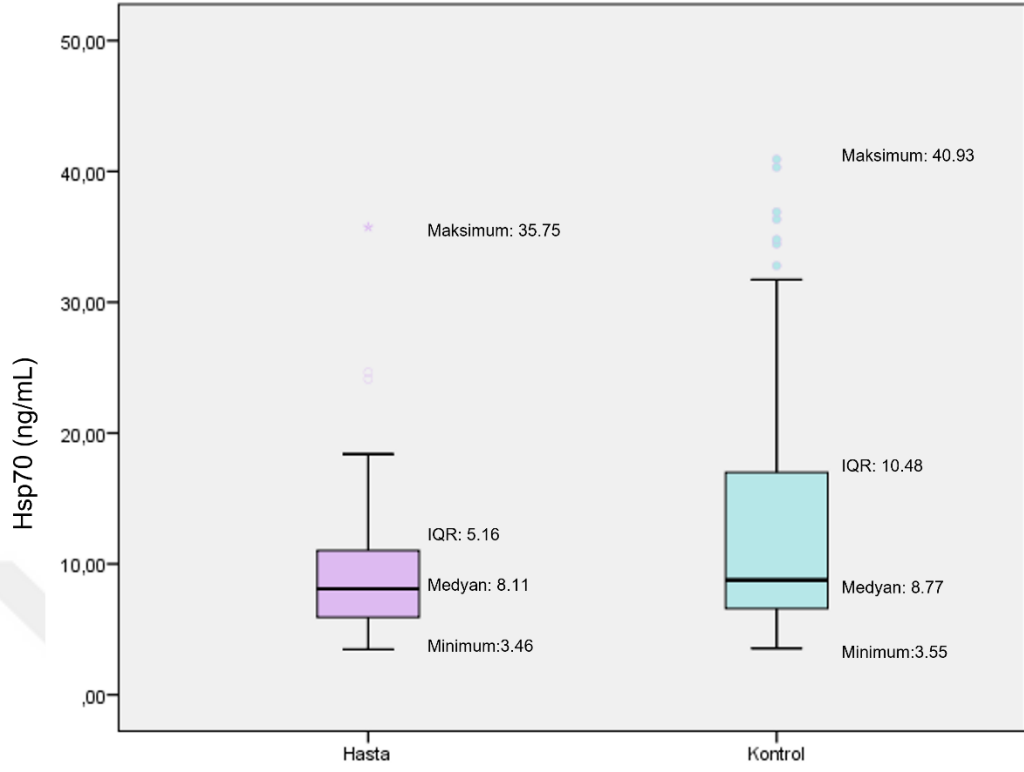
Hsp70'in AB tanısı konan grupta, medyan 8.11 ng/mL (IQR= 5.16), kontrol grubunda medyan 8.77 ng/mL (IQR= 10.48) olarak bulunmuştur. Hsp70 için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.019, Tablo 14, Şekil 7A). Hsp90'da ise AB grubunda medyan 5.13 ng/mL (IQR= 3.87), kontrol grubunda medyan 6.09 ng/mL (IQR= 6.70) olarak bulunmuştur. Hsp90 için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.043, Tablo 14, Şekil 7B).

Tablo 14. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunda Isı Şok Proteinlerinin Düzeyleri

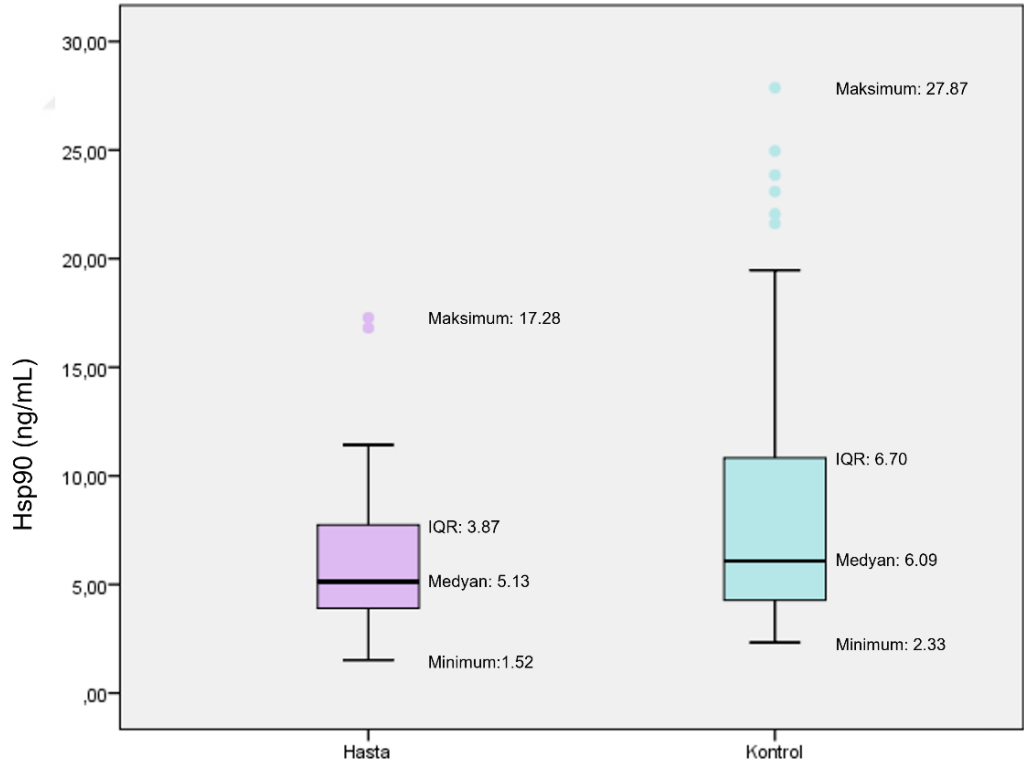
	AB Grubu (n=90)		Kontrol Grubu (n=90)		Test istatistiği	p değeri
	Medyan (IQR)	Min-max	Medyan (IQR)	Min-max		
Hsp70 (ng/mL)	8.11 (5.16)	3.46-35.75	8.77 (10.48)	3.55-40.93	-2.350	0.019^a
Hsp90 (ng/mL)	5.13 (3.87)	1.52-17.28	6.09 (6.70)	2.33-27.87	-2.023	0.043^a

AB: Anksiyete Bozukluğu, IQR: Kartiller Arası Genişlik, ^a: Mann-Whitney U Testi, istatistiksel anlamlılık p<0.05

A.



B.



Şekil 7. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grup ve Kontrol Grubunun Hsp70 ve Hsp90 değerleri

Hsp70 ve Hsp90 için AB ve kontrol grubunda cinsiyetlere göre Hsp düzeyleri Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15. Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Grup ve Kontrol Grubunun Cinsiyet ve Yaşlara Göre Hsp70 ve Hsp90 değerleri

	AB Tanısı Konan Grup				Kontrol Grubu				p değeri
	n	Medyan (IQR)	n	Medyan (IQR)	n	Medyan (IQR)	n	Medyan (IQR)	
	Kız		Erkek		Kız		Erkek		
Hsp70 (ng/mL)	74	8.11 (4.95)	16	7.98 (5.95)	66	9.26 (11.5)	24	8.18 (10.45)	0.121 ^a
Hsp90 (ng/mL)	74	5.09 (3.58)	16	6.75 (4.24)	66	5.95 (7.22)	24	6.28 (4.41)	0.185 ^a
	<12 yaş		≥12 yaş		<12 yaş		≥12 yaş		
Hsp70 (ng/mL)	22	7.85 (4.2)	68	8.24 (5.25)	23	8.54 (10.42)	67	8.97 (10.66)	0.128 ^a
Hsp90 (ng/mL)	22	5.7 (4.43) ^{xy}	68	5.09 (3.88) ^x	23	7.81 (9.62) ^y	67	5.40 (3.81) ^{xy}	0.022^a

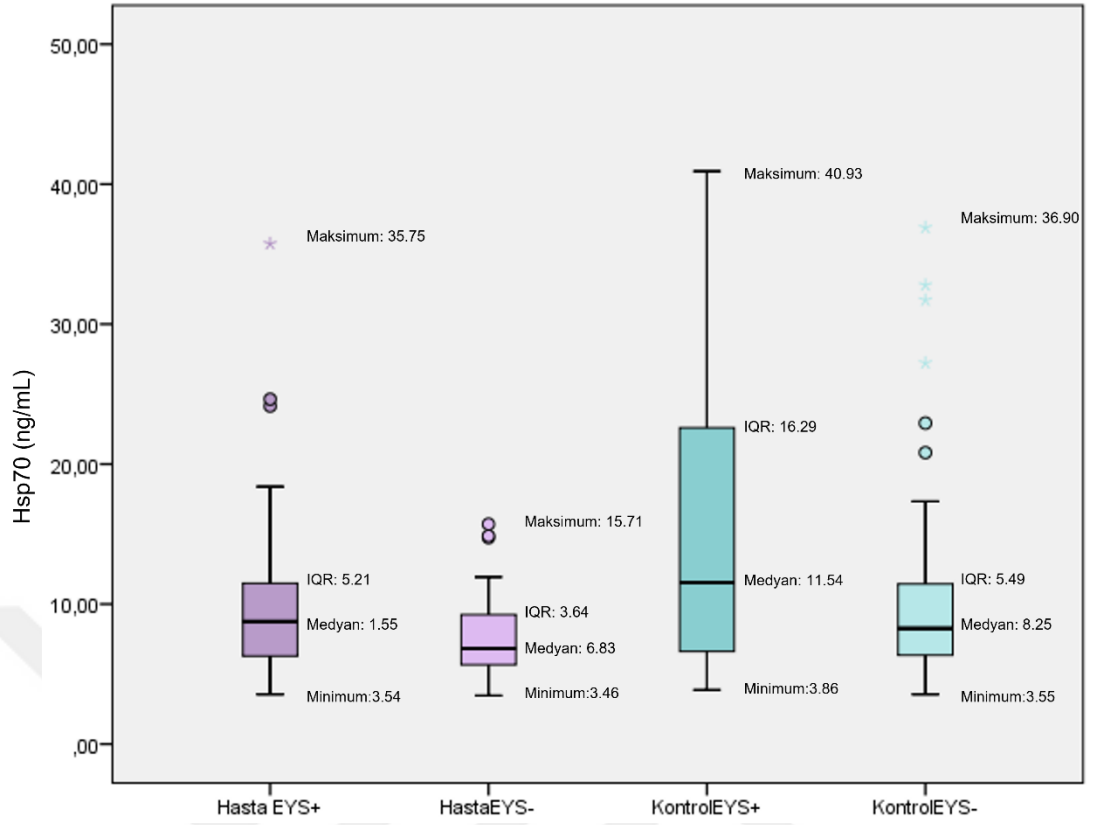
AB: Anksiyete Bozukluğu, n=Kişi Sayısı, IQR: Kartiller Arası Genişlik, ^a: Mann-Whitney U Testi, istatistiksel anlamlılık p<0.05, ^x ya da ^y: aynı harfler istatistiksel olarak farklı olmadığını farklı harfler istatistiksel olarak farklı olduğunu göstermektedir.

Tüm katılımcıların 101’inin ebeveyn boşanması, ebeveyn vefatı, ihmal, istismar, akran zorbalığı gibi EYS yaşadığı tespit edilmiştir EYS yaşayanlarda Hsp70 düzeyi 9.49 ng/mL (IQR=8.23), yaşamayanlarda 7.94 ng/mL (IQR=4.26) saptanmıştır. EYS yaşayanlardaki Hsp70 düzeyindeki yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0.017). Hsp90 için EYS olan ve olmayan gruplarda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca gruplarda EYS yaşayıp yaşamadıklarına göre yapılan inceleme Tablo 16’da verilmiştir. Gruplar arasında Hsp70 düzeyinde anlamlı farklılık bulunmaktadır (Şekil 8). Yapılan post-hoc analizlerle bu farkın hasta EYS- ve kontrol EYS+ grupları arasında olduğu tespit edilmiştir (Şekil 9, Tablo 17).

Tablo 16. Katılımcıların Erken Yaşam Stresörü Yaşamalarına Göre Hsp70 ve Hsp90 Değerleri

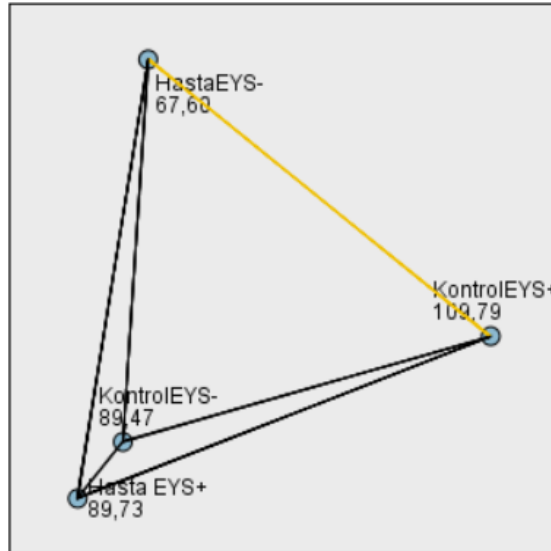
	AB Tanısı Konan Grup				Kontrol Grubu				
	EYS +		EYS -		EYS +		EYS -		p değeri
	n	Medyan (IQR)	n	Medyan (IQR)	n	Medyan (IQR)	n	Medyan (IQR)	
Hsp70 (ng/mL)	56	8.75 (5.21)	34	6.83 (3.64)	45	11.54 (16.29)	45	8.25 (5.49)	0.005 ^f
Hsp90 (ng/mL)	56	4.94 (4.46)	34	5.7 (3.23)	45	6.44 (7.77)	45	5.81 (4.06)	0.189 ^f

AB: Anksiyete Bozukluğu, EYS: Erken Yaşam Stresörü, n=Kişi Sayısı, IQR: Kartiller Arası Genişlik, ^f: Kruskal-Wallis Testi, istatistiksel anlamlılık p<0.05



EYS: Erken Yaşam Stresörü, IQR: Kartiller Arası Genişlik

Şekil 8. Katılımcıların Erken Yaşam Stresörü Yaşamalarına Göre Hsp70 Değerleri



EYS: Erken Yaşam Stresörü

Şekil 9. Katılımcıların Erken Yaşam Stresörü Yaşamalarına Göre Hsp70 Değerlerinin İkili Karşılaştırması

Tablo 17. Katılımcıların Erken Yaşam Stresörü Yaşamalarına Göre Hsp70 Değerlerinin Post Hoc Karşılaştırması

	Test istatistiği	p değeri
Hasta EYS- ve Kontrol EYS-	-21.864	0.389
Hasta EYS- ve Kontrol EYS+	-42.186	0.002
Hasta EYS- ve Hasta EYS+	22.129	0.305
Hasta EYS+ ve Kontrol EYS-	0.265	1
Hasta EYS+ ve Kontrol EYS+	-20.057	0.327
Kontrol EYS- ve Kontrol EYS-	20.322	0.386

EYS: Erken Yaşam Stresörü, Post hoc Dunn's testi uygulanmıştır.

4.4.1. Tüm Katılımcıların Hsp70, Hsp90, Yaş, VKİ ve Klinik Değerlendirme Ölçekleri Arasındaki Korelasyon Analizi

Çalışmadaki 180 katılımcının dahil edildiği analizlerde Hsp70, Hsp90 ile yaş, VKİ ve SCARED, CDI arasındaki korelasyonlar incelenmiştir (Tablo 18). Hsp70 ve Hsp90 arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır ve bu ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$). Yaş ve VKİ arasında pozitif yönde orta düzeyde, CDI ve VKİ arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 18. Tüm Katılımcıların Hsp70, Hsp90, Yaş, VKİ ve Ölçekler Arasındaki Korelasyon Analizi

	Hsp70		Hsp90		Yaş		VKİ		SCARED		CDI	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Hsp70	1											
Hsp90	0.599	0.0001^e	1									
Yaş	0.055	0.213 ^e	0.101	0.81 ^e	1							
VKİ	0.043	0.447 ^e	0.133	0.101 ^e	0.619	0.0001^e	1					
SCARED	0.209	0.207 ^e	0.195	0.539 ^e	0.053	0.458 ^e	0.130	0.112 ^e	1			
CDI	0.127	0.59 ^e	0.162	0.524 ^e	0.105	0.331 ^e	0.173	0.037^e	0.861	0.0001^e	1	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SCARED: Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği, CDI: Çocuklar için Depresyon Ölçeği, CGI: Klinik Global İzlem Ölçeği, ^e: Spearman Korelasyon Testi, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

4.4.2. AB Grubunda Hsp70, Hsp90 ile Klinik Değerlendirme Ölçekleri Arasındaki Korelasyon Analizi

AB tanısı konan hastanın dahil edildiği analizlerde Hsp70, Hsp90 ile SCARED ve alt ölçekleri, CDI ve CGI-S arasındaki korelasyonlar incelenmiştir (Tablo 19).

Tablo 19. AB Grubunda Hsp70, Hsp90 ile Klinik Değerlendirme Ölçekleri Arasındaki Korelasyon Analizi

	Hsp70		Hsp90	
	r	p	r	p
Hsp70	1			
Hsp90	0.604	0.0001^e	1	
SCARED	0.081	0.789 ^e	0.094	0.449 ^e
PB alt ölçeği	0.163	0.239 ^e	0.131	0.338 ^e
YAB alt ölçeği	0.050	0.941 ^e	0.111	0.264 ^e
AAB alt ölçeği	0.138	0.167 ^e	0.160	0.139 ^e
SF alt ölçeği	0.033	0.079 ^e	0.049	0.726 ^e
OR alt ölçeği	0.138	0.195 ^e	0.094	0.268 ^e
CDI	0.143	0.227	0.111	0.188
CGI-S	0.089	0.934	0.043	0.995

SCARED: Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği, PB: Panik Bozukluk, YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu, AAB: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu, SF: Sosyal Fobi, OR: Okul Reddi, CDI: Çocuklar için Depresyon Ölçeği, CGI: Klinik Global İzlem Ölçeği, ^e: Spearman Korelasyon Testi, istatistiksel anlamlılık p<0.05

4.4.3. AB Gelişimini Yordayan Faktörler İçin Lojistik Regresyon Analizi

Binary (ikili) lojistik regresyon modeline göre Hsp70, ailede AB, ailede psikiyatrik hastalık, akran zorbalığı, uyku problemi yaşama, kan lenfosit seviyesi AB gelişimi için anlamlı yordayıcılar olarak saptanmıştır. Akran zorbalığına uğramak AB gelişme riskini 5.19 kat, ailede AB öyküsünün bulunması AB gelişme riskini 3.56 kat artırmaktadır. Ayrıca Hsp70'teki 1 birimlik azalmanın AB gelişme riskini 1.09 kat, lenfosit miktarındaki her 1 birimlik azalmanın ise AB gelişme riskini 3.17 kat artırdığı bulunmuştur (Tablo 20).

Tablo 20. AB Gelişimini Yordayan Faktörler İçin Lojistik Regresyon Analizi

	β	Standart hata	Wald İstatistikleri	p değeri	Odds Oranı	Odds Oranı için %95 GA	
						Alt sınır	Üst Sınır
Sabit	3.232	0.843	14.697	0.001	25.334		
Hsp70	-0.093	0.028	11.067	0.001	0.911	0.862	0.962
Ailede anksiyete bozukluğu	1.268	0.556	5.212	0.022	3.555	1.197	10.561
Akran zorbalığı	1.646	0.517	10.142	0.001	5.185	1.883	14.278
Lenfosit	-1.155	0.309	13.991	0.001	0.315	0.172	0.577

Modele Alınan Değişkenler: Hsp70, Hsp90, ailede anksiyete bozukluğu, akran zorbalığı, sosyoekonomik düzey, WBC, lenfosit, GA: Güven aralığı

Model İstatistikleri: Hosmer-Lemeshow Testi $\chi^2=6.674$, $p=0.572$, Nagelkerke $R^2=0.346$

Yöntem: Backward: LR

İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda AB tanısı konan çocuk ve ergenlerde Hsp70 ve Hsp90 düzeyleri ve semptom şiddeti ile ilişkisi incelenmiştir.

Isı şok proteinleri, moleküler ağırlıklarına ve karakteristik yapılarına göre sınıflandırılan, stres ile genetik ekspresyonlarında artma veya azalma görülebilen, hücrenin homeostazının korunmasında önemli rol oynayan moleküldür (225-227). Psikiyatrik hastalıklarda Hsp'lerle ilgili çalışmalar (228, 229) olmasına rağmen stres faktörünün oldukça yoğun olduğu AB'ye özgü bir araştırmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız çocuk ve ergenlerde AB'de Hsp düzeylerini inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızda serumdan bakılan Hsp70 düzeyi AB tanısı konan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, majör psikiyatrik bozukluk (MDB, bipolar bozukluk, şizofreni ve YAB) tanısı konulan erişkinlerde serum Hsp70, Hsp60 ve S100 kalsiyum bağlayıcı protein B (S100B) düzeyleri incelenmiştir. Çalışmanın YAB grubu 39 erişkinden oluşmakta ve bunların %71'i kadın cinsiyettedir. Çalışmalarında 39 YAB hastasının ancak %28.2'sinde (n=11) Hsp70 düzeyi kit tarafından tespit edilebilir düzeyde saptanmıştır. YAB grubunda, Hsp70 düzeyleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık görülmediği ancak Hsp70'in YAB grubunda, şizofreni grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Psikolojik stresi takiben Hsp70'in ekstraselüler seviyelerinde artış olduğu, steril inflamasyonun tetiklendiği tespit edilmiştir (137). Bipolar bozuklukta Hsp'ler ve Hsp70-GR heterokomplekslerindeki değişikliklerin araştırıldığı bir çalışmada Hsp70-GR heterokomplekslerinde sağlıklı kontrollere kıyasla artış, Hsp70 düzeyinde ise düşüş saptanmıştır. Hsp70 düzeyindeki bu düşüş özellikle manik dönemdeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (230). Bipolar bozukluk hastalarındaki artmış Hsp70-GR heterokompleksleri, kinazların GR'yi fosforillemesini engelleyerek GR işlevinde değişikliğe yol açabileceği sonucuna varılmıştır (231). Farklı olarak bipolar bozukluk tanısı konan hastalarla yapılan başka bir çalışmada Hsp60 ve Hsp70 seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (187). Hsp70 gen polimorfizmleri ile paranoid şizofreni ilişkisini inceleyen bir çalışmada genotip ve alel dağılımında farklılık saptanmamıştır. Ancak rs562047 varyantının klinisyen tarafından değerlendirilen ölçek puanları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hsp gen mutasyonlarının strese karşı hücrel yanıtı bozarak pozitif ve

negatif semptomlara katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (228). Hsp70 düzeylerinin DEHB'deki rolünü araştıran bir çalışmada DEHB grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır. Ancak DEHB'nin şiddeti ile Hsp70 düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (232). Erişkin kadın hasta grubunda yapılan bir çalışmada MDB gelişimi ile Hsp70, nitrotirozin, BDNF, tiyol gibi nörotrofik, oksidatif ve inflamatuvar belirteçler 3 yıllık takiple incelenmiştir. Hsp70 düzeyleri başlangıçta MDB grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmış, ancak 3 yıllık takip sonunda düzeylerinde düşme göstererek kontrol grubu ile anlamlı farklılığı kalmamıştır. Başlangıçtaki yüksek Hsp70 seviyelerinin aşırı serbest radikal oluşumuna karşı bir koruma girişimi olabileceği düşünülmüştür (233). Yapılan başka bir çalışmada premenstrüel disforik bozukluk tanısı konan erişkin kadın hastalarda BDNF ve Hsp70 düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Artan Hsp70 düzeyinin premenstrüel disforik bozukluktaki hücrel stresin göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır (234). Fareler üzerinde yapılan deneysel bir araştırmada kronik stres ile oluşturulan depresyon modelinde ginkgo-platin (II) kompleksi tedavisi ile Hsp70 mRNA düzeyinin up-regüle olduğu, hipokampusta serotonin ve dopamin seviyelerinin yükseldiği ve farelerde depresyon özelliklerinin hafiflediği saptanmıştır (235).

Çalışmamızda EYS'ye maruz kalan grupta Hsp70 seviyeleri maruz kalmayan gruba göre anlamlı seviyede daha yüksektir. Ebeveynlerinde şizofreni veya bipolar bozukluk tanısı olan ergenlerde Hsp70 düzeylerini inceleyen bir çalışmada ebeveyninde bipolar bozukluk olan grupta Hsp70 düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Düşük Hsp düzeylerinin ebeveynleri kronik psikiyatrik hastalıklara sahip olan ergenlerde EYS ile ilişkili psikopatolojileri saptayabileceği sonucuna varılmıştır (236). EYS'nin AB, MDB, madde bağımlılığı, TSSB geliştirme riskini artırdığı; henüz nöropsikiyatrik bozuklukların gelişiminden önce bile belirgin inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (133). EYS'ye maruz kalmak hücrelerden daha fazla DAMP salınımı ile steril inflamasyonun daha fazla tetiklenmesine ve Hsp ekspresyonunu artırıcı gen düzeyinde etkilere neden olabilir. Ancak EYS ile gözlenen Hsp70 düzeyindeki artış yine de AB grubunda kontrol grubuna göre düşük kalmaktadır. Vakalar arasında Hsp düzeylerinde farklılıklar görülebilmekle birlikte (ailesel genetik varyasyonlar, EYS) AB grubunda EYS yaşamayanlarda da kontrole göre düşüklük bulunmaktadır. Farklı genetik varyasyonların hücrel düzeyde koruyuculuğu artırabilmesi (nöroprotektif etki) söz konusu olabilir. AB bulunan olgularda Hsp70'in ekspresyonunu gerektiren durumlarda dahi sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum

düzeylerinin bulunması, bu kişilerde hücresel düzeyde strese yanıt mekanizmalarının etkilendiğini göstermektedir. Bu etkilenimin doğuştan farklı genetik alel yapısı nedeniyle mi yoksa sonradan ortaya çıkan etkenlerle mi oluştuğunun tespitine yönelik ileri araştırmalara (immünfloresan boyama, gen ifadesi vb.) ihtiyaç vardır.

Tedaviden patofizyolojiye giden geri adımlamalarla AB’de inflamasyonun ve hücresel toksisitenin rolü olduğu sonucuna varılabilir. Hsp70’in nöroprotektif etki gösterdiği, yani hasara karşı hücreleri koruduğu bilinmektedir (228). Hücresel hasara karşı oluşacak koruyucu mekanizmalarda azalma da AB patofizyolojisinde rol alabilir. Gerçekte olan ve algılanan tehdit arasındaki farkın yüksek olduğu AB’de stres mekanizmaları aktif hale gelmektedir. Ayrıca hücresel koruyucu faktörlerin kronik stres maruziyeti nedeniyle mi yoksa bireysel genetik farklılıklar nedeniyle mi azaldığının saptanması, AB’deki başlatıcı ve sürdürücü faktörlerin daha iyi anlaşılmasına fayda sağlayabilir.

Çalışmamızda Hsp90 düzeyi de AB tanısı konan grupta kontrole göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Literatürde psikiyatrik hastalıklarda daha çok Hsp90’ın yardımcı şaperonu FK506 bağlayıcı proteinlerle ilgili çalışmalar göze çarpmaktadır. Psikolojik stresin HPA eksenini aracılığı ile noradrenerjik/semptomatik sistemi, ACTH ve glukokortikoid salınımını düzenlediği bilinmektedir. FKBP5 glukokortikoid seviyelerinde artışa yanıt olarak GR duyarlılığını düzenler. Glukokortikoidler aracılığı ile oluşan bu fizyolojik stres cevabının bir süre sonra negatif geri bildirim ile sonlanması gereklidir. Eğer uygun negatif geri bildirim oluşmazsa sistem uzun süreli veya aşırı aktive olur. FKBP5 lokusundaki polimorfizmlerin negatif geri bildirimde bozukluğa yol açtığı bilinmektedir. Bu durumun duygudurum bozukluğu ve AB patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (237-239). Ayrıca antidepresan tedavinin GR gen ekspresyonunu ve glukokortikoid aktivasyonuna duyarlılığı artırdığını gösteren çalışmalar (237, 239-241) ve FKBP51’in farmakolojik inhibisyonunun ya da gen ifadesinin susturulmasının anksiyolitik etkileri olduğunu gösteren çalışmalar (242, 243) bu hipotezi desteklemektedir. PB tanısı konan 77 erişkinde bakılan Hsp90 düzeyi kontrollere göre anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak Hsp90’ın yardımcı şaperonu olan FKBP51 için PB grubunda anlamlı yükseklik saptanmıştır. Araştırmadaki 71 hastanın 12 haftalık essitalopram tedavisi sonrası değişimleri incelendiğinde Hsp90’da anlamlı fark saptanmamış olup FKBP51 ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme saptanmıştır. Başlangıç ve 12 hafta sonundaki PB ölçeğindeki değişim miktarı ile Hsp90 ve FKBP51 değişimi arasında ilişki bulunmamıştır (244). Bizim çalışmamızda

ise ataklarla devam eden, süregelen olmayan bir AB'nin sonuçlarda farklılık oluşturabileceği varsayılarak tek başına PB olan ya da tek başına ÖF olan hastalar dahil edilmemiştir. AB için literatürde Hsp90 ve FKBP5'i araştıran çoğu çalışma DSM-5 öncesinde AB başlığı altında bulunan TSSB grubu ile yapılmıştır (237, 245). Savaş travmasına maruz kalan erkeklerde kortikosteroid reseptörleri, Hsp70 ve 90 seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada travma mağduru olan TSSB geliştiren ve geliştirmeyenler sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak travmaya maruz kalan TSSB geliştiren ve geliştirmeyen 2 grupta da GR seviyesi ile Hsp90 seviyesi ilişkili bulunmuştur. Bu durum travmanın kortikosteroid reseptörü ile Hsp etkileşiminde bozukluğa yol açabileceğini düşündürmüştür (245). Ishima ve arkadaşları sıçanlarda PC-12 nöronal hücre hattında aripiprazol uygulaması sonucu kültür hücrelerinde Hsp90 seviyelerinde anlamlı derecede artış olduğunu saptamışlardır. Hsp90 artışının NGF (sinir büyüme faktörü) aracılı sinir büyümesi ile bağlantılı olarak nöroprotektif etki gösterdiği bulunmuştur (246). Bipolar bozukluk tanısı konan akut mani dönemindeki erişkin hastalarda remisyon dönemindekilere göre anlamlı derecede yüksek Hsp90 otoantikoru saptanmıştır. Tedavi almayan grupta alan gruba kıyasla anti-Hsp90 daha yüksektir. Hsp90'a karşı oluşan antikorun nöroprotektif etkiyi azaltacağı, oligodendrositler üzerine toksik etki göstereceği düşünülmüştür. Ayrıca diğer otoimmün hastalıklarda da Hsp90 otoantikoru bulunmasının hastalığın patogenezinde bağışıklık mekanizmalarının da rolünün olabileceği sonucuna varılmıştır (247). Otizm spektrum bozukluğu tanısı konan 21 çocuk ve ergenin yer aldığı bir çalışmada serum Hsp90 antikor düzeyleri kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik nörogelişimsel bir bozukluk olan otizm spektrum bozukluğunun patofizyolojisinde Hsp90'a karşı oluşan otoimmünitenin rolü olabileceği yönünde yorumlanmıştır (248). Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtlarla, FKBP51'in strese karşı adaptif veya adaptif olmayan tepkide önemli bir faktör olduğu saptanmıştır (213). Bu stres cevabının patofizyolojisinin ayrıştırılabilirliği için çalışmamızda Hsp90 düzeylerini inceledik. AB grubunda görülen anlamlı derecedeki düşüklük AB gelişimi üzerinde Hsp90'ın rolünün olabileceğini göstermektedir. Stres yanıtta hücreleri koruyucu etkisi olduğu bilinen Hsp90'ın azlığı hastalığın oluşması ve devam etmesinde bir faktör olabilir.

Ayrıca çalışmamızda Hsp70 ve Hsp90 düzeylerinin psikiyatrik belirti şiddeti ile korelasyonları değerlendirilmiştir. Yapılan analizlerde SCARED, CDI ve CGI

klirik değerlendirme ölçeklerinde Hsp70 ve Hsp90 ile bir ilişki saptanmamıştır. şizofreni tanısı konan grupta yapılan bir çalışmada Hsp70 rs562047 varyantının klinisyen tarafından değerlendirilen ölçek puanları ile ilişkili olduğu (228), başka bir çalışmada ise DEHB tanısı konan grupta Hsp70 düzeyleri ile DEHB'nin şiddeti ile arasında bir ilişki olmadığı (232) saptanmıştır. Bu araştırma ile Hsp70 ve Hsp90'ın AB patofizyolojisinde rol oynadığı ortaya konmuştur ancak semptom şiddetiyle korelasyonlarının olmaması daha çok hastalığın bulunup bulunmama durumu ile ilişkili olduklarını göstermiştir.

Çalışmamızda WBC ve lenfosit değerleri AB grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Tam kan sayımı sonuçlarından hesaplanan hematolojik oranlarda ise NLR ve PLR, AB grubunda yüksek saptanmıştır. WBC ve lenfositlerin sitokin salınımında önemli rol oynadığı ve NLR, PLR oranlarının psikiyatrik bozukluklarda inflamasyonun klinik belirteçleri olarak tanı ve tedavi takibinde kullanılabileceği gösterilmiştir (249, 250). Yapılan bir çalışmada 131 AB tanısı konmuş 6-17 yaş arasındaki ocuk ve ergende WBC, nötrofil değerleri ve NLR, MLR, PLR'leri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (251). OKB tanısı konan ergen grupla yapılan bir çalışmada NLR ve PLR'de artış saptanarak inflamatuvar sürecin OKB etiyolojisinde yer aldığı saptanmıştır. Seçilen örneklemde komorbid AB bulunan 23 kişide inflamatuvar yanıtın yalnız OKB olanlara göre daha fazla arttığı saptanmıştır (252). OKB tanısı konan, komorbiditesi bulunmayan 31 ergen ile yapılan başka bir çalışmada lenfosit değerleri düşük bulunmuştur, bu düşüklüğün OKB'de artan kortizol seviyelerinin immün sistemi baskılayıcı etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (253). Başka bir alışma NLR ve PLR yüksekliğinin depresif ve kaygılı ocuk ve ergenlerde intihar davranışıyla ilişkili olabileceğini, bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile intihar eğilimine yol açan bir patofizyolojiyi ya da intiharın oluşturduğu strese verilen bağışıklık yanıtını düşündürmektedir (254). Beşinin lkemizde yapıldığı 9 çalışmanın dahil edildiği, AB'de inflamasyonu araştıran bir meta-analizde herhangi bir inflamatuvar veya immün belirteç için gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (255). AB'nin hücre aracılı bağışıklık üzerine etkisini araştıran bir çalışmada lenfositlerin proliferatif yanıtının sağlıklı kontrollere göre yetersiz kaldığı tespit edilmiştir (256). TSSB tanısı konan ergenlerde yapılan bir çalışmada tekrarlayan istismara maruz kalan grupta lenfosit anlamlı derecede düşük bulunmuştur, hücresel bağışıklıkta inhibisyon olabileceği düşünülmüştür (257). HPA eksenini ve bağışıklık

sistemi, çift yönlü olarak sürekli etkileşim halindedir. Glukokortikoidler, çeşitli kemokinlerin üretimi ve glukokortikoid reseptörünün kemokin (kemoatraktan sitokin) kodlayan mRNA transkriptlerine doğrudan bağlanması yoluyla lökosit göçünü sınırlayabilir (258, 259). Psikiyatrik bozukluklarda, HPA eksenindeki düzensizliklerle birlikte doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtında da bozulmalar gözlemlenebilmektedir (253). Akut ve kronik stresin hücre aracılı bağışıklık üzerine etkileri farklıdır. Akut stres sonucu, dokuya ve kana lenfosit taşınımı artarken; kronik stres ile periferik kana lenfositlerin geçişinde azalma ve lenfositlerde apoptozis görülmektedir. Böylelikle dolaşımdaki lenfosit sayısı azalır ve toplam WBC sayısı da etkilenebilir (258-261). Kaygılı kişilerde bağışıklık sistemindeki hücrelerin kemotaksisinde ve fagositik kapasitedeki bozulma bulaşıcı hastalıkların sık görülmesine neden olabilir (262, 263).

Çalışmamızda oluşturulan binary (ikili) lojistik regresyon modeline göre Hsp70 düzeyinde düşüklük, ailede AB öyküsü, akran zorbalığı yaşama ve kan lenfosit seviyesinde düşüklük AB gelişimi için anlamlı yordayıcılar olarak bulunmuştur. Akran zorbalığına maruz kalma, ailede AB bulunması, lenfosit ve Hsp70 düzeylerindeki azalma AB geliştirme riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda akran zorbalığı yaşama AB geliştirme için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (264, 265). Akrabalarında duygudurum bozukluğu veya AB olan çocuk ve ergenlerde AB riski yüksektir (51, 266). Genetik aktarıma ek olarak, ailede AB bulunması kaygılı, kaçınma davranışları (267) gibi uyumsuz başa çıkma mekanizmalarının modellenmesi ile çocuklarda anksiyetenin bilişsel, davranışsal komponentlerinin gelişimine sebep olabilir. AB gelişiminde risk faktörü olarak birçok bireysel ve kişilerarası faktör tanımlanmıştır (268-271). Ancak çalışmamız Hsp70 düzeyindeki ve lenfosit sayısındaki düşüklüğün AB gelişiminde yordayıcı bir faktör olduğunu tespit eden ilk çalışmadır. Bağışıklık, endokrin ve sinir sistemleri arasındaki karşılıklı iletişim, psikiyatrik hastalıklarda lenfosit düzeylerindeki değişimden sorumlu olabilir.

5.1. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Tartışılması

Çalışmamızın AB grubu %82.2 kızlardan oluşmaktadır. AB'nin kız cinsiyette daha fazla görüldüğü bilinmektedir (12). Wagner ve arkadaşları kız cinsiyette AB'nin 2 kat daha fazla görüldüğünü saptamışlardır (272). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da kız cinsiyette AB'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (142, 273). Örneklemimizdeki kız-erkek oranı 12 yaş altı için 1.75-1 iken 12 yaş ve üstünde 7.5-1 olarak saptanmıştır.

Yaş ilerledikçe AB’de kız cinsiyet yönünde artan risk bulunmaktadır (12). Bu farklılığın kökenindeki biyolojik ve psikososyal faktörlere ilişkin araştırmalar devam etmektedir (274).

Çalışmamızda annenin psikiyatrik ya da tıbbi bir hastalığa sahip olmasının çocuğun AB’ye sahip olmasını anlamlı şekilde etkilediği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada ebeveynlerin fiziksel hastalığı ile erkek çocuklarda dışsallaştırma sorunları ve kız çocuklarda içselleştirme sorunları arasında ilişki saptanmıştır (275). Ebeveynde bulunan bir hastalık; ailedeki bireyleri, bireylerin birbirleriyle olan ilişkilerini ve olumsuz olaylara tepki verme biçimlerini etkileyerek (276) çocuk ve ergenlerdeki incinebilirliği, tehdit algılama biçimini değiştirebilir. Bu değişim ise AB gelişimine katkı sağlayabilmektedir.

Çalışmamızda, aile özelliklerine ilişkin karşılaştırmalarda ailede psikiyatrik hastalık ve AB öyküsü bulunması hasta grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. AB’nin tüm alt tipleri için ailede AB ya da başka bir psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunması tanımlanan bir risk faktörüdür (266, 277, 278). Ailesel yük araştırması için 1373 katılımcının 3 jenerasyondaki AB’yi araştıran bir çalışmada özellikle anne, baba ve kardeşte AB öyküsünün kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (277). Başka bir çalışmada AB tanısı konan çocuklarda AB bulunan en az bir ebeveyne sahip olma olasılığı 2-3 kat daha fazla bulunmuştur ve özellikle SAB tanısı konan çocukların ailelerinde SAB’ın daha yaygın olduğu gösterilmiştir (279). Bu durum genetik bir yükün yanında çevresel risklerin artışı ile de ilişkili olabilir. Ebeveynlerin sosyal becerilerden yoksun olmaları, maruziyeti destekleyememeleri, modelleme, kaygılı çocuklarını aşırı koruyarak çocukların yeni sağlıklı baş etme stratejilerinin gelişimini engelleyebilmektedir.

Çalışmamızda ailenin ekonomik düzeyi açısından yapılan incelemede açlık düzeyinin altında olma AB grubunda anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Düşük sosyoekonomik düzey ile ruhsal bozukluklar arasında hem yetişkinler hem de çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda önemli ilişkiler bulunmuştur (280-282).

Çalışmamızda AB grubunda ihmal, duygusal istismar, akran zorbalığı yaşamalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. AB tanısı konan çocukların AB olmayan çocuklara göre daha fazla olumsuz yaşam olayı yaşadığı birçok çalışmada gösterilmiştir (51, 104-106). Çalışmamızda cinsel istismar ve fiziksel istismardan ziyade duygusal istismar ve ihmalin AB grubunda anlamlı yükseklik göstermesi daha önce gençler üzerinde yapılan çalışmalarla benzer

şekilde çocukluk çağında yaşanan ihmal ve duygusal istismarın diğer istismar biçimlerine göre kaygıyı daha fazla öngördüğünü göstermektedir (283-285). Duygusal istismarın diğer istismar biçimleriyle karşılaştırıldığında AB'nin varlığı ve şiddetiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu, daha yaygın ve kronik bir AB seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (286, 287). Kaygı ile duygusal istismar arasında güçlü ilişkiler olduğu bilinmesine rağmen, duygusal istismar ya da ihmal yaşayan tüm gençler istismardan sonra kaygı geliştirmez (270). Bu da olumsuz deneyimsel durumlara tahammülsüzlük, stres intoleransı gibi bireysel düzeydeki faktörleri dikkate almanın önemini göstermektedir (288, 289).

Kaygı bozukluğu olan gençlerin akranlarına göre akran zorbalığı yaşama riskinin daha yüksek olduğuna dair kanıtlar vardır (51, 290, 291). Ancak 2021 yılında yayınlanan bir meta-analizde kaygının daha sonraki zorbalık yaşanması üzerine daha küçük bir etkisi varken ($r = 0.21$) zorbalık yaşamayanın daha sonra kaygı hissedilmesine daha büyük bir etkisi ($r = 0.31$) olduğu gösterilmiştir (292). Yani yüksek kaygı semptomları bireyin akran zorbalığı yaşamasında bir risk faktörü olabilirken, akran zorbalığı yaşaması da artan kaygı semptomları ile ilişkili olabilir (293). Ayrıca kaygılı ergenlerin belirsiz akran yorumlarını gerçekte olan ve algılanan deneyimlere bağlı zorbalık olarak yorumlama olasılığı da yüksektir (294). Bu durum yüksek kaygı yaşayanlarda sosyal ipuçlarına karşı artan duyarlılıkla birlikte olumsuz değerlendirilme korkusunun artmasına ve sosyal işlevselliğin daha çok etkilenmesine neden olabilir (295, 296) .

Çalışmamızdaki AB tanısı konan çocuk ve ergenlerde en sık YAB ve SAB bulunmaktadır. Toplum örnekleme ile yapılan prevalans çalışmaları ve klinik örnekleme yapılan çalışmaların AB açısından tanısal dağılımında farklılıklar görülmektedir. Toplum örnekleminde ÖF en sık görülmekte iken (3, 273); klinik örnekleme genellikle YAB ve SAB'ın en sık görülen AB olduğunu bildiren çalışmalar vardır (297, 298). Tanısal dağılımdaki farklılıklar AB semptomları olan çocuk ve ergenlerin klinik hizmetlere erişimindeki zorluklar (299) ve işlevsellikte tolere edilemeyecek bozulmalar olana dek kliniğe başvurulmaması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda AB'de çocuk ve ergenlerde BDT ve SSRI tedavisi başlandığı, takiplerde ihtiyaç halinde ikincil ilaç eklendiği görülmüştür. SSRI, SNRI ve BDT çocuk ve ergenlerde AB'de önerilen tedavi seçenekleridir (15, 44, 58, 68, 84). Klinik örnekleminizde en sık tercih edilen SSRI'nın sertralin olduğu göze çarpmaktadır. Sertralin ve BDT kombinasyonunun, AB semptomlarını önemli ölçüde azalttığı ve

tedavi yanıtına her iki tedavinin tek başına kullanılmasından daha fazla etkisi olduğu bulunmuştur (70). Ayrıca SSRI'ların suicidal riski artırdığına yönelik şüphelere rağmen özellikle sertralinin suicidal riski artırmaya yönelik daha az etkisi olduğunun saptanması (69) tedavide sertralin tercih edilmesinin nedenleri olabilir.

5.2. Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamız kesitsel tasarıma sahiptir. AB'de Hsp düzeyleri araştırılmıştır ancak AB'nin tedavisi ile Hsp düzeylerinin nasıl değiştiğinin incelenmemiş olması araştırmamızın kısıtlılıklarından birisidir. Bağışıklık yanıtı ve inflamasyonu gösteren lökosit düzeyleri ve birbirlerine oranları incelenmiştir, ancak sitokin düzeylerine bakılmamış olması araştırmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Çalışmamızda gereken olgularda okul ve öğretmenden bilgi alınsa da okul başarısını belirleyen merkezi sınav sonuçları ya da not ortalamaları kullanılmamıştır. AB tanısı konulan çocuk ve ergenlerin kendi başarılarını gerçekte olandan daha düşük ya da bazen sorunlarını ayrıntılandırmamak için daha yüksek iletebileceği, ebeveynin de bazen korumacı ve savunucu tutumlar sergileyebileceği düşünülmüştür. Uyku problemi yaşama AB'de sık yaşanan bir sorundur. Ancak çalışmada uyku problemini ayrıntılandıracak ölçekler kullanılmamıştır.

5.3. Çalışmanın güçlü yönleri

Literatürde görüldüğü kadarıyla daha önce Hsp70 ve Hsp90 düzeylerini çocuk ve ergenlerde AB ile ilişkili olarak inceleyen bir araştırma yoktur. AB'de sık görülen spesifik alt gruplarla çalışılmıştır. Ek komorbid psikiyatrik hastalıklar, AB nedeniyle psikotrop ilaç kullanımı olan ya da ek tıbbi hastalığı bulunan olgular çalışmaya dahil edilmeyerek potansiyel karıştırıcı etkilerin en aza indirilmesi ve daha net sonuçların elde edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda Hsp'lerle tam kan sayımı, biyokimyasal değerler, sosyodemografik ve klinik özellikler bir arada incelenmiştir. Ek olarak erken yaşam stresörlerinin de değerlendirilmiş olması araştırmanın güçlü yanlarıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda Hsp70 ve Hsp90 AB tanısı konan grupta sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
2. Hsp70 ve Hsp90'ın AB tanısı konan grupta öz bildirim ve klinik ölçek puanları ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
3. AB grubunda WBC ve lenfosit anlamlı şekilde düşük, NLR ve PLR ise anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
4. Çalışmamızın AB grubu %82.2 kızlardan oluşmaktadır.
5. AB grubunda en sık görülen alt gruplar YAB ve SAB'dır.
6. AB'nin türünden bağımsız olarak tedavide en sık tercih edilen SSRI sertralindir.
7. Annenin psikiyatrik ya da tıbbi bir hastalığa sahip olmasının çocuğun AB'ye sahip olmasını anlamlı şekilde etkilediği saptanmıştır.
8. Ailede psikiyatrik hastalık ya da AB öyküsünün bulunması hasta grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.
9. Ailenin ekonomik düzeyi açısından yapılan incelemede açlık düzeyinin altında olma AB grubunda anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur.
10. Çalışmamızda AB grubunun ihmal, duygusal istismar, akran zorbalığı yaşamaları anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.
11. Erken yaşam stresörlerine maruz kalan grupta Hsp70 seviyeleri maruz kalmayan gruba göre anlamlı seviyede daha yüksektir. Ancak AB grubundaki EYS maruziyeti olanlarda görülen Hsp70 seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktür.
12. AB gelişimi için Hsp70 düzeyinin düşüklüğü, ailede AB öyküsü, akran zorbalığı yaşama, kan lenfosit seviyesinin düşüklüğü anlamlı yordayıcılar olarak bulunmuştur.
13. Akran zorbalığı yaşama AB gelişme olasılığını 5.19 kat, ailede AB öyküsünün bulunması AB gelişme olasılığını 3.56 kat artırmaktadır.

Bu çalışma çocuk ve ergenlerde AB'de Hsp70 ve Hsp90 düzeylerini inceleyen ve AB semptom şiddeti ile ilişkisini değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle AB patofizyolojisini anlamaya yönelik katkı sağlamıştır. Araştırmamızın bulgularına göre Hsp70 ve Hsp90'ın ekspresyonu farklı mekanizmalar üzerinden indükleniyor olabilir. Ekspresyon düzeyinin genetik farklılığını araştırarak, bu proteinlerin AB tedavisi ile

değişimini izleyecek ileri çalışmalar hastalığın patofizyolojisini ayrıntılandırmada etkili olacaktır.

AB, toplumda sıkça görülmesi ve işlevsellikte bozulmaya yol açması nedeniyle bir halk sağlığı sorunudur. AB belirtileri genellikle çocukluk döneminde başlamaktadır. Özellikle ailesinde AB bulunan çocuk ve ergenlerin ihtiyaçlarının daha erken dönemde fark edilmesi ve psikolojik dayanıklılığın artırılması önemlidir. AB'nin mümkün olan en kısa sürede teşhisi ve etkin tedavisi, AB'nin akademik ve sosyal işlevsellik üzerindeki olumsuz etkilerini, kronik ve yaygın seyrini önleyebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Baker JD, Ozsan I, Rodriguez Ospina S, Gulick D, Blair LJ. Hsp90 heterocomplexes regulate steroid hormone receptors: from stress response to psychiatric disease. *International journal of molecular sciences*. 2018;20(1):79.
2. Boland R, Verdun M, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins; 2021.
3. Mutluer T, Gorker I, Akdemir D, Ozdemir DF, Ozel OO, Vural P, et al. Prevalence, comorbidities and mediators of childhood anxiety disorders in urban Turkey: a national representative epidemiological study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2023;58(6):919-29.
4. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(10):980-9.
5. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of child psychology and psychiatry*. 2015;56(3):345-65.
6. Costello EJ, Egger HL, Angold A. The developmental epidemiology of anxiety disorders: phenomenology, prevalence, and comorbidity. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2005;14(4):631-48.
7. Ezpeleta L, Keeler G, Erkanli A, Costello EJ, Angold A. Epidemiology of psychiatric disability in childhood and adolescence. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2001;42(7):901-14.
8. Crocq MA. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):319-25.
9. Charis C. Fear, Anxiety and Their Meaning for Our Life from Psychodynamic Point of View. *Modern Psychoanalytical Approaches to Anxiety Disorders*. In: Charis C, Panayiotou G, editors. *Anxiety Disorders and Related*

Conditions: Conceptualization and Treatment from Psychodynamic and Cognitive Behavioral Perspectives. Cham: Springer Nature Switzerland; 2024. p. 21-8.

10. Kara M. Kierkegaard felsefesiyle birlikte ortaya çıkan bir kavram karmaşası: Endişe mi, kaygı mı, anksiyete mi, korku mu? FSM İlmî Araştırmalar İnsan ve Toplum Bilimleri Dergisi. 2020(16):279-308.

11. Martin A, Volkmar FR, Bloch MH. Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook: Wolters Kluwer; 2017.

12. Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. Psychiatric Clinics. 2009;32(3):483-524.

13. Thapar A, Pine DS, Leckman JF, Scott S, Snowling MJ, Taylor EA. Rutter's child and adolescent psychiatry: John Wiley & Sons; 2017.

14. Songco A, Hudson JL, Fox E. A cognitive model of pathological worry in children and adolescents: A systematic review. Clinical Child and Family Psychology Review. 2020;23(2):229-49.

15. Wehry AM, Beesdo-Baum K, Hennelly MM, Connolly SD, Strawn JR. Assessment and Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. Current Psychiatry Reports. 2015;17(7):52.

16. Strawn JR, Dominick KC, Patino LR, Doyle CD, Picard LS, Phan KL. Neurobiology of Pediatric Anxiety Disorders. Curr Behav Neurosci Rep. 2014;1(3):154-60.

17. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sherrill JT, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. New England Journal of Medicine. 2008;359(26):2753-66.

18. Beesdo K, Pine DS, Lieb R, Wittchen HU. Incidence and risk patterns of anxiety and depressive disorders and categorization of generalized anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(1):47-57.

19. Blackford JU, Pine DS. Neural substrates of childhood anxiety disorders: a review of neuroimaging findings. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2012;21(3):501-25.
20. Strawn JR, Wehry AM, DelBello MP, Rynn MA, Strakowski S. Establishing the neurobiologic basis of treatment in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2012;29(4):328-39.
21. Kendall PC, Compton SN, Walkup JT, Birmaher B, Albano AM, Sherrill J, et al. Clinical characteristics of anxiety disordered youth. *Journal of anxiety disorders*. 2010;24(3):360-5.
22. Seneca LA. *On the shortness of life*: Penguin UK; 2004.
23. Smith WD. *Hippocrates*: Harvard University Press; 1994.
24. Boissier de Sauvages F. *Nosologie méthodique, ou distribution des maladies en classes, en genres et en especes*. M Gouvion (Transl). 1772;7.
25. Browne JC. *Psychical Diseases of Early Life*. *Journal of Mental Science*. 1860;6(33):284-320.
26. Shorter E. *A historical dictionary of psychiatry*: Oxford: Oxford University Press; 2005.
27. Freud S. Über die Berechtigung von der Neurasthenie einen bestimmten Symptomenkomplex als “Angst-Neurose” abzutrennen. *GESAMMELTE WERKE: I: WERKE AUS DEN JAHREN 1892–1899*1991. p. 315-42.
28. Glas G. A conceptual history of anxiety and depression. *Handbook of Depression and Anxiety-A Biological Approach*. 1994:1-44.
29. Wilson PT, Spitzer RL. Major changes in psychiatric nomenclature. Reconciling existing psychiatric medical records with the new American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Hosp Community Psychiatry*. 1968;19(6):169-74.

30. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. . Washington, DC,2022.
31. Boland R, Verduin ML. Kaplan and Sadock's Comprehensive Text of Psychiatry: Wolters Kluwer Health; 2024.
32. Kessler RC, Ruscio AM, Shear K, Wittchen H-U. Epidemiology of anxiety disorders. Behavioral neurobiology of anxiety and its treatment. 2010;21-35.
33. Gale CK, Millichamp J. Generalised anxiety disorder in children and adolescents. BMJ Clin Evid. 2016;2016.
34. Salari N, Heidarian P, Hassanabadi M, Babajani F, Abdoli N, Aminian M, et al. Global Prevalence of Social Anxiety Disorder in Children, Adolescents and Youth: A Systematic Review and Meta-analysis. J Prev (2022). 2024.
35. Beesdo-Baum K, Knappe S. Developmental epidemiology of anxiety disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2012;21(3):457-78.
36. Scholten W, Ten Have M, van Geel C, van Balkom A, de Graaf R, Batelaan N. Recurrence of anxiety disorders and its predictors in the general population. Psychological Medicine. 2023;53(4):1334-42.
37. Ginsburg GS, Kendall PC, Sakolsky D, Compton SN, Piacentini J, Albano AM, et al. Remission after acute treatment in children and adolescents with anxiety disorders: findings from the CAMS. J Consult Clin Psychol. 2011;79(6):806-13.
38. Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Anxiety disorders and suicidal behaviours in adolescence and young adulthood: findings from a longitudinal study. Psychol Med. 2007;37(3):431-40.
39. Essau CA, Lewinsohn PM, Olaya B, Seeley JR. Anxiety disorders in adolescents and psychosocial outcomes at age 30. J Affect Disord. 2014;163:125-32.
40. Asselmann E, Wittchen HU, Lieb R, Beesdo-Baum K. Sociodemographic, clinical, and functional long-term outcomes in adolescents and young adults with mental disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2018;137(1):6-17.

41. Costello EJ, Angold A, Burns BJ, Stangl DK, Tweed DL, Erkanli A, et al. The Great Smoky Mountains Study of Youth: goals, design, methods, and the prevalence of DSM-III-R disorders. *Archives of general psychiatry*. 1996;53(12):1129-36.
42. Hovenkamp-Hermelink JH, Jeronimus BF, Myroniuk S, Riese H, Schoevers RA. Predictors of persistence of anxiety disorders across the lifespan: a systematic review. *The Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):428-43.
43. Hale AE, Ginsburg GS, Chan G, Kendall PC, McCracken JT, Sakolsky D, et al. Mediators of treatment outcomes for anxious children and adolescents: The role of somatic symptoms. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2018;47(1):94-104.
44. Walter HJ, Bukstein OG, Abright AR, Keable H, Ramtekkar U, Ripperger-Suhler J, et al. Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2020;59(10):1107-24.
45. Chiu A, Falk A, Walkup JT. Anxiety disorders among children and adolescents. *Focus*. 2016;14(1):26-33.
46. Tural Hesapçioğlu S, Hacıosmanoğlu CD, Okuyucu M, Ceylan M. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Yataklı Tedavi Kliniğinde İzlenen Hastalarda Psikiyatrik Bozukluklar. *Türk Tıp Dergisi*. 2024;9(1):1-7.
47. Koyuncu A, Ayan T, İnce Guliyev E, Erbilgin S, Deveci E. ADHD and anxiety disorder comorbidity in children and adults: Diagnostic and therapeutic challenges. *Current Psychiatry Reports*. 2022;24(2):129-40.
48. Bowen R, Chavira DA, Bailey K, Stein MT, Stein MB. Nature of anxiety comorbid with attention deficit hyperactivity disorder in children from a pediatric primary care setting. *Psychiatry Research*. 2008;157(1):201-9.
49. Schatz DB, Rostain AL. ADHD With Comorbid Anxiety: A Review of the Current Literature. *Journal of Attention Disorders*. 2006;10(2):141-9.

50. Craske MG, Stein MB, Eley TC, Milad MR, Holmes A, Rapee RM, et al. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17024.

51. Rapee RM, Creswell C, Kendall PC, Pine DS, Waters AM. Anxiety disorders in children and adolescents: A summary and overview of the literature. *Behaviour Research and Therapy*. 2023;168:104376.

52. Khanal P, Ståhlberg T, Luntamo T, Gyllenberg D, Kronström K, Suominen A, et al. Time trends in treated incidence, sociodemographic risk factors and comorbidities: a Finnish nationwide study on anxiety disorders. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):144.

53. Cummings CM, Caporino NE, Kendall PC. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: 20 years after. *Psychological bulletin*. 2014;140(3):816.

54. Robinson J, Sareen J, Cox BJ, Bolton JM. Role of self-medication in the development of comorbid anxiety and substance use disorders: a longitudinal investigation. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(8):800-7.

55. De Graaf R, Bijl R, Spijker J, Beekman A, Vollebergh W. Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2003;38:1-11.

56. Lateef T, He J-P, Nelson K, Calkins ME, Gur R, Gur R, et al. Physical–mental comorbidity of pediatric migraine in the Philadelphia neurodevelopmental cohort. *The Journal of pediatrics*. 2019;205:210-7.

57. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, Mortensen PB, Laursen TM, Penninx BW. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. *British Journal of Psychiatry*. 2016;209(3):216-21.

58. Nibras S, Truong A, Williams LL. Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. In: McKay D, Storch EA, editors. *Handbook of Child and Adolescent Anxiety Disorders*. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 347-55.

59. Bennett K, Manassis K, Duda S, Bagnell A, Bernstein GA, Garland EJ, et al. Treating child and adolescent anxiety effectively: Overview of systematic reviews. *Clinical Psychology Review*. 2016;50:80-94.
60. Galanti R. *Anxiety Relief for Teens: Essential CBT Skills and Self-Care Practices to Overcome Anxiety and Stress*: Zeitgeist; 2020.
61. Lohmann RC. *Teen Anxiety: A CBT and ACT Activity Resource Book for Helping Anxious Adolescents*: Jessica Kingsley Publishers; 2014.
62. Stallard P. *Anxiety: Cognitive Behaviour Therapy with Children and Young People*: Taylor & Francis; 2014.
63. Creswell C, Parkinson M, Thirlwall K, Willetts L, Southam-Gerow MA. *Parent-Led CBT for Child Anxiety: Helping Parents Help Their Kids*: Guilford Publications; 2019.
64. Zhou X, Zhang Y, Furukawa TA, Cuijpers P, Pu J, Weisz JR, et al. Different types and acceptability of psychotherapies for acute anxiety disorders in children and adolescents: a network meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2019;76(1):41-50.
65. Strawn JR, Mills JA, Sauley BA, Welge JA. The impact of antidepressant dose and class on treatment response in pediatric anxiety disorders: a meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2018;57(4):235-44. e2.
66. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs: FDA; [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021365>].
67. Küb/Kt Listesi Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu; [Available from: <https://www.titck.gov.tr/kubkt>].
68. Arnardóttir A, Skarphedinsson G. Comparative effectiveness of cognitive behavioral treatment, serotonin, and serotonin noradrenaline reuptake inhibitors for

anxiety in children and adolescents: a network meta-analysis. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2023;77(2):118-26.

69. Dobson ET, Bloch MH, Strawn JR. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for pediatric anxiety disorders: a network meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2019;80(1):14375.

70. Wang Z, Whiteside SP, Sim L, Farah W, Morrow AS, Alsawas M, et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for childhood anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA pediatrics*. 2017;171(11):1049-56.

71. Uthman OA, Abdulmalik J. Comparative efficacy and acceptability of pharmacotherapeutic agents for anxiety disorders in children and adolescents: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(1):53-9.

72. Strawn JR, Moldauer L, Hahn RD, Wise A, Bertzos K, Eisenberg B, et al. A multicenter double-blind, placebo-controlled trial of escitalopram in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2023;33(3):91-100.

73. Strawn JR, Mills JA, Schroeder H, Mossman SA, Varney ST, Ramsey LB, et al. Escitalopram in Adolescents With Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(5).

74. Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(12):2008-14.

75. Rynn MA, Riddle MA, Yeung PP, Kunz NR. Efficacy and safety of extended-release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: two placebo-controlled trials. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(2):290-300.

76. Strawn JR, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Stroud CE, Cai N, et al. A randomized, placebo-controlled study of duloxetine for the treatment of children and

adolescents with generalized anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2015;54(4):283-93.

77. Beidel DC, Turner SM, Sallee FR, Ammerman RT, Crosby LA, Pathak S. SET-C versus fluoxetine in the treatment of childhood social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(12):1622-32.

78. Wagner KD, Berard R, Stein MB, Wetherhold E, Carpenter DJ, Perera P, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2004;61(11):1153-62.

79. March JS, Entusah AR, Rynn M, Albano AM, Tourian KA. A randomized controlled trial of venlafaxine ER versus placebo in pediatric social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*. 2007;62(10):1149-54.

80. Black B, Uhde TW. Treatment of selective mutism with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33(7):1000-6.

81. Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, Clark DB, Ehmann M, et al. Fluoxetine for the Treatment of Childhood Anxiety Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2003;42(4):415-23.

82. da Costa CZG, de Moraes RMCB, Zanetta DMT, Turkiewicz G, Neto FL, Morikawa M, et al. Comparison Among Clomipramine, Fluoxetine, and Placebo for the Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2013;23(10):687-92.

83. Ginsburg GS, Becker-Haimes EM, Keeton C, Kendall PC, Iyengar S, Sakolsky D, et al. Results From the Child/Adolescent Anxiety Multimodal Extended Long-Term Study (CAMELS): Primary Anxiety Outcomes. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2018;57(7):471-80.

84. Hathaway EE, Walkup JT, Strawn JR. Antidepressant treatment duration in pediatric depressive and anxiety disorders: how long is long enough? Current problems in pediatric and adolescent health care. 2018;48(2):31-9.

85. Strawn JR, Vaughn S, Ramsey LB. Pediatric psychopharmacology for depressive and anxiety disorders. *Focus*. 2022;20(2):184-90.
86. Sartori SB, Singewald N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;204:107402.
87. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(3).
88. Gomez AF, Barthel AL, Hofmann SG. Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2018;19(8):883-94.
89. Simeon JG, Ferguson HB, Knott V, Roberts N, Gauthier B, Dubois C, et al. Clinical, cognitive, and neurophysiological effects of alprazolam in children and adolescents with overanxious and avoidant disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1992;31(1):29-33.
90. Graae F, Milner J, Rizzotto L, Klein RG. Clonazepam in childhood anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1994;33(3):372-6.
91. Otani K, Suzuki A, Matsumoto Y, Kamata M. Parental overprotection increases interpersonal sensitivity in healthy subjects. *Comprehensive Psychiatry*. 2009;50(1):54-7.
92. Olson CM. Familial factors in the development of social anxiety disorder. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*. 2021;59(7):23-34.
93. Colonnese C, Draijer EM, Jan JM Stams G, Van der Bruggen CO, Bögels SM, Noom MJ. The relation between insecure attachment and child anxiety: A meta-analytic review. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2011;40(4):630-45.

94. Purves KL, Coleman JRI, Meier SM, Rayner C, Davis KAS, Cheesman R, et al. A major role for common genetic variation in anxiety disorders. *Molecular Psychiatry*. 2020;25(12):3292-303.
95. McAusland L, Burton CL, Bagnell A, Boylan K, Hatchard T, Lingley-Pottie P, et al. The genetic architecture of youth anxiety: a study protocol. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):159.
96. Silverman WK, Field AP. *Anxiety Disorders in Children and Adolescents*: Cambridge University Press; 2011.
97. Valadez EA, Troller-Renfree SV, Buzzell GA, Henderson HA, Chronis-Tuscano A, Pine DS, et al. Behavioral inhibition and dual mechanisms of anxiety risk: Disentangling neural correlates of proactive and reactive control. *JCPP Adv*. 2021;1(2).
98. Svihra M, Katzman MA. Behavioural inhibition: A predictor of anxiety. *Paediatr Child Health*. 2004;9(8):547-50.
99. Henderson HA, Pine DS, Fox NA. Behavioral inhibition and developmental risk: A dual-processing perspective. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(1):207-24.
100. Kopala-Sibley DC, Danzig AP, Kotov R, Bromet EJ, Carlson GA, Olino TM, et al. Negative emotionality and its facets moderate the effects of exposure to Hurricane Sandy on children's postdisaster depression and anxiety symptoms. *Journal of abnormal psychology*. 2016;125(4):471.
101. Buss KA, Davis EL, Kiel EJ. Allostatic and environmental load in toddlers predicts anxiety in preschool and kindergarten. *Dev Psychopathol*. 2011;23(4):1069-87.
102. Williams AL, Craske MG, Mineka S, Zinbarg RE. Reciprocal effects of personality and general distress: Neuroticism vulnerability is stronger than scarring. *J Abnorm Psychol*. 2021;130(1):34-46.

103. McEvoy PM, Mahoney AEJ. To Be Sure, To Be Sure: Intolerance of Uncertainty Mediates Symptoms of Various Anxiety Disorders and Depression. *Behavior Therapy*. 2012;43(3):533-45.
104. Allen JL, Rapee RM, Sandberg S. Severe life events and chronic adversities as antecedents to anxiety in children: A matched control study. *Journal of abnormal child psychology*. 2008;36:1047-56.
105. Grover RL, Ginsburg GS, Ialongo N. Childhood predictors of anxiety symptoms: A longitudinal study. *Child Psychiatry and Human Development*. 2005;36:133-53.
106. Dunn VJ, Abbott RA, Croudace TJ, Wilkinson P, Jones PB, Herbert J, et al. Profiles of family-focused adverse experiences through childhood and early adolescence: The ROOTS project a community investigation of adolescent mental health. *BMC psychiatry*. 2011;11:1-16.
107. Kranzler HR, Davis CN, Feinn R, Jinwala Z, Khan Y, Oikonomou A, et al. Gene $\times$ environment effects and mediation involving adverse childhood events, mood and anxiety disorders, and substance dependence. *Nature Human Behaviour*. 2024.
108. Strawn JR, Lu L, Peris TS, Levine A, Walkup JT. Research Review: Pediatric anxiety disorders—what have we learnt in the last 10 years? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2021;62(2):114-39.
109. Brokamp C, Strawn JR, Beck AF, Ryan P. Pediatric psychiatric emergency department utilization and fine particulate matter: a case-crossover study. *Environmental health perspectives*. 2019;127(9):097006.
110. Patel NB, Xu Y, McCandless LC, Chen A, Yolton K, Braun J, et al. Very low-level prenatal mercury exposure and behaviors in children: the HOME Study. *Environmental Health*. 2019;18:1-12.
111. Stein MB, Steckler T. Behavioral neurobiology of anxiety and its treatment. Preface. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2010;2:v-vii.

112. Diekhof EK, Geier K, Falkai P, Gruber O. Fear is only as deep as the mind allows: a coordinate-based meta-analysis of neuroimaging studies on the regulation of negative affect. *Neuroimage*. 2011;58(1):275-85.

113. Ashworth E, Brooks SJ, Schiöth HB. Neural activation of anxiety and depression in children and young people: A systematic meta-analysis of fMRI studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2021;311:111272.

114. De Bellis MD, Casey B, Dahl RE, Birmaher B, Williamson DE, Thomas KM, et al. A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biological psychiatry*. 2000;48(1):51-7.

115. Jones JE, Jackson DC, Chambers KL, Dabbs K, Hsu DA, Stafstrom CE, et al. Children with epilepsy and anxiety: subcortical and cortical differences. *Epilepsia*. 2015;56(2):283-90.

116. Mueller SC, Aouidad A, Gorodetsky E, Goldman D, Pine DS, Ernst M. Gray matter volume in adolescent anxiety: an impact of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2013;52(2):184-95.

117. Xie S, Zhang X, Cheng W, Yang Z. Adolescent anxiety disorders and the developing brain: comparing neuroimaging findings in adolescents and adults. *Gen Psychiatr*. 2021;34(4):e100411.

118. Mejia-Carmona G, Gosselink K, Pérez-Ishiwara G, Martínez-Martínez A. Oxidant/antioxidant effects of chronic exposure to predator odor in prefrontal cortex, amygdala, and hypothalamus. *Molecular and cellular biochemistry*. 2015;406:121-9.

119. Cunningham MG, Bhattacharyya S, Benes FM. Amygdalo-cortical sprouting continues into early adulthood: Implications for the development of normal and abnormal function during adolescence. *Journal of comparative neurology*. 2002;453(2):116-30.

120. Quirk GJ, Beer JS. Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(6):723-7.

121. Strawn JR, Bitter SM, Weber WA, Chu WJ, Whitsel RM, Adler C, et al. Neurocircuitry of generalized anxiety disorder in adolescents: a pilot functional neuroimaging and functional connectivity study. *Depression and Anxiety*. 2012;29(11):939-47.
122. Amano T, Unal CT, Paré D. Synaptic correlates of fear extinction in the amygdala. *Nat Neurosci*. 2010;13(4):489-94.
123. Havel L, Mehta P, Gautam A, Danielyan E, Saxena K. Neurochemistry of Childhood Anxiety Disorders. *Handbook of Child and Adolescent Anxiety Disorders*: Springer; 2022. p. 55-72.
124. Schiele MA, Ziegler C, Holitschke K, Schartner C, Schmidt B, Weber H, et al. Influence of 5-HTT variation, childhood trauma and self-efficacy on anxiety traits: a gene-environment-coping interaction study. *Journal of neural transmission*. 2016;123(8):895-904.
125. Santangelo AM, Ito M, Shiba Y, Clarke HF, Schut EH, Cockcroft G, et al. Novel Primate Model of Serotonin Transporter Genetic Polymorphisms Associated with Gene Expression, Anxiety and Sensitivity to Antidepressants. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(9):2366-76.
126. Juárez Olguín H, Calderón Guzmán D, Hernández García E, Barragán Mejía G. The role of dopamine and its dysfunction as a consequence of oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016(1):9730467.
127. Speranza L, Di Porzio U, Viggiano D, de Donato A, Volpicelli F. Dopamine: the neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control. *Cells*. 2021;10(4):735.
128. Segura-Aguilar J, Paris I, Muñoz P, Ferrari E, Zecca L, Zucca FA. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*. 2014;129(6):898-915.
129. Rangel-Barajas C, Coronel I, Florán B. Dopamine receptors and neurodegeneration. *Aging and disease*. 2015;6(5):349.

130. Andersen A. Structural studies of metabolic products of dopamine. IV. Crystal and molecular structure of (—)-noradrenaline. *Acta Chem Scandinavica Ser B Org Chem Biochem*. 1975;29:871-6.
131. O'Donnell J, Zeppenfeld D, McConnell E, Pena S, Nedergaard M. Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochemical research*. 2012;37:2496-512.
132. Goddard AW, Ball SG, Martinez J, Robinson MJ, Yang CR, Russell JM, et al. Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depression and anxiety*. 2010;27(4):339-50.
133. Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1437(1):57-67.
134. Franklin TC, Xu C, Duman RS. Depression and sterile inflammation: essential role of danger associated molecular patterns. *Brain, behavior, and immunity*. 2018;72:2-13.
135. Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2020;15(1):493-518.
136. Fu J, Schroder K, Wu H. Mechanistic insights from inflammasome structures. *Nature Reviews Immunology*. 2024:1-18.
137. Valiati FE, Feiten JG, Géa LP, Silveira ÉdM, Scotton E, Caldieraro MA, et al. Inflammation and damage-associated molecular patterns in major psychiatric disorders. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. 2023;45:e20220576.
138. Felger JC. Imaging the Role of Inflammation in Mood and Anxiety-related Disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(5):533-58.
139. Tomitaka M, Tomitaka S, Rajdev S, Sharp FR. Fluoxetine prevents PCP- and MK801-induced HSP70 expression in injured limbic cortical neurons of rats. *Biological psychiatry*. 2000;47(9):836-41.

140. Pae C-U, Mandelli L, Serretti A, Patkar AA, Kim J-J, Lee C-U, et al. Heat-shock protein-70 genes and response to antidepressants in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(5):1006-11.
141. Costello H, Gould RL, Abrol E, Howard R. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. *BMJ Open*. 2019;9(7):e027925.
142. Ceylan M, Guney E, Alisik M, Ergin M, Dinc GS, Goker Z, et al. Lipid peroxidation markers in children with anxiety disorders and their diagnostic implications. *Redox Report*. 2014;19(2):92-6.
143. Goldsmith D, Rapaport M, Miller B. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular psychiatry*. 2016;21(12):1696-709.
144. Bankier B, Barajas J, Martinez-Rumayor A, Januzzi JL. Association between C-reactive protein and generalized anxiety disorder in stable coronary heart disease patients. *European heart journal*. 2008;29(18):2212-7.
145. Copeland WE, Shanahan L, Worthman C, Angold A, Costello EJ. Generalized anxiety and C-reactive protein levels: a prospective, longitudinal analysis. *Psychological medicine*. 2012;42(12):2641-50.
146. Elwenspoek MMC, Kuehn A, Muller CP, Turner JD. The effects of early life adversity on the immune system. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;82:140-54.
147. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, Lee JK, Anderson GM, Price LH. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(13):2617-23.
148. Tural Hesapcioglu S, Kasak M, Cıtak Kurt AN, Ceylan MF. High monocyte level and low lymphocyte to monocyte ratio in autism spectrum disorders. *International Journal of Developmental Disabilities*. 2019;65(2):73-81.
149. Moosmann J, Krusemark A, Dittrich S, Ammer T, Rauh M, Woelfle J, et al. Age-and sex-specific pediatric reference intervals for neutrophil-to-lymphocyte

ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2022;44(2):296-301.

150. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, Clerici M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: a meta-analysis and systematic review. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2020;21(5):326-38.

151. Cheng Y, Wang Y, Wang X, Jiang Z, Zhu L, Fang S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*. 2022;13:893097.

152. Criado-Marrero M, Rein T, Binder EB, Porter JT, Koren J, 3rd, Blair LJ. Hsp90 and FKBP51: complex regulators of psychiatric diseases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018;373(1738).

153. Onisiforou A, Zanos P, Georgiou P. Neuroendocrine Regulation of Anxiety. *Anxiety Disorders and Related Conditions: Conceptualization and Treatment from Psychodynamic and Cognitive Behavioral Perspectives*: Springer; 2024. p. 29-66.

154. Sanchez ER. Chaperoning steroidal physiology: lessons from mouse genetic models of Hsp90 and its cochaperones. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2012;1823(3):722-9.

155. Galigniana MD, Scruggs JL, Herrington J, Welsh MJ, Carter-Su C, Housley PR, et al. Heat Shock Protein 90-Dependent (Geldanamycin-Inhibited) Movement of the Glucocorticoid Receptor through the Cytoplasm to the Nucleus Requires Intact Cytoskeleton. *Molecular Endocrinology*. 1998;12(12):1903-13.

156. Pirkel F, Buchner J. Functional analysis of the hsp90-associated human peptidyl prolyl Cis/Trans isomerases FKBP51, FKBP52 and cyp4011 Edited by R. Huber. *Journal of Molecular Biology*. 2001;308(4):795-806.

157. Zgajnar NR, De Leo SA, Lotufo CM, Erlejman AG, Piwien-Pilipuk G, Galigniana MD. Biological actions of the Hsp90-binding immunophilins FKBP51 and FKBP52. *Biomolecules*. 2019;9(2):52.
158. Riggs DL, Roberts PJ, Chirillo SC, Cheung-Flynn J, Prapapanich V, Ratajczak T, et al. The Hsp90-binding peptidylprolyl isomerase FKBP52 potentiates glucocorticoid signaling in vivo. *The EMBO journal*. 2003;22(5):1158-67.
159. Wochnik GM, Ruegg J, Abel GA, Schmidt U, Holsboer F, Rein T. FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(6):4609-16.
160. Harrell JM, Murphy PJ, Morishima Y, Chen H, Mansfield JF, Galigniana MD, et al. Evidence for glucocorticoid receptor transport on microtubules by dynein. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(52):54647-54.
161. Hinds JA, Sanchez ER. The Role of the Hypothalamus Pituitary Adrenal (HPA) Axis in Test-Induced Anxiety: Assessments, Physiological Responses, and Molecular Details. *Stresses*. 2022;2(1):146-55.
162. De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews neuroscience*. 2005;6(6):463-75.
163. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(5):477-501.
164. Gassen NC, Hartmann J, Zschocke J, Stepan J, Hafner K, Zellner A, et al. Association of FKBP51 with priming of autophagy pathways and mediation of antidepressant treatment response: evidence in cells, mice, and humans. *PLoS Med*. 2014;11(11):e1001755.
165. Pöhlmann ML, Häusl AS, Harbich D, Balsevich G, Engelhardt C, Feng X, et al. Pharmacological modulation of the psychiatric risk factor FKBP51 alters efficiency of common antidepressant drugs. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2018;12:262.

166. Miller DJ, Fort PE. Heat Shock Proteins Regulatory Role in Neurodevelopment. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12.
167. Dugaard M, Rohde M, Jäättelä M. The heat shock protein 70 family: Highly homologous proteins with overlapping and distinct functions. *FEBS Letters*. 2007;581(19):3702-10.
168. Sriram K, Rodriguez-Fernandez M, Doyle III FJ. A detailed modular analysis of heat-shock protein dynamics under acute and chronic stress and its implication in anxiety disorders. 2012.
169. Saibil H. Chaperone machines for protein folding, unfolding and disaggregation. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2013;14(10):630-42.
170. Ritossa F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia*. 1962;18(12):571-3.
171. Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annual review of genetics*. 1988;22(1):631-77.
172. Baena MM, Tizioto PC, Meirelles SLC, Regitano LCdA. HSF1 and HSPA6 as functional candidate genes associated with heat tolerance in Angus cattle. *Revista Brasileira de Zootecnia*. 2018;47.
173. Sales CF, Lemos FS, Morais RD, Thomé RG, Santos HB, Pinheiro AP, et al. Thermal stress induces heat shock protein 70 and apoptosis during embryo development in a Neotropical freshwater fish. *Reproduction, Fertility and Development*. 2019;31(3):547-56.
174. Su Y, Li X, Zhang W, Zhang B, Ma CS. Dynamics of heat shock protein responses to thermal stress changes after metamorphosis in a lepidopteran insect. *Arch Insect Biochem Physiol*. 2021;107(2):e21791.
175. Oksala NK, Ekmekçi FG, Ozsoy E, Kirankaya S, Kokkola T, Emecen G, et al. Natural thermal adaptation increases heat shock protein levels and decreases oxidative stress. *Redox Biol*. 2014;3:25-8.

176. Schlesinger MJ. Heat shock proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 1990;265(21):12111-4.

177. Matz JM, Blake MJ, Tatelman H, Lavoie KP, Holbrook NJ. Characterization and regulation of cold-induced heat shock protein expression in mouse brown adipose tissue. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1995;269(1):R38-R47.

178. Cao Y, Ohwatari N, Matsumoto T, Kosaka M, Ohtsuru A, Yamashita S. TGF- β 1 mediates 70-kDa heat shock protein induction due to ultraviolet irradiation in human skin fibroblasts. *Pflügers Archiv*. 1999;438:239-44.

179. Laplante AF, Moulin V, Auger FA, Landry J, Li H, Morrow G, et al. Expression of heat shock proteins in mouse skin during wound healing. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1998;46(11):1291-301.

180. De Maio A. Heat shock proteins: facts, thoughts, and dreams. *Shock*. 1999;11(1):1-12.

181. Hendrick JP, Hartl F-U. Molecular chaperone functions of heat-shock proteins. *Annual review of biochemistry*. 1993;62(1):349-84.

182. Millar NL, Murrell GA. Heat shock proteins in tendinopathy: novel molecular regulators. *Mediators of inflammation*. 2012;2012(1):436203.

183. Bellmann K, Jäättelä M, Wissing D, Burkart V, Kolb H. Heat shock protein hsp70 overexpression confers resistance against nitric oxide. *FEBS letters*. 1996;391(1-2):185-8.

184. Dhama K, Latheef SK, Dadar M, Samad HA, Munjal A, Khandia R, et al. Biomarkers in Stress Related Diseases/Disorders: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Values. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2019;6.

185. Skórzyńska-Dzidusko KE, Kimber-Trojnar Ż, Patro-Małyśza J, Stenzel-Bembenek A, Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzelak B. Heat shock proteins as a potential therapeutic target in the treatment of gestational diabetes mellitus: what we know so far. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(10):3205.

186. Edkins AL, Price JT, Pockley AG, Blatch GL. Heat shock proteins as modulators and therapeutic targets of chronic disease: an integrated perspective. The Royal Society; 2018. p. 20160521.

187. Cheng Y, Li Z, He S, Tian Y, He F, Li W. Elevated heat shock proteins in bipolar disorder patients with hypothalamic pituitary adrenal axis dysfunction. *Medicine*. 2018;97(27).

188. Santos-Junior VdA, Lollo PCB, Cantero MA, Moura CS, Amaya-Farfan J, Morato PN. Heat shock proteins: protection and potential biomarkers for ischemic injury of cardiomyocytes after surgery. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2018;33:291-302.

189. Bakthisaran R, Tangirala R, Rao CM. Small heat shock proteins: Role in cellular functions and pathology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*. 2015;1854(4):291-319.

190. Sreedhar AS, Kalmár É, Csermely P, Shen Y-F. Hsp90 isoforms: functions, expression and clinical importance. *FEBS letters*. 2004;562(1-3):11-5.

191. Walsh P, Bursac D, Law YC, Cyr D, Lithgow T. The J-protein family: modulating protein assembly, disassembly and translocation. *EMBO reports*. 2004;5(6):567-71.

192. Richter K, Haslbeck M, Buchner J. The heat shock response: life on the verge of death. *Molecular cell*. 2010;40(2):253-66.

193. Ellis RJ. Protein misassembly: macromolecular crowding and molecular chaperones. *Molecular aspects of the stress response: Chaperones, membranes and networks*. 2007:1-13.

194. Balch WE, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW. Adapting proteostasis for disease intervention. *science*. 2008;319(5865):916-9.

195. Hoter A, El-Sabban ME, Naim HY. The HSP90 family: structure, regulation, function, and implications in health and disease. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(9):2560.

196. Rosenzweig R, Nillegoda NB, Mayer MP, Bukau B. The Hsp70 chaperone network. *Nature reviews molecular cell biology*. 2019;20(11):665-80.
197. Bukau B, Deuerling E, Pfund C, Craig EA. Getting newly synthesized proteins into shape. *Cell*. 2000;101(2):119-22.
198. Mayer M, Bukau B. Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cellular and molecular life sciences*. 2005;62:670-84.
199. Balchin D, Hayer-Hartl M, Hartl FU. In vivo aspects of protein folding and quality control. *Science*. 2016;353(6294):aac4354.
200. Nillegoda NB, Wentink AS, Bukau B. Protein disaggregation in multicellular organisms. *Trends in biochemical sciences*. 2018;43(4):285-300.
201. Fernández-Fernández MR, Gragera M, Ochoa-Ibarrola L, Quintana-Gallardo L, Valpuesta JM. Hsp70—a master regulator in protein degradation. *FEBS letters*. 2017;591(17):2648-60.
202. Qu B, Jia Y, Liu Y, Wang H, Ren G, Wang H. The detection and role of heat shock protein 70 in various nondisease conditions and disease conditions: a literature review. *Cell Stress and Chaperones*. 2015;20(6):885-92.
203. Walther DM, Kasturi P, Zheng M, Pinkert S, Vecchi G, Ciryam P, et al. Widespread proteome remodeling and aggregation in aging *C. elegans*. *Cell*. 2015;161(4):919-32.
204. Shen Y-f, Liu J-h, Wang X-z, Cheng X-k, Wang Y-l, Wu N-h. Essential role of the first intron in the transcription of hsp90 β gene. *FEBS letters*. 1997;413(1):92-8.
205. Chen B, Zhong D, Monteiro A. Comparative genomics and evolution of the HSP90 family of genes across all kingdoms of organisms. *BMC genomics*. 2006;7(1):1-19.
206. Dias-Ferreira J, Moreira Neto FL. Hsp90: Is There an Unknown Role in Pain Neurobiology. *Heat Shock Protein 90 in Human Diseases and Disorders*. 2019:547-74.

207. Zuehlke AD, Moses MA, Neckers L. Heat shock protein 90: its inhibition and function. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2018;373(1738):20160527.
208. Taipale M, Jarosz DF, Lindquist S. HSP90 at the hub of protein homeostasis: emerging mechanistic insights. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2010;11(7):515-28.
209. Sumi MP, Ghosh A. Hsp90 in human diseases: Molecular mechanisms to therapeutic approaches. *Cells*. 2022;11(6):976.
210. Schopf FH, Biebl MM, Buchner J. The HSP90 chaperone machinery. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2017;18(6):345-60.
211. Taipale M, Krykbaeva I, Koeva M, Kayatekin C, Westover KD, Karras GI, et al. Quantitative analysis of HSP90-client interactions reveals principles of substrate recognition. *Cell*. 2012;150(5):987-1001.
212. Chrousos GP, Kino T. Glucocorticoid signaling in the cell: expanding clinical implications to complex human behavioral and somatic disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1179(1):153-66.
213. Rein T. FK506 binding protein 51 integrates pathways of adaptation: FKBP51 shapes the reactivity to environmental change. *Bioessays*. 2016;38(9):894-902.
214. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, Pütz B, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature genetics*. 2004;36(12):1319-25.
215. Child and Teen BMI Calculator Widget: CDC; [20.08.2024]. Available from: https://www.cdc.gov/bmi/child-teen-calculator/widget.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/healthyweight/bmi/calculator.html.

216. Türk-İş. Eylül 2023 Açlık Ve Yoksulluk Sınırı: Türkiye İşçi Sendikaları Konfederasyonu; 2023 [Available from: <https://www.turkis.org.tr/turk-is-eylul-2023-aclik-ve-yoksulluk-siniri/>]

217. İhmal ve İstismar: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ruh Sağlığı Dairesi Başkanlığı; [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/ihmal-istismar.html>].

218. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 1997;36(7):980-8.

219. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroglu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, et al. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliği. Turk Psikiyatri Dergisi. 2019;30(1).

220. Guy W. Clinical global impression. Assessment manual for Psychopharmacology. 1976:217-22.

221. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, et al. The screen for child anxiety related emotional disorders (SCARED): Scale construction and psychometric characteristics. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 1997;36(4):545-53.

222. Karaceylan Çakmakçı F. Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği geçerlik ve güvenirlilik çalışması. Yayınlanmamış tıpta uzmanlık tezi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Kocaeli. 2004.

223. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school-aged children. Acta Paedopsychiatrica: International Journal of Child & Adolescent Psychiatry. 1981.

224. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlik ve güvenirlilik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 1991;2(2):132-6.

225. Krause M, Heck TG, Bittencourt A, Scomazzon SP, Newsholme P, Curi R, et al. The chaperone balance hypothesis: The importance of the extracellular to intracellular HSP70 ratio to inflammation-driven type 2 diabetes, the effect of exercise, and the implications for clinical management. *Mediators of inflammation*. 2015;2015(1):249205.

226. Sitko K, Bednarek M, Mantej J, Trzeciak M, Tukaj S. Circulating heat shock protein 90 (Hsp90) and autoantibodies to Hsp90 are increased in patients with atopic dermatitis. *Cell Stress and Chaperones*. 2021;26(6):1001-7.

227. Tukaj S, Kaminski M. Heat shock proteins in the therapy of autoimmune diseases: too simple to be true? *Cell Stress and Chaperones*. 2019;24(3):475-9.

228. Kowalczyk M, Kucia K, Owczarek A, Suchanek-Raif R, Merk W, Paul-Samojedny M, et al. Association Studies of HSPA1A and HSPA1L Gene Polymorphisms With Schizophrenia. *Arch Med Res*. 2018;49(5):342-9.

229. Kim JJ, Mandelli L, Lim S, Lim HK, Kwon OJ, Pae CU, et al. Association analysis of heat shock protein 70 gene polymorphisms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258(4):239-44.

230. Bei E, Salpeas V, Alevizos B, Anagnostara C, Pappa D, Moutsatsou P. Pattern of heat shock factor and heat shock protein expression in lymphocytes of bipolar patients: increased HSP70-glucocorticoid receptor heterocomplex. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(11):1725-36.

231. Chen W, Dang T, Blind RD, Wang Z, Cavasotto CN, Hittelman AB, et al. Glucocorticoid Receptor Phosphorylation Differentially Affects Target Gene Expression. *Molecular Endocrinology*. 2008;22(8):1754-66.

232. Özaslan A, Güney E, Gülbahar Ö, Büyüktaşkin Tunçtürk D, Arslan B, Güveli Bozkurt GM. Serum Heat Shock Protein 70 Level in Children with Attention Deficiency Hyperactivity Disorder. *Noro Psikiyatı Ars*. 2022;59(1):63-7.

233. Pasquali MA, Harlow BL, Soares CN, Otto MW, Cohen LS, Minuzzi L, et al. A longitudinal study of neurotrophic, oxidative, and inflammatory markers in

first-onset depression in midlife women. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2018;268:771-81.

234. Oral E, Ozcan H, Kirkan T, Askin S, Gulec M, Aydin N. Luteal serum BDNF and HSP70 levels in women with premenstrual dysphoric disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2013;263:685-93.

235. Yang T, Wang X, Liu L, Chen H, Wang N. Ginkgolide-Platinum (II) Complex GPt (II) Exhibits Therapeutic Effect on Depression in Mice via Upregulation of DA and 5-HT Neurotransmitters. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2020;26:e922052-1.

236. Olcay Öz B, Alpay M, Özge Kaban Ş, Ali Sungur M, Ataoğlu A. The relationship between attachment and serum oxytocin and heat shock protein-70 levels in adolescents of parents with schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatria Danubina*. 2023;35(2):199-209.

237. Binder EB. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:S186-S95.

238. Ising M, Depping AM, Siebertz A, Lucae S, Unschuld PG, Kloiber S, et al. Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *European Journal of Neuroscience*. 2008;28(2):389-98.

239. Budziński ML, Sokn C, Gobbini R, Ugo B, Antunica-Noguerol M, Senin S, et al. Tricyclic antidepressants target FKBP51 SUMOylation to restore glucocorticoid receptor activity. *Molecular Psychiatry*. 2022;27(5):2533-45.

240. Pariante CM, Thomas SA, Lovestone S, Makoff A, Kerwin RW. Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(4):423-47.

241. Reul J, Stec I, Söder M, Holsboer F. Chronic treatment of rats with the antidepressant amitriptyline attenuates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Endocrinology*. 1993;133(1):312-20.

242. Hartmann J, Wagner KV, Gaali S, Kirschner A, Kozany C, Rühler G, et al. Pharmacological inhibition of the psychiatric risk factor FKBP51 has anxiolytic properties. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(24):9007-16.

243. Attwood BK, Bourgognon J-M, Patel S, Mucha M, Schiavon E, Skrzypiec AE, et al. Neuropsin cleaves EphB2 in the amygdala to control anxiety. *Nature*. 2011;473(7347):372-5.

244. Zou Z, Huang Y, Maes M, Wang J, He Y, Min W, et al. Effects of antidepressant on FKBP51 mRNA expression and neuroendocrine hormones in patients with panic disorder. *BMC psychiatry*. 2024;24(1):1-9.

245. Matić G, Vojnović Milutinović D, Nestorov J, Elaković I, Manitašević Jovanović S, Elzaedi YM, et al. Mineralocorticoid receptor and heat shock protein expression levels in peripheral lymphocytes from war trauma-exposed men with and without PTSD. *Psychiatry Res*. 2014;215(2):379-85.

246. Ishima T, Iyo M, Hashimoto K. Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein Hsp90 α : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole. *Translational Psychiatry*. 2012;2(10):e170-e.

247. Shen WW, Liu H-C, Yang Y-Y, Lin C-Y, Chen K-P, Yeh T-S, et al. Anti-heat shock protein 90 is increased in acute mania. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2006;40(8):712-6.

248. Evers M, Cunningham-Rundles C, Hollander E. Heat shock protein 90 antibodies in autism. *Molecular psychiatry*. 2002;7(2):S26-S8.

249. Sunbul EA, Sunbul M, Yanartas O, Cengiz F, Bozbay M, Sari I, et al. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors. *Psychiatry investigation*. 2016;13(1):121.

250. Bustan Y, Drapisz A, Dor DHB, Avrahami M, Schwartz-Lifshitz M, Weizman A, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio in non-affective psychotic adolescent inpatients: Evidence for early association between inflammation and psychosis. *Psychiatry research*. 2018;262:149-53.

251. Uzun N, Akıncı MA. Hemogram parameters in childhood anxiety disorders: Could anxiety disorders be related with inflammation? *Medical Hypotheses*. 2021;146:110440.
252. Özyurt G, Binici NC. The neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescent obsessive-compulsive disorder: Does comorbid anxiety disorder affect inflammatory response? *Psychiatry Research*. 2019;272:311-5.
253. Uçar HN, Murat D, Eray Ş. Simple Peripheral Markers For Inflammation In Drug-Naive, Comorbidity-Free Adolescents With Obsessive-Compulsive Disorder. *Eastern Journal of Medicine*. 2019;24(1).
254. Amitai M, Kaffman S, Kroizer E, Lebow M, Magen I, Benaroya-Milshtein N, et al. Neutrophil to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biomarkers for suicidal behavior in children and adolescents with depression or anxiety treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain, behavior, and immunity*. 2022;104:31-8.
255. Parsons C, Roberts R, Mills NT. Inflammation and anxiety based disorders in children and adolescents a systematic review and meta-analysis. *Child and adolescent mental health*. 2021;26(2):143-56.
256. Koh KB, Lee BK. Reduced lymphocyte proliferation and interleukin-2 production in anxiety disorders. *Psychosomatic Medicine*. 1998;60(4):479-83.
257. Ayaydin H, Abali O, Akdeniz NO, Kok BE, Gunes A, Yildirim A, et al. Immune system changes after sexual abuse in adolescents. *Pediatrics international*. 2016;58(2):105-12.
258. Penz M, Kirschbaum C, Buske-Kirschbaum A, Wekenborg MK, Miller R. Stressful life events predict one-year change of leukocyte composition in peripheral blood. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;94:17-24.
259. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(4):233-47.

260. Dhabhar FS, Mcewen BS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity *in vivo*: A potential role for leukocyte trafficking. *Brain, behavior, and immunity*. 1997;11(4):286-306.

261. Sarjan HN, Yajurvedi HN. Chronic stress induced duration dependent alterations in immune system and their reversibility in rats. *Immunology Letters*. 2018;197:31-43.

262. Arranz L, Guayerbas N, De la Fuente M. Impairment of several immune functions in anxious women. *Journal of psychosomatic research*. 2007;62(1):1-8.

263. Rammal H, Bouayed J, Falla J, Boujedaini N, Soulimani R. The impact of high anxiety level on cellular and humoral immunity in mice. *Neuroimmunomodulation*. 2009;17(1):1-8.

264. Spence SH, Lawrence D, Zubrick SR. Anxiety Trajectories in Adolescents and the Impact of Social Support and Peer Victimization. *Res Child Adolesc Psychopathol*. 2022;50(6):795-807.

265. Sukhawathanakul P, Leadbeater B. Trajectories of peer victimization in elementary school children: Associations with changes in internalizing, externalizing, social competence, and school climate. *Journal of Community Psychology*. 2020;48(6):1751-69.

266. Havinga PJ, Boschloo L, Bloemen AJ, Nauta MH, De Vries SO, Penninx BW, et al. Doomed for disorder? High incidence of mood and anxiety disorders in offspring of depressed and anxious patients: a prospective cohort study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2017;78(1):13086.

267. Hudson JL, Murayama K, Meteyard L, Morris T, Dodd HF. Early childhood predictors of anxiety in early adolescence. *Journal of abnormal child psychology*. 2019;47(7):1121-33.

268. McLaughlin KA, King K. Developmental trajectories of anxiety and depression in early adolescence. *Journal of abnormal child psychology*. 2015;43:311-23.

269. Grieshaber A, Silver J, Bufferd SJ, Dougherty L, Carlson G, Klein DN. Early childhood anxiety disorders: continuity and predictors in adolescence. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2024;33(6):1817-25.

270. Fernandes V, Osório FL. Are there associations between early emotional trauma and anxiety disorders? Evidence from a systematic literature review and meta-analysis. *European Psychiatry*. 2015;30(6):756-64.

271. Narmandakh A, Roest AM, de Jonge P, Oldehinkel AJ. Psychosocial and biological risk factors of anxiety disorders in adolescents: a TRAILS report. *European child & adolescent psychiatry*. 2021;30(12):1969-82.

272. Wagner G, Zeiler M, Waldherr K, Philipp J, Truttmann S, Dür W, et al. Mental health problems in Austrian adolescents: a nationwide, two-stage epidemiological study applying DSM-5 criteria. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(12):1483-99.

273. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardic U, Yuce D, Karacetin G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nordic journal of psychiatry*. 2019;73(2):132-40.

274. Farhane-Medina NZ, Luque B, Tabernero C, Castillo-Mayén R. Factors associated with gender and sex differences in anxiety prevalence and comorbidity: A systematic review. *Science Progress*. 2022;105(4):00368504221135469.

275. Kinnunen L, Nordström T, Niemelä M, Räsänen S, Whittle S, Miettunen J. Parental physical illnesses and their association with subsequent externalizing and internalizing symptoms in children. *Journal of Child and Family Studies*. 2021;30(11):2677-89.

276. Watson M, St James-Roberts I, Ashley S, Tilney C, Brougham B, Edwards L, et al. Factors associated with emotional and behavioural problems among school age children of breast cancer patients. *British journal of cancer*. 2006;94(1):43-50.

277. Helenius D, Munk-Jørgensen P, Steinhausen H-C. Family load estimates and risk factors of anxiety disorders in a nationwide three generation study. *Psychiatry research*. 2014;216(3):351-6.

278. Ayano G, Betts K, Maravilla JC, Alati R. The risk of anxiety disorders in children of parents with severe psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2021;282:472-87.

279. Telman LG, van Steensel FJ, Maric M, Bögels SM. What are the odds of anxiety disorders running in families? A family study of anxiety disorders in mothers, fathers, and siblings of children with anxiety disorders. *European child & adolescent psychiatry*. 2018;27(5):615-24.

280. McLaughlin KA, Costello EJ, Leblanc W, Sampson NA, Kessler RC. Socioeconomic status and adolescent mental disorders. *American journal of public health*. 2012;102(9):1742-50.

281. Reiss F. Socioeconomic inequalities and mental health problems in children and adolescents: a systematic review. *Social science & medicine*. 2013;90:24-31.

282. Kowalchuk A, Gonzalez SJ, Zoorob RJ. Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Am Fam Physician*. 2022;106(6):657-64.

283. Al-Fayez GA, Ohaeri JU, Gado OM. Prevalence of physical, psychological, and sexual abuse among a nationwide sample of Arab high school students: association with family characteristics, anxiety, depression, self-esteem, and quality of life. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2012;47:53-66.

284. Tonmyr L, Williams G, Hovdestad WE, Draca J. Anxiety and/or depression in 10–15-year-olds investigated by child welfare in Canada. *Journal of Adolescent Health*. 2011;48(5):493-8.

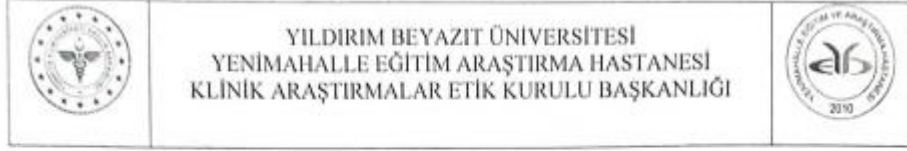
285. Mills R, Scott J, Alati R, O’Callaghan M, Najman JM, Strathearn L. Child maltreatment and adolescent mental health problems in a large birth cohort. *Child abuse & neglect*. 2013;37(5):292-302.

286. Shi L. Childhood abuse and neglect in an outpatient clinical sample: Prevalence and impact. *The American Journal of Family Therapy*. 2013;41(3):198-211.
287. Hovens JG, Giltay EJ, Wiersma JE, Spinhoven P, Penninx BW, Zitman FG. Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta psychiatrica scandinavica*. 2012;126(3):198-207.
288. Leyro TM, Zvolensky MJ, Bernstein A. Distress tolerance and psychopathological symptoms and disorders: a review of the empirical literature among adults. *Psychological bulletin*. 2010;136(4):576.
289. Banducci AN, Lejuez CW, Dougherty LR, MacPherson L. A Prospective Examination of the Relations Between Emotional Abuse and Anxiety: Moderation by Distress Tolerance. *Prevention Science*. 2017;18(1):20-30.
290. Hunt C, Bussey K, Peters L, Gaston J, Lo A, Rapee RM. School-based victimization in children and adolescents presenting for cognitive behavioural treatment of anxiety disorders. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. 2022;50(6):590-603.
291. Cohen JS, Kendall PC. Peer victimization among children and adolescents with anxiety disorders. *Child Psychiatry & Human Development*. 2015;46:393-405.
292. Christina S, Magson NR, Kakar V, Rapee RM. The bidirectional relationships between peer victimization and internalizing problems in school-aged children: An updated systematic review and meta-analysis. *Clinical psychology review*. 2021;85:101979.
293. Tural Hesapcioglu S, Ercan F. Traditional and cyberbullying co-occurrence and its relationship to psychiatric symptoms. *Pediatrics International*. 2017;59(1):16-22.
294. Calleja RL, Rapee RM. Social threat sensitivity and its relationships with peer victimisation and internalising symptoms among adolescent girls. *Behaviour Research and Therapy*. 2020;133:103710.

295. Topel S, Ma I, van Duijvenvoorde ACK, van Steenbergen H, de Bruijn ERA. Adapting to uncertainty: The role of anxiety and fear of negative evaluation in learning in social and non-social contexts. *Journal of Affective Disorders*. 2024;363:310-9.
296. Castagna PJ, Edgar EV, Delpech R, Topel S, Kortink ED, van der Molen MJW, et al. Computational modeling of social evaluative decision-making elucidates individual differences in adolescent anxiety. *J Res Adolesc*. 2024.
297. Hudson JL, Rapee RM, Lyneham HJ, McLellan LF, Wuthrich VM, Schniering CA. Comparing outcomes for children with different anxiety disorders following cognitive behavioural therapy. *Behaviour Research and Therapy*. 2015;72:30-7.
298. Waite P, Creswell C. Children and adolescents referred for treatment of anxiety disorders: Differences in clinical characteristics. *Journal of Affective Disorders*. 2014;167:326-32.
299. Creswell C, Waite P, Cooper PJ. Assessment and management of anxiety disorders in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*. 2014;99(7):674.

EKLER

EK – 1. Etik Kurul Raporu



KONU : Uygunluk
SAYI : Etik Kurul-2023-34 No'lu çalışma

E-2023-34 kayıt numarası ile Yenimahalle E.A.H. Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapılması planlanan ve sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Selma TURAL HESAPÇIOĞLU tarafından hazırlanan “Isı Şok Proteinlerinin Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konan Çocuk ve Ergenlerde İncelenmesi ve Psikiyatrik Belirti Şiddeti Üzerine Etkileri” konulu çalışma incelenmiş olup; Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

31.08.2023