

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

**NOKTURNAL VE SOLUNUMSAL ALT TIP PANİK BOZUKLUK
HASTALARINDA SUPEROKSİT DİSMUTAZ, GLUTATYON
PEROKSİDAZ VE ADENOSİN DEAMİNAZ DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI.**

Dr. OSMAN ÖZDEMİR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. YAVUZ SELVİ

VAN
ARALIK 2010

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

**NOKTURNAL VE SOLUNUMSAL ALT TIP PANİK BOZUKLUK
HASTALARINDA SUPEROKSİT DİSMUTAZ, GLUTATYON
PEROKSİDAZ VE ADENOSİN DEAMİNAZ DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. OSMAN ÖZDEMİR
UZMANLIK TEZİ**

Juri başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

.../.../...

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Lütfullah Beşiroğlu'na, kısa bir süre kendisini tanıma ve klinisyenliğinden faydalanma imkânı bulduğum Prof. Dr. Mehmet Yücel Ağargün'e ve tezimin hazırlanmasında çok katkısı olan Yrd. Doç. Dr. Yavuz Selvi'ye,

Çalışma ve aile hayatımda bana destek olan eşim Dr. Pınar Güzel Özdemir'e, oğlum Ahmet Muhsin Özdemir'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım kıdemli ve diğer mesai doktor asistan arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlanma aşamasında bana yardımcı olan kardeşim Yunus Özdemir'e, Servisimiz hemşire, sekreter, personel çalışanlarına,

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
Teşekkür	III
İçindekiler	IV
Kısaltmalar	VII
Tablolar	VIII
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Tarihçe.....	7
2.2. Panik Atak.....	7
2.3. Panik Bozukluk tanı ölçütleri.....	9
2.4. Agorafobi.....	10
2.5. Beklenti anksiyetesi.....	12
2.6. Epidemiyoloji.....	12
2.7. Etyoloji	13
2.7.1. Biyolojik etkenler.....	14
2.7.1.1. Genetik etkenler	14
2.7.1.2. Nöroanatomi	15
2.7.1.3. Nörofizyoloji	16
2.7.1.4. Uyku fizyolojisi	17
2.7.1.5. Solunum fizyolojisi	18
2.7.1.6. Nörokimya	20
2.7.1.7. Beyin Görüntüleme Çalışmaları	23
2.7.2. Psikolojik Kuramlar	24
2.7.2.1. Bilişsel Davranışçı Kuram.....	24
2.7.2.2. Psikodinamik Kuram.....	24

2.8 Hastalığın Prognozu	25
3. PANİK BOZUKLUK ALT TİPLERİ.....	27
3.1. Nocturnal Alt Tip	27
3.2. Solunumsal Alt Tip	31
3.3. Vestibular Alt Tip	32
3.4. Bilişsel Alt Tip	34
3.5. Korkusuz Panik Atağı Alt Tip	35
3.6. Panik Bozukluk Alt Tiplerine Çalışmaları	35
4. OKSİDATİF STRES VE ADENOSİN DEAMİNAZ.....	40
4.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar	40
4.1.1. Serbest Radikallerin Tipleri.....	40
4.1.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri.....	41
4.1.3. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	42
4.1.3.1. Endojen Antioksidanlar.....	43
4.1.3.2. Ekzojen Antioksidanlar.....	44
4.2. Adenosin Deaminaz (ADA)	44
4.3. Oksidatif Stresin Psikiyatrik Hastalıklarla ilişkisi.....	45
4.4. Uyku Ve Oksidatif Stres.....	48
4.5. Panik Bozukluk SOD, GSH-Px ve ADA ilişkisi	49
5. GEREÇ VE YÖNTEM	52
5.1. Örneklem	52
5.2. Kullanılan Gereçler.....	53
5.3. Kan örneklerinin alınması ve hazırlanması	54
5.3.1. Kullanılan çözeltilerin hazırlanışı.....	54
5.3.2. ADA enzim aktivitesinin analizi	55
5.3.3. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim tayini.....	56
5.3.4. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) Enzim Tayini:	58

5.4. İstatistiksel Analiz.....	58
6.BULGULAR.....	59
6.1. Sosyodemografik Özellikler.....	59
6.2. Enzim Düzeyleri.....	63
6.3. Diğer değişkenler	64
7.TARTIŞMA.....	67
8.SONUÇ.....	73
9.KAYNAKLAR.....	74
10.EKLER.....	93
EK 1. Sosyodemografik veri formu.....	93
EK 2. panik Atak Belirti Listesi, Panik ,atağı Belirtilerinin sıklık şiddeti.....	94
EK 3. Panik Atağın Fobi skalası.....	95
EK 4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği.....	96
EK 5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği.....	97
11.ÖZGEÇMİŞ.....	99

KISALTMALAR

ADA	: Adenozin Deaminaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
HAM-A	: Hamilton Anksiyete ölçeği
HAM-D	: Hamilton Depresyon Ölçeği
MDA	: Malondialdehit
PAS	: Panik ve Agorafobi Skalası
PB	: Panik Bozukluk
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TBARS	: Throbarbiturate Reactive Substances

TABLÖLAR

Tablo A. PB tipleri ve bazı klinik özellikleri	37
Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri	59
Tablo 2. Nokturnal olan ve Nokturnal olmayan Alt Tiplerin Sosyodemografik Özellikleri	61
Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Enzim Düzeylerinin Karşılaştırılması	62
Tablo 4. Nokturnal olan ve Nokturnal olmayan Gruplar Arasında Enzim Düzeylerinin Karşılaştırılması	63
Tablo 5. Solunumsal olan ve Solunumsal Olmayan Gruplar Arasında Enzim Düzeylerinin Karşılaştırılması	63
Tablo 6. Agorafobi, Depresyon Birlikteliği ve Enzim Düzeyleri Arasındaki İlişki	64
Tablo.7 Özellikler Arasındaki Pearson Korelasyon Katsayıları	65
Tablo 8. Nokturnal olan ve Nokturnal olmayan Gruplar Arasında PAS toplam, Hastalık süresi, HAM-D ve HAM-A puanlarının Karşılaştırılması	66
Tablo 9. Solunumsal ve Solunumsal olmayan Gruplar Arasında PAS toplam, hastalık süresi, HAM-D ve HAM-A puanlarının Karşılaştırılması	66

ÖZET

Özdemir O, Nokturnal ve solunumsal alt tip panik bozukluk hastalarında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve adenozin deaminaz düzeylerinin karşılaştırılması, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD Uzmanlık Tezi, VAN, 2010.

Son yıllarda serbest oksijen radikallerinin nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Panik bozukluk patogenezinde de serbest oksijen radikallerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Panik bozukluk heterojen bir hastalıktır ve panik ataklar farklı belirti kümelerine göre nokturnal, solunumsal, vestibuler, bilişsel ve korkusuz şeklinde alt tiplere ayrılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; panik bozukluk hastaları ile sağlıklı kontrol grubunu ve nokturnal tip ile solunumsal tip olan ve olmayan panik bozukluk hastalarını antioksidan kapasiteyi ölçen Glutatyon Peroksidaz, Süperoksit Dismutaz ve T hücre ile ilişkili enzim olan Adenozin Deaminaz düzeyleri açısından karşılaştırmaktır. Böylece panik bozuklukta ve alt tipler arasında oksidatif stresin ve inflamatuvar süreçlerin rolünü araştırmaktır.

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna oranla SOD ve GSH-Px kan düzeyleri daha düşük, ADA enzim düzeyleri ise daha yüksek bulundu. Nokturnal olan ve nokturnal olmayan ile solunumsal olan ve solunumsal olmayan alt tiplerin enzim düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Alt tiplerin PAS toplam, HAM-A, HAM-D puanları ve hastalık süreleri karşılaştırıldığında; nokturnal alt tipin HAM-D ve HAM-A puanları nokturnal olmayan alt tipe göre daha yüksek bulundu. Bu değişkenlerle enzim düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde sadece hastalık süresi ile GSH-Px serum düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulundu.

Sonuç olarak panik bozukluk hastalarının SOD, GSH-Px ve ADA enzim düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmuştur. Panik bozukluk grubunda SOD, GSH-Px antioksidan enzim düzeylerinin düşük bulunması panik bozuklukta oksidatif stres yükünün fazla olduğunu, ayrıca hücresel immünitinin bir göstergesi olan ADA enzim

düzeylelerinin yüksek bulunması bu hastalıkta inflamatuvar süreçlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Alt tiplerin enzim düzeyleri arasında fark bulunmaması bu klinik görünümlerin aynı hastalığın farklı semptom kümeleri olduğunu desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: panik bozukluk, alt tipler, oksidatif stres

SUMMARY

Ozdemir O, Comparison of Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase and Adenosine Deaminase Activities between Respiratory and Nocturnal Subtypes of Patients with Panic Disorder, Yuzuncu Yil University, School of Medicine, Department of Psychiatry, Thesis of Speciality, Van, 2010.

There is mounting evidence indicating that reactive oxygen species (ROS) are involved in development of neuropsychiatric disorders recently. It is suggested that free radicals may have an important role in the pathogenesis of Panic Disorder (PD). PD is a heterogeneous disease and panic attacks are divided according to the different symptom clusters as respiratory, nocturnal, nonfearful, cognitive, and vestibular subtypes.

ROS can be evaluated indirectly by the measurement of some antioxidant enzyme levels such as superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px). Adenosine deaminase (ADA) has been accepted as an important enzyme in the maturation and function of T lymphocytes. The aim of this study was to compare SOD, GSH-Px and ADA activities in panic disorder patients with/without nocturnal, respiratory subtypes and healthy subjects for evaluation the effects of oxidative stress and inflammatory process on pathogenesis of PD.

We found that SOD and GSH-Px blood activities of patients were significantly lower, and ADA activities of patients were higher than the healthy controls. All of the activities were not significantly different between respiratory and nocturnal subtypes. There were no significant relationships between the duration of illness and Panic-Agoraphobia (PAS) scores of patients with nocturnal subtypes. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) scores of the patients with nocturnal subtype were significantly higher than the patients without nocturnal subtype. When examining the correlations between these variables and enzyme levels, there was only a positive correlation between duration of disease and serum activities of GSH-Px.

In conclusion, SOD and GSH-Px ADA activities of the patients with PD are different from healthy subjects. Our results suggest that oxidative and inflammatory

processes may play role in pathophysiology of PD. These findings may support the idea that both nocturnal and respiratory subtypes of PD have different symptom clusters of the same disease.

Key Words: Panic Disorder, Subtypes, Oxidative Stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Panik bozukluk beklenmedik panik atakların yinelenmesiyle karakterize, sosyal ve mesleki işlevsellikte ciddi sorunlara yol açan bir anksiyete bozukluğudur. Panik nöbeti geçiren kişiler, bir felaket ile karşı karşıya olduğu duygusu içindedirler. Kalp atım sayısında artma, çarpıntı, göğüs ağrısı gibi yakınmaları nedeniyle sıklıkla kalp krizi geçirdiklerini, ölebileceklerini düşünürler. Kişi yeni bir nöbet geçirme korkusuyla (beklenti anksiyetesi), tek başına ev dışında olmaktan, kalabalıkta bulunmaktan, otobüsle, trenle, arabayla yolculuk etmekten kaçınır. Bu durum “agorafobi” olarak adlandırılır. Panik bozukluk başlangıç yaşı daha çok 20’li yaşlar olmakla birlikte, yaşamın herhangi döneminde de başlayabilir. Sosyal ve mesleki işlevsellikte ciddi sorunlara yol açar (1).

Panik bozukluk heterojen bir hastalıktır ve panik ataklar farklı semptom kümelerine göre nokturnal, solunumsal, vestibüler, bilişsel ve korkusuz şeklinde alt tiplere ayrılmaktadır (2). Gece gelen (nokturnal) panik atakları bir tetikleyici olmaksızın uykudan aniden, büyük bir korkuyla uyanma ve fizyolojik uyarılma haliyle karakterizedir (3,4). Nokturnal panik ataklar hastalığın şiddetini artırıcı bir özellik olarak belirtilmektedir (5,6). Panik atak solunumsal alt tipi ise nefes darlığı, boğulma hissi, göğüs ağrısı, uyuşukluk ve ölüm korkusu ile karakterizedir (7).

Güncel hipotezler tek başına panik bozukluğun etiyolojisini açıklamaktan uzaktır ve çok sayıda ve birbirleriyle karşılıklı etkileşen nörotransmitterler ile beynin farklı alanlarında bir işlev bozukluğu olduğu öne sürülmektedir (8). Son yıllarda serbest oksijen radikallerinin nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Panik bozukluk patogenezinde de serbest oksijen radikallerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (9).

Serbest oksijen radikalleri fagositoz, lipid peroksidasyonu, iskemi ve travma gibi birçok durumda üretilebilmektedir. Serbest oksijen radikalleri süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSF-Px) gibi bazı enzim düzeylerinin ölçümü ile dolaylı olarak değerlendirilebilmektedir (10).

Adenozin deaminaz (ADA) T lenfositlerinin fonksiyonu ve olgunlaşması için önemli bir enzim olarak kabul edilmektedir. Panik atak hastalarında T lenfosit düzeylerinin kontrollere oranla arttığı gösterilmiştir (11). Bu çalışmada; oksidatif stres

ve inflamatuvar süreçlerin panik bozukluktaki rolünü araştırmak ve nokturnal ve solunumsal alt tiplerini bu açıdan karşılaştırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla hem panik bozukluk hastaları ile sağlıklı bireyler, hem de nokturnal ve solunumsal özelliklere sahip panik bozukluk hastaları antioksidan kapasiteyi ölçen Glutasyon Peroksidaz, Süperoksit Dismutaz ve T lenfosit aktivasyonu ve hücrel immüitenin oluşumunda görev alan Adenozin Deaminaz düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Klinik olarak panik bozukluk 19.yy ortalarından itibaren tanımlanmaya başlanmıştır. İlk yıllarda, çarpıntı ve göğüs ağrısı belirtileri yüzünden kardiyolojik bir hastalık olduğu düşünülmüş, modern tanı yöntemlerinin olmaması nedeniyle ayırıcı tanı yapmakta zorlanılmıştır (12–14).

1895 yılında Sigmund Freud akut ve kronik, psişik ve somatik belirtilerle ilişkili olan "Anksiyete Nevrozu" kavramını ortaya atmıştır. Freud'un akut anksiyete nevrozu DSM IV'teki panik bozukluğunun bir benzeridir. Freud, panik atak ile agorafobi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk bilim adamıdır (15). "Agorafobi" tanımı kalabalık insanların bulunduğu ortamlarda bulunmaktan korkan hastalar için kullanılmış bir terimdir. Latince "agora" alış veriş yapılan pazar yeri, "phobus" ise korku anlamına gelmektedir (16).

1980 yılında yayımlanan DSM III'te anksiyete nevrozu tanımı kaldırılmış, onun yerine panik bozukluk terimi kullanılmıştır.

2.2.Panik Atak

Panik ataklar, çarpıntı ve takipne gibi bedensel belirtilerin eşlik ettiği, göreceli olarak kısa süren, diğer anksiyete bozukluklarında da görülebilen, akut olarak beklenmedik biçimde ortaya çıkan yoğun anksiyete nöbetleridir (17).

Panik atağın klinik görünümü oldukça heterojendir. Belirtiler otonom sinir sistemi (örn. çarpıntı, terleme), solunum sistemi (örn. nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi), ve merkezi sinir sistemi (örn. depersonalizasyon, baş dönmesi) kaynaklı olabilir. Hastalar panik atak belirtilerini kalp krizi geçirdiği, felç olacağı, bayılacağı, kontrolünü yitireceği ya da delireceği, çoğu kez de öleceği şeklinde yorumlar (18) .

Bu belirtiler aniden ortaya çıkar, giderek artan bir hız ile başlangıcından sonraki 2–10 dakika içinde doruğa ulaşır, çoğunlukla 10–30 dakika sürer. Nadiren saatlerce devam edebilir. O esnada hastaların yapmakta oldukları etkinlikleri sürdürmesi olanaksız hale gelmiştir. Bir an önce içinde bulundukları ortamdan kaçıp kurtulmak

istemektedirler. Hastalar çaresizlik hissi ve kaçma uzaklaşma isteği gibi belirtilerin yanı sıra ağız kuruluğu, idrara çıkma isteği, karında gaz hissi, düşüncelerin yavaşlaması, başta ve ensede duyular gibi belirtiler yaşadıklarını belirtmektedirler (18). Hastalar yaşadıkları bu durumu “çok korkutucu, dehşet verici ve yaşamlarının en kötü deneyimi” olarak tanımlarlar. Çoğu, “artık sonunun geldiği” duygusunu yaşamıştır. Atak sırasında çok sayıda ve şiddetli, bedensel ya da bilişsel belirtiler ortaya çıktığı için hastalar Acil servislere, Kardiyoloji, Dâhiliye ya da Nöroloji doktorlarına başvururlar (19,20) .

Panik atak tanısı için atak sırasında, DSM-IV’e göre toplam 13 bedensel ya da bilişsel belirtiden en az dördünün korku duygusuna eşlik etmesi gereklidir. Eğer panik atak sırasında dörtten az sayıda belirti ortaya çıkıyorsa o zaman “sınırlı belirtili panik atağı” tanımlaması yapılır. Bu tür ataklara genellikle hafif seyirli panik bozukluğunda karşılaşılmaktadır. Nadiren, irritabilite ve öfke patlamaları şeklinde kendini gösteren atipik panik ataklarıyla karşılaşılmaktadır (17,19).

Panik atakları gece uykuda da gelebilmektedir (nokturnal panik atak). Kişi uykudan büyük bir korkuyla uyanır. Bazı hastalar uykuya dalmaktan korktukları için uyumamaya çabalarlar (21).

Panik atakları atağın başlangıcı ile durumsal tetikleyiciler arasındaki ilişkiye göre kabaca iki biçimde kendini gösterebilir:

1. Beklenmedik panik atakları; panik atağının başlangıcı durumsal bir tetikleyiciyle ilişkili değildir. Ataklar nedensiz ve kendiliğinden olduğu için hastalar atağın ne zaman ve nerede geleceğini bilemezler.
2. Durumsal panik atakları; Panik atak değişmez bir biçimde durumsal bir tetikleyici ile karşılaşıldığında ya da karşılaşılabileceği düşünüldüğünde ortaya çıkmaktadır. Başka deyişle bu atakların ne zaman ve nerede olacağı önceden kestirilebilir. Durumsal ataklar daha çok sosyal ve basit fobilerde görülür (17).

Panik bozukluk hastalarının önemli bir kısmında hem durumsal, hem de spontan ataklar birlikte bulunmaktadır (22).

DSM-IV'e göre Panik Atak tanı ölçütleri:

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

- 1.Çarpıntı, kalp atımlarının hissedilmesi, kalp atım hızında artma olması,
2. Terleme,
3. Titreme ya da sarsılma,
4. Nefes darlığı ya da boğulma hissi,
5. Soluk kesilmesi,
6. Göğüs ağrısı ya da göğüste sıkıntı hissi,
7. Bulantı ya da karın ağrısı,
8. Baş dönmesi, dengesizlik, sersemlik hissi ya da bayılacakmış gibi olma,
9. Derealizasyon ya da depersonalizasyon,
10. Kontrolünü kaybedeceği ya da çıldıracağı korkusu,
11. Ölüm korkusu,
12. Paresteziler (uyuşma ya da karıncalanma hissi),
13. Üşüme ya da ateş basmaları gibi belirtilerdir.

Panik Atak için ayrı bir tanı kriteri grubunun olmamasının nedeni, panik atakların panik bozukluk dışında diğer mental bozukluklarda, özellikle özgül fobi, sosyal fobi ve posttravmatik stres bozukluğunda da görülebilmesidir (23).

Panik atak geçiren hastalarda, sosyal fobi (topluluk içinde yemek yeme, bir gruba karşı konuşma, yabancılarla konuşma gibi) olabildiği gibi, panik atakların tekrarlanabileceği durumlara karşı da fobiler (asansör, toplu taşıma araçları, köprü ve otobanlarda araba kullanma, camiler v.b.) gelişebilir (13,22).

2.3.Panik Bozukluk Tanı Ölçütleri

Panik Bozukluk (PB), etiyolojisi çok iyi bilinmeyen, nedensiz ve aniden ortaya çıkan şiddetli, tekrarlayıcı panik ataklar ile karakterize bir durumdur (24) .

PB 100 yılı aşkın bir süredir bilinmesine rağmen ancak 1980 yılında DSM-III (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders) sınıflandırma sisteminde ayrı bir bozukluk olarak yer almıştır. DSM-II'de yer alan anksiyete nevrozu, DSM-III'te panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu olmak üzere iki ayrı kategoride ele alınmıştır. 1994 yılında yayımlanan DSM-IV'te klinik tanı ölçütleri belirlenmiştir. DSM-III-R'de PB tanısı için, fobik bir uyarana olmaksızın dört hafta içinde en az dört

atak olmalı veya bir ataktan sonra en az bir ay süren yeni bir atak olacak şekilde, beklenti anksiyetesi bulunmalıdır. DSM-IV’te ise belirli bir zaman diliminde belirli sayıda atak geçirme ölçütü kaldırılmış, tek bir nöbet geçirilse bile olası bir atak beklentisi ölçütü yeterli bulunmuştur (17).

DSM-IV’e göre “Agorafobisiz PB” tanı ölçütleri:

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

1. Yineleyen beklenmedik panik atakları
2. Ataklardan en az birini, 1 ay süreyle (ya da daha uzun bir süre) aşağıdakilerden biri (ya da daha fazlası) izler:
 - a. Başka atakların da olacağına ilişkin sürekli bir kaygı
 - b. Atanın yol açabilecekleri ya da sonuçlarıyla (örn. Kontrolünü kaybetme, kalp krizi geçirme, çıldırma) ilgili olarak sıkıntı duyma.
 - c. Ataklarla ilgili olarak belirgin bir davranış değişikliği gösterme.

B- Agorafobinin olmaması

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

D- Panik atakları, sosyal fobi, özgül fobi, obsesif kompulsif bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu ya da ayrılma anksiyetesi bozukluğu gibi başka bir mentalbozuklukla daha iyi açıklanamaz.

2.4.Agorafobi

Agorafobi, PB’nin bir komplikasyonu olarak ya da nadiren PB öyküsü olmadan da ortaya çıkabilen; panik atağının ya da panik benzeri belirtilerin çıkması halinde kişinin yalnız kalmaktan, kaçınmanın zor olacağı ya da bir yeti yitimi durumunda yardımın gelemeyeceği topluma açık yerlerde bulunmaktan belirgin bir korku duyması şeklinde tanımlanmaktadır. Kişi bu durum ve yerlerden mümkün olduğunca kaçınmaktadır. Bu durumlarla karşılaştığında yoğun bir anksiyete ve kaçma isteği duymaktadır (19,23,25).

Agorafobik kaçınma çok sayıda yer ve durumu içerir. Bunlar içinde toplu taşıma araçları (uçaklar, yeraltı metrosu, otobüsler, trenler vs), kalabalık ortamlar (tiyatro ve sinemalar, süpermarketler, pazar yerleri, konser salonları, stadyumlar, camiler vs), kuyrukta beklemek, kapalı yerler (tünel, asansör vs), otomobile binmek ve sürmek

(özellikle trafik sıkışıkken), sokakta yürümek, evden uzaklara gitmek, evde tek başına kalmak, yüksek yerler ve köprülerden geçmek sayılabilir (17,21).

Agorafobili panik bozukluğu hastalarında birden çok (ortalama 4–5 duruma yönelik) fobik kaçınma saptanmaktadır. Agorafobi, kadın panik bozukluğu hastalarında çok daha sıktır. Erkek hastalar işleri ile ilgili bazı kaçınma ya da kısıtlanmalar sergilemekle birlikte nadiren eve bağlı düzeyde agorafobi yaşarlar (19,21,23).

Agorafobi işe gitmede, ev işlerini yapmada, sosyal ilişkileri sürdürmede zorluklar yaratarak toplumsal ve mesleki işlevsellikte bozulmaya yol açar. Ağır agorafobilerde, hastalar, eve ve aile bireylerine giderek bağımlı hale gelir. Böylece, agorafobili hastalar evden ayrılmaları, sosyal yaşamı sürdürebilmeleri için mutlaka başka birilerine ihtiyaç duyduklarından, aile sistemi olumsuz yönde etkilenebilir (14,19).

Agorafobi için DSM-IV tanı ölçütleri:

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

Bu durumlardan kaçınılır ya da panik atağı ya da panik benzeri belirtiler olacak anksiyetesiyle ya da yoğun bir sıkıntıyla bu durumlara katlanılır ya da eşlik eden birinin varlığına gereksinim duyulur.

B- Bu anksiyete ya da fobik kaçınma, sosyal fobi (örn. utanacak olma korkusuyla giden toplumsal durumlarla sınırlı kaçınma), özgül fobi (örn. asansör gibi tek durumlarla sınırlı kaçınma), OKB (örn. bulaşma ile ilgili obsesyonu olan birinin kir ve pislikten kaçınması), PTSS (örn. ağır bir stres etkenine eşlik eden uyarılardan kaçınma) ya da ayrılma anksiyetesi bozukluğu (örn. evden ya da akrabalarından ayrılmaktan kaçınma) gibi başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

2.5.Beklenti anksiyetesi

Panik atak geçiren bireyler o korkutucu anı tekrar yaşamak istemezler. İlk ataktan sonra ya da atakların sıklaşmasıyla birlikte bir başka atak olacağına dair korku geliştirmek ve hastalarda yaygın anksiyete bozukluğundakine benzer, dikkat, kaygılı beklenti ve hiperaktivitenin eşlik ettiği bir anksiyete durumu yaşamaktadırlar. Bu yeni bir panik atağı geçirme beklentisi ve korkusuna“beklenti anksiyetesi” denir (19). Beklenti anksiyetesinin 3 ögesi vardır:

1. Bir panik atak geçirmeyle ilişkili olan huzursuz edici ve endişeli, yoğun düşünce uğraşlar.
2. Yine bir panik atağı olacak, bu da tehlike yaratacak beklentisi,
3. Süre giden bir korku eğilimi ya da korkuyla oluşan bedensel duyumlardan korkmak (23).

Beklenti anksiyetesi içindeki hastalar ne zaman panik atak yaşayacaklarını kestirmek amacıyla çevresel ve bedensel ipuçlarını değerlendirmeye çalışmaktadırlar. Belirgin bir uyarılmışlık hali vardır. Hastalar ciddi bedensel hastalığı olabileceği endişesiyle bedenlerine odaklanır ve hipokondriak tutum ya da davranışlar göstermeye başlarlar. Hekime başvurular artar ve hastalar sürekli tansiyon ölçüp nabız sayar hale gelir. Panik atağı sırasında yaşadığı kalp çarpıntısını kalp krizi geçirebileceğinin kanıtı olarak gören hasta, nabız artışına yol açabilecek etkinliklerden (spor yapma, cinsel ilişkide bulunma, kafeinli içecekler alma vs) kaçınmaya çalışır. Yalnızca bu anksiyeteli bekleyiş bile kişinin gündelik yaşamını sekteye uğratabilecek boyuta varabilir, gündelik yaşam ve sosyal ilişkiler giderek kısıtlanır, çoğul fobiler gelişmeye başlar (20,22).

2.6.Epidemiyoloji

Toplumda her on kişiden biri yaşamının bir döneminde en az bir panik atak yaşamaktadır. Ancak yineleyici panik atakların toplumdaki sıklığı %7 (%3,6-%9,9) civarındadır (21). PB sıklığı ise daha düşüktür. 1980’lerden beri yapılmış çalışmalardan en önemli ikisi “epidemiyolojik alan çalışması (Epidemiologic Catchment Area)” (26) ve ulusal eştanı çalışması (National Comorbidity Survey)’dir (27). Bu çalışmalarda panik ataklarının yaşam boyu yaygınlığı (prevalence) %7 ile %9 arasında değişmektedir. Agorafobili ve agorafobisiz panik bozukluğunun yaşam boyu yaygınlığı ise %1,5 ile % 3,8 arasında değişmektedir.

Panik bozukluğu birinci basamak sağlık hizmetlerinin verildiği kurumlara başvuran hastalar arasında da sık görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan ve ICD 10'a göre tanı konulan uluslararası bir çalışmada, Türkiye'de birinci basamak sağlık hizmetlerinde panik atağı yaygınlığı %3,4 ve PB yaygınlığı ise % 0,2 bulunmuştur (28). Birinci basamak sağlık hizmetlerinde gözlenen panik bozukluğu oranları genel toplumdakine yakın olmakla beraber bu oranlar çeşitli uzmanlık alanlarına başvuran hastalar için oldukça yüksektir. Denge bozuklukları için nöroloji ya da KBB uzmanlarına başvuran hastalarda panik bozukluğu oranı %15, kardiyoloji polikliniklerinde bu oran %16, hiperventilasyon belirtileri olan genel hastane hastalarında %35'tir (29).

PB başlangıç yaşı değişken olmakla birlikte genellikle geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde (25–35) başlar. Yaşlandıkça panik bozukluğu sıklığı azalmakta ve 65 yaş üzerinde nadiren görülmektedir (30,31).

PB genel nüfusta erkeklere oranla kadınlarda 2,5 kat daha fazla görülmektedir. Başlangıç yaşının, özellikle kadınlarda erken başlangıçlı (15–34) ve geç başlangıçlı (45–54) olarak bimodal yaş dağılımı gösterdiği saptanmıştır. Evli olanlarda görülme sıklığı düşmektedir. Evli olmayanlarda (dul, bekâr, ayrı yaşayanlar) PB riski evlilere göre iki kat fazladır. PB şehirde yaşayanlarda, kırsal kesimde yaşayanlara göre 1,5–2 kat daha fazla görülmektedir. Sıralanan bu epidemiyolojik veriler değişik kültürlerde çok az farklılık göstermektedir (32,33).

2.7.Etyoloji

PB'de sayısız beyin işlevinin bozulduğuna dair çeşitli varsayımlar bulunmaktaysa da, panik atakları, beklenti anksiyetesi ve agorafobi gelişiminin altında yatan nörobiyolojik ve/veya psikolojik düzeneklerin neler olduğu birbirleriyle nasıl etkileştikleri ve hastalık gelişimine ve gidişine nasıl etki ettikleri halen belirsizdir (18). Bu bölümde hastalığa yatkınlık yaratan, başlatan ve sürdüren biyolojik ve psikososyal etkenler ele alınacaktır.

2.7.1.Biyolojik Etkenler

2.7.1.1.Genetik Etkenler

Aile çalışmaları

Aile çalışmaları panik bozukluğun belli ailelerde yoğunlaştığını göstermekte, bu da genetik etyolojiyi düşündürmektedir (34). Panik hastalarının birinci derece akrabalarının hastalanma riski (%7,9–17,3) sağlıklı yakınlarının riskinden (0,7-4,2) 3-17 kat daha yüksektir (35). Yapılan bir çalışmada beklenmedik panik atakları öyküsü olan kişilerin daha yüksek oranda ailesel panik bozukluğuna sahip olduklarını ve bu kişilerin belirtisiz birinci dereceden akrabalarında normal kontrollere göre daha yüksek oranda CO₂ duyarlılığı olduğu gösterilmiştir (36). Bu çalışmaya göre CO₂ aşırı duyarlılığı, panik bozukluğunun çok sayıda fenotipi arasında özel bir genetik işlev bozukluğunun sonucu olabilir.

İkiz çalışmaları

Monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre her iki ikizin de PB olma oranının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalara karşın bu bulguyu desteklemeyen çalışmalar da vardır. Yapılan bir meta analize göre genetik etkenlerin PB etyolojisinde rol oynadığını desteklemekte ve sonuçlara göre genlerin her iki cinsiyeti de etkileyerek varyansın % 30–40'ını açıkladığı anlaşılmaktadır (37).

Monozigot ikizlerin eş hastalanma oranları (%24–73), dizigot ikizlerin eş hastalanma oranları (%0–17) genellikle 2–3 katıdır (35). İkiz çalışmalarından elde edilen bir başka bulgu panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu ve agorafobi arasında paylaşılmış bir genetik diyatez olduğudur (18). Aile ve ikiz çalışmalarından çıkan sonuç katılanın panik bozukluğu değil paniğe duyarlılık olduğu görüşüdür (38).

Moleküler genetik çalışmalar

Panik bozukluğuna yatkınlığın kalıtıldığı anlaşılrsa da, kalıtımın doğası ve sorumlu genler henüz belirlenememiştir. Tam genom taramasıyla yapılan bağlantı (linkage) çalışmalarının sonuçları tek bir major lokusun sorumlu olmadığını düşündürmekteyse de bu bulgu henüz kesin yargıya vardırmaktan uzaktır. Çeşitli çalışmalarda kromozom 7 kromozom 9q31, kromozom 9 ve 22, CREM (cAMP responsive element modulator) ile ilişkili olan gen bölgeleri sorumlu tutulmuştur.

Kromozom 10p11 ve kromozom 4 üzerindeki Nöropeptit Y ile ilişkili olduğu düşünülen çeşitli lokusların panik bozukluğu ile kromozom 3'ün ise daha çok agorafobiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (39,40).

Panik bozukluğuna yatkınlık oluşturma olasılığı olan birçok amin ya da peptid ve bunların reseptörleri ve enzimler araştırılmıştır. Serotonin, Dopamin ve kolesistokinin sistemlerindeki gen polimorfizimlerinin panik bozukluğun çeşitli fenotipleriyle ilişkili olduğuna dair çok sayıda yayın bulunmaktadır. Mesela MAO-A geni promotor bölgesindeki polimorfizmin Serotonin 2A reseptör polimorfizmi periferik benzodiazepin reseptörü geni vb. ile panik bozukluğuna yatkınlık ilişkilendirilmiştir (40,41). Sonuçlar kesin olmamakla beraber dopaminerjik ve serotonerjik sistemdeki bazı gen varyantlarının panik bozukluğun kalıtımında rolü olabileceğine işaret etmektedir(42).

2.7.1.2.Nöroanatomi

Gorman ve arkadaşlarının öne sürdüğü nöroanatomik hipoteze göre; panik atak beyin sapında serotonerjik ve noradrenerjik ileti sistemlerinden ve solunumsal kontrolü sağlayan merkezlerden kaynaklanmaktadır (43). Beklenti anksiyetesi limbik bölge yapılarının, fobik kaçınma da prefrontal kortikal yapının bir işlevidir. Bu hipoteze göre, antidepresan ilaçlar etkisini hastalarda beyin sapı aktivitesini normale döndürerek oluştururken, benzodiazepinler ve gevşeme eğitimiyle limbik döngülerden köken alan beklenti anksiyetesi denetlenebilmektedir. Duyarsızlaştırma ya da bilişsel davranışçı terapi ise korteks kökenli katastrofik düşüncelere ve agorafobiye etkilidir (43,44).

Klinik öncesi araştırmalarda, panik bozukluğunun, koşullu korku yollarının merkezinde yer alan amigdaladan kaynaklandığına dair bulgular elde edilmiştir (45). Panik bozukluğunda yukarıya (kortikal) ve aşağıya (beyin sapı) duysal bilginin iletimi, ayarlanması ve bunlara yanıtların eşgüdümündeki bir eksiklik amigdala etkinliğinin artmasına ve bundan kaynaklanan davranışsal otonomik ve nöroendokrin uyarıma neden olmaktadır (44,45).

Amigdalanın öneminin anlaşılmasına koşut olarak deneysel araştırmalar, dorsal raphe serotonin sistemlerinin işlevlerine dair yeni bilgiler ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalarda dorsal raphe çekirdeklerinin iki yönlü bir düzenleme işlevine sahip

oldukları anlaşılmıştır (46).Panik bozukluğunda kompensatuvar nitelikteki dorsal raphe aşırı etkinliği, panik atakların oluşumundan sorumlu olan lokus seruleus ve periaquaduktan gri gölge üzerine inhibitör etkiyle panik ataklarını bloke eder. Fakat aynı zamanda, beklenti anksiyetesinden sorumlu olan amigdala ve hipokampus ile fobik kaçınma ve felaket düşünceleri ile alakalı olan prefrontal korteksi uyardığından, hastalarda beklenti anksiyetesi ve fobik kaçınmaya zemin hazırlar (47,48). Serotonerjik ilaçlar lokus seruleusa ve periaquaduktal gri cevhere etki ederek faydalı olurlarken, bilişsel terapiler fobik kaçınmaların öğrenilmesinde rol oynayan hipokampusa ve prefrontal kortekse etki ederek hastaları düzeltmektedir (44).

2.7.1.3.Nörofizyoloji

Uyarılmış Potansiyeller

Beyin sapı işlevleri hakkında dolaylı bilgiler verebilen beyin sapı uyarılmış potansiyellerinde dalga 3 ve 5 amplitüdlere genişlemiş olmakla beraber, normalden ayırt edici bir latans saptanmamıştır (48). İşitsel uyarılmış potansiyeller ile çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bir çalışmada frontal bir P3a komponentinin saptanması düşük uyaran yoğunluklarında bile hastaların uyaran alanındaki fiziksel değişiklikleri işleme kapasitesinde bir anormallik olduğu düşüncesini oluşturmuştur (49). Yazarlar saptadıkları bu patolojinin prefrontal limbik yapılarla ilgili olduğu ve kalabalıklar, süpermarketler gibi uyarının bol olduğu ortamlarda panik hastalarında bilgi işleme yetmezliği oluşturacağı kanaatindedirler.

Bir dizi elektrofizyolojik çalışma PB hastalarında duysal motor kapılanmanın azaldığını göstermektedir. Başka ruhsal bozukluklarda da saptanan ve prepuls inhibisyonuyla ölçülen bu işlev bozukluğu sonucunda hastalar zorlayıcı (intrusive) ya da durumla uygunsuz uyarıların inhibe edilmesinde (kapılanmasında) güçlük çekmektedirler (50).

EEG

Panik ataklar arası dönemde hastaların sağlıklılara göre EEG’de daha fazla yavaş dalga etkinliği sergiledikleri ve bunun da hiperventilasyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (51).

Wideman ve arkadaşları (1999) nötral, anksiyete ile ilgili, panikle ilgili resimler göstererek yaptıkları EEG kayıtlarında panik hastalarında hem dinlenme hem de anksiyete ile ilgili resimlerde uyarma sırasında frontal hemisfer asimetrisi saptamışlardır. Sağ frontal alfa gücünün sol hemisferle karşılaştırıldığında panik hastalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (52).

2.7.1.4.Uyku fizyolojisi

Panik hastalarının yaklaşık 2/3'ünde uyku yakınmaları ve güçlükleri olup bu bulgular nokturnal atakların ya da depresyon eştanısının varlığında daha fazla saptanmaktadır. PB hastalarında kontrol grubuna göre, uykuya dalma, uykuyu sürdürme güçlüğü ve azalmış uyku kalitesi olduğu bildirilmiştir. PB hastalarında 24 saatlik periyodu inceleyen çok az sayıda çalışmada yine uykuya dalma, uykuyu sürdürme güçlüklerinin yanı sıra; erken uyanma, yataktan kalkmakta zorlanma, tam dinlenememe ve gündüz uyuklama şikâyetleri belirtilmiştir (53).

PB hastalarında yapılan bazı polisomnografi çalışmalarında bu hastalarda azalmış toplam uyku süresi ve azalmış uyku etkinliği olduğu bulunmuştur (54). Objektif ve subjektif uyku parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada PB hastalarında kontrol grubuna göre belirgin oranda azalmış uyku kalitesi, toplam uyku süresi, artmış orta ve geç uykusuzluk ve REM sürelerinde kısalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca subjektif uyku kalitesi kontrol grubundan daha kötü bulunmuştur (55).

PB ve uyku arasındaki potansiyel ilişki nokturnal panik atakların varlığıdır. Yapılan çalışmalarda nokturnal panik ataklar yaşayan hastaların uyku öncesi beklenti anksiyetesi yaşadıkları, yatağa gitmek ve uyumak istemedikleri, uykuya dalmaktan korktukları, bu nedenlerle uykuya dalma güçlüğü yaşadıkları, uyku kalitelerinin bozulduğu ve sonuçta uykusuz kaldıkları bildirilmiştir (56–58).

PB hastalarında uyku şikâyetlerinin önemli nedenlerinden bir diğeri major depresyon varlığıdır. Depresyon ve uyku bozuklukları arasındaki güçlü ilişki depresyonun panik bozukluktaki uyku şikâyetlerine aracılık edebileceğini düşündürmektedir (59,60) .

PB hastalarındaki uyku şikâyetlerinin altında yatan mekanizmanın uyarılma bozukluğunun (arousal dysregulation) da olabileceği öne sürülmüştür. Panik atak esnasındaki aşırı uyarılmışlığın gün içinde devam etmesi (beklenti anksiyetesi) nedeniyle uyku kalitesinin azaldığı ve gündüz uykuluğa yol açtığı belirtilmiştir (54). Bunların yanı sıra PB hastalarında bedensel duyumlara olan artmış seçici dikkat ve panik ataklar sonrası olan aşırı yorgunluk da uyku şikâyetlerini arttırır (61).

2.7.1.5.Solunum fizyolojisi

Solunum ve solunumu denetleyen karmaşık düzenekler ile panik bozukluğu ilişkisi alanında yapılan çalışmalar solunumsal etkenlerin panik bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. PB ile solunum sistemi hastalıkları arasındaki ilişkiyi açıklamak için bazı fizyolojik mekanizmalar öne sürülmüştür. PB olan hastalarda akciğer havayollarında subklinik tıkanma bulunmuş ve bu havayollarındaki düz kas tonusundaki artış ile ilişkilendirilmiştir (61). Düz kas tonusunu ayarlayan otonomik sinir sistemindeki işlev bozukluğu hem solunum sistemi hastalıklarından hem de panik bozukluktan sorumlu tutulmuştur. Araştırmacılar ayrıca obstrüktif akciğer hastalıklarındaki gelip geçici hiperkapninin locus seruleus aktivitesini arttırma yolu ile panik ve hiperventilasyona yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (62). Bu varsayım kısmen CO₂ inhalasyonu ile bir panik atağının ortaya çıkartılabilmesi ile kısmen desteklenmiş görünmektedir. Ayrıca PB hastalarında bildirilmiş olan artmış immunglobulin düzeyleri solunum sistemi belirtileri ile uyumlu gibi görünmektedir (63).

PB hastalarının solunum hızı, tidal volüm ve kan gazları gibi parametrelerde farklılıklar, solunumlarında düzensizlikler ve değişkenlikler olduğu bildirilmiştir (63,65). PB olan hastalarda iç çekmeleri ve tidal volümlerinde daha fazla değişkenlik bildirilmekle beraber bu durum diğer anksiyete bozukluklarında da bildirilmiştir (66). Taşınabilir bir solunum izleme cihazı ile yapılan bir çalışmada PB olan hastalarda kontrollere göre daha büyük tidal volüm düzensizlikleri saptanmıştır (67). Panik bozukluğu olan hastalarda iç çekme sıklığında kontrollere göre önemli artışlar bulunmuştur. Otuz dakika dinlenme sonrası PB olan hastalarda kontrollere göre ortalama pCO₂ düzeyinin düşük, tidal volüm ve iç çekmelerin ise yüksek olduğu bulunmuştur (68).

PB olan bireylerde gözlenen önemli bir diğer bulgu istemli hiperventilasyondan sonra solunum fizyolojisindeki normalleşmenin geç olmasıdır. Genelde hiperventilasyon kesildikten sonra solunum kendiliğinden birkaç dakika içerisinde pCO₂'yi normalize eder. PB olan bireylerde bu pCO₂ düzeltme işleminde bir bozulma gözlenmektedir (69).

Bu araştırmalarda gözlenen solunum düzensizliklerinin mekanizması bilinmemektedir. En düzenli solunumun uykuda non-REM döneminde ya da anestezi sırasında suprabulber etkinin minimum olduğu durumda olduğu bilindiğinden suprabulber efferentlerin solunum volümünü ve zamanlamasını düzenleyen merkezlerle etkileşmesi önemli olabilir. Diğer bir olasılık bu değişkenlikler daha yaygın bir bulber düzensizliğinden de kaynaklanabilir. Bu durumda panik atağı sırasında ortaya çıkan ve beyin sapı tarafından kontrol edilen kardiyovasküler ve solunum sistemi belirtileri ortaya çıkmaktadır (67). Bu merkezlere gelen emosyonel (korku) ve bilişsel girdiler (dikkat, endişe) var olan ritmi değiştiriyor olabilir.

Bu solunumsal düzensizliklerin panik atakların olmadığı anlarda ve uykuda da sürdüğü gösterilmiştir. Tedaviden sonra bile süregiden bu düzensizliklerin panik bozukluğu patofizyolojisiyle ilişkili bir fizyolojik bir belirteç (trait marker) olduğu düşünülmektedir (65).

Hiperventilasyon

Bazı araştırmacılar klinik hiperventilasyonun panik oluşumunda önemli rol oynadığını düşünmektedirler. Hiperventilasyon temel olarak bir dönemde bedenin ihtiyacından daha fazla olan sık ve derin nefes alma olarak tanımlanır. Ancak bu klasik tanım dışında hiperventilasyon aynı zamanda solunum sıkıntısı, çarpıntı, baş dönmesi, titreme, uyuşukluk, göğüs ağrısı ve sinirlilik gibi belirtilerle de ilişkilidir (70). Dolayısıyla hiperventilasyon belirti listesi ile PB belirtileri büyük oranda benzerlik göstermektedir (71).

Ley (1985) tarafından hiperventilasyonun panik ataklara yol açtığı fikri öne sürülmüştür (72). Bunu destekleyen en önemli bulgu akut hiperventilasyonun panik atağı ortaya çıkarabilmesidir. Ancak araştırmalarda panik atakların önemli bir kısmına hiperventilasyonun eşlik etmediğinin, panik atak sırasında PCO₂'nin düşmemesi ve en

önemlisi hiperkapninin (CO_2 solunması) panik ataklara yol açmasından dolayı hiperventilasyonun PCO_2 artışına bağlı ortaya çıkan, hastaları korumaya yarayan fizyolojik bir yanıt olduğu düşünülmektedir (73).

Karbondioksit Aşırı Duyarlılığı

Yüksek konsantrasyonda (%5–35) CO_2 'ye maruz kalmanın (hiperkapnik durum) sağlıklı kontroller ya da başka ruhsal bozuklukları olan hastalara göre PB hastalarında şiddetli bedensel belirtiler, anksiyete, panik atakları ve bir “solunumsal yanıt” oluşturduğu pek çok defa bildirilmiştir (74,75). CO_2 duyarlılığının yaş ve panik bozukluğu şiddeti ile ilişkili olmaması %35 CO_2 duyarlılığının panik bozukluğu için ‘özgül’ olduğu ve “ailesel- genetik” yatkınlıkla ilişkili durumsal bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (76).

Solunum fizyolojisi ve CO_2 uyarımı çalışmalarında elde edilen bilgiler temelinde “boğulma yanlış alarmı” varsayımı oluşturulmuştur. Klein (1993), panik atağı sırasında ortaya çıkan hiperventilasyonun neden değil sonuç olduğunu (kompensatuvar hiperventilasyon), panik atağı belirtilerinden kan-beyin bariyerini geçen CO_2 'nin sorumlu olduğunu, çünkü beyin sapı kempreseptörlerinin CO_2 'ye aşırı duyarlı olmaları nedeniyle panik hastalarının aslında bir “yanlış boğulma alarmı” yaşadıklarını iddia etmiştir (77).

Beyin sapı solunumsal kemoreseptörlerini inceleyen çalışmalar sorulara olumlu ya da olumsuz bir yanıt vermemiştir. Bazı çalışmalar temel sorunun beyin sapını kontrol eden daha üst beyin merkezlerinde aranması gerektiğini düşündürmüştür (78). Solunum ve panik bozukluğu arasındaki karmaşık ilişkinin ancak beyin homeostatik sistemlerinin düzenlenmesindeki bir işlev bozukluğu ile açılanabileceği öne sürülmektedir (79).

2.7.1.6.Nörokimya

Artmış Sempatik Etkinlik

Anksiyete bizi hareket için hazırlayan bir uyarı sistemidir. Anksiyöz olmayan bireylerde akut stres esnasında öznel ve nesnel vücut reaksiyonları gözlenmiştir. Dolayısıyla anksiyete hastalarında dinlenme anında bile aşırı uyarılmışlık ve strese artmış fizyolojik yanıt beklenen bir durumdur. Bu yanıtlar tüm vakalarda aynı olmayabilir (80). Anksiyete hastalarında görülen en tutarlı bulgu artmış kas tonusu ve

azalmış fizyolojik esnekliktir, yani strese verilen fizyolojik yanıtlara azalmış değişkenliktir (81,82). Otonomik değişiklikler daha az tutarlıdır. Anksiyete bozukluğu olan bazı hastaların, özellikle panik bozukluğu olanların *artmış sempatik tonus* gösterdikleri, tekrarlanmış uyaranlara yavaş şekilde uyum sergiledikleri ve orta derecede uyaranlara aşırı şekilde cevap verdikleri ileri sürülmüştür (82).

Laboratuar koşullarında anksiyetesi olmayan kontrol grubuyla yapılan çalışmalarda PB hastalarında nonspesifik stresörlere verilen psikofizyolojik yanıtların artmış olduğu, dinlenme anında ve laktat, yohimbin, CO₂ verilmesiyle oluşturulan panik atak süresince normal kalp hızı, kan basıncı, deri iletkenliği, solunumsal değerler gibi fizyolojik fonksiyonlarda anlamlı artış olduğu, bu farklılıklara dinlenme durumunda yükselmiş fizyolojik yanıtların ve beklenti anksiyetesinin katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (80). Bu farklılıkları bulmayan çalışmalar da vardır (83).

Panik atağı belirtileri panik hastalarında otonomik işlev bozukluğu olabileceğini fikrini doğurmuştur. Panik bozukluğu hastaları gün içinde monitorize edilmiş ve bu hastalarda otonomik esnekliğin kaybolduğu, bunun anksiyete sırasındaki bilgi işleme işlev bozukluğuna bağlı santral bir süreçten kaynaklandığı düşünülmüştür (84).

Norepinefrin

Locus seruleustan salgılanan norepinefrin hem doğrudan hem de adrenal bezlerin uyarımı aracılığı ile otonom sinir sistemini etkinleştirerek solunumsal, kardiyolojik ve davranışsal anksiyete belirtilerinin oluşumuna yol açmaktadır. PB hastalarında bir presinaptik alfa-2 otoreseptör blokörü olan yohimbin verildiğinde (sinapta norepinefrin artar) artmış bir otonomik yanıtın görülmesi santral sempatik işlev bozukluğu olarak yorumlanmıştır. Klonidin zorlamasına körelmiş büyüme hormonu yanıtı bulgusu da presinaptik otoreseptör aşırı duyarlılığı ile açıklanmaktadır. Tüm bu bulgular panik hastalarında santral noradrenerjik alfa-2 reseptör duyarlılığının değişmiş (artmış presinaptik reseptör duyarlılığı ya da azalmış postsinaptik reseptör duyarlılığı) olduğu lehinedir (18).

Serotonin

Serotonin (5-HT) panik bozukluğun patofizyolojisinde ve farmakoterapisinde merkezi önemi olan bir nörotransmitterdir. Dorsal ve medial rapheden çıkan

serotonerjik sistem beyinin birçok bölgesine uzanmaktadır. Panik bozuklukta serotonin aşırı etkinliği ile serotonin etkinliğinde azalma gibi iki zıt görüş bulunmaktadır (46).

İlaç araştırmaları ile sinapsta serotonin düzeyini arttırmanın terapotik değerinin olduğu kesin biçimde kanıtlanmıştır. Tedavinin başlangıcında hastalardaki panik belirtilerinin şiddetlenmesi postsinaptik serotonin reseptörlerinin aşırı duyarlılığı ile açıklanmakta ve serotonin eksikliği lehine bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Panik bozukluğu hastalarında serotonin sistemini etkinleştirici fenfluramin ve m-klorofenilpiperazin (m-cpp) zorlanmalarının anksiyete yaratması, serotonin öncülü olan 5-hidroksitriptofanın anksiyete belirtilerini yatıştırması serotonin önemini ortaya koymuştur (85).

Sonuç olarak panik bozukluğu hastalarının serotonin sisteminde düzensizliği özellikle de serotonin azalmasının olduğu birçok veriyle doğrulanmıştır.

Gamma-Aminobutirik Asit (GABA)

GABA reseptörleri korku şebekesinde tanımlanan yapılarda yaygın olarak bulunurlar (47). Panik hastalarının tedavisinde ilk kullanılan ilaç grubu olan benzodiyazepinler, GABA-benzodiyazepin reseptör kompleksi üzerinden etkilidir. GABA agonistleri anksiyolitik etki gösterirken ters agonistleri anksiyojenik etkilidir. Panik hastalarında bir GABA antagonisti olan flumazenil infuzyonu zorlaması belirgin anksiyete ve panik oluşturmaktadır (86).

SPECT ve PET çalışmaları, beyin GABA_A benzodiyazepin bağlanmasında, özellikle orbitofrontal kortexte belirgin olan global bir azalma olduğunu göstermektedir (87). Panik bozukluğu olan hastalardaki bu duyarlılık azalması ya da reseptör bağlanma azalması gibi GABA reseptör anormalliklerinin bir neden mi yoksa sonuç mu oldukları ve ayrıca panik bozukluğuna özgül olup olmadıkları sorularının yanıtları henüz netleşmemiştir (18).

Kolesistokin (CCK)

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

(CCK-4) ve bunun sentetik analogu pentagastrin laboratuvarında nefes darlığı dâhil panik atağı belirtilerini tetikleyici ajan olarak kullanılmaktadır (88). İmipramin, SSRI ve lorazepam verilmesi bu ajanlarla panik atak oluşma oranları azalmaktadır (89). SSRI'ların beyin CCK reseptörlerinin duyarlılığını azalttıkları sanılmaktadır (90).

CCK'nın panikojenik etkileri yalnızca reseptörleri üzerinde değil aynı zamanda ACTH, kortizol, norepinefrin, GABA ve özellikle serotonin sistemlerini etkilemesiyle ortaya çıkmaktadır. Bundan ötürü kimi yazarlarca CCK'nın anksiyete oluşumunda temel bir rol oynamaktan daha çok, bir "ikincil mesajcı" olduğu ileri sürülmektedir (89).

Kortikotropin-Salınım Faktörü ve Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Sistem

Nörotransmitter işlevi gören bir nöropeptit olan kortikotropin-salınım faktörü (CRF) korku yanıtlarının oluşumunda (anksiyojenik etki), nöroaktif steroidlerin yapımında ve salınımında rol oynar (91). CRF korku şebekesinde yer alan anatomik yapılarda yaygın olarak bulunur. Bazı yazarlara göre CRF, lokus seruleus başta olmak üzere noradrenerjik sistem ile karşılıklı ve karmaşık bir ilişki içindedir. Bu yönleriyle CRF'nin panik bozukluğunda rolü olabileceği sanılmaktadır. Bu rolün etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hipofizer ACTH salınımıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (92).

CRF ile ACTH üzerinden doğrudan ilişkili olan HPA sistemi panik bozukluğunda çok çalışılmıştır. Panik bozukluğundaki HPA bulgularının stres etkisiyle oluşan HPA değişikliklerine benzemektedir (18).

2.7.1.7 Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Serebral kan akımı ve glukoz metabolizma çalışmalarında özellikle hipokampal, parahipokampal yapılar ve sağ frontal kortexte artmış kan akımı ve metabolizma artışı olduğu tespit edilmiştir (93). Benzer sonuçların asemptomatik ve imipramin kullanmakta olan PB hastalarında da gözlenmesi, bu bulgunun panik bozukluğu için durumsal bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (94).

Magnetik Rezonans (MRI) ile yapılan görüntüleme çalışmalarında PB hastalarında kontrol grubuna oranla, medial temporal lob anormalliklerinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Sık panik atak geçiren ve uzun süredir hastalığı devam edenlerde MRI bulgularının daha fazla gözlemlendiği bildirilmiştir (95).

PET ve SPECT çalışmalarında çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bazı PET çalışmalarında laktat infüzyonu ile panik atak oluşturulan PB hastalarında temporofrontal ve parahipokampal bölgelerin kontrol grubuna ve atak oluşmayanlara göre kan akımında anlamlı olarak artış bulunmuştur (96,97). Bazı çalışmalarda da inferior parietal lobda kan akımında artış belirlenmiştir (98). İstirahat halindeyken PB hastalarında hipokampus ve inferior frontal kortekste anlamlı bulgular saptanmıştır (99).

2.7.2.Psikolojik Kuramlar

2.7.2.1.Bilişsel Davranışçı Kuram

Panik bozukluğun bilişsel modeline göre temel sorun zararsız bedensel belirti ya da duyumların ciddi bir bedensel hastalığın işaretleri olarak yorumlanmasına bağlı ortaya çıkan yoğun korkudur. Bu korku bedensel belirtileri arttırarak ve bedensel bir zarar görme inancını pekiştirerek hastanın içinden çıkamadığı bir kısır döngü oluşturur. Başka deyişle agorafobi ya da panik ataklarının bu ‘korkudan korku’ sonucu oluştuğu düşünülmektedir (100). Bu modelde bedensel duyumların felaketleştirici ve yalnız olarak yorumlanması üzerinde durulmaktadır. Bu bedensel duyumlar anksiyete belirtileri ile (örn. çarpıntı) ya da normal bedensel işlevlerle ilgili olabilir (örn. yemek sonrası midede doluluk hissi). Panik içten (bilişsel ya da bedensel duyumlar) ya da dıştan (korkulan bir duyum ya da etkinlik) gelen bir uyararla tetiklenir. Bu uyarı ani bir tehdit ya da yaklaşmakta olan bir tehlike algısını harekete geçirir. Bu durumla ilgili olarak yapılan felaketleştirici yanlış yorumlamalar, artmış bir uyarılma haline ve yine tehlikeli ya da tehdit edici olarak algılanan daha ileri bedensel duyumlara ve yeni panik ataklarına yol açar ve döngü bu şekilde sürer. Bedensel duyumların (özellikle kardiyovasküler ve solunumsal belirtiler) bu şekilde yanlış anlaşılması özellikle panik bozukluğun gelişmesi ve süregenleşmesinde belirgin rol oynar. Kişiler korktuğu duyumlara karşı daha dikkatli ve araştırmacı davranır. Hatta normal bedensel duyumlara karşı aşırı bir farkındalık ve aşırı duyarlılık geliştirebilirler. Korkulan bedensel duyumları yaratan etkinliklerden uzak durmaya başlayan kişide kaçınma eğilimleri ve panik bozukluğu süregenleşmesine yol açar (101).

2.7.2.2.Psikodinamik Kuram

Klasik psikanalizde hızlı başlangıçlı, otonomik uyarılma ve çok şiddetli anksiyete ile seyreden bir klinik tablo “anksiyete nevrozu” olarak adlandırılmıştır (102). Bu kurama göre anksiyete bilinç dışı savunma düzeneklerinin hem nedeni hem de

sonucudur ve panik atağı anksiyete oluşturan uyaranlara (travmatik yaşantılar) karşı başarısız kalan savunmaların sonucunda gelişmektedir. PB hastalarında stresli yaşam olaylarının sık olduğu bildirilmiştir (103).

Panik bozukluğunun psikodinamik modeli; bu hastalarda alışkın olunmayan durumlar karşısında doğuştan gelen bir korku yanıtının gözlemlendiği varsayımına dayanmaktadır. Yalnız kalma, terk edilme ya da kapana kısılma ile etkinleşen bilinçdışı fantezilerin sonucu, tehlikeli bir ayrılık ya da tuzağa düşme olarak yorumlanan tepki verme eğilimi ortaya çıkar. Anksiyete karşısında savunma düzenekleri başarısız kaldığında da panik anksiyetesi oluşur. Böylece gelişmemiş savunmaların denetlemede yetersiz kaldığı korku veren olumsuz bir duygulanımdan köken alan önemsiz fiziksel duyular kolayca paniği uyabilir (104).

Agorafobide, psikanalitik teoriye göre, ayrılık anksiyetesi öyküsü ve çocukluk dönemde ailenin kaybedilmesi üzerine gelişmiş bir patolojik süreç vardır. Kalabalık yerlerde yalnız başına bulunma, çocukluk döneminde yaşanan yalnız bırakılma veya terkedilmiş olma duygularını yeniden canlandırır. Bu durumda kişi, yer değiştirme, kaçınma savunma düzeneklerini kullanır (16).

Psikodinamik görüşler panik bozukluğun patogenezi kapsamlı olarak açıklamaktan uzaktır.

2.8.Hastalığın Prognozu

PB belirtilerde azalmalar ve artmalarla giden genellikle kronik seyirli bir bozukluktur. Bozukluk önce panik ataklarıyla kendini göstermekte, daha sonra ataklara beklenti anksiyetesi ve fobik kaçınma davranışları eklenmektedir. Hastaların en az bir yıl izlendiği 16 çalışmanın gözden geçirilmesinde panik ataklarında remisyon oranı %30–80, fobik kaçınmadaki remisyon oranı %18–64 olarak saptanmıştır (105). 423 panik hastasının 2–6 yıl süreli bir izlem çalışmasında hastaların ancak %31'inin panik ataksız bir yaşam sürdürdükleri ve yaklaşık % 61'inin ılımlı ve yineleyici belirtiler gösterdiği saptanmıştır (106). Zaman içerisinde hastaların çoğunda panik ataklarının sıklığı azalabilmekte hatta tamamen kaybolabilmektedir. Fakat sınırlı belirtilere sahip ataklar uzun süre devam etme eğilimi göstermektedirler. Bu kalıntı belirtiler düşük şiddette ancak ısrarlı ve yetiyitimi yaratacak niteliktedir. Hastaların büyük çoğunluğu

ilk 2 yıl içinde kısmı ya da tam remisyona girmektedir. Ancak panik bozukluğa agorafobi eşlik ediyorsa daha olumsuz bir gidiş mevcuttur. Sekiz yıllık izlemde tam remisyon oranları agorafobisiz panik bozukluğunda %70'leri aşarken agorafobi eşlik eden hastalarda remisyon oranları %35–40 düzeyinde kalmaktadır (107).

Hastalığın gidişi cinsiyet farklılığı göstermektedir. Hastalığın başlangıcında kadın hastalarda gözlemlenen daha fazla belirti sayısı, daha yüksek agorafobi ve eştani oranları kadınlarda daha fazla yeti yitimine yol açarak prognozun erkeklere göre daha olumsuz olmasına neden olmaktadır (108).

Yaş ilerledikçe bazı kalıntı belirtiler mevcut olsa da panik atak sıklığı azalmaya başlar (109). Epidemiyolojik alan çalışması verilerine göre panik bozukluğu yaşlılarda en az görülen anksiyete bozukluğudur. Elli yaşından sonra başlaması genellikle ya bir stres ya da hastalık ertesinde olmaktadır (110).

3.PANİK BOZUKLUK ALT TİPLERİ

Panik ataklar DSM-IV’te yer alan somatik ve bilişsel 13 belirtiden 4’ünün eşlik ettiği aniden ortaya çıkan yoğun bir korku ve rahatsızlık dönemi olarak tanımlanır. Klinik uygulamada panik ataklar esnasında ortaya çıkan belirtilerin çeşitliliği pek çok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Bu nedenle son yıllarda PB belirti kümeleri ve alt tiplerinin varlığını araştıran çalışmalar giderek artmaktadır (111,112).

Literatürde panik atakların alt tiplerini belirlemek üzere yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sınıflamalar yapıldığı dikkat çekmektedir. PB alt tiplerinin belirlenmesinde biyolojik parametrelerin kullanıldığı çalışmalarda, kardiyorespiratuar ve gastrointestinal (113), respiratuar ve respiratuar olmayan (114,115), respiratuar ve bilişsel (116) alt tipleri birbirinden ayırt edecek özellikler tespit edilmiştir. Alt tiplereyi vücut bölgesine göre topografik olarak sefalo-vertiginöz, serviko-respiratuar, torako-kardiyak ve abdomino-dijestif olarak sınıflandıran çalışmalar da bulunmaktadır (117).

Bu sınıflandırmaların dışında PB hastalarını kardiyorespiratuar ve psödonörolojik belirtilere göre iki gruba ayıran çalışmalar da vardır (118). Ayrıca göğüs ağrısı olan hastalarda “ölüm korkusu” veya “çıldıırma veya kontrolünü kaybetme korkusu” olmaksızın ortaya çıkan bir “korkusuz panik bozukluğu” alt tipinin varlığı da bildirilmektedir (119-121).

Sonuç olarak konu ile ilgili yapılan çalışmaların pek çoğu dikkate alındığında genellikle PB solunumsal, nokturnal, korkusuz, bilişsel, vestibüler şeklinde beş grupta sınıflandırılmaktadır (2,111,112).

PB alt tiplerinin belirlenmesinin hastalığın şiddet ve gidişi, psikiyatrik ve fiziksel hastalıklarla eş tanısı, ayrıca tedaviye yanıt gibi birçok hastalık etkenini etkileyeceği düşünülmektedir.

3.1.Nokturnal Alt Tip

Gece gelen (nokturnal) panik atakları bir tetikleyici olmaksızın uykudan aniden, büyük bir korkuyla uyanma ve fizyolojik uyarılma haliyle karakterizedir. Bu tabloya uykudan aniden irkilme, ölüm ya da delirme korkusu, çarpıntı, nefes darlığı, göğüste rahatsızlık hissi, çevreye yabancılaşma hissi, soğuk ya da sıcak terleme, midede rahatsızlık, baş dönmesi ve sersemlik belirtileri eşlik edebilir (122).

Nokturnal panik ataklar süre ve özellikler açısından gündüz panik ataklarına benzer olduğunu bildiren çalışmalara karşın (122,123) nokturnal panik ataklarının görüldüğü PB olgularının, gerek panik tetikleyiciler gerekse klinik semptomatoloji ve prognoz açısından nokturnal olmayan panik bozukluğundan farklılıklar gösterdiğini bildiren çalışmalar da vardır. Nokturnal panik olgularında kliniğin daha ciddi, daha ağır, gün boyu atak sıklığının daha fazla ve somatik duyumların daha yoğun olduğu bildirilmiştir (124–126). Ayrıca nokturnal panik ataklara daha fazla depresyon ve anksiyete gibi diğer eksen 1 bozuklukların eşlik ettiği, daha uzun hastalık dönemi, daha düşük agorafobi oranları ve daha fazla solunum sistemi semptomları olduğu da gösterilmiştir (2). Craske ve Kreuger nokturnal panik atak yaşayan hastaların gündüz olan panik ataklara göre daha şiddetli semptom profiline, daha fazla somatik anksiyete semptomlarına ve daha sık psikopatoloji öyküsüne sahip olduğunu bildirilmişlerdir (121,127). Ağargün ve Kara nokturnal panik atak hastalarında daha sık depresyon birlikteliği olduğunu bildirmişlerdir (5). Yine aynı araştırmacılar nokturnal özellikleri bulunan PB hastalarının suisit açısından daha riskli bir grup olduğunu tespit etmişlerdir (6). Yine Mellman ve Uhde nokturnal PB ile depresyon arasındaki ilişkiye dikkati çekmiş, bu hastaların öykülerinde ve halen depresyona daha sık rastlandığını bildirmişlerdir (128). Albert ve arkadaşları nokturnal panik atak hastalarında semptom sıklığı açısından bir fark saptamamışlardır (4). Norton ve arkadaşları istatistiksel açıdan anlamlı olmayan daha şiddetli göğüs ağrısı ve daha sık ölüm korkusu bildirmişler (129). Aynı çalışmada nokturnal panik atak grubunda atak esnasında daha fazla semptom yaşadıkları bildirilmiştir. Bu çalışmalar göz önüne alındığında nokturnal panik atakların klinik özellikleri, komorbid durumları ve semptomları açısından daha şiddetli olup olmadığının tartışmalı olduğu söylenebilir.

Çeşitli çalışmalarda gece gelen atakların panik bozukluğu hastalarının %40-70'inde en az bir kez ,% 18-45'inde ise düzenli olarak görüldüğü bildirilmiştir. Gece gelen ataklar non-Rem döneminde genellikle evre 2 sonu ve evre 3 başlangıcında ve özellikle geçiş aşamasında ortaya çıkar (122,130). 24 PB olgusununun sağlıklı kontroller ile uyku özellikleri bakımından karşılaştırıldığı bir çalışmada nokturnal PB olgularında sağlıklı kontrollere göre hafif düzeyde uzamış uyku latansı ve daha düşük uyku kalitesi, uykunun 2. evresinde uykuda daha fazla beden hareketi saptanmış ve uyku sırasında 9 hastada ortaya çıkan uyku panik ataklarının 6'sının, uykunun 2. evresinden 3. evresine geçiş sırasında ortaya çıktığı belirtilmiştir (131). Ataklar

genellikle uykuya daldıktan sonraki ilk 1-4 saat içinde meydana gelir ve birçok hastaya göre gündüz ataklarından daha şiddetli ve daha fazla sayıda belirti içerirler (108). Tipik olarak 2–8 dakika sürer ve tekrar uykuya dalmakta güçlük çekilir. Gecede bir kez olması tipiktir ve EEG anormallikleri yoktur (132).

Nokturnal panik atak yaşayan hastaların nokturnal panik atak yaşamayanlara göre daha sık uyku bozukluklarının olduğu bildirilmiştir (122).Yapılan birçok çalışmada nokturnal panik ataklarda yüksek oranda uykuya dalma güçlükleri, özellikle dinlendirici olmayan uyku ve sık uyanma olduğu bildirilmiştir (123,128,133). Bu hastalarda, başlangıçta sadece uykuya dalma güçlüğü varken; uykuda gelen panikler tekrarladıkça uykuya dalma korkusu gelişir (123). Bu hastalar tek başlarına yatağa gitmekten, yalnız yatmaktan ve uykuya dalmaktan korkarlar, hatta gündüz uyumayı tercih edebilirler (56). Fakat uyku yoksunluğu da gece gelen panik atakları tetikleyebilir. Nokturnal panik bozuklukta korku ve kaçınma davranışı uykuya odaklanmış olmasına karşı, nokturnal olmayan paniklerdeki ölüm korkusu, çıldırma korkusu ve kontrolünü kaybetme korkusu gibi kognitif semptomların bu bozukluklarda daha seyrek olduğu bildirilmektedir (123). Bu hastalarda gün içerisinde uyuşukluk, konsantrasyon güçlüğü, hafif unutkanlık ve baş ağrısı gibi şikayetler olabilir (128,134).

Polisomnografi çalışmalarında nokturnal panik atak hastalarında artmış uyku latansı, azalmış uyku süresi ve azalmış uyku etkinliği ile kısalmış evre 4 uykusu olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra (128,135) uyku latansı, toplam uyku süresi ve toplam uyanıklık sayısında, uyanma sayısı ve yüzdesi, uyku etkinliği, REM latansı, REM periyodlarının sayısı, REM etkinliği, evre 1, 2, 3, 4 ve REM uykusu süreleri arasında fark bulunmamış çalışmalar da mevcuttur (132).

Nokturnal panik bozukluğunun etyolojisinin farklı olup olmadığı konusunda yeterli kanıt bulunamamıştır. Solunumsal düzensizliklerin nokturnal panik bozukluğa katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (122). Biber ve Alkın nokturnal panik atakların daha belirgin solunumsal semptomlarla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (114). Obstrüktif uyku apnesinin uyku panik atağı belirtilerine yol açabileceği belirtilirken (136); olgu sayısının çok az olduğu bir çalışmada (137), nokturnal PB olgularında hafif bir solunum bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Bu verilere karşın Craske ve Barlow, nokturnal panik ataklarda solunumsal yanıtın rolünü araştırmak amacıyla yaptıkları bir

çalışmada, kronik hiperventilasyon ölçümleri ve karbondioksite duyarlılık açısından nokturnal panik bozukluğu hastaların arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır (138). Freire ve arkadaşları solunumsal alt tip ile nokturnal panik ataklar arasında bir ilişki bulmamışlardır (139,140). Bununla birlikte nokturnal panik ataklarda otonomik sinir sistemi disfonksiyonlarının da etkili olduğunu öne süren çalışmalar vardır (141).

Nokturnal panik atakların diğer uyku bozukluklarından ayırt edilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda üzerinde önemle durulması gereken durumlar; Epilepsi, uyku apnesi, uyku terörü (pavor nocturna) ve kâbus bozukluğu (nightmare) olmalıdır. Bu yönden nokturnal panik bozulduğunda ayrıntılı uyku EEG'si önem kazanmaktadır. Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken en önemli uyku bozukluğu ise rüya anksiyete bozukludur (nightmare, kâbuslar). Rüya anksiyete bozukluğu; kişinin korkulu bir rüya görerek dehşet içinde uyanması ile karakterize bir bozukluktur. Oysa uyku panik ataklarının rüya ile bir ilişkisi yoktur. Rüya anksiyete bozukluğundan bu yönüyle, çoğu zaman da iyi bir anamnez ile ayrılabilir. Ayrıca nokturnal panik ataklar uykunun non-REM döneminde görülürken nightmare ise REM döneminde görülür (123,138). Uyku terörü; daha çok çocuklarda görülür, çocuk gece uykudan dehşet içinde uyanır, konfüzyon ve amnezi içindedir, hiçbir şey hatırlamaz. Ergenlik döneminde çoğu zaman kaybolur. Gece gelen panikler uykunun non-REM fazında ve tipik olarak erken delta uykusuna geçişte ortaya çıkarken, uyku terörü ise uykunun en sık 4. evresinde olması, olayın hatırlanmaması ve hemen sonrasında uykuya dalınabilmesi ile nokturnal panik ataklardan ayrılır (142). Uyku apnesi; Uyku sırasında 10 saniyeyi aşan solunum durması epizodlarıdır. Bir saatte en az 5 epizod ya da bir gecede en az 30 epizod tanı koydurucudur. Uyku apnesi, uyku panik ataklarından farklı olarak uykunun evre 1, 2 ve REM dönemlerinde ortaya çıkar, birçok kez tekrarlar. Oysa nokturnal panik ataklar bir kez olur. Nokturnal panik ataklar EEG anormalliklerinin olmaması ile nokturnal nöbetlerden ayrılır (122).

Ayırıcı tanının yapılması gereken diğer durumlar uyku paralizisi ve post travmatik stres bozukluğudur. Uyku paralizisinde istemli hareket yapmak isteyipte yapamama vardır. Nokturnal panik atakta ise hasta yatağından kalkar. PTSS de kişi travma ile ilişkili rüyalar ve hayaller görür. Ayrıca rüya gördüklerinde uykudan uyanmazlar. Gece gelen panik ataklar ayrıca uyandıktan bir süre sonra panik atak geçirmek ya da gürültülü bir sesle ile uyanmaktan da farklıdır (122).

3.2.Solunumsal Alt Tip

PB ve solunum sistemi arasındaki ilişki birçok kez bildirilmiştir (77,114). PB hastaları solunumsal testlere (zorlanmalara) davranışsal ve fizyolojik anormal yanıtlar gösterirler (36). Bu hastalarda hiperventilasyon, solunum güçlükleri ve akciğer fizyolojisi gibi alanlar üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Nefes darlığı, başında boşluk hissi, baş dönmesi, uyuşukluk ve kalp hızında artış gibi semptomlar panik bozuklukla ilişkili olarak hem psikiyatri hem de solunumsal fizyolojide tanımlanmıştır (114).

Panik bozuklukta solunumsal semptomların baskın olduğu ayrı bir alt grup olduğuna dair bilimsel kanıtlar vardır. Briggs ve arkadaşları 1108 PB hastasının semptomlarını inceledikleri çalışmalarında hastaları “solunumsal belirtili olan ve solunumsal olmayan PB” olarak iki alt gruba ayırmışlardır. Nefes alamama, boğulma hissi, ölüm korkusu, göğüs ağrısı ve parestezi belirtilerinin en az 4’ünün mevcudiyeti “solunumsal alt tipte panik bozukluğu” olarak tanımlanmıştır (114,115). Solunumsal semptomların olduğu grupta spontan panik atakların daha fazla olduğu, şiddetli panik ve fobik semptomlar içerdiği, antidepresanlara benzodiazepinlerden daha iyi yanıt verdiği, daha erken başlangıç gösterdiği, daha uzun hastalık süresi ve daha fazla aile öyküsüne sahip oldukları bildirilmiştir (2,114). Biber ve Alkın solunumsal PB hastalarında solunumsal olmayan gruba göre CO₂ duyarlılığı saptamışlardır. Aynı zamanda solunumsal grupta daha yüksek panik agorafobi puanları ve daha uzun hastalık süresi ve daha fazla sigara kullanımı tespit etmişlerdir (114).

PB hastaları ile yapılan biyolojik çalışmaları da bu bozukluğun solunumsal bir alt tipi olabileceğine dikkati çekmiştir. PB hastalarında laboratuvar koşullarında birçok yöntemle (CO₂ testi, hiperventilasyon, nefes tutma) anksiyetenin arttığı ve solunumsal panik atakların ortaya çıktığı, solunumsal alt grupta daha sık nefes kesilmesi, solunum sıkıntısı ve artmış solunum sayısı gibi fizyolojik bazı değişikliklerle karakterize yoğun bir panik atağı tipi oluşturabileceği gösterilmiştir (143,144).

Ley panik atak esnasında görülen birçok semptomun DSM III kriterlerinde yer almadığına, çok farklı semptom kombinasyonlarının yine panik atak tanısı aldırıldığına dikkat çekmiş ve semptom şiddeti, spesifik semptom ve bulguların varlığı ve yokluğuna göre panik bozukluğu tip 1 klasik yada solunumsal, tip 2 beklentili, tip 3 kognitif olmak

üzere 3 alt tipe ayırmıştır. Tip 1 klasik ya da solunumsal panik ataklarda korku, nefes darlığı, çarpıntı ve derealizasyon belirtilerini vurgulamıştır (145).

Ley hiperventilasyonun panik ataklarına yol açtığını öne sürmüştür. Bu modelde solunum düzensizlikleri hiperventilasyon ya da solunumsal alkaloz baş dönmesi, çarpıntı, titreme gibi çeşitli somatik şikâyetlere neden olduğu, bu durumun korku ve anksiyeteyi tetiklediği varsayılmaktadır (72). Buna karşın Klein panik atağı sırasında ortaya çıkan hiperventilasyonun neden değil sonuç olduğunu, panik atağı belirtilerinden kan beyin bariyerini geçen CO₂'nin sorumlu olduğunu, beyin sapı kemoreseptörlerinin CO₂'ye aşırı duyarlı olmaları nedeniyle panik hastalarının aslında bir yanlış boğulma alarmı yaşadıklarını vurgulamıştır. Panik hastalarında beyin sapı kemoreseptörlerinin alarm eşiği CO₂ ile uyarılma eşiği düşük olduğundan normal parsiyel CO₂ basıncı (pCO₂) düzeylerinde bile uyarılarak boğulma korkusunun ön planda olduğu panik atağının ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Klein hipotezine göre boğulmaya aşırı duyarlı kişiler istirahat durumunda düşük CO₂ tidal volumu sağlayarak panik durumdan kaçınmaktadırlar (73,77).

3.3.Vestibüler Alt Tip

Vestibüler olarak isimlendirilen bir alt tipin varlığından bahseden çalışmalar bulunmaktadır (2,113). Bu alt tip genelde panik atak süresince baş dönmesi ve işitme ya da denge bozukluğu belirtilerinin yaşandığı klinik tablo ile karakterizedir. İşitme belirtilerinin yanı sıra terleme, titreme, sarsılma, bulantı, karın ağrısı, sersemlik hissi, üşüme, ateş basması gibi belirtiler de eşlik edebilir (114).

Baş dönmesi ve dengesizlik panik atağın kardinal belirtilerinden biridir. PB olan hastaların bir kısmı hem ataklar sırasında hem de ataklar arası dönemlerde baş dönmesi dengesizlik ve sallanma hissi gibi belirtiler yaşamaktadır. Birçok çalışmada vestibüler sistem ile PB arasındaki ilişki gösterilmiştir (149,150). PB hastalarında %60–90 oranında baş dönmesi şikâyetleri bulunmuştur (151,152). Ayrıca agorafobi ile vestibüler işlev bozukluğu arasında yakın bağlantı olduğu da gösterilmiştir (150,153). Vestibüler işlev bozukluğunun, görsel ya da propriyoseptif denge ipuçlarına yönelik telafi edici nitelikteki bir duyarlılık artışının agorafobi ve yükseklik korkusu gelişmesini kolaylaştırdığını öne sürülmüştür (154). Proprioseptif bilgiler kısıtlandığında panik

bozukluğu hastalarında sallanmaların artması ve bu durumun agorafobiklerde daha belirgin olması, hastaların denge denetiminde proprioseptif bilgileri seçici olarak daha fazla kullanmasıyla açıklanmaktadır (154). Görsel bilginin karmaşık olduğu ortamlarda (kalabalıklar, açık ya da kapalı alanlar) denge sistemini stabilize etmek güçleşmektedir. Serotonin geri alım inhibitörleriyle yapılan tedavi panik hastalarının denge işlevlerinde düzeltilmeler sağlamaktadır (155).

PB ve agorafobi olan hastalarda baş dönmesi şikâyetlerinin araştırıldığı çalışmalarda psikojenik baş dönmesi ve fobik postural vertigo tanımlanmıştır. Bu tanıma göre tekrarlayıcı denge bozukluğu anamnezde klinik muayenede ve ilgili araştırmalarda organik vestibüler bozuklukla uyuşmayan, emosyonel kökenle uyumlu tablodur. PB ya da agorafobi hastalarında %76, diğer fobilerde %24, yaygın anksiyete bozukluğunda %18, diğer anksiyete bozukluklarında ise % 8 bulunmuştur. Burada stres algısal bir uyaran ya da sosyal durum baş dönmesi meydana getirir sonuçta kişi bundan kaçınır. Baş dönmesi korkusu nedeniyle olan kaçınma ve kısıtlama davranışı PB hastalarındaki fobik kaçınmaya büyük oranda benzerdir (100,156,157) .

PB ve vestibüler disfonksiyon arasındaki ilişkiyi açıklayan üç model ileri sürülmüştür. Psikosomatik model, somatopsişik model ve network alarm teorisi. Her bir teoriyi destekleyen çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. Psikosomatik model vestibüler disfonksiyonu anksiyetenin sonucu olarak kabul eder. Hiperventilasyon ve aşırı uyarılma durumları normal bireyler arasında bile denge sistemleri ile ilgili reflekslerde duyarlılık artışına yol açar. Somatopsişik modelde içsel uyarıların (örneğin vestibüler disfonksiyondan kaynaklanan uyarı) yanlış yorumlanması ile panik atağın tetiklendiğini öne sürer. Bu yorumlamada acil fiziksel tehlike algısı vardır. Artmış vestibüler duyarlılık anksiyetenin ve panik bozulunun devam etmesine yol açar. Somatopsişik model agorafobi ile daha uyumludur. Bu modelde vestibüler disfonksiyon uzay fobisi ile (açık alan korkusu) ilişkilendirilmiştir. Astronot çalışmalarında yer çekiminin olmadığı uzay alanında vestibüler disfonksiyon olduğunda görsel ipuçlarının kullanıldığı gösterilmiştir. Bu alanda görsel ipuçları kapatıldığında ya da olmadığında, görsel kompensasyon zorlaşmakta agorafobiye benzer şekilde düşme hissine neden olmakta ve korku, kaçınma davranışına girilmektedir. Network alarm teorisi noradrenalin, serotonin ve diğer nörotransmitterleri içeren farmakolojik zorlamalar ve diğer laboratuvar değerlendirmeleri ile öne sürülmüştür. Bu teoriye göre locus seroleusun

yanlış alarmı yoluyla nöronal yollar tetiklenerek panik açığa çıkartılabilir. Bu yollar anksiyeteye aracılık eden limbik sistem, orta beyin ve prefrontal bölgedir. Artmış lokus seruleus duyarlılığı vestibüler disfonksiyon durumunda potansiyel bir tetikleyici olabilir (4,44).

Sonuçta yapılan çalışmalar PB hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha sık vestibüler sistem anormalliği bulunduğunu ve vestibüler anormalliklerin panik ataklar için prediktör (öngörücü) olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte PB ile baş dönmesi arasında bir ilişki bulmamış çalışmalarda vardır (158).

3.4.Bilişsel Alt Tip

Panik atağın oluşumunu açıklamaya çalışan psikolojik temelli teoriler içerisinde kognitif teorisyenler panik ataktaki patolojik anksiyete gelişiminin yanlış düşünceler ve inanışlardan köken aldığını varsayarlar. Tehlike merkezli olan bu inanışlar bazı vücut duyularının yanlış yorumlanmasının panik atakla sonuçlandığını söylerler. Burada artmış belli bir felaket beklentisi, başkalarından zarar göreceği korkusu (ya da yardım alamayacağı korkusu) ve gelecek hakkında aşırı endişeler üçlüsü katastrofik düşünce triadının patolojik çekirdeklerini oluşturmaktadır (159,160). Yanlış yorumlamadan dolayı anksiyeteye verilen normal fizyolojik cevap artmıştır. Artmış bedensel yanıtları korku ve mantıksız, saçma düşünceler takip eder. Artmış anksiyete devresi kişinin beden duyuları hakkındaki düşünceleri tarafından tetiklenir (159).

Bu model yaşanan yoğun panik atakları açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Ley panik atak süresince görülen gerek kognitif gerekse fizyolojik tabanlı panik durumlar için daha geniş ve kapsayıcı panik heterojenite modelini önermiş ve üç tip tanımlanmıştır. Tip 1 klasik ya da solunumsal panik ataklar korku, nefes darlığı, çarpıntı şikâyetlerinin, Tip 2 tekrarlayan paniklerden dolayı beklenti korkusunun ön planda olduğu tiptir. Tip 3 panik ataklar korkudan çok anksiyetenin yaşandığı, anksiyete yönelik ipuçlarının arandığı, dünyevi kaygıların çok olduğu, nefes darlığı ve çarpıntı gibi solunum sistemi ile semptomların çok olmadığı, solunuma verilen fizyolojik yanıtların az olduğu kognitif alt tiptir (148).

Panik atağın kognitif alt tipi tam olarak belirlenebilmiş değildir. Panik atak alt tiplerini modelleme çalışmalarında kognitif alt tipte panik atak esnasında ölçülebilen bedensel ya da fizyolojik belirtiler yerine yoğun ölüm korkusu veya kontrolünü

kaybedeceği veya çıldıracağı korkusunun olduğu, bunaltı ve göğüs ağrısı ve uyuşmalarında eşlik edebildiği alt tip olarak değerlendirilmiştir (2,122). Fakat tanımlama çalışmalarında tam bir semptom kriteri kabul edilememiştir. Belli bazı semptomlar panik atağı diğer anksiyete bozukluklarından ayırt etmeye yardımcı olmaktadır. Yapılan geniş klinik örneklem çalışmalarında DSM IV'te yer alan "kontrolünü kaybetme korkusu, çıldıracağım korkusu, gerçek dışılık duygusu" gibi bilişsel semptomlar ile panik atak arasındaki ilişki gösterilmiştir (161).

Klinik ya da toplum örnekleminde kognitif alt tipin yaygınlığını ölçen epidemiyolojik çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda bilişsel alt tipin erken başlangıçlı olduğu (20 yaşından önce), major depresyon, anksiyete bozukluğu, bipolar bozukluk, madde kötüye kullanımı, yüksek suisit düşünceleri ve girişimleri gibi eksen bir tanılarının sık eşlik ettiği bulunmuştur (162,163).

3.5.Korkusuz Panik Atağı Alt Tip

Korkusuz panik bozukluğu terimi, literatürde panik bozukluğu tanı ölçütlerini tam olarak karşılayan, ancak subjektif bir anksiyete ve korkunun yaşanmadığı ataklardan oluşan panik bozukluğu için önerilmiştir. Bu bozukluğun olguları başlangıçta daha çok psikiyatri dışı popülasyonlarda, özellikle kardiyoloji ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında dikkati çekmeye başlamıştır. Bu olgulara daha çok psikiyatrik popülasyon dışında rastlanması çıldırma, ölüm ya da felç olma korkusu olmaksızın, sadece otonomik, fizyolojik belirtilerle tekrarlayan atakların öncelikle bedensel hastalıkları çağrıştırmamasından kaynaklanmaktadır. Ancak bu kişilerin anksiyetesinin olmadığı söylenemez. Anksiyete tipik olarak göğüs ağrısı ile karakterizedir. Korku ya da anksiyetenin bulunmadığı bir panik bozukluğundan söz etmek ilk anda mümkün görülmemekle birlikte, DSM sınıflandırmaları incelendiğinde böyle bir tanımlamanın mümkün olabileceği görülmektedir (120,121).

Bu konu üzerinde çok sayıda çalışma yapmış olan Beitman ve arkadaşları kardiyoloji hastaları ile yaptıkları iki çalışmada korkusuz panik bozukluğu prevalansını %31,6 ve %41 olarak bulmuşlardır. Yine aynı araştırmacı, korkusuz panik bozukluğun gerçek bir panik bozukluğu olup olmadığını anlamak ve bu tanının nozolojik olarak geçerliliğini sınamak için, bu hastaların sodyum laktat infüzyonu ve antipanik tedaviye yanıtlarını araştırmışlardır (161,162). Çeşitli medikal tedavilere yanıt vermedikleri için psikiyatri konsultasyonu istenen nöroloji hastaları ile yaptıkları çalışmada, 48 nöroloji

hastasının 11'inde (%23) DSM-III-R tanı ölçütlerini karşılayan ancak subjektif anksiyete ve korku (ölme, çıldırma, kontrolünü yitirme korkusu) belirtmeyen korkusuz panik bozukluğu saptamışlardır. 11 olgunun temel yakınmaları: 4 hastada baş dönmesi nöbetleri, 3 kişide yalancı nöbet, 2 kişide senkop, 1 kişide vertigo, 1 kişide ise parestezi ataklarıydı. Araştırmacılar, çift kör olarak sodyum laktat ve sodyum klorid (plasebo) infüzyonu uyguladıkları bu 11 hastanın tümünde de sodyum laktata olumlu, plaseboya olumsuz yanıt aldıklarını, daha sonra standart antipatik tedavi (klonazepam ve imipramin) uygulanan hastaların semptomlarında %75 iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmacılar bu bulguların, panik bozukluğun bir alt tipi olarak, “korkusuz panik bozukluğu” tanısının varlığını ve geçerliliğini desteklediğini öne sürmüşlerdir.

Bu hastalarda panik atağı belirti sayısı ve agorafobi oranları diğer panik bozukluğu hastalarından daha düşüktür. Korkusuz tip panik ataklar hastalara sıklıkla yanlış tıbbi tanı konması açısından önemlidir. Ayrıca bu hastalar uzun süre psikiyatri dışı tıp alanlarında zaman kaybettikten sonra ulaştıkları psikiyatri kliniklerinde de çoğu zaman konversiyon, somatizasyon ve hipokondriyazis gibi tanılarla tedavi edilebilmektedir (121).

PB alt tipleri ve bazı klinik özellikleri Tablo A' da özetlenmiştir.

Tablo A. PB alt tipleri ve bazı klinik özellikleri

Alt tip	Klinik özellikler
Solunumsal	Daha fazla PB aile öyküsü Daha fazla ailede diğer psikiyatrik hastalık öyküsü Daha yüksek solunumsal problem oranları Daha erken PB başlangıç öyküsü Daha uzun hastalık süresi Daha şiddetli hastalık seyri Daha hızlı tedaviye yanıtı
Nokturnal	Daha fazla eksen 1 bozukluk ailede öyküsü Daha fazla depresif semptomlar Daha fazla anksiyete semptomları Daha uzun PB süresi Daha düşük agorafobi oranları Daha fazla solunumsal semptom
Vestibuler	Daha fazla depresif semptom Daha fazla vestibüler bozukluk Daha fazla agorafobik davranış Daha fazla işlevsellik kaybı Daha fazla semptom şiddeti Daha fazla anksiyete öz bildirimi
Bilişsel	Daha fazla eksen 1 bozukluklar Daha az PB semptomları
Korkusuz	Daha düşük agorafobi oranları Daha düşük özgül fobi oranları Daha düşük yaygın anksiyete bozukluğu Daha düşük major depresyon oranları Daha az panik atağın fiziksel semptomları Daha düşük korku ya da anksiyete öz bildirimi Daha az psikiyatri başvurusu

Kircanski, Craske ve arkadaşları (2).

3.6.Panik Bozukluk Alt Tipleme Çalışmaları

Belirti dağılım anketlerine göre PB alt tiplerinin araştırıldığı çalışmalarda faktör analizleri kullanılarak bazı modeller öne sürülmüştür. Cox ve arkadaşları (163) yaptıkları faktör analitik çalışmalarında baş dönmesi, derealizasyon, parestezi, üşüme/ateş basması, terleme, titreme, baygınlık, bulantı, görme değişikliği, işitme değişikliği belirtilerinden oluşan kümeye “baş dönmesi”, nefes darlığı, çarpıntı, göğüs ağrısı, boğulma hissi, ölüm korkusu belirtilerinden oluşan kümeye “kardiyo-respiratuar”, derealizasyon, çıldırma/kontrolünü kaybetme korkusu, dikkatini toplayamama, kaçma isteği, ümitsizlik/çaresizlik hissi belirtilerinden oluşan kümeye “bilişsel” ismini vermişlerdir.

Shiori ve arkadaşları (164), yaptıkları küme analizi ile PB belirtilerini üçe ayırmışlardır. Küme 1; nefes darlığı, boğulma hissi, terleme, bulantı, üşüme/ateş basması belirtilerini, küme 2; baş dönmesi, çarpıntı, titreme, depersonalizasyon, beklenti anksiyetesi ve agorafobi, küme 3 ise ölüm korkusu, çıldırma korkusu, parestezi, göğüs ağrısı belirtilerini içermektedir.

Meuret ve arkadaşları (165) 343 PB hastasıyla gerçekleştirdikleri faktör analitik çalışmalarında çarpıntı, nefes darlığı, boğulma hissi, göğüs ağrısı, ölüm korkusu ve parestezinin yer aldığı “kardiyo-respiratuar faktör”, terleme, titreme, bulantı, üşüme/ateş basması, baş dönmesinin yer aldığı “otonomik/somatik faktör”, derealizasyon, çıldırma/kontrolünü kaybetme korkusunun yer aldığı “bilişsel faktör” olmak üzere üç faktörlü bir model ortaya koymuşlardır.

Sarp ve arkadaşları (112) panik atak sırasında oluşan sistem bulgularına göre üç faktör elde etmişlerdir. Çarpıntı, nefes darlığı, boğulma hissi, göğüs ağrısı/göğüste sıkıntı hissi, ölüm korkusu, parestezi, görme bulanıklığı, ağız kuruluğu, boğazda düğümlenme hissi şeklinde belirtilerden oluşan birinci faktöre “solunum-dolaşım”, depersonalizasyon/ derealizasyon, çıldırma/kontrolünü kaybetme korkusu, huzursuzluk, dikkatini toplayamama, zihin bulanıklığı, ümitsizlik/çaresizlik belirtilerinden oluşan ikinci faktöre “bilişsel”, terleme, titreme/sarsılma, bulantı/karın ağrısı, baş dönmesi/sersemlik hissi, üşüme/ateş basması belirtilerinden oluşan üçüncü faktöre “otonomik” alt tip demişlerdir.

Örsel ve arkadaşları (111) yaptıkları çalışmada “kardiyovasküler” faktör, “bilişsel” faktör, “gastrointestinal ve vestibüler” faktör, parestezi, ateş basması, kas ağrısı, kas gerginliği, işitme güçlüğü belirtilerinden oluşan “gerginlik” faktörü olmak üzere 4 faktörlü bir model elde etmişlerdir.

Çalışmalarda solunum-dolaşım alt tipinin baskınlığı görülmektedir. Briggs’in solunumsal alt tip tanımlamasındaki nefes darlığı, boğulma hissi, göğüs ağrısı, parestezi ve ölüm korkusu, solunum sistemiyle ilgili olduğu kadar, kardiyovasküler sistemle, kısmen de merkezi sinir sistemiyle (sempatik aktivasyonla) ilgili olduğu iddia edilmiştir. Bu nedenle iki sistemi birlikte ifade eden bir isim olan solunum-dolaşım tercih edilmiştir (112,166,163,164).

Otonomik olarak isimlendirilen alt tipte terleme, titreme, bulantı, üşüme/ateş basması gibi belirtiler kümelenmiştir (111,163,165). Bilişsel alt tipte derealizasyon/depersonalizasyon, çıldırma/kontrolü kaybetme belirtileri kümelenmektedir. Huzursuzluk, dikkatini toplayamama, zihin bulanıklığı, ümitsizlik çaresizlik hissi gibi belirtileri de bilişsel faktöre dâhil eden çalışmalar bulunmaktadır (111,112,163,164). Vestibüler olarak isimlendirilen alt tipte kulak çınlaması, baş dönmesi gibi işitme ile ilgili olanların yanı sıra otonomik belirtilerde bulunabilmektedir (111,112,166). Mide bulantısı/rahatsızlık hissi, kusma ya da karın ağrısı belirtilerden oluşan bir gastrointestinal alt tipin varlığını ileri süren çalışmalar da vardır (111,117).

Tüm bu çalışmalarda görüldüğü üzere şu ana kadar panik atak semptomlarına göre alt tiplmeyi destekleyecek güçlü veriler hala elimizde bulunmamaktadır. Tanımlanan semptom ya da belirtilerden herhangi biri bu ayrımları yapmak için yeterli değildir. Alt tiplmeler için, özellikle de korkusuz, vestibüler ve bilişsel alt tipler için, daha ileri araştırmalara ve alt tiplme için tutarlı kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alt tipler için güncel sınıflandırma kriterleri halen tutarlı ve net değildir (2).

4.OKSİDATİF STRES VE ADENOSİN DEAMİNAZ

4.1.Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar

Serbest radikaller; son yörüngelerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan, kimyasal olarak çok aktif olan zararlı moleküllerdir. Serbest radikaller; radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluşabildiği gibi, dış etkenlerin etkisiyle de oluşmaktadır. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok reaktif olan serbest radikaller, tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir ve yararlı biyomoleküllerin fonksiyonlarını yitirmesine neden olmaktadır (167).

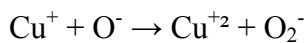
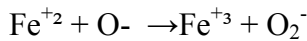
Biyolojik sistemlerde major radikal kaynağı dioksijendir (O_2). Radikaller oksijen molekülünden köken aldığı için genellikle serbest oksijen radikalleri olarak adlandırılırlar. Oksijen merkezli serbest radikaller dış tabakada iki eşleşmemiş elektron taşırlar. Oksijenin suya dönüşümü esnasında birçok serbest radikal ürünü oluşur. İlave serbest radikal oluşum kaynakları aktive lökosit ve makrofajlar, doku iskemisi, araziidonik asit metabolizmasıdır (168). Serbest oksijen radikallerinin (SOR), doku hasarı ve değişik hastalıkların etyopatogeneziindeki rolü son yıllarda tıpta giderek artan ilgi alanı oluşturmaktadır.

4.1.1.Serbest Radikallerin Tipleri

Vücutta oluşabilecek çok sayıda serbest radikal tipleri vardır. En sık görülenleri reaktif oksijen ürünleri olan süperoksit radikali (O_2^-), hidroksil radikali (OH^-) ve hidrojen peroksittir (H_2O_2) (169).

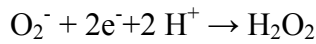
Süperoksit radikali (O_2^-):

Süperoksit radikali (O_2^-) hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. Geçiş (ağır) metallerinin otooksidasyonu da süperoksit radikali meydana getirebilir (169).

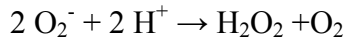


Süperoksit radikali kendisi direkt olarak zarar vermez. Bu radikal anyonun asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olmasıdır.

Hidrojen Peroksit (H₂O₂): Hidrojen peroksit (H₂O₂), süperoksidin çevresindeki moleküllerden bir elektron alması veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu oluşan peroksitin iki proton (H⁺) ile birleşmesi sonucu meydana gelir.



Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi, süperoksidin (O₂⁻) dismutasyonu ile olur. İki süperoksit molekülü, süperoksidin dismutasyonu reaksiyonunda iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluştururlar.



Bu reaksiyon, radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir, ya spontan gerçekleşir ya da süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalizlenir.

4.1.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu enflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı (pO₂), ozon (O₃) ve azot dioksit (NO₂), kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle artar. Süperoksit radikali (O₂⁻) ve hidroksil radikali (OH) gibi serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerinde hasar oluştururlar (169).

Serbest radikallerin oluşturduğu hasarlar arasında en önemlilerinden biri membran yapısında yer alan çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksijen radikallerine maruz kalması sonucunda olan lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonunu başlatan peroksil Radikali (ROO⁻, LOO⁻) olup çok uzun ömürlüdür. Biyomembranlar ve hücre içi organeller (mitokondri, endoplazmik retikulum, vs.) membran fosfolipidlerindeki doymamış yağ asitlerinin varlığı nedeniyle oksidatif

ataklara duyarlıdırlar. Serbest oksijen radikalleri ile hücre hasarı meydana gelirken lipid-serbest radikaller ve lipid peroksitler oluşmaktadır. Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan bileşiklerden aldehitler en toksik olanlarıdır ve diğer hücre bölümlerine de yayılarak hasara neden olurlar. Nonenzimatik oksidatif lipid peroksit dekompozisyonu sonucu malondialdehit (MDA, TBARS, Thiobarbiturate Reactive Substances olarak da adlandırılır) oluşur. MDA, protein amino gruplarına, fosfolipitlere ve nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir. Membranlardan kolaylıkla difüze olarak, DNA yapısında yer alan nitrojen bazlarla reaksiyona girer ve mutajen, karsinojen, genotoksik etkiler gösterir. Lipid peroksidasyonunun ölçümü doku hasarının iyi bir göstergesi kabul edilir. MDA miktarının tiyobarbitürik asit testi ile ölçümü bu amaçla kullanılmaktadır (170).

Serbest oksijen radikallerinin tüm etkilerinin sonucunda hücre hasarı olur. Hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir. İskemi sonrasında reperfüzyon da reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına bağlı olarak iskeminin oluşturduğu hücre hasarını artırır (169).

Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastaların komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aterogenez, otoimmün hastalıklar, kanser, yaşlanma, kardiyovasküler hastalıklar, amfizem/bronşit, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, serebrovasküler bozukluklar, Duchenne tipi musküler distrofi, retrolental fibroplazi, iskemi/reperfüzyon injürisi gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı söz konusudur (171,172) Oksidatif stresle indüklenen nöronal hasarın şizofreni, tardif diskinezi, bilişsel bozukluk, depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde de rol oynadığı belirtilmektedir (167,173,174).

4.1.3.Antioksidan Savunma Sistemleri

Organizmada serbest radikallerin oluşumunu ve zararlı etkilerini engellemek için antioksidan savunma sistemleri mevcuttur.

4.1.3.1.Endojen Antioksidanlar

Enzim ve enzim olmayanlar olarak iki grupta incelenirler.

a) *Enzim Olan Endojen Antioksidanlar*: Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon S-Transferazlar (GST), Katalaz (CAT), Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, Hidroperoksidaz.

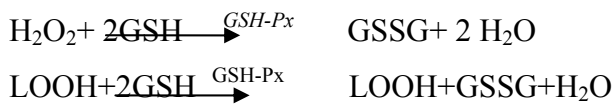
Süperoksit Dismutaz (SOD): Süperoksit dismutaz süperoksit serbest radikalının (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir.



SOD'nin fizyolojik fonksiyonu oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikalının (O_2^-) lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır. SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler yok edilmesinde de rol oynar. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku pO_2 artışıyla artar (175).

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px): Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) sitozolde bulunur, 4 selenyum atomu içerir, tetramerik yapıdadır, lipid peroksidasyonunun başlamasını ve gelişmesini engelleyici özellikte olan bir enzimdir (175).

Glutasyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir.



GSH-Px'in fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini önler.

GSH-Px eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır (175). b) *Enzim Olmayan Endojen Antioksidanlar*: Askorbik asit, E vitamini, Melatonin, Seruloplazmin, Transferrin, Miyogloblin, Hemogloblin, Ferritin, Bilirubin, Glutasyon, Sistein, Metionin, Ürat, Laktoferrin, Albumin, Hemopeksin.

4.1.3.2.Ekzojen Antioksidanlar

Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol): Oksipürinol allopürinölün metabolitidir, doğrudan hidroksil radikali ve hipokloriti azaltıcı yönde etki eder.

Demir şelatörleri: Demir şelatörleri hücre içine girerek serbest demiri bağlamak suretiyle onu etkisizleştirirler, böylece hidroksil radikali oluşumunu inhibe ederler

Mannitol: Hidroksil radikalini toplayıcı özelliği vardır.

NADPH oksidaz inhibitörleri: Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflatuar ilaçlar.

Besinlerdeki doğal antioksidanlar: A,C,E vitamini, folik asit ve beta karoten.

Asetilsistein: GSH-Px aktivitesini arttırarak endojen antioksidan sisteme katkıda bulunur (169).

4.2.Adenozin Deaminaz (ADA)

Adenozin deaminaz (ADA), pürin bazlarının katabolizmasında rol oynayan ve adenozin deaminasyonunu katalizleyerek bu süreçte inozin oluşturan bir enzimdir (177). ADA insan dokularında yaygın olarak bulunur. Özellikle lenfoid dokularda daha yüksek oranda bulunur ve ADA'nın temel biyolojik aktivitesi T lenfositlerinin çoğalması ve farklılaşmasını uyarması şeklindedir. Hücrel immun yanıtın rol oynadığı hastalıklarda ADA'nın plazma aktivitesinin hücrel immunitenin bir göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (177,178).

Hücre immunitesini stimüle eden enfeksiyonlarda ADA düzeyinde artış olduğu bulunmuştur. Kronik hepatit, siroz gibi karaciğer hastalıklarında, tuberküloz, ampiyem gibi durumlarda lenfoproliferatif hastalıklarda ADA aktivitesi yüksek bulunabilir. Makrofajları enfekte eden mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarında biyolojik sıvılarda ADA düzeyi artar. İmmunitenin arttığı durumlarda serum ada düzeyi artmakta zayıfladığı durumlarda ise aktivite düzeyi azalmaktadır (178). Bu açıdan ada immun fonksiyonun değerlendirilmesinde de uygun bir kriter olmaktadır.

4.3.Oksidatif Stresin Psikiyatrik Hastalıklarla ilişkisi

Beyin vücudun oksijen miktarının 5'te birini kullandığı, çok miktarda doymuş yağ asidi içerdiği ve göreceli olarak antioksidanlar açısından fakir olduğu için serbest oksijen radikallerine duyarlıdır (11,179). Beynin iskemi ve travma gibi durumlarda serbest oksijen miktarı artar. İskemiden kaynaklanan serbest radikal hasarı dokuda perfüzyon ve oksijenasyonun artmasına yol açarak dokuda demir, bakır, manganez gibi maddeleri artırır; artan metal yükü aşırı miktarda serbest radikal oluşumuna yol açar (180).

Serbest oksijen radikallerinin üretiminin arttığı durumlarda veya enzimatik, nonenzimatik antioksidan savunma sistemleri yetersiz kaldığında bazı zincir reaksiyonları hücrel hasara hatta hücre ölümüne yol açabilir (181). Son yıllarda serbest oksijen radikallerinin nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Dopamin ve noradrenalin gibi katekolaminlerin serbest radikal oluşumu ile ilişkili olduğu ve katekolamin metabolizmasının arttığı durumlarda serbest oksijen yükünün arttığı bildirilmiştir (182,183).

Çalışmalar oksidatif ve antioksidatif moleküllerin, oksidatif stresle indüklenen nöronal süreçlerin; şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete bozuklukları gibi nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojik rollerinin olabileceğine dikkat çekmektedir (167,184). Antioksidan kapasite olarak oksidatif enzimler ve ürünlerinin ölçülmesiyle gösterilebilmektedir.

Şizofreninin patofizyolojisine yönelik serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi ile ilgili yapılan pek çok çalışmada oksidatif stres aracılı nöronal hasarın söz konusu olduğu ve antioksidan savunma sistemlerinde bozukluk bildirilmiştir (167,179).

Şizofrenilerde nonenzimatik savunma sisteminden hücre içi major antioksidan olan glutatyon (GSH) düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu saptanmıştır (182,188). Yine şizofreni hastaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Major antioksidan enzimler olan SOD, katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px), enzim düzeyleride düşük bulunmuştur (186,187). Bu üç enzim

düzeylerinde farklılık bildirmeyen çalışmalar da vardır (188). Bunların yanında süperoksitdismutaz (SOD) aktivitesinin arttığını bildiren çalışmalar da vardır (189,190).

Bazı çalışmalarda şizofreni alt tipleri ile enzim düzeylerinde farklılıklar arasında ilişki bildirilmiştir (184,191). Bir çalışmada pozitif semptom şiddeti ile antioksidan enzim düzeyleri arasında korelasyon bildirilmiştir (192). Başka bir çalışmada şizofreni grubunda, GPx aktivitesi ile negatif şizofreni semptomları arasında negatif bir korelasyon olduğunu ileri sürülmüştür (192).

Özellikle negatif belirtili şizofreni hastalarında oksidatif hasar göstergelerinden lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (193,194). Ayrıca ürik asit, albumin ve bilirubin gibi antioksidanlar şizofreni grubunda ve antipsikotik kullanmayan ilk epizod şizofreni hastalarında kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (195,196).

Çalışmalar aynı zamanda bipolar bozuklukta oksidatif ve antioksidatif moleküllerin patofizyolojik rollerinin olabileceğine dikkat çekmektedir (167). İki çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bipolar hastaların SOD aktivitelerinin arttığı gösterilmiştir (197,198). Oysa başka bir çalışmada SOD'nin azalma eğiliminde olduğu, CAT'nin ise belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (192). Aynı çalışmada lipid peroksidasyon ürünlerinden TBARS'ın arttığı, PUFA'larda azalma olduğu bildirilmiştir. Bipolar bozukluk, major depresyon ve şizoaffektif bozukluklu hastaların kontrol grubu ile kıyaslandığında bir çalışmada NO, CAT ve GSH-Px düzeylerinde azalma, SOD düzeylerinde farklılık olmadığı, MDA düzeylerinde artma olduğu bildirilmiştir (200).

Bipolar hastaların alındığı ve hastalığın değişik fazlarında oksidatif stres yükünün değişiklikleri araştırıldığı başka bir çalışmada TBARS düzeyleri hastalık fazında yüksek, GSH-Px düzeyleri depresyon ya da mani fazında değil, ötimi evresinde yüksek bulunmuştur. Yine artmış SOD aktivitesi manik ve depresif epizodla ilişkili iken ötimi evresiyle ilişkili bulunmamıştır. Aynı çalışmada CAT düzeylerinin mani ve ötimi döneminde arttığı, depresyon döneminde ise artmadığı bildirilmiştir (201). Bu bulgularla uyumlu iki olgu sunumu daha yayınlanmıştır (202). Fakat başka bir çalışmada bipolar depresyonda SOD düzeylerinin düştüğü ve NO seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur (203).

Lityum tedavisi alan ve almayan manik epizod hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada TBARS, SOD ve CAT düzeylerinin mani grubundaki hastalarda kontrol grubuna oranla belirgin olarak arttığı, lityum tedavisi alan grupta tedavi almayan gruba oranla daha düşük TBARS ve SOD düzeylerinin tespit edildiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar lityumun antioksidan etkinliğinin olabileceği konusunu gündeme getirmiştir (204). Ayrıca bipolar hastalarda NO düzeylerinin yükseldiği ve bu düzeylerin manik epizod sayısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (205,206).

Major depresyon hastalarında omega 3 yağ asitlerinde azalma (207), artmış lipit peroksidasyonu ürünleri (208,209), oksidatif DNA hasarı (210), serum vitamin C ve E düzeylerinde azalma (209, 211), NO seviyelerinde azalma (212,213) olmak üzere çok sayıda antioksidan sistem ile ilgili çok sayıda bozukluk bildirilmiştir (167).

Major depresyon hastalarında antioksidan enzim seviyeleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. SOD ve GSH-px düzeylerinde artma (208,209), SOD düzeylerinde azalma (214), artma ya da azalma olmaması (213) gibi bulgular mevcuttur. Son 2 aydır ilaç kullanmayan major depresyon hastalarında oksidatif stres indexleri ve peroksid düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (215). Bu çalışmada oksidatif indexler ile hamilton depresyon puanları arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Başka çalışmalarda bu korelasyon bildirilmiştir (208,210,211). Ancak bir çalışmada bu ilişki bulunmamıştır (214).

Oksidatif DNA hasarının da major depresyon patofizyolojisinde ve tıbbi hastalıklar ile birlikteliğinde rol oynadığı düşünülmüştür (210). Küçük klinik çalışmalarda antidepresanların antioksidan özellikleri gösterilmiştir (208,209,214). Bu gözlemden yola çıkarak oksidatif parametrelerin antidepresan etkinliğin bir göstergesi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Fakat karşılaştırmalı bir çalışmada 6 haftalık tedavinin oksidatif ve antioksidatif parametreleri değiştirmedeği tespit edilmiştir (216).

Anksiyete bozukluklarında oksidatif stresin ile ilişkili çalışmalar son derece az sayıdadır. Obsesif kompulsif bozukluk hastalarının plazmalarında E ve C vitaminlerinin düşük; TBARS düzeylerinin ise yüksek olduğu (217,218), sosyal fobi hastalarında MDA ve antioksidan enzim aktivitelerinin arttığı, 8 haftalık sitalopram tedavisi sonrasında enzim düzeylerinin normal seviyelere düştüğü (219) bildirilmiştir.

Posttravmatik stres bozukluğu hastalarında, akut oluşan radikaller organizma tarafından muhtemelen yeterince detoksifiye edilebildiğinden MDA, SOD ve GPx değişimleri anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir (220).

Bunların dışında serbest radikal aktivitesindeki artışın, nöroleptik kullanımına bağlı gelişen geç diskinezinin bir sebebi olduğu iddia edilmektedir ve buna dayanılarak geç diskinezi tedavisinde E vitamini denenmektedir (173,179). Ayrıca oksidatif mekanizmaların alkol, madde bağımlılığı ve intoksikasyonuna da rol oynayabildiği ve bu durumların tedavisinde antioksidanların kullanılabileceği öne sürülmüştür (221).

4.4.Uyku ve Oksidatif Stres

Son araştırmalar oksidatif stresin uyku ve uykusuzlukla ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. Araştırmacılar uykusuzluğun oksidatif hasar oluşturduğunu, uykunun da bu zararlı etkilere karşı koruyucu mekanizmalar sağladığını öne sürmüştür. Bu alanda yapılan çalışmalarda uyku deprivasyonu ile süperoksit radikalleri ve lipit peroksidasyon düzeylerinin fare hipokampuslarında arttığı (222), 5–10 gün süre ile uykusuz kalan hayvanların periferik dokularında antioksidan kapasitenin azaldığı (223), uyku deprivasyonu ile SOD, CAT, GSH-Px, MDA aktivitelerinde artış olduğu (224), yine uyku deprivasyonu ile hipokampus ve beyin kökünde glutatyon düzeylerinin azaldığı ve bu parametrelerin uykunun yeniden düzenlenmesi ile eski haline döndüğü gösterilmiştir (225). Bu çalışmalar uykunun serbest oksijen radikal düzeylerini azaltma ve antioksidan sistemi yeniden düzenleme görevinin olduğunu düşündürmektedir.

Uzamış uykusuzluk, uyku deprivasyonu ile “açılan protein yanıtı (Unfolded Protein Response, UPR)” olarak adlandırılan serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerine karşı geçici olarak koruyucu mekanizmaları aktive edildiği, bu mekanizmaların antioksidan kapasiteyi artırarak artan toksik yükü azalttığı ve neurodejeneratif hastalık sürecini geciktirdiği, bu nedenle UPR moleküllerinin oksidatif stresin zararlı etkilerini iyileştiren potansiyel tedavi hedefleri olabileceği bildirilmiştir (226).

Fakat bu sonuçlara rağmen uyku deprivasyonu ve oksidatif stres arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamış değildir. Yapılan bir çalışmada uyku deprivasyonu ile ne beyinde ne de periferik dokularda (karaciğer ve iskelet sisteminde) oksidatif hasar gösterilememiştir (227).

4.5.Panik Bozukluk SOD, GSH-Px ve ADA İlişkisi

Adenozin deaminaz (ADA) özellikle T lenfosit aktivasyonu ve hücresel immüitenin oluşumunda görev alan, normal immün cevapların sağlanması için gerekli bir enzimdir. Enzim düzeyi esas olarak lenfositlerin mitojenik ve antijenik cevapları sırasında artmaktadır. İnflamatuvar hastalıklarda hücresel immüitenin göstergesi olarak bu enzimin plazma aktivitesi artar (11,228).

Başta depresyon ve şizofreni olmak üzere bazı psikiyatrik hastalıklarda nöroendokrin ve immün değişiklikler görülmektedir (229). Bu durumun patofizyolojinin bir parçası ve hastalığın sebebi mi yoksa anormal beyin işlevinin bir yansıması mı olduğu hala tartışmalıdır. Bununla birlikte SSS'deki hücreler ve lenfositler arasında reseptör ekspresyonu ve transdüksiyon süreçlerinde benzerlikler bulunmakta ve bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda SSS'deki metabolizma ve hücresel işlev değişiklikleri, kan lenfositlerindeki metabolizma ve işlev değişiklikleri ile benzer seyretmektedir (230). Bu nedenle lenfositlerin beyin hücrelerinin metabolizmasını yansıttığı ve psikiyatrik bozukluklarla ilgili çalışmalarda kullanılabileceği öne sürülmektedir (228).

PB allerji ve astım gibi immünolojik hastalıklarla yüksek oranda komorbidite göstermektedir (231). Ayrıca panik bozukluğu immün cevaplarda sıkça değişiklik gözlenen major depresyon ile biyolojik, klinik ve terapötik özellikler açısından yakın benzerlikler göstermekte ve %50 gibi yüksek bir oranda depresyonla komorbid bulunmaktadır (232). Yapılan çalışmalarda depresyonu olan hastalarda tespit edilen geniş ve tutarlı immün sistem değişikliklerine karşılık panik bozukluğu ve immün sistem ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar son derece azdır ve tutarlı olmayan sonuçlar içermektedir. Andreoli ve arkadaşları (233) depresyonu olan panik bozukluğu hastalarında T hücre sayısının yalnız depresyonu olan hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmiş ve panik bozukluğu komorbiditesinin depresyonda immünolojik parametrelerde anlamlı değişikliğe neden olduğunu öne sürmüştür. Kim ve arkadaşları panik bozukluğu hastalarında antidepresan tedavi öncesi lenfosit alt tiplerinde bir fark yokken 3 aylık tedavi sonrasında T lenfositlerde artış, B hücrelerde ise azalma olduğunu göstermişler ve farmakolojik tedavinin hastalardaki immün işlevleri etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir (234).

Panik bozuklukta gerek antioksidan enzim düzeyleri gerekse ADA düzeyleri ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu konulardaki çalışmaların çoğunluğu ülkemizde yapılmıştır (9,11,208,115,228,235). Panik bozukluğun yanında major depresyon hastalarında yapılan çalışmalar bize bu konularda veri sağlamaktadır.

Bilici ve arkadaşları major depresyon hastalarında antioksidan enzim düzeylerinin özellikle melankolik depresyonda sağlıklı kontrole oranla arttığını ve 3 aylık SSRI tedavisi sonrası bu enzim düzeylerinin normale döndüğünü göstermişlerdir (208). Benzer diğer bir çalışmada Herken ve arkadaşları yine depresyon hastalarında ADA ve XO düzeylerini kontrol grubundan yüksek; SOD düzeylerini ise düşük bulmuşlardır (214). NO seviyeleri gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. 8 haftalık antidepresan tedavi sonrası ADA ve SOD düzeyleri artarken; XO ve NO seviyeleri ise azalmıştır. Bu çalışmalar sonucunda SOD, XO ve ADA gibi enzim aktivitelerinin antidepresan etkinliğin izlenmesinde kullanılabileceği önerilmiştir. Depresyon hastalarında ADA düzeyinin azaldığını bildiren çalışmalar da vardır (235).

Kuloğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada panik bozukluk hastaları ile kontrol grubu arasında glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve malondialdehit (MDA) düzeyleri karşılaştırılmış; hasta grubunda GSH-Px, SOD ve MDA düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (9). Herken ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise nitrik oksit (NO), ksantin oksidaz (XO), superoxide dismutaz (SOD) ve adenozin deaminaz (ADA) düzeylerinin panik bozuklukla ilişkili olup olmadığı ayrıca tedavi öncesi ve 8 haftalık tedavi sonrası değişip değişmediği incelenmiştir (11). Çalışmanın sonucunda XO ve ADA seviyeleri hasta grubunda yüksek bulunurken SOD ve NO seviyeleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Tedavi sonrası ADA ve SOD düzeyleri artarken XO ve NO seviyelerinde anlamlı derecede azalma görülmüş. Benzer şekilde Yarpuz ve arkadaşları PB hastalarında ADA enzim düzeyini kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır (228).

Bu çalışmanın amacı; nokturnal ve nokturnal olmayan, solunumsal ve solunumsal olmayan tip panik bozukluk hastalarında antioksidan kapasiteyi değerlendirmek amacıyla Glutatyon Peroksidaz, Süperoksit Dismutaz ve inflamatuvar süreci değerlendirmek amacıyla T hücre ile ilişkili enzim olan Adenozin Deaminaz düzeylerini karşılaştırmaktır. Böylece alt tipler ile enzim düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmak, panik bozuklukta alt tiplerin belirlenmesinde kullanılabilecek bazı biyolojik değişkenleri belirleyebilmek ve hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlayabilmek amaçlanmıştır.

5.GEREÇ VE YÖNTEM

5.1.Örneklem

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniğine Haziran 2009–Temmuz 2010 tarihleri arasında başvuran ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre PB tanısı alan 60 hasta ile kontrol grubu için sağlıklı 30 gönüllü dâhil edildi.

Çalışmaya katılacak hastaların çalışmaya kabul edilme ölçütleri aşağıdaki şekilde tanımlandı.

- 1.Çalışmada yer alma konusunda gönüllü olmak,
- 2.17 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olmak,
- 3.PB için DSM-IV tanı ölçütlerini karşılamak,
- 4.Görüşme esnasında veya geçmişte DSM IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni, diğer psikotik bozukluklar, bipolar bozukluk, madde bağımlılığı ya da kötüye kullanımı tanısı almış olmamak,
- 5.Sürekli tedaviyi gerektiren başka bir tıbbi hastalığı olmamak.

Kontrol grubu için kabul edilme ölçütleri aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır;

- 1.Çalışmada yer almak konusunda gönüllü olmak,
- 2.17 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olmak,
- 3.PB için DSM-IV tanı ölçütlerini hâlihazırda ve geçmişte karşılamamış olmak,
- 4.Görüşme esnasında veya geçmişte DSM IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni, diğer psikotik bozukluklar, depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu, madde bağımlılığı ya da kötüye kullanımı tanısı almış olmamak
- 5.Enfeksiyon hastalıkları ile kronik nörolojik ve fiziksel hastalıklar gibi sürekli tedaviyi gerektiren bir hastalığa sahip olmamak

İlk görüşme sırasında SCID-I uygulanarak PB tanısı aldığı belirlenen tüm hastalara, klinik durumlarının ve hastalık şiddetlerinin belirlenebilmesi amacıyla Panik atak Belirti Listesi, Panik-Agorafobi Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A), ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) uygulandı.

PB alt tiplendirme çalışmalarının bazılarında DSM-IV-TR panik atak belirtileri esas alınırken (116,118,239), diğer bir kısmında da tanı kriteri olan belirtiler yanında panik atak sırasında görülebilen diğer belirtiler de göz önüne alınmıştır (13,237,238). Bizim çalışmamızda panik atak belirtileri DSM-IV-TR’de geçen 13 belirti ile taranmıştır. PB hastalardan kriterleri karşılayanlar çalışmaya alındı. Nokturnal için uykudan uyandırma şeklindeki belirti göz önünde bulundurulurken, solunumsal alt tip için nefes alamama, boğulma hissi, ölüm korkusu, göğüs ağrısı ve parestezi belirtilerinin en az dördünün mevcudiyeti kriter olarak kabul edilmiştir (114,239). Bu çalışma şartlarını taşımayan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Hastalar öncelikle nokturnal ve nokturnal olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Daha sonra tüm PB hastalarında solunumsal alt tip kriterleri karşılayanlar ve karşılamayanlar olarak solunumsal alt tip ve solunumsal olmayan alt tip şeklinde gruplandırıldı.

5.2.Kullanılan Gereçler

Sosyodemografik Veri Formu: Hastaların; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, hastalığın başlangıç yaşı, kullandığı ilaçlar, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü gibi özellikleri saptandı.

Panik atak belirti listesi (PABL): Bu anket panik bozukluğu hastalarında panik ataklar sırasında ortaya çıkabilen, DSM-IV-TR tanı kriterlerindeki 13 belirtiden oluşturulmuştur. Listede yer alan belirtiler en son geçirilen panik atağa göre işaretlenmiştir. Görüşmeci tarafından her bir belirtinin şiddeti sorgulanarak “0” (hiç olmadı), “1” (hafif düzeyde), “2” (orta düzeyde), “3” (şiddetli) biçiminde puanlandırılmıştır.

Panik-Agorafobi Ölçeği (PAS) : PB tanısı almış olan hastada panik ataklarını, fobik kaçınmayı, beklenti anksiyetesini, sosyal ilişkilerdeki kısıtlanmayı, bedensel hastalık inancını göz önüne alarak alt bölümler halinde şiddet derecelendirir. DSM-IV ve ICD–10 gibi standart kabul edilen tanılama sistemleri ile panik bozukluğu tanısı (agorafobili veya agorafobi olmadan) almış olan hastalara uygulanır. Ölçek özellikle ilaç veya psikolojik tedavilerin etkinliğinin araştırıldığı klinik çalışmaların haftalık değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Ayrıca diğer psikiyatrik hasta gruplarında panik

bozukluğu ve agorafobi, belirti örüntüsünü araştırmak amacıyla kullanılabilir. Beşli Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. 1995’de Bandelow ve arkadaşları tarafından (240) geliştirilen ölçeğin Türkçe’ye uyarlanması Tural ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (241).

Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D): Depresif belirtileri olan kişilere klinisyen tarafından uygulanan, depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçen bir testtir. Hamilton tarafından geliştirilmiştir (242). Toplam 17 soru içeren bu testte her soru 0–4 arasında derecelendirilir. En yüksek puanı 53 tür. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (243).

Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A): HAM-A ölçeği anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek için 1959 yılında Hamilton tarafından (244) geliştirilmiş, 1998 yılında Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (245). Test 72 saat içindeki anksiyete düzeyini değerlendirmek için kullanılır, toplam 14 soru içerir. Her soruya 0–4 arasında puan verilerek, her maddeden elde edilen puan toplanarak toplam puan elde edilir. Ölçeğin toplam puanı 0–56 arasında değişmektedir.

5.3.Kan örneklerinin alınması ve hazırlanması:

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri polikliniğine başvuran 60 PB hastası ve sağlıklı 30 birey dâhil edildi. Tüm hastaların tiroid fonksiyon testleri (serbest T3, serbest T4, TSH), EKG, rutin biyokimya (açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler) ve hemogram tetkikleri değerlendirildi. Tüm hastalarda antioksidan enzimler olan Glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve adenoazin deaminaz düzeylerini tespit etmek için 2 cc hemogram ve 5 cc biyokimya tüpüne kan alındı. Alınan kan örnekleri bir saat +4 °C’de bekletildikten sonra 3000 devirde +4 °C’de soğutmalı santrifüjde 5 dakika santrifüj edildi. Oluşan plazma atıldı. Elde edilen serum antioksidan enzim aktiviteleri düzeyi tayinine kadar derin dondurucuda -20 °C’de muhafaza edildi. Araştırma için gerekli laboratuvar analizleri Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

5.3.1.Kullanılan çözeltilerin hazırlanışı

- 1. Adenozin Buffer Solüsyonu (0,675 nM, pH: 7,05):** 1,74 gr susuz di-potasyum hidrojen fosfat 60 ml distile suda çözdürüldükten sonra pH'sı 1 N hidroklorik asit ile 7,05 'e ayarlandı. Adenozin'in 19 mg bu solüsyonda çözdürülüp hacim distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Bu solüsyon +4 °C'de saklandı.
- 2. Fenol Renk Ayıracı:** 5,4 ml sıvı Fenol (USP) ve 25 mg sodyum nitroprussid 500 ml distile suda çözdürüldü. Bu solüsyon +4 °C'de saklandı.
- 3. Alkali Hipoklorit Ayıracı:** 62,5 ml 1 N sodyum hidroksit ve 4,2 ml 5'lik sodyum hipoklorit solüsyonları distile su ile 500 ml'ye tamamlandı. Bu solüsyonlar +4 °C'de saklandı.
- 4. Stok Nitrojen Standardı:** Susuz amonyum sülfat 104 °C'de vacum desikatörde desikiye edilip soğutuldu. Bundan 0,3539 g alınarak 250 ml distile suda çözdürüldü.
- 5. Çalışma Nitrojen Standardı:** 20 ml stok nitrojen standardı distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Bu solüsyon oda sıcaklığında muhafaza edildi.

5.3.2. ADA enzim aktivitesinin analizi

Metodun prensibi; substrat olarak adenozinin kullanılmasıyla açığa çıkan amonyağın alkali ortamda sodyum hipoklorit ve fenol ile reaksiyona girerek koyu mavi renkli indofenol şeklini alması ADA aktivite düzeyi ölçümünün prensibini oluşturur. Sodyum nitroprussid ikinci reaksiyon için katalizör olarak kullanıldı. Amonyak konsantrasyonunun değişimiyle orantılı olarak indofenol oluşumunda (mavi rengin şiddeti) değişir (246).

Çalışmada kullanılan tüplerin her birine 0,5 ml Adenozin Buffer solüsyonu alındı. Daha sonra numune tüpüne 0,05 ml supernatant, standart tüpüne 0,05 ml çalışma nitrojen standardı, numune körü ve standart körü tüplerine 0,05 ml distile su ilave edildi.

Ayıraçlar	Numune (ml)	N. Körü	Standart (ml)	Standart Körü (ml)
Adenozin B. Sol.	0,5	0,5	0,5	0,5
Numune (Serum)	0,05	---	---	---
Ç. Nitrojen St.	---	---	0,05	---
Distile Su	---	0,05	---	0,05

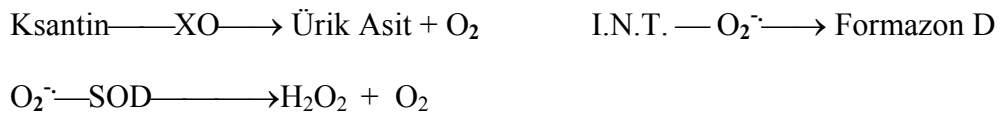
Tüplerin ağzları parafilm ile kapatılarak karıştırıldı ve 37 °C'deki su banyosunda 60 dakika inkübasyonda tutuldu, inkübasyon sonunda bütün tüplere 2,5 ml fenol renk ayırıcı ve 2,5 ml alkali hipoklorit ayırıcı ilave edildi.

Fenol Ayırıcı	2,5	2,5	2,5	2,5
Hipoklorit Ayırıcı	2,5	2,5	2,5	2,5

Tüpler 37 °C'deki su banyosunda 15 dakika inkübasyondan sonra su banyosundan çıkarılarak tüplerin absorbansı 640 nm distile suya karşı okundu. Oluşan renk 20 dakika sabit kalır.

5.3.3.Süperoksit dismutaz (SOD) enzim tayini

Prensip: Süperoksit dismutazın rolü, oksidatif enerji basamağında üretilen toksik süperoksit radikalini (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dismutasyonunu hızlandırmaktır. Bu metotla aşağıdaki formülde görüldüğü gibi ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak süperoksit radikali, 2-(-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride (INT) ile kırmızı boya formuna dönüşür. SOD aktivitesi, bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülür (247).



Ayıraçlar	Konsantrasyonları
1.Miks Substrate	
Ksantin	0,05 mmol/l
I.N.T.	0,025 mmol/l
2.Tampon	
CAPS	50 mmol/l pH 10,2
EDTA	0,94 mmol/l
3.Xanthine Oxidase	80 U/l
4.Standart	5,70/ml

Deneyin yapılışı: SOD enzim aktivitesi Randox-Ransod enzim kiti ile Perkin Elmer Lambda 1A UV/VIS spektrofotometrede 505 nm'de 37 °C'de ölçüldü. Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar -20 °C'de derin dondurucuda muhafaza edilen eritrosit paketi kullanıldı. Eritrosit paketinden 10 µl alınarak 2500 µl 0,01 M fosfat tamponu (pH=7,0) ilave edilerek 251 katı sulandırıldı (F=251). İnhibisyonun % 30–60 arası olması sağlandı. Küvete aşağıdaki ayıracılar pipetlendi.

	Ayıraç Körü	Standart	Sulandırılmış Örnek
Sulandırılmış Örnek	-	-	20 µl
Standart	-	20 µl	-
Fosfat Tamponu	20 µl	-	-
Karışık Substrat	680 µl	680 µl	680 µl
Ksantin oksidaz	100 µl	100 µl	100 µl

İçerik karıştırılarak ve ilk absorban A_1 30 saniye sonra okundu ve eş zamanlı olarak zaman başlatıldı. Son absorban A_2 3 dakika sonra okundu.

Hesaplama: Spektrofotometreden alınan optik dansite sonuçları aşağıdaki denklemde yerine konarak SOD enzimi % inhibisyonları hesaplandı.

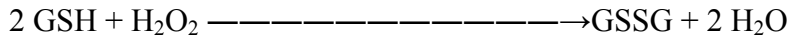
$$\begin{array}{c}
 \frac{(\Delta A_{\text{StdDk}} \times 100)}{100} = \% \text{ İnhibisyon} \\
 \frac{(\Delta A_{\text{ÖrnekDk}} \times 100)}{100} = \% \text{ İnhibisyon} \\
 \frac{(\Delta A_{\text{Blank Dk.}})}{(\Delta A_{\text{Blank Dk.}})} = \% \text{ İnhibisyon}
 \end{array}$$

SOD enzim aktivitesinin hesaplanması için, standart grafiği elde edildi. Grafikten elde edilen $y = 0,0016x^2 + 0,298 - 0,05x$ ($y = U / ml$, $x = \% inhibisyon$, $r = 0,88$, $r^2 = 0,93$, $p < 0,02$) formülü ile SOD aktivitesi U/ml tüm kanda hesaplanarak, sulandırma faktörü ile çarpıldı.

5.3.4. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) Enzim Tayini:

Matkovics ve arkadaşlarına göre Glutatyon peroksidaz, formülde görülen kümen hidroksidin ile indirgenmiş glutatyonu (GSH) okside eden reaksiyonunu katalizler (248). Ortamda glutatyon redüktaz (GR) ve nikotin adenin dinükleotid fosfat hidrojen (NADPH) var ise yükseltgenmiş glutatyon (GSSG), NADPH'ın NADP'ye oksidasyonu ile GSH'a indirgenir. Optik dansite spektropotometrede 412 nm okunur. Bu çalışmada sonuçlar serumda ünite/mg protein, tam kanda ise ünite/gram hemoglobin olarak ifade edildi.

Glutatyon peroksidaz



SOD, GSH-Px ve ADA enzimleri hücre içerisinde bulunurlar. Daha az oranda serumda da bulunmaktadır. Bu enzim düzeylerinin hem kan da hem de serumda bakılması sonuçların uyumu açısından önemlidir. Tüm enzimlerin kan düzeyleri U/g Hemoglobin olarak ifade edilirken; SOD serum düzeyleri U/mg protein, GSH-Px serum düzeyleri U/g protein, ADA serum düzeyleri de U/mg protein 10^{-3} olarak ifade edildi.

5.4. İstatistiksel Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından hasta ve kontrol gruplarını karşılaştırmada Student's t-testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede Pearson korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki kare testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalarda SPSS (ver: 16,0) for Windows istatistik paket programı kullanılmıştır.

6.BULGULAR

6.1.Sosyodemografik Özellikler

Çalışmamıza dâhil edilen 60 hasta önce nokturnal özelliklerin varlığına göre nokturnal özellikleri olan (n=31) ve nokturnal özellikleri olmayan (n=29) panik bozukluk hastaları olarak iki gruba ayrıldı. Yine çalışmamıza dahil edilmiş olan 60 panik bozukluk hastası solunumsal özelliklerin varlığına göre solunumsal özellikleri olan (n=33) ve solunumsal özellikleri olmayan (n=27) panik bozukluk hastaları olarak iki gruba ayrıldı ve gruplar arası karşılaştırmalar bu alt gruplara göre yapıldı.

Hastaların yaş ortalaması $34,1 \pm 10,8$; kontrol grubuna dâhil edilen 30 bireyin yaş ortalaması $32,4 \pm 7,9$ olarak tespit edildi. 60 hastanın 31'i (%51,2) kadın, 29'u (%48,8) erkek; kontrol grubunda 14'ü (%46,7) kadın, 16'sı (%53,3) erkekti. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir

Tablo 1.Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

	Hasta n=60	Kontrol n=30	
Yaş	34,1±10,8	32,4±7,9	t=0,759; p=0,45
Cinsiyet			
kadın	31 (%51,2)	14 (%46,7)	$\chi(1) = 0,990$ p=0,32
erkek	29 (%48,8)	16 (%53,3)	
Medeni Hal			
bekar	17 (%28,3)	6 (%20)	$\chi(2) = 0,506$ p=0,62
evli	42 (%70)	24 (%80)	
dul	1 (%1,7)	0 (%0)	
Meslek			
ev hanımı	25 (%41,6)	12 (%40)	$\chi(4) = 2,029$ p=0,9
öğrenci	8 (%14,4)	6 (%20)	
memur	11 (%18,3)	4 (%12,3)	
emekli	3 (%5)	2 (%6,7)	
serbest	13 (%21,7)	6 (%20)	
Eğitim			
yok	5 (%8,3)	2 (%6,7)	$\chi(4) = 4,125$ p=0,77
ilkokul	14 (%23,4)	8 (%26,7)	
ortaokul	4 (%6,7)	2 (%6,7)	
lise	15 (%25)	10 (%33,2)	
yüksek okul	22 (%36,6)	8 (%26,7)	

Hasta ve kontroller arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi ve meslek durumu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Nokturnal ve nokturnal olmayan alt tiplerin sosyodemografik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2.Nokturnal olan ve Nokturnal olmayan Alt Tiplerin Sosyodemografik Özellikleri

	Nokturnal alt tip (n=31)	Nokturnal olmayan (n=29)	
Yaş	34,62±9,97	33,46±11,81	$t=0,413$; $p=0,68$
Cinsiyet			
kadın	19 (%61,2)	13 (%46,5)	$\chi(1)=0,750$ $p=0,45$
erkek	12(%38,8)	16 (%53,5)	
Medeni Hal			
bekar	7 (%21,8)	10 (%35,7)	$\chi(2)=2,129$ $p=0,34$
evli	23 (%75)	19 (%64,3)	
dul	1(%3,2)	0 (%0)	
Meslek			
ev hanımı	15 (%46,8)	10 (%35,7)	$\chi(4)=1,240$ $p=0,87$
öğrenci	4 (%12,5)	4 (%14,3)	
memur	4 (%18,7)	7 (%21,4)	
emekli	2 (%6,2)	1 (%3,6)	
serbest	6 (%18,8)	7 (%25)	
Eğitim			
yok	4 (%12,5)	1 (%3,6)	$\chi(4)=4,554$ $p=0,47$
ilkokul	6 (%18,7)	8 (%28,6)	
ortaokul	2 (%6,3)	2 (%7,1)	
lise	9 (%31,2)	6 (%17,8)	
yüksek okul	10 (%31,2)	12 (%42,8)	

Nokturnal ve Nokturnal olmayan alt tipler arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi ve meslek durumu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

6.2.Enzim Düzeyleri

Hasta ve kontrol grubu arasında tüm enzim düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Enzim Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=60)	Kontrol (n=30)	<i>t</i>	<i>p</i>
SOD serum	3,09 $\pm$ 0,60	3,09 $\pm$ 0,35	0,291	0,77
SOD kan	774,80 $\pm$ 357,20	955,11 $\pm$ 317,68	2,362	0,02
GSH-Px serum	1,07 $\pm$ 0,20	1,13 $\pm$ 0,14	0,946	0,34
GSH-Px kan	8,54 $\pm$ 1,58	12,52 $\pm$ 1,71	8,493	0,00
ADA serum (10^{-3})	5,23 $\pm$ 1,78	4,90 $\pm$ 0,84	1,028	0,30
ADA kan	1,11 $\pm$ 0,24	0,86 $\pm$ 0,14	5,878	0,00

Hasta ve kontrol gruplarının tüm enzim düzeyleri karşılaştırıldığında; SOD serum düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu, SOD kan düzeyleri ise kontrol grubunda hasta grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). İki grubun GSH-Px enzim düzeyleri karşılaştırıldığında serum düzeylerinde anlamlı olarak fark yoktu, ancak kan düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşüktü ($p<0,01$). ADA enzim düzeyleri değerlendirildiğinde serum düzeyleri açısından fark yoktu, ancak kan düzeylerinde hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,01$).

Nokturnal ve nokturnal olmayan PB hastalarının enzim düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Nokturnal olan ve Nokturnal olmayan Gruplar Arasında Enzim Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Nokturnal alt tip (n=31)	Nokturnal olmayan (n=29)	<i>t</i>	<i>p</i>
SOD serum	3,02±0,51	3,15 ±0,67	0,819	0,41
SOD kan	801,51±358,43	740,77±359,92	0,636	0,52
GSH-Px serum	1,10±0,19	1,04±0,21	0,993	0,32
GSH-Px kan	8,72±1,44	8,33±2,01	0,912	0,36
ADA serum (10 ⁻³)	5,11±1,68	5,36±1,78	0,517	0,60
ADA kan	1,11±0,23	1,11±0,26	0,017	0,98

Nokturnal alt tipinde SOD kan ve GSH-Px kan düzeyleri nokturnal olmayan gruba oranla daha yüksekti; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). ADA kan ve serum düzeyleri açısından nokturnal olmayan alt grupta nokturnal alt tipe göre daha yüksekti; ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Panik atağın solunumsal ve solunumsal olmayan alt tiplerinin enzim düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 5’te verilmiştir

Tablo 5. Solunumsal olan ve Solunumsal Olmayan Gruplar Arasında Enzim Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Solunumsal alt tip (n=33)	Solunumsal olmayan (n=27)	<i>t</i>	<i>p</i>
SOD serum	3,01 ±0,53	3,25±0,69	-1,442	0,15
SOD kan	781,77±365,92	757,51±358,43	0,230	0,81
GSH-Px serum	1,07±0,21	1,10±0,19	0,126	0,90
GSH-Px kan	8,33±1,67	8,72±1,44	-1,088	0,28
ADA serum (10 ⁻³)	5,12±1,69	5,47±1,81	-0,680	0,50
ADA kan	1,14±0,23	1,06±0,26	0,017	0,30

Solunumsal alt tipinde SOD kan ve ADA kan düzeyleri solunumsal olmayan gruba oranla daha yüksekti; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). SOD serum, GSH-Px kan ve serum düzeyleri ile ADA serum düzeyleri açısından solunumsal olmayan grupta solunumsal alt tipe göre daha yüksekti; ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

6.3.Diğer değişkenler

Panik bozukluğu olan hastaların hastalık süresi 6 ay ile 360 ay (30 yıl) arasında değişmektedir. Hastaların 37 sinde (%61,7) agorafobi vardı. Hastaların ortalama PAS puanları 24,85 ($\pm 8,88$), HAM-D puanı 16,32 ($\pm 6,21$), HAM-A 24,93 ($\pm 8,59$) olarak tespit edilmiştir. Panik atağın yanı sıra hastaların 13'ünde (%21,7) depresyon, 6'sında (%10) yaygın anksiyete bozukluğu, 4'ünde (%6,7) OKB vardı. Hastaların 16'sında (%26,7) aile öyküsü vardı (1.veya 2. derece yakınlarında).

Enzim düzeyleri ile agorafobi ve depresyon arasındaki ilişki Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 6. Agorafobi, Depresyon Birlikteliği ve Enzim Düzeyleri Arasındaki İlişki

	Agorafobi		<i>t</i>	<i>p</i>	Depresyon		<i>t</i>	<i>p</i>
	Var (n=37)	Yok (n=23)			Var (n=13)	Yok (n=47)		
SOD kan	844,04 $\pm$ 362,87	669,97 $\pm$ 329,16	1,843	0,071	999,37 $\pm$ 369,14	738 $\pm$ 344,14	2,202	0,032
SOD serum	3,07 $\pm$ 0,55	3,11 $\pm$ 0,65	0,281	0,78	3,15 $\pm$ 0,67	3,00 $\pm$ 0,49	0,834	0,40
Gsh-Px Kan	8,64 $\pm$ 1,77	8,39 $\pm$ 1,27	0,589	0,55	8,32 $\pm$ 1,33	8,48 $\pm$ 1,65	0,303	0,76
Gsh-Px serum	1,03 $\pm$ 0,17	1,13 $\pm$ 0,23	1,713	0,93	1,07 $\pm$ 0,13	1,06 $\pm$ 0,23	0,094	0,92
ADA Kan	1,06 $\pm$ 0,24	1,19 $\pm$ 0,22	1,912	0,061	1,00 $\pm$ 0,27	1,12 $\pm$ 0,23	1,412	0,16
ADA serum (10⁻³)	4,97 $\pm$ 1,17	5,65 $\pm$ 2,34	1,391	0,17	6,52 $\pm$ 1,90	4,84 $\pm$ 1,59	2,840	0,007

Agorafobisi olan grupta SOD kan ve GSH-Px kan düzeyleri agorafobisi olmayan gruba göre daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Agorafobisi olan ve olmayan gruplarda serum SOD ve GSH-Px düzeyleri arasında

anlamlı fark yoktu. ADA kan ve serum düzeyi agorafobisi olan grupta agorafobisi olmayan gruba göre daha düşüktü; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Depresyonu olan ve olmayan PB hastaları enzim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; depresyon olan grupta depresyon olmayan gruba göre SOD kan ve ADA serum düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken ($p<0,05$); iki grup arasında SOD serum, GSH-Px kan ve serum ile ADA kan düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

PAS toplam, HAM-A ve HAM-D puanları ve Hastalık süresi ile enzim düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo.7 Özellikler Arasındaki Pearson Korelasyon Katsayıları

	PAS toplam	Hastalık süresi	HAM-A	HAM-D
GSH-Px serum	-,220	,338*	-,089	,009
GSH-Px kan	-,051	-,010	,196	-,090
SOD serum	-,041	,109	-,043	-,159
SOD kan	,104	,166	,128	,152
ADA serum	-,093	,131	,160	,146
ADA kan	-,262	-,120	,122	,031

*: $p<0,05$,

PAS toplam, HAM-A ve HAM-D puanları ile enzim düzeyleri arasında ilişki yoktu ($p>0,05$). Hastalık süresi ile SOD ve ADA düzeyleri arasında ilişki yoktu, GSH-Px enzim düzeyleri arasında pozitif bir ilişki vardı ($p<0,05$).

PB nokturnal alt tipi ile nokturnal olmayan alt tipi PAS, toplam hastalık süresi, HAM-D ve HAM-A puanları açısından karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Nokturnal olan ve Nokturnal olmayan Gruplar Arasında PAS toplam, hastalık süresi, HAM-D ve HAM-A puanlarının Karşılaştırılması

	Nokturnal alt tip n=31	Nokturnal olmayan n=29	p
PAS toplam	26,8±8,09	24,52±10,10	0,39
Hastalık süresi	49,28±46,87	33,23±39,99	0,23
HAM-D	16,96±6,18	13,05±4,49	0,026
HAM-A	28,09±7,40	22,88±9,17	0,032

İki grup arasında PAS toplam ve hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Nokturnal alt tipin HAM-D ve HAM-A puanları nokturnal olmayan alt tipe göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksekti ($p<0,05$)

PB solunumsal alt tipi ile solunumsal olmayan alt tipi PAS, toplam hastalık süresi, HAM-D ve HAM-A puanları açısından karşılaştırılması Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Solunumsal ve Solunumsal olmayan Gruplar Arasında PAS toplam, hastalık süresi, HAM-D ve HAM-A puanlarının Karşılaştırılması

	Solunumsal alt tip (n=33)	Solunumsal olmayan (n=27)	p
PAS toplam	26,40±8,90	21,8±8,19	0,20
Hastalık süresi	41,97±46,79	76,55±85,47	0,07
HAM-D	15,65±5,58	13,66±6,31	0,21
HAM-A	26,47±8,68	21,85±7,71	0,06

İki grup arasında PAS toplam, hastalık süresi, HAM-D ve HAM-A açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

7.TARTIŞMA

Günümüzde oksidatif stresin özellikle şizofreni ve bipolar bozukluk, daha sonra da major depresyon ve anksiyete bozukluklarının patogeneğinde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmakta ve bu kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Özetle şizofrenide glutasyonun azaldığı; şizofreni, bipolar bozukluk ve major depresyonda lipit peroksidasyonunun arttığı, bazı antioksidan enzim düzeylerinin şizofreni ve major depresyonda azaldığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Bu hastalıklardaki Nitrik Oksit ve antioksidan enzim düzeylerine ilişkin veriler daha az tutarlıdır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (249).

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, panik atak nokturnal ve solunumsal alt tipleri arasında SOD, GSH-Px ve ADA enzim düzeylerinin birlikte araştırıldığı ilk çalışmadır. Daha önce benzer bir çalışma yapılmadığından ileride yapılacak çalışmalara öncülük etmesi ve panik bozukluğun alt tiplerinde antioksidan düzeyleri ve immünopatogenezinin araştırıldığı çalışmalara ışık tutması açısından oldukça önemlidir. Serbest radikaller kısa yarı ömürlü oldukları için ölçümleri zor olmaktadır. Bu yüzden bazı antioksidan enzim düzeyleri ölçülerek indirekt olarak değerlendirilebilmektedirler. Bu çalışmada ilk olarak panik bozukluğu olan hastalarla sağlıklı kontroller arasında, daha sonra nokturnal özellikleri olan ve nokturnal özellikleri olmayan ile solunumsal özellikleri olan ve solunumsal özellikleri olmayan klinik alt tipler arasında antioksidan kapasiteyi ölçen SOD ve GSH-Px enzim düzeyleri ile T lenfosit aktivasyonu ve hücrel immünitenin oluşumunda görevli, normal immün cevabın sağlanması için gerekli bir enzim olan ADA düzeylerinin karşılaştırılması, ayrıca hastalık şiddeti, agorafobi varlığı, depresif belirtilerin birlikteliği gibi çeşitli klinik değişkenler ile bu enzim düzeyleri arasındaki ilişkinin incelemesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; gerek PB hastaları ve kontrol grubu, gerekse nokturnal olan ve nokturnal olmayan PB alt tipleri arasında sosyodemografik özellikler açısından farklılık yoktu. Grupların enzim düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda kontrol grubuna oranla SOD ve GSH-Px kan düzeyleri daha düşük, ADA enzim düzeyleri ise daha yüksek bulundu. Hem nokturnal olan ve olmayan ile hem de solunumsal olan ve olmayan alt tiplerin enzim düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Alt tiplerin PAS toplam, HAM-

A, HAM-D puanları ve hastalık süreleri karşılaştırıldığında; nokturnal alt tipin HAM-D ve HAM-A puanları nokturnal olmayan alt tipe göre daha yüksek; solunumsal ve solunumsal olmayan alt tipler arasında PAS toplam, HAM-A, HAM-D puanları ve hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Bu değişkenlerle enzim düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde sadece hastalık süresi ile GSH-Px serum düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulundu. PB hasta grubu agorafobi varlığı ve depresyon birlikteliği açısından gruplandırıldığında; agorafobinin enzim düzeylerini etkilemediği, ancak depresyon birlikteliğinde SOD kan ve ADA serum düzeylerinin yükseldiği bulundu.

Çalışmamızın cinsiyet dağılımı incelendiğinde 60 PB tanılı hastanın 31'i (%51,2) kadın ve 29'u (%48,8) erkek; alt tiplerde ise 31 nokturnal alt tip PB hastasının 19'u (%61,2) kadın, 12'si (%38,8) erkek, solunumsal alt tipte 33 hastanın 21 tanesi (%63,7) kadın, 12 tanesi (%36,3) erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından çalışmamızın sonuçları panik bozukluğun kadınlarda daha sık olduğu bildiren çalışmalarla uyumlu gözükmektedir (16,33).

Çalışmamızda PB hastalarının SOD ve GSH-Px kan düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük, ADA enzimi kan düzeyleri yüksek bulunmuştur. PB grubunda SOD, GSH-Px antioksidan enzim düzeylerinin düşük bulunması PB'ta oksidatif stres yükünün fazla olduğunu gösterebilir. Ayrıca hücrel immünitenin bir göstergesi olan ADA enzim düzeylerinin panik bozuklukta yüksek olması bu hastalıkta inflamatuvar süreçlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Teorik olarak, serbest radikallerin aşırı üretilmesi, hasarlı antioksidatif mekanizmalar veya bunların her ikisinin birlikteliği oksidatif stresle sonuçlanır. Aşırı aktif oksidatif metabolizma, fizyolojik stres, patojenler veya inflamatuvar yanıtlar aracılığı ile oluşabilir. Genetik çeşitlilik ve fizyolojik faktörler, bireyin oksidatif savunma kapasitesini etkileyebilir. Bu özellikler hastalığın patogenezinde, semptomların devam etmesinde ve tekrarlamasına yatkınlık oluşturabilir (249).

Bu konuda yapılmış sınırlı sayıdaki literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Kuloğlu ve arkadaşları PB hastalarında yaptıkları çalışmada bizim bulgularımızın aksine ortalama GSH-Px, SOD ve MDA düzeylerini hastalarda sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (9). Herken ve arkadaşlarının PB hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası XO, SOD, ADA ve enzim düzeylerini

karşılaştırdıkları çalışmalarında, hasta grubu ile kontrol grubu arasında tedavi öncesi SOD düzeyleri açısından anlamlı fark görülmezken; XO ve purin metabolizmasının artışı gösteren ADA seviyeleri hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (11). Bu çalışmada tedavi sonrası ADA düzeyi anlamlı olarak daha da yükselirken, XO seviyesi düşmüş ve SOD seviyesi azalmıştır. Bu bulgular sonucunda PB etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü olabileceği, hastalığın biyolojik bir belirteci olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca dopamin ve noradrenalin gibi katekolaminlerin serbest radikal üretimiyle ilişkili olduğu katekolamin artışına neden olan durumların radikal yükü de arttırabileceği belirtilmiştir (182).

PB etyolojisinde rol oynayan bazı beyin bölgelerinin (bazal ganglionlar gibi) sydenham koresi ve Parkinson hastalığı gibi serbest radikallerle ilişki olduğu düşünülen bazı nörodejeneratif hastalıklarla benzer olması yine panik bozuklukta serbest radikallerin rolü olabileceğini düşündürmektedir (9,251,186).

Bu konuda yapılmış bir diğer çalışma Yarpuz ve arkadaşlarının panik bozuklukta Adenozin Deaminaz ve Dipeptidil Peptidaz IV enzim düzeylerini araştırdıkları çalışmalarıdır (228). Bu çalışmada panik bozukluğu olan hastalarda ADA enzim düzeylerinde artış tespit edilmiş ve bunun hücrel immünitede artışı yansıtabileceği iddia edilmiştir. Ayrıca organizmadaki birçok immün değişikliğin nonspesifik olduğu, immün cevabın son noktasından ziyade bir ara dönemini yansıtabileceği, bu nedenle tek başına immün süreçlerdeki anlamlı bir değişikliğin kanıtı olmayabileceği belirtilmiştir.

Bu sonuçlar PB hastalarında purin ve antioksidan enzim metabolizmasında değişiklikler olabileceğine dair kanıtları arttırmakta, ADA ve antioksidan enzimlerin PB’de tanı veya prognoz aracı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan bu enzim aktiviteleri değiştiği için patofizyolojik ve tanısal rolleri olabilir. Üstelik enzim aktivitesi ilaç etkinliğin izlenmesinde de yararlı olabilir (11).

Oksidatif yollar ile nörotransmitterler, hormonlar ve inflamatuvar mediatörler arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Dopamin, noradrenalin ve glutamat aşırı aktivitesi ile hücre hasarında oksidatif mekanizmaların aracılığı olduğu gösterilmiştir (252,253). Bu hücre hasarının nöronlara özgü olduğu düşünülmektedir

(252). Aynı zamanda nöroinflamatuvar süreçlerle oksidatif stres arasında bağlantı olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Glia hücrelerindeki inflamasyon süresince aşırı süper oksit radikal üretiminin olduğu gösterilmiştir (254,255).

Panik atağın nokturnal ve nokturnal olmayan alt tiplerinin enzim düzeyleri karşılaştırıldığında; nokturnal alt tipinde SOD kan ve GSH-Px kan düzeyleri nokturnal olmayan alt tipe oranla daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Nokturnal panik olgularında daha sık oranda depresyonun eşlik ettiği (5), kliniğin daha ağır olduğu ve daha fazla uyku problemi yaşadıkları (122), uykusuzluğun oksidatif stresi arttırdığı (226) bilgileri göz önünde bulundurulduğunda; nokturnal alt tipte oksidatif stresi dolaylı olarak gösteren antioksidan enzim düzeylerinin daha yüksek olmasının beklenen bir sonuç olduğu söylenebilir. Solunumsal ve Solunumsal Olmayan alt tipler arasında enzim düzeylerinin açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla panik atağın alt tiplerinde antioksidan enzim düzeyini karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızın amaçlarından birisi PB nokturnal ve nokturnal olmayan, solunumsal ve solunumsal olmayan alt tipleri arasındaki enzim düzeylerinin farklılığını araştırmak, bu yolla alt tiplerin farklı klinik antiteler olabileceğini öne sürmektir. Ancak enzim düzeyleri arasında fark bulunmaması aynı hastalığın farklı semptom kümeleri olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu, belki hastalık şiddeti açısından farklı olabileceklerini düşündürmektedir.

Hastalarımızın % 61,7'si agorafobili PB tanısı almıştır. Bu oran literatür bilgileriyle uyumludur (256–258). Agorafobisi olan grupla olmayan gruplar arasında enzim düzeyleri karşılaştırıldığında; agorafobisi olan grupta SOD ve GSH-Px kan düzeyleri agorafobisi olmayan gruba göre daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Agorafobinin hastalık şiddetini arttırdığı birçok çalışmada bildirilmektedir (5,6,16). Panik bozuklukta yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada agorafobisi olan grupta hastaneye başvuru yaşının daha erken olduğu, sosyal, mesleki ve aile yaşamlarında belirgin kısıtlamalara yol açtığı, HAM-A ölçek puanlarının da daha fazla olduğu, yaşam kalitesinin daha fazla bozulduğu belirlenmiştir (16). Bu bulgular ışığında agorafobi varlığının PB şiddetini artırdığı, dolayısıyla aslında bu grupta antioksidan kapasitenin daha fazla artmasının beklendiği söylenebilir. Ancak ADA enzim düzeyi agorafobisi olan ve olmayan grupta farklı değildi. Bu bulgu Yarpuz

ve arkadaşlarının agorafobinin varlığı ile ADA enzim düzeyleri arasında ilişki bulmadıkları çalışma ile uyumludur (228).

Çalışmamızda PB hasta grubu depresyon birlikteliği ile enzim düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, depresyon varlığında SOD kan ve ADA serum düzeylerinin diğer gruptan yüksek olduğu bulundu. Majör depresyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda artmış serum SOD aktivitesi gösterilmiştir (167). Bilici ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada eritrosit SOD düzeyi ile HAM-D puanları arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (208). Herken ve arkadaşları ise XO ve purin metabolizmasını gösteren ADA enzim düzeyleri depresyon grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (214). Çalışmamız bu açıdan yukarıdaki çalışmalarla uyumlu iken tam tersi bulguları bildiren çalışmalarda vardır. Herken ve arkadaşları (214) SOD aktivitesini, Elgün ve arkadaşları (235) ADA düzeyini major depresyon grubunda kontrol grubundan düşük olarak saptamışlardır. İkinci çalışmada enzim düzeyleri ile depresyon semptomları arasında ters bir ilişki bulunmuştur.

Psikiyatrik bozukluklar etyolojik olarak çok faktörlü, genellikle kronik ve multifazik (farklı klinik görünüm) özelliklere, sık komorbid durumlara sahiptir. Böylece biyolojik belirteçler kişiden kişiye çok fazla değişkenlik gösterebilmektedir. Alternatif olarak, oksidatif stres belirteçleri psikiyatrik rahatsızlıklarda patofizyolojinin alایشılmasına katkıda bulunabilir.

Enzim düzeyleri ile PAS toplam, hastalık süresi, HAM-D ve HAM-A arasındaki ilişkiyi pearson korelasyon katsayısı ile incelendiğimizde; PAS toplam, HAM-A ve HAM-D puanları ile enzim düzeyleri arasında ilişki yokken; sadece hastalık süresi ile GSH-Px enzim düzeyleri arasında ilişki vardı. Literatürde bu konuda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Kuloğlu ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada PAS puanları ile GSH-Px, SOD ve MDA düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca hastalık süresi ile SOD ve MDA düzeyleri arasında da ilişki bulunmuştur. Herken ve arkadaşları (11) PB hastalarında PAS puanları ve hastalık süresi ile SOD, ADA ve XO aktiviteleri arasında bir ilişki tespit etmemişlerdir. Bu çalışmada PAS skorları ve enzim düzeyleri arasında ilişkinin bulunmaması, enzim seviyelerindeki değişimlerin hastalığa yatkınlık oluşturduğu halde semptomların şiddetini etkilemediği şeklinde yorumlanmıştır. Herken ve arkadaşlarının depresyon hastalarında yaptığı çalışmada HAM-D puanları ile SOD, ADA, XO aktiviteleri ve NO düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (214). Bu

çalışmada hastalık süresi ile SOD, XO aktiviteleri ve nitrit seviyeleri arasında bir ilişki bulunmazken; hastalık süresi ve ADA enzim aktiviteleri arasında ters bir ilişki bulunmuş. Yarpuz ve arkadaşları PB hastalarında Adenozin Deaminaz ve Dipeptidil Peptidaz IV Enzim Düzeyleri ile hastaların hastalık süresi, agorafobinin varlığı, stresör varlığı, HAM-D ve HAM-A puanları arasında anlamlı ilişki bulmamışlardır (228). Yukarıdaki bilgiler göz önünde bulundurulduğunda bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

PB nokturnal ve nokturnal olmayan, solunumsal ve solunumsal olmayan alt tipleri arasındaki PAS toplam, hastalık süresi, HAM-D ve HAM-A açısından karşılaştırıldığında; nokturnal tipte PAS toplam ve hastalık süresi puanları solunumsal tipe göre daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Nokturnal alt tipin HAM-D ve HAM-A puanları nokturnal olmayan alt tipe göre anlamlı olarak daha yüksekti. Literatürde nokturnal panik atakların klinik özellikleri incelendiğinde; nokturnal panik ataklarda daha sık major depresyon ve daha sık agorafobi birlikteliğinin olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (5,6,259). Bizim çalışmamızda 31 nokturnal alt tip olan hastanın 8'inde (% 25,8) depresyon, 21'inde (%67,7) agorafobi birlikteliği vardı. Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamız literatürle uyumludur. Dolayısıyla nokturnal panik atakların bulunması hastalarda daha yüksek anksiyete ve depresyon skorlarına sahip olmasının beklenen bir sonuç olduğu söylenebilir. Ancak bunun aksine agorafobi birlikteliğinin nokturnal grupta farklı olmadığını, (4,128) hatta daha az olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (260). Solunumsal olan ve olmayan olmayan alt tiplerin PAS toplam, hastalık süresi, HAM-D ve HAM-A puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Artmış oksidatif stres vücutta yeterli antioksidan mekanizmaların yokluğunda serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimine yol açar. Artmış serbest oksijen radikal aktivitesi DNA ve protein hasarına ve lipid peroksidasyonuna yol açar. Yağları yıkan lipid peroksidasyonu hücre membranları dış etkilere karşı duyarlı olduğu için hücre içi iletişim sinyallerini etkileyebilir. Antioksidanlar hücreyi bu hasara karşı korur. Bu reaksiyonlar glutatyon peroksidaz enzimi gibi antioksidanlarla inhibe edilir.

Psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stres mekanizmalarının anlaşılması etyolojinin anlaşılmasında ve tedavi seçeneklerinin genişletilmesinde etkili olacaktır. Antipsikotikler, duygudurum düzenleyicileri ve antidepresanların antioksidatif etkilere

ve vitamin C, E ve NAC (N-asetil sistein) gibi antioksidan ajanların şizofreni ve bipolar bozuklukta terapotik etkilere sahip oldukları gösterilmiştir (248). Ayrıca psikiyatrik hastalıkların patogeneziindeki oksidatif stres hipotezi, oksidatif/antioksidatif belirteçlerin kullanılarak hastalığın aktivitesini ve tedaviye yanıtını belirlemede yol gösterici olabilir.

8.SONUÇ

PB hastaları ile sağlıklı kontrol grubu ve nokturnal ve nokturnal olmayan ile solunumsal ve solunumsal olmayan alt tip PB hastaları arasında antioksidan enzimler olan SOD, GSH-Px ile hücrel immün yanıtı gösteren ADA enzim düzeylerini, bu alt tipler arasında hastalık süresi, panik agorafobi ölçeği toplam puanları, Hamilton depresyon ölçeği ve Hamilton anksiyete ölçeği puanlarını karşılaştırdığımız, ayrıca panik bozuklukta depresyon, agorafobi birlikteliği ile bu enzim düzeylerinin ilişkisini incelediğimiz çalışmamızda aşağıda belirtilmiş olan sonuçları bulduk.

1. PB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre antioksidan kapasiteyi ölçen SOD ve GSH-Px enzim düzeyleri ile T lenfosit aktivasyonunda görevli enzim olan ADA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu.
2. Nokturnal ve nokturnal olmayan, solunumsal ve solunumsal olmayan alt tipler arasında enzim düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
3. Nokturnal alt tipin Hamilton depresyon ölçeği ve Hamilton anksiyete ölçeği puanları nokturnal olmayan alt tipe göre daha yüksek bulundu.
4. PB depresyon birlikteliği olan hastalarda sadece PB olan hastalara oranla SOD kan ve ADA serum düzeyleri daha yüksek bulundu.

9.KAYNAKLAR

1. Tükel R. Panik Bozukluğu. Psikiyatri Dünyası 1997;1:12–17
2. Kircanski K, Craske MG, Epstein AM, Wittchen H. Subtypes of panic attacks: a critical review of the empirical literature. *Depress Anxiety* 2009; 26:878–887
3. Albert U, Maina G, Bergesio C, Bogetto F. Axis I and II comorbidities in subjects with and without nocturnal panic. *Depress Anxiety* 2006; 23:422–428.
4. Albert U, Maina G, Bergesio C, Bogetto F. Nocturnal panic and recent life events. *Depress Anxiety* 2005;22:52–58.
5. Agargun MY, Kara H. Nocturnal panic in patients with panic disorder: the association with major depression. *Eur Psychiatry* 1997;12:42–43
6. Agargun MY, Kara H. Recurrent nocturnal panic, insomnia, and suicidal behavior in patients with panic disorder. *Compr Psychiatry* 1998;39:149–151.
7. Freire RC, Valencia AM, Nascimento I. Clinical features of respiratory and nocturnal panic disorder subtypes. *Psychiatry Res* 2007;152:287–291.
8. Aydın N, Kırkpınar İ. Psikiyatrik Bozukluklar ve Otoimmünite. Erzurum Yayınları, 2001 s.10–15
9. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Ustundag B, Bulut S. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46:86–89.
10. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41: 1819–1828.
11. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol* 2006;21:53–59.
12. Güleç C, Köroğlu E. Temel Psikiyatri Cilt 1. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 1997.
13. Ceylan ME, Yazan B. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, 3.Cilt, Anksiyete Bozuklukları.1.Baskı, 2000.
14. Atalay ND, Bayraktar E Panik Bozukluk. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 141,1994.
15. Pichot P. Nosological models in psychiatry. *Br J Psychiatry* 1994;164:232–240.

16. Altıntaş EY. Panik Bozuklukta Yaşam Kalitesi: 3 Aylık İzlem Çalışması. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi 2006.
17. Köroğlu E (çeviren). Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozukluklar Tanısal ve sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV), Ankara Hekimler Yayın Birliği 1994.
18. Tükel R, Alkın T. Anksiyete Bozuklukları, Türk Psikiyatri Derneği Yayınları 2006.
19. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Pschiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Baltimore: 1998:594–602.
20. Aronson TA, Logue CM. Penomenology of panic attack: a descriptive study of panic disorder patients self reports. J Clin Psychiatry 1988;49:8–13.
21. Angst J. Panic Disorder: History and epidemiology. Eur Psychiatry 1998;13:51–55.
22. Davidson JRT. The long-term treatment of the panic disorder. J Clin Psychiatry 1998;59:17–21
23. Kaplan Harold I, Sadock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, Anxiety Disorders. Williams and Wilkins 1995
24. Ateşci FÇ, Karadağ F, Amuk T, Özdel O, Oğuzhanoglu NK. Panik bozukluğunda özkıyım düşünceleri. Anadolu Psikiyatri Derg 2003;4:81–86
25. Atalay ND, Bayraktar E. Panik Atağı ve Panik Bozukluk. Anksiyete Monografıları 6, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1995; 225–254.
26. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG. The cross-national epidemiology of panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1997;54:305–9.
27. Kessler RC, McGonale KA, Zhao S, Nelson CB, Huges M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994; 51:8–19.
28. Sartorius N, Ustun B, Costa E, Silva JA, Goldberg D, Lecruiber Y, Ormel J. An international study of psychological problems in primary care. Arch Gen Psychiatry 1993;50:819–24
29. Lepine JP, Pelissolo A. Epidemiology, comorbidity and genetics of panic disorder. Nutt DJ, Ballenger JC, Lepine JP. (ed.) Panic Disorder: Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms. London. Martin Dunitz. 1999;9–23.
30. Sergui J, Marquez M, Garcia L. Differential Clinical Features of Early-Onset Panic Disorder. JAffect Disord 1999; 54:109–117.

31. Sergui J, Carulla SE, Marquez M, Garcia L. Differential Clinical Features of Late-Onset Panic Disorder. *J Affect Disord* 2000; 57:115–124.
32. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ. The Cross-national Epidemiology of Panic Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:305–309.
33. Fyer AJ, Mannuzza S, Copland JD. Panic Disorders and agoraphobia, In *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI Vol 1* (Eds: Kaplan HI, Sadock BJ.) Williams and Wilkins, Baltimore, 1995;1191–1203.
34. Arısoy O. Psikiyatrik Genetik, Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2004;17:109–125.
35. Smoller JW, Tsung MT. Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry* 1999;155:1152–62.
36. Perna G, Cocchi S, Bertani A, Arancio C, Bellodi L. Sensitivity to 35% CO₂ in healthy first-degree relatives of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:623–5.
37. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:1568–78.
38. Crowe RR, Goedken R, Samuelson S, Wilson R, Nelson J, Noyes R Jr. Genome wide survey of panic disorder. *Am J Med Genet* 2001;105:105–9.
39. Kaabi B, Gelernter J, Woods SW, Goddard A, Page GP, Elston RC. Genome scan for loci predisposing to anxiety disorders using a novel multivariate approach: strong evidence for a chromosome 4 risk locus. *Am J Hum Genet* 2006;78:543–53.
40. Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 1999;8:621–4.
41. Nakamura K, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Furukawa A, Takimoto T. Evidence that variation in the peripheral benzodiazepine receptor (PBR) gene influences susceptibility to panic disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141:222–6.
42. Maron E, Nikopensius T, Koks S, Altmae S, Heinaste E, Vabrit K. Association study of candidate gene polymorphisms in panic disorder. *Psychiatr Genet* 2005;15:17–24.
43. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder revised. *Am J Psychiatry* 1989;146:148–61.

44. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder revised. *Am J Psychiatry* 2000;157:493–505.
45. Grove G, Coplan JD, Hollander E. The neuroanatomy of 5-HT dysregulation and panic disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:198–207.
46. Deakin JFW, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol* 1991;5:305–315.
47. Graeff FG. Serotonin, the periaqueductal gray and panic. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28: 239–259.
48. Knott VJ, Bakish D, Barkely J. Brainstem evoked potentials in panic disorder. *J Psychiatr Neurosci* 1994; 19:301–306.
49. Clark CR, McFarlane AC, Weber DL, Battersby M. Enlarged frontal P300 to stimulus change in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1996;39:845–856.
50. Ludewig S, Ludewig K, Geyer MA, Hell D, Vollerweider FX. Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 2002;15:55–60.
51. Dratcu L, Bond A. Panic patients in the non-panic state: physiological and cognitive dysfunction. *Eur Psychiatry* 1998;13:18–25.
52. Wiedemann G, Pauli P, Dengler W, Lutzenberger W, Birbaumer N, Buchkremer G. Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotions in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:78–84.
53. Overbeek T, Van Diest R, Schruers K, Kruizinga F, Griez E. Sleep complaints in panic disorder patients. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:488–93.
54. Lepola U, Koponen H, Leinonen E. Sleep in panic disorders. *J Psychosom Res* 1994; 38:105–111.
55. Saletu-Zyhlarz GM, Anderer P, Berger P, Gruber G, Oberndorfer S, Saletu B. Nonorganic insomnia in panic disorder: Comparative sleep laboratory studies with normal controls and placebo-controlled trials with alprazolam. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15:241–254.
56. Mellman TA, Uhde TW. Sleep panic attacks: New clinical findings and theoretical implications. *Am J Psychiatry* 1989;146:1204–1207.
57. Krystal JH, Woods SW, Hill CL, Charney DS. Characteristics of panic attack subtypes: Assessment of spontaneous panic, situational panic, sleep panic and limited symptom attacks. *Compr Psychiatry* 1991;32:474–480.

58. Stein MB, Enns MW, Kryger MH. Sleep in nondepressed patients with panic disorder, II: Polysomnographic assessment of sleep architecture and sleep continuity. *J Affect Disord* 1993;28:1–6.
59. Lepine JP. Epidemiology, burden and disability in depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:4–10.
60. Starcevic V. Should postattack phenomena be included in the definition and description of a panic attack? *Am J Psychiatry* 1991;148:1752–1753.
61. Perna G, Marconi C, Battaglia M. Subclinical impairment of lung airways in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1994;36:601–605.
62. Zandbergen J, Bright M, Pols H. Higher lifetime prevalence of respiratory diseases in panic disorder? *Am J Psychiatry* 1991;148:1583–1585.
63. Ramesh C, Yeragani VK, Balon R. A comparative study of immune status in panic disorder patients and controls. *Acta Psychiatrica Scand* 1991;84:396–397.
64. Papp LA, Martinez JM, Klein DF, Coplan JD, Norman RG, Cole R. Respiratory psychophysiology of panic disorder: three respiratory challenges in 98 subjects. *Am J Psychiatry* 1997;154:1557–1565.
65. Griez E, Perna G. Respiration and anxiety. Nutt DJ, Ballenger JC (eds.). *Anxiety Disorders*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2003, s. 251–6666.
66. Roth WT. Physiological markers for anxiety: Panic disorder and phobias. *Int J Psychophysiology* 2005;58:190–198.
67. Martinez JM, Papp LA, Coplan JD. Ambulatory monitoring of respiration in anxiety. *Anxiety* 1996;2:296–302.
68. Wilhelm FH, Trabert W, Roth WT. Physiological instability in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2001;49:596–605.
69. Maddock RJ, Carter CS. Hyperventilation-induced panic attacks in panic disorder with agoraphobia. *Biol Psychiatry* 1991;29:843–854.
70. Munjack DJ, Brown RA, McDowell DE. Existence of hyperventilation in panic disorder with and without agoraphobia, GAD, and normals: implications for a cognitive theory of panic. *J Anxiety Dis* 1993;7:37–48.
71. American Psychiatric Association (APA): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Press. Washington DC, 1994.
72. Ley R. Agoraphobia, the panic attack and the hyperventilation syndrome. *Behav Res Ther* 1985;23:79–81.

73. Klein DF. Response differences of spontaneous panic and fear. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:567–569.
74. Sanderson WC, Wetzler S. Five percent carbodiyde challenge: valid analogue and marker of panic disorder? *Biol Psychiatry* 1990;27:689–701.
75. Gorman JM, Papp LA, Coplan JD, Martinez JM, Lennon S, Goetz RR. Anxiogenic effects of CO² and hyperventilation in patiens with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:547–553.
76. Bellodi L, Perna G, Caldirola D, Arancio C, Bertani A, Di Bella D. CO₂ Induced panic attacks: a twin study. *Am J Psychiatry* 1998;155:1184–1188.
77. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:306–317.
78. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:306–317.
79. Perna G, Caldirola D, Bellodi L. Panic disorder: from respiration to the homeostatic brain. *Acta Neuropsychiatr* 2004;16:56–67.
80. Hoehn–Saric R, McLeod DR. Somatic manifestations of normal and pathological anxiety. In: Hoehn–Saric R, McLeod DR, eds. *Biology of Anxiety Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1993:177–222.
81. Klein E, Cnaani E, Harel T, Brown S, Ben Haim SA. Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry*. 1995;37:18–24.
82. Duran A. Anksiyete ve panik ataklarında hasta değerlendirilmesi ve tedavisi. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu 2–3 Aralık 1999, İstanbul, s. 145–156.
83. Margraf J, Ehlers A, Roth WT. 1986. Sodium lactate infusions and panic attacks: a review and critique. *Psychosom Med* 48:23–51.
84. Hoehn–Saric R, Daniel R, McLeod, Funderburk f, Kowalski P. Somatic Symptoms and Physiologic Responses in Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:913–921
85. Bell CJ, Nutt DJ. Serotonin and panic. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 465–77.
86. Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder: effect of benzodiazepine receptor antagonist flumazenil. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:998–1006.

87. Argyropoulos SV, Nutt DJ. Neurochemical aspect of anxiety. Nutt DJ, Ballenger JC (ed.). *Anxiety Disorders*. Oxford; Blackwell Science Ltd, 2003, s. 183–99.
88. Bradwejn J, Kosztchki D, Meterissian G. Cholecystokinin–tetrapeptide induces panic attack in patient with panic disorder. *Can J Psychiatry* 1990;35:83–5.
89. Swain J, Kosztchki D, Shlik J, Bradwejn J. Pharmacological challenge agent in anxiety. Nutt DJ, Ballenger JC (ed.). *Anxiety Disorders*. Oxford; Blackwell Science Ltd, 2003, s. 269–295.
90. Toru I, Shlik J, Maron E, Vasar V, Nutt DJ. Tryptophan depletion does not modify response to CCK–4 challenge in patient with panic disorder after treatment with citalopram. *Psychopharmacology* 2006;186:107–12.
91. Kim J, Gorman J. The psychobiology of anxiety. *Clin Neurosci Res* 2005;4:335–347.
92. Strohle A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:207–14.
93. Eren I, Tukul R, Polat A, Karaman R, Unal S. Evaluation of regional cerebral blood flow changes in panic disorder with Tc99m–HMPAO SPECT. *Psychiatry Res* 2003;123:135–43
94. Nordahl TE, Stein MB, Benkelfalt C, Semple WE, Andreason P, Zametkin A. Regional cerebral metabolic asymmetries replicated in an independent group of patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1998;44:998–1006.
95. Ontiveros A, Fontaine R, Breton G, Elie R. Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes on magnets resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989;1:404–408
96. Reiman E, Raichle M, Butler F. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature* 1984;310:683–685
97. De Cristofora MT, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Farevelli C. Brain perfusion abnormality in drug naive, lactate sensitive panic patients. *Biol Psychiatry*, 1993; 33:505–514.
98. Nordahl T, Sample W, Gross M. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1990;3:261–272.
99. Woods SW, Kaster K, Krystal JK. Yohimbine alters regional cerebral blood flow in panic disorder. *Lancet* 1988;2:678.
100. DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986;24:461–470.

101. Clark DM, Salkovskis PM, Ost LG, Breitholtz E, Koehler K, Westling B. Misinterpretation of body sensations in panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:203–213.
102. Freud S. The justification for detaching from neurasthenia a particular syndrome: the anxiety neurosis. *Collected Papers*, vol 1. London. The hogarth press, 1953, s. 76–106.
103. Fyer AJ, Mannuza S, Coplan JD. Anxiety disorders. Kaplan HI, Sadock BJ (ed.) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Sixth Edition. Baltimore; Williams & Wilkins, 1995, s.1191–11203.
104. Shear MK, Cooper AM, Klerman GL, Busch FN, Shapiro T. A psychodynamik model of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:859–866.
105. Roy-Byrne PP, Cowley DS. Course and outcome in panic disorder: A review of recent follow-up studies. *Anxiety* 1994–1995;1:151–160
106. Katsching H, Amering M. The long-term course of panic disorder and its predictors. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:6–11.
107. Yonkers KA, Bruce SE, Dyck IR, Keller MB. Chronicity, relapse, and illness course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up. *Depress Anxiety* 2003;17:173–179.
108. Clayton AH, Stewart RS, Fayyad R, Clarry CM. Sex differences in clinical presentation and response in Womens panic disorder: smoked data from sertraline treatment studies. *Arch Ment Health* 2006; 9:151–57.
109. Andersch S, Hetta JA. 15-year follow-up study of patients with panic disorder. *Eur Psychiatry* 2003;48:401–408.
110. Alastair JF. Epidemiology and comorbidity of anxiety disorders in the elderly. *Am J Psychiatry* 1994;151:640–649.
111. Örsel S, Gürüz O, Akdemir A, Türkçapar H. Panik bozukluğu alt tiplerinin belirtiler açısından araştırılması. *Klinik Psikiyatri* 2003;6:204–212.
112. Sarp A, Arık AC, Güz H, Şahin AR, Abanoz Z. Panik Bozukluğunda Olası Alt Tipler. *Türk Psikiyatri Dergi* 2010;(4):1–10.
113. Lelliot P, Bass C. Symptom spesificity in patients with panic. *Br J Psychiatry* 1990; 157:593–597.
114. Biber B, Alkın T. Panic disorder subtypes: Differential responses to CO² Challenge. *Am J Psychiatry* 1999;156:739–744.

115. Briggs AC, Stretch DD, Brandon S. Subtyping of panic disorder by symptom profile. *Br J Psychiatry* 1993;163:201–209.
116. Moynihan JE, Gevirtz RN. Respiratory and cognitive subtypes of panic. *Behav Modif* 2001;25:555–583.
117. Pio–Abreu JL, Ramalheira C, Valenta JM. Towards a “map” of panic: structure of the bodily symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:66–70.
118. Massana J, Lopez Risueno JA, Massana G. Subtyping of panic disorder patients with bradycardia. *Eur Psychiatry* 2001;16:109–114.
119. Russel JL, Kushner MG, Beitman BD. Nonfearful panic disorder in neurology patients validated by lactate challenge. *Am J Psychiatry* 1991;148:361–364.
120. Fleet RP, Martel JP, Lavoie KL. Nonfearful panic disorder a variant of panic in medical patients? *Psychosomatics* 2000;41:311–320.
121. Bringager CB, Gauer K, Arnesen H. Nonfearful panic disorder in chest–pain patients: status after nine–year follow–up. *Psychosomatics* 2004;49:426–437.
122. Craske MG, Tsao JCI. Assessment and treatment of nocturnal panic attacks. *Sleep Med Rev* 2005;9:173–84.
123. Uhde TW. Anxiety disorders. In: Kryger DH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 871–98.
124. Alfonso SS, Suarez S, Fernandez VF: Nocturnal distress crisis in agoraphobics. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1994;2:51–55.
125. De Beurs E, Garssen B, Buikhuisen M, Lange A, Van Balkom A, Van Dyck R. Continuous monitoring of panic. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:38–45.
126. Lopes F, Nardi AE, Nascimento I, Valenca AM, Zin WA. Nocturnal panic attacks. *Arq neuropsiquiatr* 2002;60:717–720.
127. Craske MG, Kreuger M. The prevalence of nocturnal panic in a college population. *J Anxiety Disord* 1990;4:125–39.
128. Mellman TA, Uhde TW. Electroencephalographic sleep in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:178–184.
129. Norton GR, Norton PJ, Walker JR, Cox BJ, Stein MR. A comparison of people with and without nocturnal panic attacks. *J Behav Ther Exper Psychiatry* 1999;30:37–34
130. Den Boer JA. Defining panic–A diagnos dilemma. *Human Psychopharmacol* 1997;12:36.

131. Hauri PJ, Friedman M, Ravaris CL: Sleep in patients with spontaneous panic attacks. *Sleep* 1989;4:323–337.
132. Landry P, Marchand L, Mainguy N, Marchand A, Montplaisir J. Electroencephalography during sleep of patients with nocturnal panic disorder. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:559–562.
133. Craske MG, Barlow DH: Nocturnal panic. *J Ment Dis* 1989;3:160–67.
134. Barlow DH. Anxiety and its disorder: The Nature and Treatment of Anxiety And Panic. New York; Guisford Pres, 2002
135. Sloan EP, Natarajan M, Baker B, Dorian P, Mironov D, Barr A. Daytime panic attacks-comparison of sleep architecture, heart rate variability, and response to sodium lactate challenge. *Biol Psychiatry* 1999;15:1313–1320.
136. Edlung MJ, McNamara ME, Millman RP: Sleep apnea and panic attacks. *Compr psychiatry* 1991;2:130–132.
137. Stein MB, Millar TW, Larsen DK, Kryger M: Irregular breathing during sleep in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1168–1173.
138. Craske MG, Barlow DH: Nocturnal panic: response to hyperventilation and carbon dioxide challenges. *J Abnorm Psychol* 1990;3:302–307.
139. Freire FC, Valenca AM, Nascimento I, Lopes FL, Mezzasalma MA, Zin VA. Clinical features of respiratory and nocturnal panic disorder subtypes. *Psychiatry Res* 2007; 30:152(2-3):287-291.
140. Lopes FL, Nardi AE, Nascimento I, Valenca AM, Mezzasalma MA, Freire RC. Diurnal panic attacks with and without nocturnal panic attacks: are there some phenomenological differences? *Rev Bras Psychiatry* 2005;27(3):216–21.
141. Shapiro CM, Sloan EP. Nocturnal panic: an underrecognized entity. *J Psychosom Res* 1998;44:21–23
142. Hurwitz T, Mahowald M, Schenck C, Schulter J, Bundie S. A retrospective outcome study and review of hypnosis and treatment of adults with sleep waking and sleep terror. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:228–233.
143. Sinha S, Papp L, Gorman J. How study of respiratory physiology aided our understanding of abnormal brain function in panic disorder. *J Affect Disord* 2000;61:191–200.
144. Beck J, Shipherd J, Ohtake P. Do panic symptom profiles influence response to a hypoxic challenge in patients with panic disorder? A preliminary report. *Psychosomatic Med* 2000;62:678–683.

145. Ley R. The many faces of panic: psychological and physiological differences among three types of panic attacks. *Behav Res Ther* 1992;30:347–357.
146. Jacob RG, Furman JM. Psychiatric consequences of vestibular dysfunction. *Curr Opin Neurol* 2001;14:41–6.
147. Jacob RG, Furman JM, Durrant JD. Panic, agoraphobia, and vestibular dysfunction. *Am J Psychiatry* 1996;153:503–512.
148. Jacob RG, Moiler MB, Turner SM, Wall C 3rd. Otolaryngological examination of panic disorder and agoraphobia with panic attacks: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1985;142:715–720.
149. Sklare DA, Stein MB, Pikus AM, Uhde TW. Dysequilibrium and audiovestibular function symptom profiles and test findings. *Am J Otol* 1990;11(5):338–41.
150. Clark DB, Hirsch BE, Smith MG. Panic in otolaryngology patients presenting with dizziness or hearing loss. *Am J Psychiatry* 1994;151:1223–1225.
151. Furman JM, Jakob RG. A clinical taxonomy of dizziness and anxiety in the otoneurological setting. *J Anxiety Disord* 2001;15:9–26.
152. Jacob RG, Furman JM, Durrant JD. Surface dependence: a balance control strategy in panic disorder with agoraphobia. *Psychosom Med* 1997; 59:323–330.
153. Perna G, Alpini D, Caldirola D. Serotonergic modulation of the balance system in panic disorder: an open study. *Depress Anxiety* 2003;17:101–106.
154. Brandt T. Phobic postural vertigo. *Neurology* 1996;46:1515–1519.
155. Simpson RB, Nedzelki JM, Barber HO, Thomas MR. Psychiatric diagnoses in patients with psychogenic dizziness or severe tinnitus. *J Otolaryngol* 1988;17:325–330.
156. Swinson RP, Cox BJ, Rutka J, Mai M, Kerr S, Kuch K. Otolaryngological functioning in panic disorder patients with prominent dizziness. *Comp Psychiatry* 1993;34:127–9.
157. Rachman S. Special review. *Behav Res Ther* 1986;24:95–96.
158. Rucci P, Miniati M, Oppo A. The structure of lifetime panic–agoraphobic spectrum. *J Psychiatr Res* 2009;43:366–379.
159. Forsyth JP, Eifert GH, Canna MA. Evoking analogue subtypes of panic attacks in a nonclinical population using carbon dioxide-enriched air. *Behav Res Ther* 2000;38:559–572.

160. Schmidt NB, Forsyth JP, Santiago HT, Trakowski JH. Classification of panic attack subtypes in patients and normal controls in response to biological challenge: implications for assessment and treatment. *J Anxiety Disord* 2002;16:625-638.
161. Beitman BD, Basha I, Flaker G. Non-fearful panic disorder: panic attacks without fear. *Behav Res Ther* 25:487-92,1987.
162. Beitman BD, Kushner MG, Lamberti JW. Panic disorder without fear in patients with angiographically normal coronary arteries. *J Ner Ment Dis* 1990;178:307-12.
163. Cox BJ, Swinson RP, Endler NS. The symptom structure of panic attacks. *Compr Psychiatry* 1994;35:349-353.
164. Shiori T, Someya T, Murashita J. The symptom structure of panic disorder: a trial using factor and cluster analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:80-86.
165. Meuret AE, White KS, Ritz T. Panic attack symptom dimensions and their relationship to illness characteristics in panic disorder. *J Psychiatr Res* 2006;40:520-527.
166. Kenardy J, Evans L, Oei TPS. The latent structure of anxiety symptoms in anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:1058-1061.
167. Gümüştaş MK, Atukeren P. Oksidatif ve Nitrozatif Stresin Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:62 2008 s.329-340.
168. Morooka H, Hirotsune N, Wani T. Historical demonstration of free radikals effects of human recombinant superoxide dismutase on iskemic neuronal damage. *Acta Neurochir* 1994;60:307-9.
169. Gürbüz DG. Demir Eksikliği Anemisinde İntravenöz Demir Tedavisinin Total Antioksidan Kapasitesi Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Şişli Etfal Hastanesi 2008.
170. Seven A, Candan G. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu. *Klinik Gelişim* 1995; 8:3906-3911.
171. Ilizarov AM, Koo HC, Kazzaz JA, Mantell LL, Li Y, Bhapat. Overexpression of manganese superoxide dismutase protects lung epithelial cells against oxidant injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:436-41.
172. Kohen R, Chevion S, Scharzt R, Berry EM. Evaluation of the total low molecular weight antioxidant activity of plasma in health and diseases: a new approach. *Cell Pharmacol* 1996;3:355-359.
173. Mason RP, Walter MF, Mason PE. Effect of oxidative stress on membran structure small angle X-ray diffraction analyses. *Free Radic Biol Med* 1997;3:419-25.

174. Lohr JB, Caligiuri MP. A double-blind placebo controlled study of vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1996;57:167–173
175. Kılınç K. Kanserde oksijen radikalleri ve süperoksit dismutaz. *Biyokimya Dergi* 1986;11:59–76.
176. Fox IH, Kelley WN. The role of adenosine deaminase and 2'-deoxyadenosine in mammalian cells. *Ann Rev Biochem* 1978;47:655–86.
177. Kobayashi F, Ikeda T, Marumo F, Sato C. Adenosine deaminase isoenzymes in liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:266–71.
178. Sullivan JL, Osborne WR, Wedgwood RJ. Adenosine deaminase activity in lymphocytes. *Br J Haematol* 1977;122:216–20.
179. Güzelhan Y, Sayar K, Öztürk M, Kara İ. Şizofrenide Serbest Radikaller. *Klin Psikofarm Bül* 2000;10:90–96.
180. Miller DM, Buettner GR, Aust SD. Transition metals as catalysts of 'autoxidation' reactions. *Free Rad Biol Med* 1990;8:95–108.
181. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science* 1992;257:1220–1224.
182. Grapham DG. Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinones. *Mol Pharmacol* 1978;14:633–643.
183. Chan AS, Ng LW, Poon LS, Chan WW, Wong YH. Dopaminergic and adrenergic toxicities on SK-N-MC human neuroblastoma cells are mediated through G protein signaling and oxidative stress. *Apoptosis* 2007;12:167–179.
184. Arvindakshan M, Sitasawad S, Debsikdar V, Ghate M, Evans D, Horrobin DF. Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never medicated and medicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2003;53:56–64.
185. Li HC, Chen QZ, Ma Y, Zhou JF. Imbalanced free radicals and antioxidant defense systems in schizophrenia: a comparative study. *Journal of Zhejiang University. Science B* 7 2006;1981–986.
186. Lohr BJ. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness. Some speculations. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:1097–1104.
187. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Sogut S, Virit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2001;6:66–73.
188. Buckman TD, Kling AS, Eiduson S. Glutathion peroxidase and CT Scan abnormalities in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1987;28:1349–1356.

189. Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK, Agarwal AK, Nag D, Srimal RC, Seth PK, Dikshit M. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients. *Psychopharmacology* 2001;158:140–145.
190. Reddy R, Sahebarao M, Mukherjee S: Enzymes of the antioxidants defence system in Chronic Schizophrenic Patients. *Biol Psychiatry* 1991;30:409–412.
191. Pavlova O. Comparative studies of lipid peroxidations and antioxidant status in patients with Schizophrenic, Affective and Schizoaffective psychosis. X. Dünya Psikiyatri Kongresi Tebliğ Özeti, Madrid, 1996.
192. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, Zhou DF. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2006;81:291–300.
193. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, Wagh UV, Debsikdar VB, Mahadik SP. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 2003;121:109–122.
194. Altuntaş İ, Çoşkun İ, Akçay F, Çayköylü A, Anaç S: Şizofrenik Hastalarda Lipid peroksidasyonu. II. Biyolojik Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, İstanbul, 1998:46–47.
195. Ben Othmen L, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, Gaha L, Kerkeni A. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;1;32:155-159.
196. Yao JK, Reddy R, Van Kammen DP. Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000;97:137–151.
197. Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62:205–212.
198. Abdalla DS, Monteiro HP, Oliveira JA, Bechara EJ. Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic-depressive patients. *Clin Chem* 1986;32:805–807.
199. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct* 2002;20:171–175.
200. Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19: 89–95.

201. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Nardin P, Cunha AB, Cereser KM, Santin A, Gottfried C. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2007;41:523–529.
202. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, Goncalves CA, Kapczinski F. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin–case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:283–285.
203. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord* 2008; 107:89-94.
204. Machado–Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser Jr. V, da Silva Vargas R, Kapczinski F, Portela LV, Souza DO, Salvador M, Gentil V. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Letters* 2007;421:33–36.
205. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:697–702.
206. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:51–55.
207. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega–3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998;43:315–319.
208. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: Alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2001;64:43–51.
209. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re–uptake inhibitors. *Redox Report* 2003;8:365–370.
210. Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8–hydroxy–2’–deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med* 2006;68:1–7.
211. Owen AJ, Batterham MJ, Probst YC, Grenyer BF, Tapsell LC. Low plasma vitamin E levels in major depression: diet or disease? *Eur J Clin Nutr* 2005;59: 304–306.

212. Selley ML. Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *J Affect Disord* 2004;80:249–256.
213. Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK, Agarwal AK, Nag D, Seth PK, Srimal RC, Dikshit M. A study on nitric oxide, beta-adrenergic receptors and antioxidant status in the polymorphonuclear leukocytes from the patients of depression. *J Affect Disord* 2002;72:45–52.
214. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M. Adenosine Deaminase, Nitric Oxide, Superoxide Dismutase, and Xanthine Oxidase in Patients with Major Depression: Impact of Antidepressant Treatment. *Arch Med Res* 2007; 38 :247–252.
215. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr* 2004;16:200–203.
216. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:67–73.
217. Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E, Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive–compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1039–1042.
218. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive–compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 2002;46:27–32.
219. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Tunckol H. Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia before and after citalopram treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:231–235.
220. Tezcan E, Atmaca M, Kuloglu M, Ustundag B. Free radicals in patients with post-traumatic stress disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:89–91.
221. Kovacic P. Unifying mechanism for addiction and toxicity of abused drugs with application to dopamine and glutamate mediators: electron transfer and reactive oxygen species. *Med Hypotheses* 2005; 65:90–96.
222. Silva RH, Abilio VC, Takatsu AL, Kameda SR, Grassl C. Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice. *Neuropharmacology* 2004; 46:895–903.

223. Everson CA, Laatsch CD, Hogg N. Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:374–383.
224. D'Almeida V, Hipolide DC, Azzalis LA, Lobo LL, Junqueira VB. Absence of oxidative stress following paradoxical sleep deprivation in rats. *Neurosci Lett* 1997;235:25–28.
225. D'Almeida V, Lobo LL, Hipolide DC, de Oliveira AC, Nobrega JN. Sleep deprivation induces brain region–specific decreases in glutathione levels. *Neuroreport* 1998;9:2853–2856.
226. Marishka K, Naidoo BN. The UPR and the Anti–oxidant Response: Relevance to Sleep and Sleep Loss. *Mol Neurobiol* 2010;42:103–113.
227. Gopalakrishnan A, Ji LL, Cirelli C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep* 2004;27:226–35.
228. Yarpuz AY, Yılmaz A, Soykan A, Elgün S, Kumbasar H. Panik Bozuklugunda Adenozin Deaminaz ve Dipeptidil Peptidaz IV Enzim Duzeyleri. *Türk Psikiyatri Derg* 2008; 9:149–156.
229. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:201–17.
230. Gladkevich A, Kauffman HF, Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:559–576.
231. Kovalenko PA, Hoven CW, Wu P, Wicks J, Mandell DJ, Tiet Q, Aust NZ. Association between allergy and anxiety disorders in youth. *J Psychiatry* 2001;35:815–821.
232. Schleifer SJ, Keller SE, Bartlett JA. Panic disorder and immunity: few effects on circulating lymphocytes, mitogen response, and NK cell activity. *Brain Behav Immun* 2002; 16:698–705.
233. Andreoli A, Keller SE, Rabaeus M, Zaugg L, Garrone G, Taban C. Immunity, major depression, and panic disorder comorbidity. *Biol Psychiatry* 1992;31:896–908.
234. Kim Y, Park Q, Yu B. Changes in lymphocyte subsets after short–term pharmacotherapy in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 2004;128:183–190.
235. Elgun S, Keskinoglu A, Kumbasar H. Dipeptidyl peptidase IV and adenosine deaminase activity, decrease in depression. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:823–832.

236. Marquez M, Segui J, Garcia L. (Is panic disorder with psychosensorial symptoms (Depersonalization–Derealization) a more severe clinical subtype? J Nerv Ment Dis 2001;189:332–335.
237. Fidaner H, Tunca Z, Cimilli C ve ark. Panik bozukluğunda atakların klinik özellikleri: Q yöntemi ile bir çalışma. Türk Psikiyatri Derg 1998;9:277–283.
238. Starcevic V, Kellner R, Uhlenhuth EH. The phenomenology of panic attacks in panic disorder with and without agoraphobia. Compr Psychiatry 1993;34:36–41.
239. Etik Ç, Taner E, Aslan S, Işık E. Panik Bozukluğu: Solunumsal Alt Tipler, Yakın ve Geçmiş Yaşam Olaylarının Rolü. Yeni Sempozyum 2007;3:128–133.
240. Bandelow B. Assessing the efficiency of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. Int Clin Psychopharmacol, 1995;10:73–81.
241. Tural U, Fidaner H, Alkyn T, Bandelow B: Panik ve Agorafobi Ölçeğinin Güvenilirlik ve Geçerliliği. Türk Psikiyatri Derg 2000;11:29–39
242. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23: 56–62.
243. Akdemir A, Orsel S, Dag Y. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDO)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. 3P Dergisi 1996;4:251–259.
244. Hamilton M.the assesment of anxiety status by rating. Br J Med Psychol 1959;32:50–55.
245. Yazıcı MK, Demir B. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması, Türk Psikiyatri Derg 1998;9(2):114–117.
246. Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer, M.V. (Ed.), Methods of Enzymatic Analysis, 2nd ed. Academic Press, New York. 1974;1092–1098.
247. Fhole L, Otting F. Superoxide dismutase assays. Methods in Enzmology 1984;198;105: 93–104.
248. Matkovics B, Szabo L,Varga IS. Determination of enzyme activities in lipid peroxidation and glutathione pathways. Laboratoriumi Diagnosztika 1988;15:248–249, (Hungarian).
249. Felicity N, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. J of IntNeuropsychopharm 2008; 11: 851–876.

250. Freire RC, Lopes FL, Valença AM, Nascimento I, Veras AB, Mezzasalma MA. Panic disorder respiratory subtype: A comparison between responses to hyperventilation and CO₂ challenge tests. *Psychiatry Res* 2008;157:307–310.
251. Bourin M, Baker GB, Bradwejn J: Neurobiology of panic disorder. *J Psychosom Res* 1998;44:163–180.
252. Chan AS, Ng LW, Poon LS, Chan WW, Wong YH. Dopaminergic and adrenergic toxicities on SK-N-MC human neuroblastoma cells are mediated through G protein signaling and oxidative stress. *Apoptosis* 2007;12,167–179.
253. Penugonda S, Mare S, Goldstein G, Banks WA, Ercal N. Effects of N-acetylcysteine amide (NACA), a novel thiol antioxidant against glutamate-induced cytotoxicity in neuronal cell line PC12. *Brain Res* 2005;1056, 132–138.
254. Tansey MG, McCoy MK, Frank-Cannon TC. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: Potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. *Exp Neurol* 2007;208,1–25.
255. Hayley S, Poulter MO, Merali Z, Anisman H. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience* 2005;135, 659–678.
256. Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, Magee WJ. Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry* 1994;151:413–420.
257. Alkın T. Panik bozukluğu ve agorafobi. Tükel R (ed.) *Anksiyete bozuklukları*. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi 2000; 5–37.
258. Onur E, Monkul S, Alkın T. Panik bozukluğunun fenomenolojisi. Tükel R, Alkın T (ed.) “Anksiyete bozuklukları”ndan, 1.Baskı, Ankara, pozitif matbaacılık 2006;41–67.
259. Sarisoy G, Boke Ö, Arık AC, Sahin AR. Panic disorder with nocturnal panic attacks: Symptoms and comorbidities. *Eur Psychiatry* 2008;23:195–200.
260. Craske MG, Lang AJ, Mystkowski JL, Zucker BG, Bystritsky A, Yango F. Does nocturnal panic represent a more severe form of panic disorder? *J Nev Ment Dis* 2002;190:611–618.

10.EKLER

Ek 1.Sosyodemografik veri Formu

Adı Soyadı:

Tarih: / /

Telefon:

Cinsiyeti: ☐Kadın ☐Erkek

Yaşı:

Eğitim düzeyi: ☐İlkokul ☐Ortaokul ☐Lise ☐Yüksekokul

Meslek:

Medeni durumu: ☐Bekar ☐Evli ☐Dul ☐Boşanmış

Hastalık süresi:

Uykuda panik atağı: ☐var ☐yok

Psikiyatrik hastalıklar:

Psikiyatri dışı hastalıklar:

Kullandığı ilaçlar:

Ailede ruhsal hastalık öyküsü:

Ek 2. Panik Atak Belirti Listesi, Panik Atağı Belirtilerinin Sıklık ve Şiddeti.

“0” (hiç olmadı), “1” (hafif düzeyde), “2” (orta düzeyde), “3” (şiddetli)

DSM-IV-TR belirtileri	şiddet
Çarpıntı	0 1 2 3
Nefes darlığı	0 1 2 3
Boğulma hissi	0 1 2 3
Baş dönmesi/sersemlik hissi	0 1 2 3
Ölüm korkusu	0 1 2 3
Göğüs ağrısı/göğüste sıkıntı hissi	0 1 2 3
Parestezi	0 1 2 3
Üşüme/ateş basması	0 1 2 3
Depersonalizasyon/derealizasyon	0 1 2 3
Bulantı/karın ağrısı	0 1 2 3
Titreme/sarsılma	0 1 2 3
Çıldırma/kontrolü kaybetme korkusu	0 1 2 3
Terleme	0 1 2 3

EK 3.PANİK VE AGOROFOBİ SKALASI (PAS)

Geçen Hafta

(A) PANİK ATAKLAR

(A₁) Sıklığı

- ☐ 0 Son bir haftada panik atak yok
- ☐ 1 Son bir haftada 1 panik atağı
- ☐ 2 Son bir haftada 2-3 panik atağı
- ☐ 3 Son bir haftada 4-6 panik atağı
- ☐ 4 Günde 1 veya daha fazla panikatağı

(A₂) Şiddet

- ☐ 0 Panik atak yok
- ☐ 1 Hafif
- ☐ 2 Orta
- ☐ 3 Şiddetli
- ☐ 4 Ağır derecede şiddetli

(A₃) Panik atağın Ortalama Süresi

- ☐ 0 Panik atak yok
- ☐ 1 1-10 dk
- ☐ 2 10-60 dk
- ☐ 3 1-2 saat
- ☐ 4 2 saatten fazla

(B) AGORAFOBİ, KAÇINMA DAVRANIŞLARI

(B₁) Kaçınma Davranışı

- ☐ 0 Kaçınma (Agorofobi) yok
- ☐ 1 Sık olmayan korkulu durumdan kaçınma
- ☐ 2 Bazen korkulu durumdan kaçınma
- ☐ 3 Sık korkulu durumdan kaçınma
- ☐ 4 Çok sık korkulu durumdan kaçınma

(B₂) Kaçınma davranışının sayısı Panik atağı veya rahatsızlık duyulan artma durum kaç kez oldu?

- ☐ 0 Yok
- ☐ 1 1 Kez
- ☐ 2 2-3 Kez
- ☐ 3 4-8 Kez
- ☐ 4 Daha fazla sayıda

(B₃)Kaçınma davranışının Önemi

Kaçındığınız durum ne kadar önemli?

- ☐ 0 Önemsiz
- ☐ 1 Çok önemli değil
- ☐ 2 Orta derecede önemli
- ☐ 3 Çok önemli
- ☐ 4 Çok çok önemli

(C)BEKLENTİ ANKSİYETESİ

(C₁) Sıklığı

- ☐ 0 Panik atağı olacağı korkusu yok.
- ☐ 1 Panik atağı olacağı korkusu sık değil
- ☐ 2 Panik atağı olacağı korkusu bazen

- ☐ 3 Panik atağı olacağı korkusu sık
 - ☐ 4 Panik atağı olacağı korkusu her zaman için var
- (C₂)Korku olacağı korkusu ne şiddette idi?

- ☐ 0 Yok
- ☐ 1 Hafif
- ☐ 2 Orta
- ☐ 3 Belirgin
- ☐ 4 Aşırı

D) YETERSİZLİK

(D₁) Ailevi ilişkilerdeki yetersizlik (kısıtlılık)

- ☐ 0 Hiç
- ☐ 1 Hafif
- ☐ 2 Orta
- ☐ 3 Belirgin
- ☐ 4 Aşırı

(D₂) Sosyal ilişkilerde Aktivitelerdeki kısıtlılık

- ☐ 0 Hiç
- ☐ 1 Hafif
- ☐ 2 Orta
- ☐ 3 Belirgin
- ☐ 4 Aşırı

(D₃) İş/Meslek/Uğraşlara yetersizlik (kısıtlılık)

- ☐ 0 Hiç
- ☐ 1 Hafif
- ☐ 2 Orta
- ☐ 3 Belirgin
- ☐ 4 Aşırı

(E)SAĞLIK İLE İLGİLİ ENDİŞELER

(E₁) Sağlığındaki bozulma ile ilgili endişeler

- ☐ 0 Doğru değil
- ☐ 1 Hemen hemen doğru değil
- ☐ 2 Bir dereceye kadar doğru
- ☐ 3 Çoğu kez doğru
- ☐ 4 Kesinlikle doğru

(E₂)Organik bir hastalığı olduğunu zannetme, hasta anksiyete semptomlarını somatik bir duruma bağlı, psikolojik duruma bağlı olmadığı düşüncesi

- ☐ 0 Doğru değil psikolojik bir hastalıktır.
- ☐ 1 Her zaman doğru değil
- ☐ 2 Bir dereceye kadar doğru
- ☐ 3 Çoğu kez doğru
- ☐ 4 Tamamen doğru, Organik bir hastalıktır

EK 4. HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0. Yok

1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)

2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli ortaya çıkar, hastanın bunlara başa çıkması önemli çabalar gerektirir)

3. Şiddetli (sürekli hastanın yaşamına egemen)

4. Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirici)

BİRİNİ İŞARETLEYİN

0 1 2 3 4

1. Anksiyeteli mizaç: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite

0 1 2 3 4

2. Gerilim: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama

0 1 2 3 4

3.Korkular: Karanlıktan, yabancılardan, hayvanlardan, yalnız bırakılmaktan, trafik ve kalabalıktan

0 1 2 3 4

4.Uykusuzluk: Uykuya dalmakta güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları

0 1 2 3 4

5. Entelektüel (Kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.

0 1 2 3 4

6.Depresif mizaç: İlgi yitimi, depresyon, hobilerden zevk alamama, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar

0 1 2 3 4

7.Somatik (Müsküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu. (Duygusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu.

0 1 2 3 4

8. Kardiyovasküler Semptomlar: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.

0 1 2 3 4

9.Solunum Semptomları: Göğüste baskı ya da sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.

0 1 2 3 4

10.Gastrointestinal Semptomlar: Yutma güçlüğü, barsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.

0 1 2 3 4

11.Genitoüriner Semptomlar: Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.

0 1 2 3 4

12.Otonomik Semptomlar: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.

0 1 2 3 4

13.Görüşme sırasında davranış: Yerinde duramama, huzursuzlukya da gezinme, ellerde titremeler, alında kıvrılma, gergin yüz, iç çekme ya da hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus.

Toplam Puan: Psikik (1,2,3,5,6) Somatik (4,7,8,9,10,11,12,13)

Ek 5. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ:

1. Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. yok

1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlarından birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü ya da sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk duyguları

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığını ceza olarak görüyor. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

0. Yok

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. “Keşke ölmüş olsaydım” diye düşünüyor ya da benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4. Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor.

1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5. Gece yarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

6. Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorun yok

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerinde harcadığı süre ya da üretimi azalıyor.
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış.

8. Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma).

0. Düşünce ve konuşması normal.

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor.

4. Tam stuporda.

9.Ajitasyon

0. Yok

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10.Psişik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Subjektif gerilim ve irritabilite.

2. Küçük şeylere üzüleniyor.

3. Yüzünden ya da konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11.Somatik anksiyete

0. Yok

1. Hafif

2. İlmli

3. Şiddetli

4. Çok şiddetli

12.Gastrointestinal somatik semptomlar

0. Yok

1. İştahsızlık, karnının şiş olduğunu söylüyor.

2. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor yada ilaca ihtiyaç duyuyor.

13.Genel somatik semptomlar

0. Yok

1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.

2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14.Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok

1. Hafif

2. Şiddetli

3. Anlaşılamadı.

15.Hipokondriaklık

0. Yok

1. Kuruntulu

2. Aklını sağlık konularına takmış durumda

3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.

4. Hipokondriaklık delüzyonları.

16.Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)

A.Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok

1. Önceki hastalığına bağlı olası zayıflama

2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B.Psikiyatr tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama

1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama

17.Durumu hakkında görüşü.

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.

1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklerle, virüslere, istirahate ihtiyacı olmasına bağlıyor.

2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

11.ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Siirt'in Eruh ilçesinde doğdu. 1982 yılında Adana'ya göç etti. İlk ve orta öğrenimini Adana Beşocak İlköğretim Okulu ve Lisesi'nde tamamladı. 1999 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı. 2005 yılında girdiği Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi olmaya hak kazandı. Halen bu görevini devam ettirmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır. Yabancı dili İngilizcedir.