

**T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ**

**PANİK BOZUKLUĞU HASTALARINDA SİTOKİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILDIĞI KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Erdal ÖZELÇİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Demet GÜLPEK**

**İZMİR
TEMMUZ - 2017**



T.C.
Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
TEZ SINAV TUTANAĞI



I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı Soyadı : Dr.Erdal ÖZELÇİ	Tarih 04.07.2017
Anabilim / Bilim Dalı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Doç.Dr. Demet GÜLPEK	

II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: "Panik Bozukluğu Hastalarında Sitokin Düzeylerinin Araştırıldığı Kontrollü Bir Çalışma"
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
1- Sayfa Sayısı : 75 (yetmiş beş)
2- Tablo Sayısı : 7 (yedi)
3- Şekil Sayısı : 3 (üç)
4- İstatistik Sayısı : 23
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : 103 / yeterli
6- Yazı Tertibi : uygun
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : yeterli
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : Bilimsel katkı sağlanmıştır
9- Orijinal Olup Olmadığı : orijinal

III-KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.
--

IV-AÇIKLAMALAR

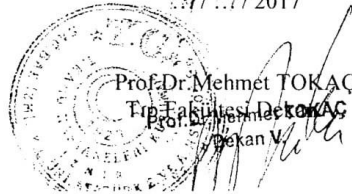
Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız
--

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Jüri Başkanı	Jüri Üyesi	Jüri Üyesi
 Doç.Dr. Demet GÜLPEK İzmir Katip Çelebi Üniv. Tıp Fak. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Eğt.Gör.	 Doç.Dr. Almıla EROL İzmir Katip Çelebi Üniv. Tıp Fak. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Eğt.Gör.	 Uzm.Dr. İbrahim Tolga BİNBAY Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Öğr. Gör.

ONAY

04/07/2017



**T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ**

**PANİK BOZUKLUĞU HASTALARINDA SİTOKİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILDIĞI KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Erdal ÖZELÇİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Demet GÜLPEK**

Bu tez İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 47104536 / 770 proje numarası ile desteklenmiştir.

**İZMİR
TEMMUZ - 2017**

I. TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince eğitim alma şansına sahip olduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım idari sorumlumuz Doç. Dr. Levent Mete'ye ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Lütfullah Beşiroğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamın her aşamasında desteği ile yanımda olan danışman hocam Doç. Dr. Demet Gülpek'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum bilgi, birikim ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Almıla Erol'a, Doç. Dr. Şeref Gülseren'e, Doç. Dr. Leyla Gülseren'e, Doç. Dr. Mustafa Güleç'e, Doç. Dr. Aybala Sarıççek Aydoğan'a, Doç. Dr. Elif Oral'a, Uzm. Dr. Nabi Zorlu'ya, Uzm. Dr. Serhan Işıklı'ya, Uzm. Dr. Esin Evren Kılıçarslan'a,

Tez hazırlama sürecinde kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum tıbbi biyokimya kliniği öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Saliha Aksun'a, tıbbi biyokimya kliniğinin sevgili asistan hekimlerine,

Süreç içerisinde birlikte çalıştığım tüm uzman hekim, psikolog, hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber nöbet tuttuğumuz, hasta takip ettiğimiz, birçok yoğunluğu birlikte göğüslediğimiz, kendilerinden çok şey öğrendiğim, pek çok güzel anıyı, mutluluğu, dostluğu paylaştığım sevgili asistan hekim arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, varlıklarıyla yaşama direncimi arttıran annem Beyaz Özelçi'ye, babam Mehmet Sait Özelçi'ye, ablam Saliha'ya, abim Orhan'a, kardeşlerim Sema'ya ve Fikret'e

Sonsuz teşekkürler...

II. İÇİNDEKİLER

I. Teşekkür	I
II. İçindekiler	II
III. Kısaltmalar	III
IV. Tablo Listesi	IV
V. Şekil listesi	V
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Panik Bozukluğu	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Tanım Ve Tanı Ölçütleri	4
2.1.3. Epidemiyoloji	11
2.1.4. Etiyoloji	12
2.1.5. Klinik Seyir	19
2.1.6. Ayırıcı Tanı	20
2.1.7. Komorbid Durumlar	22
2.2. Panik Bozukluğu ve İmmün Sistem İlişkisi	23
2.2.1. İmmün Sistem	23
2.2.2. Sitokinler	26
2.2.3. Santral Sinir Sistemi ve İmmün Sistem	30
2.2.4. Psikiyatrik Hastalıklarda Sitokinler	31
2.2.5. Panik Bozukluğunda Sitokinler	33
3. Gereç ve Yöntem	35
3.1. Çalışma Örnekleme	35
3.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	35
3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler	36
3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu	36
3.2.2. SCID-I	36
3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	36
3.2.4. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği	37
3.2.5. Panik Bozukluk Şiddeti Ölçeği	37
3.3. İşlemler	38
3.3.1. Veri İşlemleri	38
3.3.2. Kan Alma ve Transferi	38
3.3.3. Örnek İşlemleri	38
3.3.4. İstatistiksel işlemler	39
4. Bulgular	40
4.1. Tüm Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	40
4.2. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri	42
4.3. Grupların Sitokin Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması	43
4.4. Hasta grubunda sitokin düzeylerinin diğer parametrelerle karşılaştırılması	47
5. Tartışma	49
6. Özet	55
7. Summary	56
8. Kaynaklar	57
9. Ekler	67

III. KISALTMALAR

APC :	Antigen Presenting Cell
BDNF :	Brain-Derived Neurotropic Factor
CRF :	Kortikotropin Serbestleştirici Faktör
DSM :	Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders
ELISA :	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HADS :	Hospital Anxiety And Depression Scale
HAM-A :	Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği
HAM-D :	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
GABA :	Gamma Aminobütirik Asit
HPA :	Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
HLA:	Human Leucocyte Antigen
IFN :	İnterferon
IL :	İnterlökin
MRG :	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVP:	Mitral Valv Prolapsusu
NK :	Natural Killer Cell
OKB :	Obsesif-Kompulsif Bozukluk
PB :	Panik Bozukluğu
PSSÖ :	Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği
SCID-I :	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders
SERT :	Serotonin Transporter
TNF :	Tumor Necrosis Factor
TSSB :	Travma Sonrası Stres Bozukluğu
YAB :	Yaygın Anksiyete Bozukluğu

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Doğal Ve Kazanılmış Bağışıklığın Temel Özellikleri.....	25
Tablo 2: Sitokinler, Etkileri Ve Salınım Kaynakları.....	28
Tablo 3: Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri.....	41
Tablo 4: Hasta Grubunun Klinik Özellikleri.....	42
Tablo 5: Grupların Sitokin Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması.....	43
Tablo 6: Hasta Grubunun Cinsiyetler Arası Sitokin Düzeyleri.....	47
Tablo 7: Hastalık Süresi Ve Sitokin Düzeyleri Arasındaki Korelasyon.....	48

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Grupların IL-1 β Düzeyleri.....	44
Şekil 2: Grupların IL-6 Düzeyleri.....	45
Şekil 3: Grupların TNF- α Düzeyleri.....	46



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Panik sözcüğü, yunan mitolojisinde yarı keçi-yarı insan görünümünde, üzgün olduğunda veya rahatsız edildiğinde çığlık atarak korkuya neden olan Çoban Tanrısı Pan'dan gelmektedir (1). Panik bozukluğu (PB) kişide kendiliğinden ve beklenmedik bir anda ortaya çıkan, şiddetli iç sıkıntısı ile buna eşlik eden bedensel ve bilişsel belirtilerden oluşan ve ataklarla seyreden bir bunaltı (anksiyete) bozukluğudur. Kişi bir kez panik atağı geçirdikten sonra, yeni bir atak gelmesine dair sürekli bir korku duyar. Bu duruma "beklenti anksiyetesi" denir. Panik bozukluğu tanısı koyabilmek için beklenmedik ve tekrarlayıcı panik atakları olması ve en az bir ay boyunca beklenti anksiyetesinin bulunması ve/veya panik ataklarından kaçınma amacıyla davranış değişikliği bulunması gerekmektedir (10). Panik bozukluğunun genel nüfusta yaşam boyu yaygınlık oranı %1–2 dir (8,10,15,16). Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sık görülmektedir (20). Genellikle geç ergenlik ile 30 yaşlar arasında başlamaktadır. Ortalama başlangıç yaşı 25 yaş civarındadır (8).

Diğer bunaltı bozuklukları gibi, panik bozukluğunun da oluş nedenleri karmaşıktır. Psikodinamik etkenler, öğrenme ilkeleri ve biyolojik etkenler birlikte etkili olmakta ve her hastada farklı etkenler daha ağırlıklı rol oynayabilmektedir. PB, bunaltı bozuklukları arasında ailevi özelliği en belirgin olan hastalıktır. PB hastalarının birinci derece akrabalarında, normal nüfusa göre 4-7 kat daha fazla sıklıkta PB görülmektedir (8,19,30). Anksiyete durumları nörofizyolojik ve biyokimyasal çalışmaların giderek odak noktası haline gelmektedir. Geçmiş yıllarda anksiyetenin tamamen ruhsal kökenli olduğu kabul edilmiştir. Fakat son yıllarda yapılan nörobiyolojik araştırmalar, anksiyetenin biyolojik bir zemini olduğu izlenimi doğurmuştur (11).

Sitokinler, özellikle aktive olmuş lenfosit ve makrofajlar başta olmak üzere, birçok hücreden sentezlenen ve diğer hücrelerin düzenlenmesinde rol oynayan peptid yapısındaki maddelerdir (95). İmmün sistem ve sinir sistemi arasında da arabulucu olarak görev almaktadırlar (97). Sitokinler, serotonin başta olmak üzere nörotransmitter metabolizması üzerinde değişikliklere yol açmaktadırlar (105). Glukokortikoid reseptörlerinde duyarsızlaşmaya neden olmakta ve HPA ekseninde negatif feed-back mekanizmasının işlemlerini engellemektedirler. Bu durum HPA

aksının güçlü bir şekilde aktive olması ile sonuçlanmaktadır. Akut stres, HPA ekseninde aktivasyona neden olmakta, ancak stres kronikleştiğinde uzun süreli sorunlar ortaya çıkmaktadır (103,106,107).

Psikiyatrik hastalıkların immün sistem ile ilişkisi üzerine giderek artan bir ilgi bulunmaktadır. Sık görülen psikiyatrik hastalıkların çoğunda, özellikle duygudurum bozukluklarında, hastalığın immün sistem ile ilişkisi çok sayıda araştırmaya konu olmuştur (114,115,116,134). Anksiyete bozukluklarının depresyonla birlikteliği sık görülmektedir. Anksiyete bozukluklarında immün sistem parametreleri ile ilgili çalışmalar depresyona göre daha az yaygınlıkta olsa da, immün fonksiyonlarda değişiklik olduğu ile ilgili bazı kanıtlar bulunmaktadır (121).

Psikiyatrik bozukluklarda sitokinlerin rolü ile ilgili kanıtlar gün geçtikçe artmasına rağmen, panik bozukluğunda sitokin düzeylerini araştıran çalışmalar ve konuyla ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. PB etyopatogenezinde sitokinlerin rolüne işaret eden az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda genellikle PB hasta grubu çeşitli sitokin düzeyleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Örneklemelerin küçük olması, eşlik eden psikiyatrik ek tanılar, hastalık süresi ve kullanılan ilaçlar, bulguların yorumlanmasını güçleştirmekle birlikte, panik bozukluğunda immün sistem disregülasyonu olduğu sonucu çoğu çalışmanın ortak bulgusudur. Proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri bazı çalışmalarda yüksek (123,129), bazı çalışmalarda düşük (126,128,130) bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise hastalar ile kontroller arasında fark saptanmamıştır (124,125,127).

Çalışmamızda PB patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündüğümüz proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerini incelemek ve panik bozukluğu tanısı olan hastalar ile sağlıklı kontrolleri sitokin düzeyleri açısından karşılaştırmak amaçlanmıştır. İkincil amacımız ise panik bozukluğu tanılı hastalarda sitokin düzeyleri ile sosyodemografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Panik Bozukluğu

2.1.1. Tarihçe

Panik sözcüğü, Yunan mitolojisinde yarı keçi-yarı insan görünümünde, üzgün olduğunda veya rahatsız edildiğinde çığlık atarak korkuya neden olan Çoban Tanrısı Pan'dan gelmektedir (1). Türk Dil Kurumuna göre ani dehşet duygusu, büyük korku, ürkü anlamına gelmektedir (2).

Panik bozukluğu (PB), 1871 yılında Da Costa tarafından "İrritabl Kalp" adıyla tanımlanmıştır. İrritabl Kalp sendromu (Da Costa Sendromu) askerlerde sık görülen, yoğun göğüs ağrısı, şiddetli çarpıntı ve yapısal bozukluğun olmadığı bazı kardiyak belirtilerle giden bir sendrom olarak tanımlanmıştır (3).

Agorafobi sözcüğü, Latince Pazar yeri anlamına gelen "agora" ve korku anlamına gelen "phobus" sözcüklerinden gelmektedir (4). Agorafobi sendromu, 1871 yılında Westpal tarafından tanımlanmıştır. Westpal, "Die Agoraphobie" isimli çalışmasında, açık alanlarda şiddetli korku yaşayan ve bu nedenle tanımadıkları insanlardan yardım isteyen üç hastasını bildirmiştir (5). Freud, panik atağı ile agorafobi arasındaki ilişkiyi ilk kez gösteren bilim insanı olması açısından önemlidir (4). Freud, 1894 yılında "Anksiyete Nevrozu" tanımını kullanmıştır (6).

Kreapelin 1909'da yayınladığı kitabında anksiyetenin fizik, otonomik ve davranışsal görünümünü "Korku Nevrozu" olarak tanımlamıştır. Francis Henkel ise 1917'de "Paroksizmal Anksiyete Atağını" tanımlamıştır. Bu atağın belirtileri, DSM tanı ölçütlerine oldukça benzemektedir (7). Anksiyete nevrozunun kronik bir biçimde olabileceği gibi, ani ve şiddetli anksiyete atakları olarak da kendini gösterebileceğini vurgulamıştır. Yani bu kavram, günümüzün yaygın anksiyete bozukluğu ve panik bozukluğu hastalıklarını tek bir hastalık olarak tanımlamıştır (8).

Daha önce özellikle askerlerde Da Costa tarafından "İrritabl Kalp Sendromu" olarak tanımlanan PB, I. Dünya Savaşı sırasında "Kalbin Bozulmuş Aksiyonu" adı altında tekrar gündeme gelmiş ve anksiyetenin kardiyak bulguları bir kez daha ilgi

odağı haline gelmiştir. Lewis, 1918 yılında bu durum için “Efor Sendromu” tanımını kullanmıştır. Oppenheim ise, kardiyak belirtiler ve bitkinlik durumunun sıkça bir arada olduğu bu tablo için “Nörosirkülatuar Asteni” terimini kullanmıştır (5).

“Panik atağı” terimi, ilk kez Klein tarafından kullanılmıştır. Klein, 1962 yılında panik bozukluğu tedavisinde imipramini kullanmıştır. İmipramine yanıt veren panik ataklarını, yanıt vermeyen yaygın anksiyeteden ayırmıştır ve bu yaklaşımı “Farmakolojik Diseksiyon” olarak adlandırmıştır. Bu ayırmadan yola çıkarak panik bozukluğunu farklı bir anksiyete bozukluğu olarak tanımlamıştır. Klein’in çabaları sayesinde, panik bozukluğu ilk defa 1980 yılında DSM-III tanı sisteminde ayrı bir klinik tablo olarak yer almıştır. Daha sonra geliştirdiği yeni anksiyete bozukluğu kavramında ise, beklenti anksiyetesinin panik ataklarını takiben, agorafobinin ise panik atakları ve beklenti anksiyetesini takiben geliştiğini belirtmiştir. Panik atakları ve agorafobiyi tek bir tanı kategorisi içinde ele almıştır. Günümüzde halen geçerli olan panik bozukluğu modeli, Klein’in “yineleyen beklenmedik panik atakları”, “beklenti anksiyetesi” ve “agorafobi” tanımlamasıdır (9).

2.1.2. Tanım ve Tanı Ölçütleri

PB kişide kendiliğinden ve beklenmedik bir anda ortaya çıkan, şiddetli iç sıkıntısı ile buna eşlik eden bedensel ve bilişsel belirtilerden oluşan ve ataklarla seyreden bir bunaltı (anksiyete) bozukluğudur. Panik atakları, bütün anksiyete bozukluklarında ve başka ruhsal bozukluklarda da görülebilmektedir (10). Panik atağı ya da atakları; özgül fobi, travma sonrası stres bozukluğu ya da obsesif kompulsif bozukluk gibi hastalıklarda da görülebilen bir durumdur. Bu kişilerde izlenen panik atakları, panik bozukluğunda görülen panik ataklarından farklıdır. Yani tipik olarak kişide korku ya da sıkıntı yaratan o özgün durumla karşılaşma ya da bu durumlara ilişkin beklenti nedeniyle ortaya çıkabilmektedir (11).

Panik bozukluğundaki panik ataklarının ne zaman, nerede, hangi durumda geleceği belirsizdir. Uykuda bile başlayabilmektedir. Bedensel belirtilere kontrolünü kaybetme, çıldırma ya da ölüm korkusu eşlik etmektedir. Kişi bir kez panik atağı geçirdikten sonra, yeni bir atak gelmesine dair sürekli bir korku duyar. Bu duruma “beklenti anksiyetesi” denir. Panik bozukluğu tanısı koyabilmek için beklenmedik ve

tekrarlayıcı panik atakları olması ve en az bir ay boyunca beklenti anksiyetesinin bulunması ve/veya panik ataklarından kaçınma amacıyla davranış değişikliği bulunması gerekmektedir (10).

Panik ataklar DSM IV-TR'de somatik ya da bilişsel 13 belirtiden 4'ünün eşlik ettiği, aniden ortaya çıkan yoğun bir korku ve rahatsızlık dönemi olarak tanımlanır (12).

Agorafobi ve Panik Atakları:

Agorafobi (kaçmanın zor olduğu ya da yardım alınamayacağı düşüncesiyle ortaya çıkan korku), panik atağı ile birlikte olabileceği gibi, tek başına ve bağımsız da olabilir.

- 1) Agorafobi ile birlikte panik bozukluğu
- 2) Panik bozukluğu öyküsü olmadan agorafobi

Ayrım yapmadaki en önemli husus, bireyin ortamdan kaçınmasındaki temel motivasyonudur. Tek başına agorafobi, kaçmanın zor olabileceği, şiddetli mahcubiyet yaratacak semptomların birden ortaya çıkması durumunda yardım sağlanamayabileceği yerlerden veya bu durumlarda bulunmaktan korkmaktır (13).

DSM-IV-TR'ye Göre Panik Atağı Ölçütleri (12)

A. Aşağıdaki belirtilerden dördünün (ya da daha fazlasının) birden başladığı ve 10 dakika içinde en yüksek düzeyine ulaştığı ayrı bir korku ya da rahatsızlık duyma döneminin olması:

1. Çarpıntı, kalp atımlarını hissetme ya da kalp hızında artma olması.
2. Terleme.
3. Titreme ya da sarsılma.
4. Nefesin kesilmesi ya da boğulma hissi.
5. Sesin kesilmesi hissi.
6. Göğüste ağrı ya da sıkıntı hissi.
7. Bulantı ya da karında rahatsızlık hissi.
8. Sersemlik hissi, yerinde duramama, baş dönmesi ve fenalaşma hissi.

9. Derealizasyon (gerçek dışılık hissi) ya da depersonalizasyon (kendiliğinden ayrılmış olma hissi).
10. Denetimi yitirme ya da çıldırma korkusu.
11. Ölüm korkusu.
12. Pareteziler (uyuşma ya da karıncalanma hisleri).
13. Sıcak basması ya da üşüme hissi.

DSM-IV-TR'ye Göre Agorafobi Olmayan Panik Bozukluk Tanı Ölçütleri (12)

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

1. Yineleyici beklenmeyen panik nöbetleri
2. Nöbetlerden en az birini (bir ya da daha uzun bir süreyle) aşağıdakilerden biri (ya da daha fazlası) izler:
 - a. Başka nöbetlerin de olacağına ilişkin sürekli endişe.
 - b. Nöbetin etkileri ya da sonuçları ile ilgili kaygı (örn: denetimi kaybetme, kalp krizi geçirme, “çıldırma”).
 - c. Davranışlarda nöbetlere ilişkin önemli değişiklik.

B. Agorafobinin olmaması.

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

D. Panik nöbetleri, sosyal fobi (örn. Korkulan toplumsal durumlarla karşılaşma üzerine ortaya çıkan), özgül fobi (özgül bir fobik durumla karşılaşma), saplantı zorlantı bozukluğu (bulaşma üzerine saplantısı olan birinin kir ve pislikle karşılaşması), travma sonrası stres bozukluğu (örn. Ağır bir stres etkenine eşlik eden uyarılara tepki olarak) ya da ayrılma anksiyetesi bozukluğu (örn. Evden ya da yakın akrabalarından uzak kalmaya tepki olarak) gibi başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

DSM-IV-TR'ye Göre Agorafobi ile birlikte Panik Bozukluğu Tanı Ölçütleri (12)

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

1. Yineleyici beklenmeyen panik nöbetleri

2. Nöbetlerden en az birini (bir ya da daha uzun bir süreyle) aşağıdakilerden bir (ya da daha fazlası) izler:

- a. Başka nöbetlerin de olacağına ilişkin sürekli endişe
- b. Nöbetin etkileri ya da sonuçları ile ilgili kaygı (örn: denetimi kaybetme, kalp krizi geçirme, “çıldırma”)
- c. Davranışlarda nöbetlere ilişkin önemli değişiklik

B. Agorafobinin olması

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

D. Panik nöbetleri, sosyal fobi (örn. korkulan toplumsal durumlarla karşılaşma üzerine ortaya çıkan), özgül fobi (özgül bir fobik durumla karşılaşma), saplantı zorlantı bozukluğu (bulaşma üzerine saplantısı olan birinin kir ve pislikle karşılaşması), travma sonrası stres bozukluğu (örn. ağır bir stres etkenine eşlik eden uyarılara tepki olarak) ya da ayrılma anksiyetesi bozukluğu (örn. evden ya da yakın akrabalarından uzak kalmaya tepki olarak) gibi başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

DSM-IV-TR'ye Göre Agorafobi için Tanı Ölçütleri (12)

A. Kurtulmanın zor olabileceği (ya da utandırabilecek) yerler ya da durumlarda ya da (kendiliğinden ya da durumsal olarak hazırlanan) panik nöbet ya da benzeri belirtileri geçirme durumunda yardım almanın mümkün olmadığı yerlerde endişe duyma. Agorafobik korku tipik olarak evin dışında tek başına kalabalıkta yalnız olma ya da bir olma hatta ayakta olma; bir köprü üzerinde iken; tren, otomobil ya da otobüste seyahat gibi durumlarda ortaya çıkar.

B. Bu durumlardan kaçınır (örn. Yolculuktan kaçınma) ya da panik nöbet veya benzeri belirtileri geçireceğine ilişkin yoğun sıkıntı ya da anksiyete yaşar ya da birinin eşlik etmesine gerek duyar.

C. Anksiyete ya da fobik kaçınma, sosyal fobi (örn. korkulan toplumsal durumlarla karşılaşma üzerine ortaya çıkan), özgül fobi (özgül bir fobik durumla karşılaşma), saplantı zorlantı bozukluğu (bulaşma üzerine saplantısı olan birinin kir ve pislikle karşılaşması), travma sonrası stres bozukluğu (örn. ağır bir stres etkenine eşlik eden uyaranlara tepki olarak) ya da ayrılma anksiyetesi bozukluğu (örn. Evden ya da yakın akrabalarından uzak kalmaya tepki olarak) gibi başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

DSM-IV-TR'ye Göre Panik Bozukluğu Öyküsü Olmadan Agorafobi İçin Tanı Ölçütleri (12)

A. Agorafobi varlığı panik benzeri belirtileri geçirme ile ilgilidir (örn. Sersemlik ya da diyare).

B. Ölçütler hiçbir zaman panik bozukluğunu karşılamaz.

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

D. Eşlik eden genel tıbbi durum varsa A ölçütünde tanımlanan korku bu duruma eşlik eden alışılan korkudan çok fazladır.

DSM-5 ve Panik Bozukluğu

Yukarıda görüldüğü gibi, DSM-IV'te panik bozukluğu, agorafobili ve agorafobisiz olmak üzere iki kümeye ayrılmaktadır. DSM-5'te bu ayırım ortadan kaldırılmıştır. Agorafobinin sıklıkla panik bozukluğu olmadan da ortaya çıkabildiğini gösteren çok sayıda çalışma olduğundan, agorafobi ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. DSM-5'e göre hastanın panik bozukluğu ve agorafobisi varsa her iki tanı birlikte konulmalıdır. Panik nöbetlerinin, panik bozukluğu dışındaki ruhsal

hastalıklarda da sıklıkla görülmesi nedeniyle DSM-5'te birçok bozukluk için "panik nöbetleri ile giden" belirleyicisi eklenmiştir (10,15).

DSM-5'e göre Panik Bozukluğu Tanı Ölçütleri (14)

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

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

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

1. Başka panik ataklarının olacağı ya da bunların olası sonuçlarıyla (denetimini yitirme, kalp krizi geçirme, "çıldırma") ilgili olarak sürekli bir kaygı duyma ya da tasalanma.
2. Ataklarla ilgili olarak, uyum bozukluğuyla giden davranış değişiklikleri (örn. Spor yapmaktan ya da tanıdık, bildik olmayan durumlardan kaçınma gibi panik atağı geçirmekten kaçınmak için tasarlanmış davranışlar) gösterme.

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

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

Panik Atağı Belirleyicisi (14)

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

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

2.1.3. Epidemiyoloji

Panik bozukluğu, sık görülen bir psikiyatrik bozukluktur (1). Panik nöbetleri, panik bozukluğu dışında birçok ruhsal hastalıkta görülebilmektedir. Yaşam boyu panik nöbeti geçirme sıklığı %10 kadardır. Yineleyici panik ataklarının sıklığı ise %7 civarındadır. Panik bozukluğunun genel nüfusta yaşam boyu yaygınlık oranı %1–2 dir (8,10,15,16). 40000 kişinin katıldığı ve DSM-III tanı ölçütlerinin kullanıldığı çok uluslu bir çalışmada, yaşam boyu PB prevalansı %0,4–2,9 olarak bulunmuştur (15). Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasında genel toplumda panik bozukluğu yaygınlığı erkeklerde %0,2, kadınlarda %0,5 olarak bulunmuştur (17). Özellikle agorafobisi olan panik bozukluğu hastalarında, kadın erkek oranı, kadınların lehine yüksektir. DSM III-R'e göre tanı konulan ve 8098 kişinin alındığı "National Comorbidity Survey" çalışmasında, panik bozukluğunun yaşam boyu prevalansı %3,5 ve 12 aylık prevelansı %0,3 olarak bulunmuştur (18).

PB tanı ölçütlerinin zaman içinde değişmesiyle önceden fobik bir bozukluk olarak değerlendirilen birçok durum, yeni ölçütlere göre PB tanısı almıştır. PB kapsamının agorafobiyi de içine alacak şekilde genişletilmesi, epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarını da etkilemiştir (19). PB ölçütlerini karşılamayan panik atakları, sınırlı belirtili panik atakları ve panik atağı olmaksızın agorafobi de ele alındığında oranlar yükselmekte ve yaşam boyu prevalans yaklaşık %3–5 olmaktadır (8).

PB hastalarının birinci basamak sağlık hizmetlerinin verildiği kurumlara başvurusu da sık görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan ve ICD-10'a göre tanı konulan çok merkezli ve uluslararası bir çalışmada, panik bozukluğunun birinci basamak sağlık kurumlarına başvuran hastalar arasındaki yaşam boyu prevalansı %3,4 bulunmuştur. PB hastaları birinci basamak sağlık hizmeti veren kurumların yanı sıra, diğer uzmanlık alanlarına ait kliniklere de sıkça başvurumaktadırlar. Hiperventilasyon belirtileri nedeniyle hastaneye başvuran hastaların %35'inin, vestibuler bozukluk nedeniyle başvuran hastaların %15'inin ve kardiyoloji polikliniğine başvuran hastaların %16'sının, panik bozukluğu hastası olduğu bildirilmiştir (5).

Çeşitli epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda, panik bozukluğun kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. PB, kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sık görülmektedir (20). Bazı çalışmalarda kadın/erkek oranı, 3/1' e kadar çıkabilmektedir. Kaçınma boyutuyla cinsiyet oranlarını araştıran çalışmalarda, daha fazla agorafobik kaçınma görülen gruplarda artan oranda daha fazla sayıda kadın bulunduğu ve aşırı kaçınmanın olduğu hasta gruplarının dörtte üçünden fazlasının kadın olduğu bildirilmiştir (21- 24).

PB, genellikle geç ergenlik ile 30 yaşlar arasında başlamaktadır. Ortalama başlangıç yaşı 25 yaş civarındadır. Tedavi başvurularının çoğu 25–45 yaşları arasında olmaktadır. Yaş ilerledikçe PB sıklığı azalmakta ve 65 yaş üzerinde ise nadiren görülmektedir. Başlangıç yaşının, özellikle kadınlarda, erken başlangıçlı (15–34 yaş) ve geç başlangıçlı (45–54 yaş) olarak bimodal yaş dağılımı gösterdiği görülmüştür (8). Başlangıç yaşı, agorafobinin eşlik edip etmemesine göre de değişebilmektedir. Agorafobi ile birlikte PB çoğunlukla yirmili yaşların başlarında, agorafobisiz PB ise çoğunlukla yirmili yaşların sonlarında başlamaktadır (25). PB evli olmayanlarda (dul, bekâr, ayrı yaşayanlar), evlilere göre 2 kat sık görülmektedir. Şehirde yaşayanlarda, kırsal kesimde yaşayanlara oranla 1,5–2 kat daha sık görülmektedir (5,26). Aile çalışmalarında, etnik ve sosyal durum ile PB arasında ilişki bulunmadığı, ancak boşanma veya ayrılığın PB riskini artırdığını gösterilmiştir (27,28).

2.1.4. Etiyoloji

Diğer bunaltı bozuklukları gibi, PB'nun da oluş nedenleri karmaşıktır. Psikodinamik etkenler, öğrenme ilkeleri ve biyolojik etkenler birlikte etkili olmakta ve her hastada farklı etkenler daha ağırlıklı rol oynayabilmektedir. Bir kişide PB'nun özgül nedenini tam olarak bilmek olanaksızdır (10,29).

Panik bozukluğunun oluşumunda rol olan düzenekler şöyle özetlenebilir:

- Diğer nevrotik bozuklukların oluşmasında rol oynayan hastalığa özgü genetik bir yatkınlık (örn. nörotisizm),
- Agorafobiye özgü genetik bir etkenin varlığı,
- Hastalıkla ilgili özel biyolojik süreçler (örn. nörotransmitter değişiklikleri)

gibi),

- İntroseptif algılama ve yaşananlara hatalı ya da katastrofik anlamlar verme gibi özel psikolojik ve bilişsel süreçler,
- Stres yaratan etkenler gibi çevresel etkenlerin de bu bozukluğun ortaya çıkmasında çeşitli düzeylerde rolü bulunmaktadır (11).

Genetik

PB, bunaltı bozuklukları arasında ailevi özelliği en belirgin olan hastalıktır. Panik nöbetleri geçiren hastaların birinci derece akrabalarında, diğer birçok psikiyatrik hastalık ve panik bozukluğu genel topluma göre daha sık görülmektedir. PB hastalarının birinci derece akrabalarında PB görülme sıklığı %2,8 ile 14,7 arasında değişmektedir. PB hastalarının birinci derece akrabalarında, normal nüfusa göre 4-7 kat daha fazla sıklıkta PB görülmektedir. Panik bozukluğunun kalıtılabilirliği %48 olarak bildirilmiştir. Karbondioksit (CO₂) aşırı duyarlılığı, PB hastalarının birinci derece akrabalarında, sağlıklı kontrollerden daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu durum, karbondioksit aşırı duyarlılığının da kalıtılabilir nitelikte olduğunu göstermektedir (8,19,30).

Biyolojik Yaklaşımlar

Anksiyete durumları nörofizyolojik ve biyokimyasal çalışmaların giderek odak noktası haline gelmektedir. Sodyum laktat, karbondioksit, kafein, yohimbin, izoproterenol ve kolesistokinin gibi panik atakları oluşturan ajanların kullanıldığı laboratuvar araştırmaları ve panik ataklarını ortadan kaldıran ilaçların etki düzeneğini anlamaya çalışan araştırma stratejileri ile PB'nun etyolojisi aydınlatılmaya çalışılmıştır (31,32). Klinik çalışmalarda sık kullanılanlar aşağıda anlatılmıştır.

Sodyum Laktat Provokasyonu

1951 yılında Cohen ve White, PB hastalarının karbondioksite aşırı duyarlı olduklarını ve fiziksel egzersiz sırasında kanda biriken laktatın sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeylere ulaştığını göstermişlerdir (33).

Pitts ve McClure, dışardan bir madde verilerek panik ataklarının provoke edilebileceğini göstermişlerdir. Anksiyetenin kanda artmış olan laktik asit ile ilişkili

olabileceği hipotezlerini test etmek amacıyla hastalara laktat infüze etmişlerdir. Laktat infüzyonu sonucunda, PB grubunun %50-70'inde ve kontrol grubunun %10'undan azında panik atağı olduğu görülmüştür. Sodyum laktatın merkezi sinir sisteminde CO₂'ye metabolize olarak hiperkapni oluşturduğu, aşırı duyarlı kemoreseptörleri uyarak panik atağına yol açtığı öne sürülmüştür (34-36).

Hiperventilasyon ve Karbondioksit Provokasyonu

PB hastalarının hiperventilasyona duyarlı oldukları bilinmektedir. Yüksek konsantrasyonlarda (%5-35) CO₂ inhalasyonunun anksiyeteyi artırdığı ve PB hastalarında panik atakları tetiklediği gösterilmiştir. Obsesif kompulsif bozukluk ve major depresyon hastalarında ise CO₂ provokasyonu ile panik atağı oluşturulamamıştır (33,37,38).

Oda havasında yapılan hiperventilasyon sonucu PB hastalarının %30-50'sinde panik atağı olduğu bilinmektedir. CO₂ açısından zenginleştirilmiş havanın solunumu da PB bulunan bireylerin % 50-80'ninde panik atakların oluşumuna neden olmaktadır. CO₂ konsantrasyonunda artış, bu hastalarda hatalı bir şekilde olası bir boğulmanın yaklaştığına ilişkin uyarılar oluşturmakta ve en azından belirli bir hasta grubunda panik ataklarının patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (39).

Merkezi Noradrenerjik Sistem

Bu kuram 1979 yılında Rhesus cinsi maymunlarda lokus seruleus (LC)'un uyarılması sonucu korku tepkisinin ortaya çıktığı gözlemine dayanmaktadır. LC'ü harabiyete uğrayan maymunların ise anksiyete yaratan uyaranlara karşı daha az duyarlı oldukları belirtilmiştir (40,41). LC'tan salınan noradrenalin, otonom sinir sistemini uyarmakta ve solunumsal, kardiyolojik ve davranışsal anksiyete belirtilerinin oluşumuna neden olmaktadır. PB hastalarının ortostatik zorlanma sonrasında noradrenalin düzeylerinin, sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (42).

Yohimbin bir α -2 adrenerjik antagonisttir. Yohimbin uygulanması ile sinapslarda noradrenalin artmakta ve otonomik yanıt artışı gözlenmektedir. Yohimbin uygulanmasının PB hastalarında sağlıklı kontrollere oranla daha fazla panik atağı

oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir. Panik bozukluğunda noradrenerjik bir disregülasyon olduğu söylenebilir (43).

Alfa-2 adrenerjik otoreseptörleri uyaran klonidin, 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeyini ve anksiyeteyi azaltır. Klonidinin PB hastalarında plazma MHPG düzeylerini sağlıklı kontrollere göre daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir. Bu durumda PB hastalarının bir bölümünde α -2 adrenerjik reseptör aşırı duyarlılığı bulunduğu söylenebilir (44).

Merkezi Serotonerjik Sistem

Serotonin (5-HT) korku ve savunma yanıtlarının düzenlenmesinde rolü olduğu bilinmektedir. Serotonerjik sistem sadece panik bozukluğunda değil tüm psikiyatrik hastalıklarda ilgi odağı olmuştur. Serotonerjik geri alım inhibisyonu yapan antidepresan ilaçların panik bozukluğu tedavisinde etkili bulunmasıyla, merkezi serotonerjik sistemdeki işlev bozukluğunun panik atakların ortaya çıkışı ile ilişkili olabileceği hipotezi gündeme gelmiştir (19). 5HT1 ve 5HT2 reseptörlerinde agonist etkili olan m-klorofenilpiperazin (m-CPP) ve 5-HT salınımını artıran fenfluraminin, PB hastalarında anksiyeteyi arttırdığı ve panik atakları ortaya çıkardığı gösterilmiştir (33). Serotonin sentezindeki bozukluk nedeniyle sinaptik aralıktaki serotonin miktarının azalmış olduğu ve buna bağlı olarak da postsinaptik reseptör duyarlılığının artmış olduğu ileri sürülmüştür. Araştırmacılar, panik bozukluğunda aşırı duyarlı serotonin reseptörlerinin olası rolüne dikkati çekmektedirler (19).

GABA' erjik Sistem (Gamma Aminobütirik Asit)

İnsanda beklenti anksiyetesinde limbik sistemin, özellikle singulat ve parahipokampal korteksin rol oynadığında dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu anatomik kökenli beklenti anksiyetesinin oluşumunda, GABA-benzodiazepin reseptör kompleksinin rolü olabileceği düşünülmektedir. Benzodiazepinler, GABA' erjik etkinliği arttırmak suretiyle anksiyolitik etki göstermektedirler. GABA agonistlerinin sistemik uygulaması sonucu, olasılıkla Raphe nukleusundaki nöronların aktivitelerinin inhibe olması ile serotonin sentezi ve serotonerjik işlev azalmaktadır. Sonuç olarak, benzodiazepinler merkezi sinir sisteminde serotonerjik işlevi dolaylı olarak azaltmak suretiyle anksiyolitik etkilerini göstermektedirler (6).

Kortikotropin Serbestleştirici Faktör (CRF) ve Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Sistem (HPA)

CRF korku yanıtının oluşumunda, steroidlerin yapım ve salınımında rol oynamaktadır (33). Stres, CRF düzeyini arttırmakta ve HPA sistemi aktive ederek kortizol ve dehidroepiandrosteron salınımını arttırmaktadır (45). PB hastalarında tehdit oluşturan çevresel uyaranların HPA sistemini sağlıklı insanlara göre daha fazla uyardığı gösterilmiştir. Bu durumun bilişsel müdahalelerle değiştirilebileceği gösterilmiştir (46).

Panik Bozukluğunda Elektrofizyoloji ve Görüntüleme (MRG, PET, SPECT) Bulguları

PB hastalarında yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında, sağlıklı kontrollere göre medial temporal lob anomalilerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. MRG bulgularının hastalık süresi ve şiddeti ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (47). Pozitron emisyon tomografi (PET) ve Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) çalışmalarında ortaya çıkan sonuçlar ise çelişkilidir. Bazı PET çalışmalarında laktat infüzyonu ile panik atağı oluşturulan panik bozukluğu hastalarında beyin bölgelerinin kanlanması incelenmiştir. Panik bozukluğu hastalarında, kontrol grubuna göre temporofrontal ve parahipokampal bölgelerin kan akımında anlamlı olarak artış bulunmuştur (47,48). Bazı çalışmalarda ise inferior parietal lobda kan akımında artış olduğu gözlenmiştir (49).

Panik bozukluğundaki en önemli nöroanatomik bağlantı parahipokampal bölge ile amigdala arasındadır. Panik atağının ortaya çıkmasında, parahipokampal bölge hipoaktivitesinin önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (50).

Panik bozukluğunda panik ataklar arası dönemlerde, normal popülasyona göre elektroensefalografide (EEG) daha fazla yavaş dalga etkinliği saptanmıştır. Bu durumun hiperventilasyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (51).

Psikolojik Etkenler: Kuramlar Açısından Panik Bozukluğu

Psikanalitik Açısından Panik Bozukluğu

Dinamik açıdan anksiyete bir tehlike sinyali olarak görülür. Yani tehlike algısı travmatik durumun yineleyeceği beklentisini temsil eder. Bu anksiyete, savunma düzeneklerini harekete geçirir. Bilinçdışı, kabul edilmeyen dürtü ve isteklerin bilince çıkma tehlikesi karşısında benlik güçlerinin yetersiz kalması halinde egoda hissedilen, yaşanan duygu anksiyete adını almaktadır (52). Psikanalitik kuramlara göre, panik nöbetleri anksiyete uyarıcı dürtülere karşı başarısız bir savunmadan kaynaklanmaktadır. Çocukluk çağında yaşanan örseleyici bir ayrılma, gelişmekte olan sinir sistemini etkileyebilmekte ve erişkinlikte anksiyeteye eğilimli hale getirebilmektedir (53).

Freud'a göre insan davranışlarının tümü uyum sağlamaya yönelik bir amaç taşır. Hiçbir davranış rastlantısal değildir ve organizmanın yaptığı her şey yaşamı sürdürme çabasının farklı biçimleridir. Anksiyete, çevreden gelen tehlikelere karşı bireyi uyarma, gerekli uyumu sağlama ve yaşamı sürdürebilme işlevlerine katkıda bulunur. Ne var ki anksiyete gerçek dışı ve mantığa aykırı bir nitelik alırsa, uyum sağlamaya yardımcı olan işlevini yitirir ve normal dışı davranışların kaynağı olur. "Nevrotik anksiyete"de de durum böyledir. Freud, egonun iç veya dış kaynaklarla baş edemediği durumlarda yüksek anksiyetenin ortaya çıktığını ifade etmiştir (54).

Yaşamın erken yıllarında yetersizlik duyguları ve güvenliğin sağlanması için bakıcıya olan bağıllık duyguları arasındaki yoğun çatışma, bireylerde panik bozukluğu gelişimine yatkınlık yaratabilmektedir. Bu korkulu bağlanma, doğuştan gelen yabancı olana korku duyma eğilimi ile ya da erken yıllarda gerçekte yaşanan travmatik olan kayıp ya da terk edilme tehditlerinin gelişimsel etkileri zemininde açıklama bulabilir (55).

Ayrılma Anksiyetesi ve Panik Bozukluğu ile İlişkisi

Çocukluk döneminde ayrılma anksiyetesi bozukluğu varlığı, yaşamın ilerleyen döneminde PB gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Retrospektif bir araştırmada, PB tanılı hastaların %22,6'sında çocuklukta ayrılma anksiyetesi bozukluğu

yaşadıkları saptanmıştır. Ayrıca PB hastası ebeveynlerin çocuklarında ayrılma anksiyetesi bozukluğunun, sağlıklı ebeveynlerin çocuklarından daha sık olduğu gözlenmiştir. Erken dönemde yaşanmış ayrılığın ya da ayrılma anksiyetesinin panik bozukluğunun gidişi üzerinde etkisi olduğu saptanmıştır (56). Çocukluk yaşamında ayrılma anksiyetesi olsun ya da olmasın, erişkin PB hastalarında “ayrılma duyarlılığı” yaygın biçimde yaşanmaktadır. Bu kişiler yakınlarından ayrılmakta zorlanmakta, yakınlarını kaybetme ya da onların hastalanacakları düşüncelerini taşımaktadırlar (57).

Erken Dönem Yaşam Olayları

Birçok araştırmada erken dönemdeki ayrılık ve kayıplar gibi gelişimsel travmaların, çocukluk çağındaki cinsel ve fiziksel istismarın, başta PB olmak üzere anksiyete bozukluklarıyla ilişkili olabileceği saptanmıştır (58-60). Bir araştırmada, erken çocukluk döneminde PB hastalarının %8’inin cinsel, %12’sinin fiziksel kötü davranıma maruz kaldığı bildirilmiştir (61). Bir diğer araştırmada, erişkin PB ve/veya agorafobi hastalarının %40-60’ında erken çocukluk döneminde cinsel veya fiziksel istismar öyküsü olduğu saptanmıştır (62).

Stresli Yaşam Olayları

Birçok araştırmada olumsuz yaşam olaylarının anksiyete bozukluklarında tetikleyici bir rol oynadığı gösterilmiştir (58). PB hastalarının 2/3’ünde, hastalığın başlamasından önceki altı ay içinde stresli yaşam olaylarının olduğu bildirilmiştir (61). Düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerin daha fazla stresöre maruz kaldığı bildirilmiştir (63,64).

Bilişsel Davranışçı Kuram

Panik bozuklukta bilişsel kavramsallaştırma ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. En çok kullanılan ve kabul gören modeli Clark (1986) tanımlamıştır. Bu modelde bedensel duyumları yanlış yorumlayarak bunların ciddi fiziksel ya da ruhsal bir felakete sonlanacağına inanmanın önemi vurgulanmıştır. Panik bozukluğunda nöbetler sırasında ortaya çıkan baş dönmesi, çarpıntı, nefes açlığı gibi bazı fiziksel duyumlar, felaketeleştirici şekilde yorumlanmaktadır. Çarpıntılar kalp krizi, soluk alıp

verme güçlüğü de ölüm habercisi olarak yorumlanmakta ve gerçekte olduğundan çok daha tehlikeli algılanmaktadır. Bu katastrofik yorumlar anksiyetenin artmasına, anksiyete artışı da daha fazla bedensel duyuma neden olmaktadır. Oluşan bu kısır döngüyle yeni panik atakları ortaya çıkmakta ve çoğu zaman kaçınma davranışıyla sonuçlanmaktadır (6,53,65,66).

2.1.5. Klinik Seyir

Panik bozukluğu erken erişkin yaşlarda başlayan, yeti yitimine yol açan ve toplumda sık görülen bir anksiyete bozukluğudur. Ani başlayan, ne zaman başlayacağı kestirilemeyen ve tekrarlayıcı panik atakları ile karakterizedir. Ataklar sırasında şiddetli iç sıkıntısı ile buna eşlik eden bedensel ve bilişsel belirtiler görülmektedir. Ataklar tipik olarak ani başlar, kötü şeyler olacağı beklentisi olur ve şiddeti 2-10 dk içinde en yüksek düzeyine ulaşır. Genelde 10-30 dk kadar sürer, nadiren bir saate kadar uzar (58,67).

Panik atakları farklı bunaltı bozuklukları ve diğer psikiyatrik bozukluklarda (özgül fobi, travma sonrası stres bozukluğu, sosyal fobi, depresyon) ve tıbbi durumlarda (madde entoksikasyonu) görülebilmektedir. Bu yüzden panik ataklarının görülmesi, panik bozukluğu tanısı koymak için yeterli değildir. Panik atakları olan hastalar çoğu zaman psikiyatri kliniği dışı kliniklere başvurumaktadırlar. Panik bozukluğunun belirtilerine ciddi bir tıbbi durumun ön tanısı konulabilmekte, ya da bunlar "histerik bir semptom" olarak görülebilmektedir (68).

Bozukluğun temel ögesi olan panik ataklarının tanımlanmasında bile çeşitlilik vardır. DSM-5'te panik bozukluğu tanısı için beklenmeyen bir panik atağının olması koşulu gereklidir. Panik atağı tipleri "beklenmeyen, durumsal ve durumsal yatkınlık gösteren panik atağı" olarak tanımlanmıştır. Hastalığın kronikleşmesiyle birlikte beklenmedik panik atakların yerine durumsal panik atakları görülebilmektedir. DSM-5'te tanımlananın yanı sıra, klinik olmayan panik (non-clinical panic), korkusuz panik (non-fearful panic), uykuda görülen panik atağı gibi tanımlamalar da mevcuttur. Uykuda görülen panik atakları ile korkusuz panik ataklarının panik bozukluğunun değişik bir türü olup olmadığı tartışmalıdır. Klinik düzeyde olmayan panik ataklarının prevalansının da oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (57).

DSM-5'te tanı ölçütü olan kriterler haricinde ağız kuruluğu, geğirme, iritabilite, zihnin durması, çaresizlik hissi, kulak çınlaması gibi belirtiler de panik atakları sırasında yaşanabilmektedir. Panik atakları her durum ve koşulda görülebilmekte, hatta uykuda bile ortaya çıkabilmekte ve tıbbi yardım arayışına neden olmaktadır (69). Panik atakları esnasında depersonalizasyon/derealizasyon da yaşanabilmektedir (70).

Bozukluğun başlangıç yaşına bakıldığında, 15–25 ve 45–54 yaşları arasında iki kez pik yapma eğilimi gözlenmektedir. Başlangıç yaşına göre klinik belirtiler ve hastalığın seyri değişebilmektedir (57). Erken yaşlarda başlayan panik bozukluğu hastalarında, geç başlayan hastalara oranla ataklar sırasında daha fazla sıklıkta depresonalizasyon görüldüğü gösterilmiştir. Erken başlangıçlı olgularda fobiler ve madde kullanım bozukluğu daha sık eşlik etmektedir (71). İleri yaşlarda başlangıç gösteren olgularda ise hastalık şiddeti daha düşük olmaktadır ve duygudurum bozukluklarının daha sık eşlik ettiği görülmektedir (72).

Tedaviye yanıt incelendiğinde, tedavi sonrası hastaların %30-40'ı iyileşmekte, %30-50'si bazı belirtileri bulunmakla birlikte olağan yaşantılarını sürdürmekte, %10-20'sinde ise hastalık anlamlı düzeyde sürmektedir (73).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Panik bozukluğu birçok ruhsal ve bedensel hastalıklarla birlikte görülebilmekte ve ayırıcı tanı yönünden de birçok hastalıkla karışabilmektedir. Ayırıcı tanı yapılması, eşlik eden hastalıkların tanınması ve tedavisi psikiyatri hekimleri kadar diğer hekimler için de önem taşımaktadır (74).

Eğer klinik tablo fonksiyonel panik bozukluğu ile açıklanabilmekte ise, özellikle hastalardan gelen tıbbi inceleme taleplerine yardımcı olunmaması daha uygun olacaktır. Ancak PB hastaları yoğun bedensel yakınmalar sergilediklerinden bunu sağlamak oldukça güç olacaktır. Ayrıntılı bir anamnez ve dikkatli fizik muayene, klinisyenin fiziksel bir hastalığı atlamasını önleyecektir. Bu hastalarda gereken incelenmelerin başlıcaları tam kan sayımı, elektrolit düzeyleri, açlık kan şekeri, üre, kreatinin ve kalsiyum düzeyleri ölçümü, karaciğer ve tiroid fonksiyon (serbest T3 ve T4, TSH düzeyleri) testleri, idrar ve elektrokardiyografi (EKG) incelemeleridir.

Klinik tablo organik etiyojolojiyi dūřündürdūđinde daha ileri tetkikler yapılmalıdır. Gōđūs ađrısı bulunan, kalp veya akciđer hastalıđı için risk grubunda bulunan hastalarda eforlu EKG, akciđer grafisi ve kardiyak enzim dūzeylerinin belirlenmesi gerekmektedir. Nabız anormalliđi bulunan ya da ileri derecede tařikardik hastalarda 24 saatlik EKG incelemesi uygun olacaktır. Bedensel bulgulara hiperventilasyon eřlik ettiđi takdirde akciđer grafisi ve solunum fonksiyon testleri istenmelidir. Gūçsūzlük, bilinç kaybı, yōnelim bozukluđu, koku varsanıları gibi řūpheli nōrolojik belirtiler, temporal lob epilepsisi, yer kaplayan oluřum veya multipl sklerozu dūřündürēn diđer bulgular karřısında dikkatli bir nōrolojik muayene yapılmalı; EEG, Beyin Bilgisayarlı Tomografisi (BT) veya MRG gibi incelemeler yapılmalıdır (75,76).

PB'nun yanı sıra, başka bir anksiyete veya duygudurum bozukluğunun tanı ölçütleri karşılanıyorsa, her iki tanı birlikte konulmalıdır. Ancak başka bir bozukluk (majōr depresif bozukluk ya da yaygın anksiyete bozukluğu) kapsamında beklenmedik panik atakları ortaya çıkıyor ve bir ay ya da daha uzun süreli olarak başka ataklar olacağı korkusu eşlik etmiyorsa ek bir PB tanısı konulmaz (76).

Panik ataklarının genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olduğu yargısına varılırsa PB tanısı konulmaz. Bu durumda "Genel Tıbbi Bir Duruma Bağlı Anksiyete Bozukluğu" tanısı konur. Panik atakları bir maddenin (tedavi için veya kötüye kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik bir sonucu olduğu yargısına varılırsa PB tanısı konmaz; bu durumda "Madde Kullanımının Yol açtığı Anksiyete Bozukluğu" tanısı konur (77).

Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken organik durumlar řu şekilde özetlenebilir: Kafeinizm, ilaç-madde bağımlılığı/kesilme sendromu, endokrin hastalıklar, hipertiroidi, hipoglisemi, feokromasitoma, cushing sendromu, parokisimal supraventriküler taşikardi, anjina pektoris, bronşial astım, pulmoner emboli, KOAH, geçici iskemik atak, kompleks parsiyel nōbet, anemi, steroid tedavisi, vestibuler işlev bozuklukları, meopoz ve deliryum (74,75,78).

Ayrıca şizofreninin başlangıç dōnemi, fobik bozukluklar ve yaygın anksiyete bozukluğunda da panik benzeri ataklar görülebilmektedir. Diğer anksiyete

bozukluklarında karşılaşılan panik atakları genellikle duruma bağlı ya da durumsal olarak yatkınlık gösterilen ataklar şeklindedir. Sözelimi sosyal fobide sosyal durumların etkisiyle, travma sonrası stres bozukluğunda ise stres kaynağını anımsatan uyarıların etkisiyle ataklar ortaya çıkar (74).

2.1.7. Komorbid Durumlar

Panik bozukluğuna sıklıkla başka psikiyatrik hastalıklar da eşlik eder. PB'na eşlik eden herhangi bir DSM-IV birinci eksen bozukluğu görülme sıklığı %57, en az bir ikinci eksen bozukluğu görülme sıklığı %42 civarındadır. Komorbid eksen I ve II tanıları prognozu olumsuz etkilemekte ve relaps riskini arttırmaktadır (12). Agorafobi, panik bozukluğuna en sık eşlik eden psikiyatrik rahatsızlıktır. Bu iki bozukluk özgül bir tanı grubunu oluşturmaktadır. Agorafobili panik bozukluğu, daha dirençli bir form olarak kabul edilmektedir. Bazı araştırmalara göre agorafobili panik bozukluğu grubunda komorbidite, agorafobisiz gruba göre daha yüksek oranda görülmektedir (79).

Ülkemizde panik bozukluğuna majör depresyonun %36,8, distimik bozukluğun %26,3, obsesif kompulsif bozukluğun %21, alkol kötüye kullanımının ise %15.8 oranlarında eşlik ettiği gösterilmiştir. PB hastalarında geçirilmiş depresyonların %72'sinin panik bozukluğuna ikincil olarak geliştiği bildirilmiştir. Benzer çalışmalarda PB tanılı hastalarda %40-65 oranında majör depresyon saptanmıştır (79). PB ve depresyon birlikteliğinde; hastaların 1/3'ünde depresyonun panik bozukluğundan önce başladığı, 2/3'ünde depresyonun panik bozukluğu ile birlikte ya da sonrasında başladığı bildirilmiştir (80). Panik bozukluğuna depresyonun eşlik ettiği hasta grubunda hastalığın daha erken yaşta başladığı, alkol bağımlılığının daha sık eşlik ettiği, intihar riskinin daha yüksek olduğu ve hastalığın daha ağır seyrettiği gözlenmiştir (81,82).

Panik bozukluğunda hastalığın seyri boyunca, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ile birliktelik %20 oranında görülmektedir. Yaklaşık 2/3'ünde YAB daha önce başlamaktadır. Agorafobi varlığında YAB görülme riski artmaktadır. Panik bozukluğuna %15-20 oranında sosyal fobi eşlik edebilmekte ve agorafobinin varlığı ile ilişki göstermektedir. Genellikle sosyal fobi daha erken başlamaktadır. Sosyal

fobi komorbiditesi hastalığın gidişini kötü etkilemekte ve majör depresyon gelişimine yatkınlığı arttırmaktadır (83,84).

Panik bozukluğunda hipokondriyazis görülme sıklığı %25 olarak bildirilmiştir. Bu, agorafobi sayılmazsa depresyondan sonra eşlik eden en sık ikinci tanıdır. Panik bozukluğu ve hipokondriyazisin benzer özellikleri bulunmaktadır. Panik bozukluğu tanımlı hastalar olası ciddi bir bedensel hastalıktan korkmaktadırlar. Bilişsel çarpıtmalar arttıkça hipokondriyazis gelişme riski artmaktadır. Hipokondriyazis, panik bozukluğunun başarılıyla tedavi edilmesini zorlaştırmaktadır (85,86). PB hastalarının kadınlarda %23' üne, erkeklerde %5' ine somatizasyon bozukluğu eşlik etmektedir. Somatizasyon bozukluğu cinsiyet farklılığının en büyük oduğu komorbidite grubunu oluşturmaktadır (87).

Panik bozukluğunda alkol kullanım bozukluğu %19-23 oranında görülmektedir. Alkol ve madde kullanım bozukluklarından herhangi birinin eşlik etme sıklığı ise %32 olarak bildirilmiştir. Önceden alkol ve madde bağımlılığı olan hastalarda panik bozukluğunun daha erken yaşlarda başladığı, depresif bozukluk ve intihar girişimlerinin daha sık eşlik ettiği gösterilmiştir (88,89).

2.2. Panik Bozukluğu Ve İmmün Sistem İlişkisi

2.2.1. İmmün Sistem

Bağıışıklık sistemi, organizmayı virüs, bakteri, mantar ve parazit gibi yabancı patojenlerin etkilerinden koruyan karmaşık bir savunma sistemidir. Ayrıca neoplastik değişikliklere uğrayan hücreleri yok etme yeteneğine de sahiptir. Diğer bütün kan hücreleri gibi bağıışıklık sistemi hücreleri de kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök hücrelerinden köken almaktadırlar. Sitokinler ve hormonlar gibi uyarıcı moleküllerin etkisiyle myeloid ve lenfoid hücrelere dönüşmektedirler. Myeloid hücre serisi monosit ve nötrofil, bazofil ve eozinofil gibi granüositlerden oluşmaktadır. Periferde monositler makrofajlara, bazofiller mast hücrelerine dönüşmektedirler. Lenfoid hücre serisi; T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerden (natural killer- NK) oluşmaktadır. T hücreleri timusta, B hücreleri kemik iliğinde olgunlaşmaktadırlar. Maturasyona uğrayan hücreler dolaşım sistemine salınarak dalak ve lenf nodları gibi sekonder immün dokulara göç etmektedirler (90,91).

Bağışıklık sistemi iki ana bölüme ayrılır. Bunlardan birincisi enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu bariyeri oluşturan, patojenleri tanıyıp onları yok etmek amacıyla organizmada hazır bulunan “doğal veya doğuştan bağışıklık”tır. İkincisi ise patojenle karşılaştıktan sonra doğal direnci takiben ortaya çıkan, enfeksiyonlara karşı daha spesifik ve etkili savunmayı sağlayan “özgül veya kazanılmış bağışıklık”tır. Doğal bağışıklığın başlıca elemanları epitel tabakası, NK hücreleri, kompleman sistemi, fagositik hücreler ve sitokinlerdir. Kazanılmış bağışıklığın başlıca elemanları ise T ve B lenfositler ve bu iki hücre grubunun ürünleridir. T lenfositleri hücresel bağışıklık, B lenfositleri ise humoral bağışıklığın ana hücreleridir. Bu iki bağışıklık tipi karşılıklı ilişki ve etkileşim içindedirler (90,92).

Doğal Bağışıklık

Bağışıklık yanıtının erken evrelerinde rol alan önemli ve güçlü bir erken savunma sistemidir. Kazanılmış bağışıklık sistemi devreye girmeden önce birçok enfeksiyonu kontrol altına alıp etkisiz hale getirebilir. Kazanılmış bağışıklık sisteminin etkili şekilde farklılaşmasına da yardımcı olur. Kazanılmış bağışıklık sistemi, enfeksiyonlarla mücadelede doğal bağışıklığın mekanizmalarını kısmen de olsa kullanır. Mononükleer fagositik hücreler ve NK hücreleri doğal bağışıklık yanıtına aracılık eden hücrelere örnek verilebilir. Bu hücreler konak hücresinde bulunmayan ve farklı mikroorganizmalar üzerinde ortak olarak bulunan yapıları tanıır. Aynı etken ile her karşılaşmada aynı yanıtları oluşturur, yani hafızası yoktur (90,93).

Kazanılmış Bağışıklık

Yabancı bir ajan ile uyarılma sonucu özgül yanıt veren, aynı ajanla yeniden karşılaşınca, hafızasıyla tanıyıp daha güçlü yanıt veren bir sistemdir. İki önemli özelliği bulunmaktadır; antijene özgüdür ve hafızası bulunmaktadır. Başlıca elemanları T ve B lenfositler, antikorlar ve sitokinlerdir. Antijenin yakalanması ve ardından lenfoid organlara taşınması, kazanılmış immün yanıtı aktive eden ilk basamaktır. Antijen sunan hücreler ile antijenler lenfositlere sunulurlar (90,94). Kazanılmış bağışıklık cevabı iki fazdan oluşmaktadır. Tanıma fazında antijen sunan hücreler ve T lenfositler rol alırken, efektör fazda ise antikorlar ve efektör T

lenfositler antijenin ortadan kaldırılmasında rol almaktadırlar (92). Hücresel bağışıklık sistemi dört aşamada gerçekleşmektedir: Antijenin tespit edildiği induksiyon aşaması, immün hücrelerin çoğaldığı ve harekete geçtiği aktivasyon aşaması, antijenin nötralize edildiği efektör aşaması, yeniden karşılaşma durumunda hızlıca cevap verme yeteneğinin olduğu hafıza aşamasından oluşmaktadır (91).

Doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklığın temel özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Doğal Ve Kazanılmış Bağışıklığın Temel Özellikleri

DOĞAL BAĞIŞIKLIK	KAZANILMIŞ BAĞIŞIKLIK
Fiziksel Bariyerler	
Deri ve mukoza epiteli	---
Hücreler	
Nötrofil Monosit/makrofaj Doğal öldürücü hücre (NK)	T ve B lenfositler
Çözünür Faktörler	
Kompleman proteinleri Akut faz proteinleri Sitokinler Enzimler	İmmünglobulinler Sitokinler
Gelişme Süreci	
Hızlı gelişir (saatler içinde)	Yavaş gelişir (günler içinde)
Antijene Spesifik Oluş	
Antijene spesifik değil	Antijene spesifik
Hafıza	
Yok	Var

2.2.2. Sitokinler

Genel Özellikler

Sitokinler ilk defa 1926 yılında Zinsser ve Tamiya tarafından tanımlanmıştır. Lökositlerden salındıkları, çözümlü ürünler oldukları ve damar duvarına etki ettikleri bildirilmiştir. 1966 yılında lenfositlerden salınan bir faktörün makrofaj göçünde inhibisyona neden olabileceği bildirilmiştir. Sonraki yıllarda ise sitokinlerin birden çok hücreden salındıkları gösterilmiştir (95).

Sitokinler, özellikle aktive olmuş lenfosit ve makrofajlar başta olmak üzere, birçok hücreden sentezlenen ve diğer hücrelerin düzenlenmesinde rol oynayan peptid yapısındaki maddelerdir. Sitokinler immün sistemin hormonlarıdır. İnflamatuar ve immün yanıtlarda önemli rol oynamaktadırlar. Enfeksiyöz hastalıklarda, hücreler arası iletişimde, hücrelerin farklılaşması ve aktivasyonunda, doku onarılmasında önemli rolleri bulunmaktadır. Ayrıca immün sistem ve sinir sistemi arasında da arabulucu olarak görev almaktadırlar (96,97).

Sitokinler üretildikleri hücrelerde (otokrin etki), yakınındaki diğer hücrelerde (parakrin etki) veya sistemik etki gösterebilirler. Hücreler arası immün cevap üzerine etkilidirler. Hedef hücrelerde kendi reseptörlerine bağlanırlar. Yarı ömürleri, yani etki süreleri kısadır (98). Bir sitokin başka bir sitokinin salgılanmasını ve etkisini artırıcı veya azaltıcı etki gösterebilmektedir (99).

Sitokinler, immün yanıtta yer alan lenfoid, hematopoetik ve inflammatuar hücreler arasındaki ilişkiyi sağlamaktadırlar. Hematopezin kontrolünde de aktif görevler almaktadırlar. Lenfositler dışında granülosit ve mast hücrelerince de sentezlenebilirler. Lökositlerce üretilen sitokinlere interlökin adı verilir ve ana hedefleri T ve B lenfositleri dışında fibroblast ve endotel hücreleri de olabilmektedir (100).

İşlevleri

Sitokinler işlevlerine göre dört ana gruba ayrılabilir (92,94):

1. Mononükleer fagositik hücreler tarafından salınıp bağışıklıkta etkili olanlar; IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8
2. Lenfositlerin aktivasyonu, gelişimi ve farklılaşmasında etkili olanlar; IL-2, IL-4, TGF- β
3. İnflamatuar hücrelerin aktivasyonunda etkili olanlar: IFN- γ , lenfotoksin (LT), IL-5, migrasyon inhibe edici faktör (MIF)
4. Hematopoezi uyarmada etkili olanlar; IL-3, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), monosit-makrofaj stimüle edici faktör (M-CSF), granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve IL-7.

Proinflamatuvar sitokinler: Başlıcaları TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IFN- α , IFN- γ 'dir.

Anti-inflamatuar sitokinler: Başlıcaları IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, TGF- β 'dir.

Başlıca sitokinler, etkileri ve salınım kaynakları Tablo 2 'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Sitokinler, Etkileri Ve Salınım Kaynakları (101)

Sitokinler	Salınım kaynakları	Etkileri
IL-1 α ve β	Makrofajlar, diğer antijen sunan hücreler	<ul style="list-style-type: none">- Antijen sunan hücreler (APC) ve T lenfositleri uyarmak- B lenfositlerin çoğalmasını ve Ig üretimlerini etkilemek- Karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezini uyarmak- Fagositlerin aktivasyonunu sağlamak- Ateş yanıtı oluşturmak- Hematopoezis
IL-2	Aktive Th1, Tc ve NK hücreler	<ul style="list-style-type: none">- Aktive T hücrelerinin çoğalmalarını uyarmak- NK ve TC hücrelerin aktivitelerini arttırmak- B hücre çoğalmasını ve IgG2 üretimini arttırmak
IL-3	T lenfositler	<ul style="list-style-type: none">- Erken hematopoetik hücrelerin gelişimini sağlamak
IL-4	Th2 ve mast hücreleri	<ul style="list-style-type: none">- B hücrelerinin çoğalmasını sağlamak- B hücrelerinden IgE ve MHC üretimini sağlamak- Th2 ve Tc hücrelerin çoğalmasını arttırmak- Eozinofil ve mast hücrelerinin gelişimini ve fonksiyonlarını inhibe etmek- Monokin üretimini inhibe etmek
IL-5	Th2 ve mast hücreleri	<ul style="list-style-type: none">-Eozinofillerin fonksiyonlarını inhibe etmek
IL-6	Monositler, Aktive Th2, APC ve somatik hücreler	<ul style="list-style-type: none">- TNF-α ve IL-1 ile sinerjistik etki göstererek T hücre stimülasyonu sağlamak- B hücre çoğalmasını ve Ig üretimini arttırmak- Trombopoezis
IL-7	Timus ve stroma hücreleri	<ul style="list-style-type: none">- T ve B hücre lenfopoezi
IL-8	Makrofaj ve somatik hücreler	<ul style="list-style-type: none">-Nötrofil ve T hücreleri için kemoatraktan etki
IL-9	Kültür hücreleri	<ul style="list-style-type: none">- Hematopoetik ve timopoetik etki
IL-10	Aktive Th2, CD8+ T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar	<ul style="list-style-type: none">- Th1, NK ve APC' lerin sitokin üretimini baskılamak- B hücre çoğalması ve antikor üretimini arttırmak- Hücrel immün sistemi baskılamak

Tablo 2: Sitokinler, Etkileri Ve Salınım Kaynakları (devamı)

Sitokinler	Salınım kaynakları	Etkileri
IL-11	Stroma hücreleri	- Hematopoz ve trombopoz üzerine sinerjistik etki
IL-12	B hücreleri ve makrofajlar	- Aktive Tc ve NK hücrelerin çoğalmasını ve fonksiyonlarını arttırmak - IFN- γ üretimini arttırmak - Th1 indüksiyonu ve Th2 inhibisyonu - Hücrel bağışıklık yanıtını arttırmak
IL-13	Th2 hücreleri	- IL-4 benzeri etkiler
TNF-α	Aktive makrofajlar ve somatik hücreler	- IL-1 benzeri etkiler - Tümör nekrozu - Vasküler tromboz
TNF-β	Aktive Th1 hücreler	- TNF- α benzeri etkiler
IFN- α ve β	Makrofajlar, nötrofiller ve somatik hücreler	- Antiviral etki - Bütün hücrelerde MHC-1 oluşumunu uyarmak - Makrofajları ve NK hücreleri aktive etmek
IFN-γ	Aktive Th1 ve NK hücreler	- Bütün hücrelerde MHC-1 oluşumunu uyarmak - APC ve diğer hücrelerde MHC-2 oluşumunu uyarmak - Makrofaj, nötrofil ve NK hücreleri aktive etmek - Antiviral etki - Hücrel bağışıklık yanıtını arttırmak
TGF- β	Aktive T lenfositler, trombositler, makrofajlar	- Sitokin ve MHC-2 oluşumunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki - Makrofaj ve T lenfosit çoğalmasını inhibe etmek - B hücrelerinden IgA salınımını arttırmak - Fibroblast çoğalmasını uyarmak ve yara iyileşmesini hızlandırmak

2.2.3. Santral Sinir Sistemi ve İmmün Sistem

Beynin lenfatik sisteminin olmaması, dolaşımdaki sitokinlerin kan-beyin bariyerini geçememesi nedeniyle santral sinir sistemine (SSS) etki etmemesi ve beyinde klasik inflamatuvar yanıtın görülmemesi nedeniyle uzunca bir süre SSS' nin immünolojik olarak korunmuş bir alan olduğu düşünülmüştür. Fakat bu konuda biriken bilgiler, sitokinlerin SSS aktivitesi üzerinde çeşitli etkileri olduğunu göstermektedir (102).

Beyinde sitokinlerin üretildiği başlıca hücreler nöronlar, astrositler ve mikroglialardır. Dolaşım sistemindeki sitokinler moleküler büyüklükleri nedeniyle kan-beyin bariyerini geçememektedirler. Makrofajlardan salınan sitokinlerin beyne geçişleri, ancak koroid pleksus sirkumventriküler organ aracılığıyla ve aktif transportla olabilmektedir. Buna ek olarak sitokinler ikincil haberciler aktivasyonu (nitrik oksit, prostaglandin E2) ve vagal sinir etkileri aracılığıyla da santral sinir sistemine etki edebilmektedirler (103).

Sitokinler nöroendokrin sistem, hipotalamopitüiter-adrenal (HPA) sistem, nörotransmitter metabolizması, sinaptik plastisite ve hipokampal nörojenesis, duygudurum, motor aktivite, motivasyon, anksiyete ve alarm sistemini düzenleyen nöral döngüler üzerinden etkilerini göstermektedirler (102,104).

Sitokinler ve Nörotransmitter Metabolizması

Sitokinler, serotonin başta olmak üzere nörotransmitter metabolizması üzerinde değişikliklere yol açmaktadırlar. Başta IL-1, IL-6, TNF- α olmak üzere bazı sitokinler, serotonin transporter (SERT) mRNA ve proteinlerinde up-regülasyona yol açmaktadırlar. Sonuçta, serotonin nörotransmisyonu artmakta ve serotonin miktarı hızlıca azalmaktadır. Serotonin/SERT ve inflamasyon arasındaki ilişkinin, duygudurum bozukluklarının etyopatogenezinde ortak ve önemli bir nokta olabileceği düşünülmektedir (105).

Proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ) triptofan metabolizması üzerinde etkileri olmaktadır. "İndolamin 2,3-dioksigenaz (IDO)" enziminin aktivitesini indükleyerek triptofan metabolizmasının potansiyel nörotoksik ürünlerinin artışına yol açmaktadırlar. IDO enzimi, triptofandan "kinürenin" ve

“kinolinik asit” oluşmasını sağlamaktadır. Triptofandan serotonin üretimini azaltmaktadır. Bu metabolitler, glutamata bağlı nörotoksitenin artmasına da neden olmaktadır. Ayrıca triptofandan serotonin üretimi de azalmaktadır. Bunun dışında brain-delivered natiüretic factor (BDNF) gibi nörotropik faktörlerin salınımı ve sinaptik plastisite azalmaktadır. Sonuç olarak, inflamasyonda glutamata bağlı nörotoksite artışı izlenmektedir ve proinflamatuvar sitokinler buna aracılık etmektedir (102,103,106).

Sitokinler ve HPA Ekseni

Sitokinler, glukokortikoid reseptörlerinde duyarsızlaşmaya neden olmakta ve HPA ekseninde negatif feed-back mekanizmasının işlemlerini engellemektedirler. Bu durum HPA aksının güçlü bir şekilde aktive olması ile sonuçlanmaktadır. Akut stres, HPA ekseninde aktivasyona neden olmakta, ancak stres kronikleştiğinde uzun süreli sorunlar ortaya çıkmaktadır (103,106,107).

Sitokinler ve Hipokampal Nörogenezis

İnflamatuvar aktivite ve proinflamatuvar sitokinler hipokampal nörogenezisi inhibe etmektedir (1108). IL-6 anti-nörojenik uyarımda önemli bir rol almaktadır. TNF- α nöronal progenitör hücreler üzerinde antiproliferatif etkinlik göstermektedir. Özellikle IL-6 ve TNF- α 'nın erişkin hipokampal nörogenezisi üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır (102,103,108).

2.2.4. Psikiyatrik Hastalıklarda Sitokinler

Psikiyatrik hastalıkların immün sistem ile ilişkisi üzerine giderek artan bir ilgi bulunmaktadır. Psikolojik stresin immün sistem üzerinde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. İnsanda psikolojik stresin immün sistem üzerinde baskılayıcı veya immün sistem fonksiyonlarını arttırıcı etkileri olduğuyula ilgili bazı kanıtlar bulunmaktadır (109). Çok sayıda bulgu, stres reaksiyonuna karıştığı bilinen nöroendokrin faktörlerin, immünolojik-biyolojik fonksiyonları etkilediğini ortaya koymaktadır (110).

Hayvan çalışmalarında, psikolojik stresin farelerde plazma IL-6 seviyelerini arttırdığı ve hipotalamik IL-1 β mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (111,112).

İnsanlarda psikolojik stresin pro-inflamatuar sitokin üretimine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, özellikle stres sırasında yoğun anksiyete yaşayan ve anksiyete ölçek puanları yüksek olan grupta, stres sırasında IL-6, TNF- α , IFN- γ , değerleri, anksiyete ölçek puanları düşük olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (109).

Sağlıklı gönüllülere endotoksin enjeksiyonu yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, enjeksiyon sonrası araştırma grubunda anlamlı olarak anksiyete semptomları olduğu gözlenmiştir. Sitokin sekresyonu ile anksiyete, depresif duygulanım ve düşük bellek performansı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (113).

Sık görülen psikiyatrik hastalıkların çoğunda, özellikle duygudurum bozukluklarında, hastalığın immün sistem ile ilişkisi çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) hastalarında sitokin seviyelerinin araştırıldığı çalışmalarla ilgili yapılan bir meta-analizde, IL-1 β seviyelerinin OKB grubunda anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (118). Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) hastalarında IL-6, TNF- α ve IL-1 β düzeyleri birçok çalışmada yüksek bulunmuştur (119,120). Bipolar bozuklukta manik, depresif ve ötimik dönemlerde sitokin düzeylerini araştıran birçok çalışma yapılmış, çelişkili sonuçlar olsa da sitokin düzeylerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir (121).

Depresyona eşlik eden immün sistem disregülasyonu birçok çalışmada gösterilmiştir. Depresif hastalarda, özellikle ağır depresif olanlarda IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuştur (114,115). Depresyon hastalarında sitokin düzeylerinin araştırıldığı yakın zamanda yapılan meta-analizlerin birinde depresyon hastalarında IL-6 ve CRP düzeylerinin, bir diğerinde ise IL-6 ve TNF- α düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (116,117).

Anksiyete bozukluklarının depresyonla birlikteliği sık görülmektedir. Depresyondan farklı olarak, anksiyete bozukluklarının immün sistem ile ilişkisi daha

az araştırılmıştır. Anksiyete bozukluklarında immün sistem parametreleri ile ilgili çalışmalar depresyona göre daha az yaygınlıkta olsa da, immün fonksiyonlarda değişiklik olduğu ile ilgili bazı kanıtlar bulunmaktadır (122).

2.2.5.Panik Bozukluğunda Sitokinler

Psikiyatrik bozukluklarda sitokinlerin rolü ile ilgili kanıtlar gün geçtikçe artmasına rağmen, panik bozukluğunda sitokin düzeylerini araştıran çalışmalar ve konuyla ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır.

Brambilla ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı kısa süreli izlem çalışmasında, psikotrop ilaç kullanmayan ve psikiyatrik ektanısı olmayan 10 PB hastası ve 10 sağlıklı kontrol serum IL-1B düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. PB grubuna 1 ay boyunca 2-2,5 mg/g dozunda alprazolam tedavisi verilmiş, tedavi öncesi ve sonrası IL-1B düzeyleri karşılaştırılmıştır. PB grubunda IL-1B düzeyleri hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrasında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. IL-1B düzeyleri alprazolam tedavisi ile düşmekle beraber kontrol grubuna göre anlamlı yüksek seyretmeye devam etmiştir (123). Aynı örneklerle daha sonra yapılan çalışmada TNF- α düzeylerine bakılmış, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (124).

Rapaport ve Stein'in 1994 te yaptığı çalışmada, PB gurubu kontrol grubu ile serum IL-1 α , IL-1 β , IL-2, sIL-2R düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. PB grubunda IL-2 seviyelerinde anlamlı olmayan yükseklik ve sIL-2R düzeylerinde daha fazla heterojenite saptanmıştır (125).

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), PB ve kontrol gruplarında IL-2 konsantrasyonlarının bakıldığı bir çalışmada, anksiyete bozuklukları grubunda IL-2 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (126).

Weizman ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı çalışmada PB grubu ile kontrol grubu arasında IL-2 ve IL-3 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Durumsallık (state) anksiyetesi ile IL-3 düzeyleri arasında ters korelasyon olduğu bulunmuştur (127).

Koh ve Lee'nin kısa süreli izlem çalışmasında PB grubu 2 tedavi koluna ayrılmış, 1. gruba Bilişsel Davranışçı Terapi + Benzodiyazepin tedavisi verilirken 2. gruba yalnızca benzodiyazepin tedavisi verilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası IL-2 düzeyleri bakılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. IL-2 düzeyleri tedavi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmış ve tedavi sonrası IL-2 düzeyinde her iki tedavi kolunda da belirgin değişiklik saptanmamıştır (128).

Hoge ve arkadaşlarının çalışmasında PB ve TSSB hastalarından oluşan hasta ve kontrol gruplarında 20 sitokinin düzeylerine bakılmış. IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α dahil birçok sitokin hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (129).

Ülkemizde 2012 yılında yapılan bir çalışmada, PB ve kontrol grupları TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6 ve IL-12 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. PB grubunda IFN- γ ve IL-12 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. IFN- γ üretiminin azalmasının psikolojik stresin ciddi bir sonucu ve anksiyete semptomlarının sebebi olabileceği belirtilmiştir (130).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Örnekleme

Bu çalışmaya 01/04/2016 ile 01/11/2016 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran hastalardan DSM-5 tanı kriterlerine göre tanısı konulmuş olan hastalar ve sağlıklı kontroller dahil edilmiştir. Çalışma 2 gruba gerçekleştirilmiştir. 1. grup, panik bozukluğu tanısı alan, agorafobinin eşlik ettiği ya da etmediği hastalardan (n=32) oluşan vaka grubudur. 2. grup ise geçmişte ve şimdi herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı olmayan sağlıklı kontrollerden (n=34) oluşmuştur. Gruplar yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri

Dahil olma kriterleri her iki grup için farklılık göstermektedir. Dışlama kriterleri her iki grup için ortaktır.

Panik bozukluğu grubu için dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak,
- 18-65 yaş arasında olmak,
- DSM-5'e göre panik bozukluğu için tanı kriterlerini karşılamak,
- Ek psikiyatrik hastalık tanısı bulunmamak,
- En az 4 haftadır psikoterapötik ilaç kullanmıyor olmak.

Sağlıklı kontrol grubu için dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak,
- 18-65 yaş arasında olmak,
- Psikiyatrik hastalık tanısı bulunmamak.

Tüm gönüllüler için dışlama kriterleri:

- Stabil olmayan bir fiziksel hastalığı olmak,
- Malign hastalık tanısı olması,

- Çalışmaya alınmadan önceki 4 hafta süresince herhangi bir alerjik ya da enfeksiyöz hastalık geçirmek,
- Herhangi bir immünsüpresif ya da anti-inflamatuar ilaç kullanmak,
- Gebe olmak veya emzirmek,
- Haftada 5 standart birimden fazla alkol almak,
- Günde 3 fincandan fazla kafein almak,
- Günde 10 taneden fazla sigara içmek,
- Orta veya ciddi kafa travması öyküsü olması,
- Ek bir nörolojik hastalık tanısı olması (özellikle epilepsi),
- Mental retardasyonu olması.

3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu

Tüm katılımcılar tarafından doldurulan bu form; yaş, cinsiyet, eğitim süresi, medeni durum, sosyoekonomik durum, aile öyküsü, sigara kullanımı, alkol ve madde kullanımı, kafein tüketimi gibi bilgileri içermektedir.

3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu/ Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)

1983 yılında Spitzer ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, yapılandırılmış bir klinik tanı koyma aracıdır. Karşılıklı görüşme ile DSM tanı ölçütlerine göre herhangi bir birinci eksen tanısının, geçmişte ve/veya son bir ay içinde olup olmadığının araştırılmasını sağlar. Çalışmamızda, formun First ve arkadaşları tarafından DSM-IV'e göre uyarlanmış, 1997 yılında yayınlanan versiyonunun, Çorapçıoğlu ve arkadaşlarınca geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan, 1999 yılında yayınlanan Türkçe formu kullanılmıştır (131).

3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Depresyon ölçekleri içinde en yaygın klinik kullanıma sahip olanıdır. Görüşmeci tarafından doldurulmaktadır. Son 1 hafta içerisindeki depresyonun şiddetini ölçmek

ve belirti örüntüsünü saptamak için kullanılmaktadır. Max Hamilton tarafından 1960'ta yayımlanmıştır. 17 maddeli bir ölçek olarak geliştirilmiş ve aynı araştırmacı tarafından son hali verilmiştir. Tüm maddelerin puanları toplanarak toplam puan elde edilir. Ölçeğin toplam puanı 0–53 arasında değişmektedir. 7 ve altındaki puanlar depresif olmayan; 8 ile 17 arasındaki puanlar orta derecede depresyon; 18 ile 24 arasındaki puanlar ağır depresyon; 25 ve üstündeki puanlar ise ciddi depresyon olarak tanımlanmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (132).

3.2.4. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A)

Bu ölçek, anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. 1959 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiştir. Ölçekteki maddelerin varlığı ve şiddeti, görüşmeci tarafından değerlendirilmektedir. Ruhsal ve bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşmaktadır. Her maddeden elde edilen puanlar toplanarak toplam puan elde edilir. Ölçeğin toplam puanı 0–56 arasında değişmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılmıştır (133).

3.2.5. Panik Bozukluk Şiddeti Ölçeği (PBŞÖ)

Yedi maddeli, yarı yapılandırılmış ve görüşmeci tarafından puanlanan, iyi psikometrik özellikleri olan bir ölçektir. Panik atakların sıklığı, beklenti anksiyetesi, fiziksel duyumlardan kaçınma, iş ve sosyal işlevsellikte bozulmanın derecelendirilmesini sağlamaktadır (134). Bu belirtilerin her biri görüşmeci tarafından 0–4 arasında derecelendirilir. Toplam puan aralığı 0-28'dir. Türkçede geçerlik ve güvenilirlik ve standardizasyon çalışması yapılmıştır (135).

3.3. İşlemler

3.3.1. Veri İşlemleri

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran ve çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalar ile sağlıklı kontrollerden yazılı onam alınmıştır. Çalışmamız için İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır. 50 karar numaralı ve 23.01.2016 tarihli etik kurul kararı ekte sunulmuştur. Bütün katılımcılar bir klinisyen tarafından psikiyatrik değerlendirmeye alınmıştır. Tüm olgulara “SCID-I yarı yapılandırılmış görüşme formu” uygulanmıştır. Dahil edilme ve dışlama kriterleri açısından uygunlukları değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm gönüllülere sosyodemografik veri formu uygulanmıştır. Panik bozukluğu grubuna HAM-A, HAM-D ve PBŞÖ uygulanmıştır.

3.3.2. Kan Alma ve Transferi

Kan örneği alma işlemleri prosedüre uygun koşullarda İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'nde yapıldı. Çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uyan katılımcılardan sabah saat 07.30 ile 08.30 arasında antekübital venden antikoagülsüz tüplere 10 cc kan alındı. Alınan kanlar soğuk zincir kuralları bozulmadan İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği'ne nakledildi. 2 saat içerisinde 2000*G hızında santrifüj edildi. Plazma örnekleri mevcut sitokin seviyelerinin enzim ilintili immün test yöntemi (ELISA) ile ölçülmesi için analiz edilinceye kadar -80 °C'de saklandı.

3.3.3. Örnek İşlemleri

Katılımcılardan alınan plazma örneklerinde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri bakılmıştır. Deneylerimizdeki insan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α kitlerinde sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. Konjugat dışında tüm ELISA kitlerinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir.

3.3.4. İstatistiksel İşlemler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS-16) programı ile yapılmıştır. Gruplara ait kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi, sayısal değişken ortalamalarının birbirleriyle karşılaştırılmasında normal dağılıma uygun değişkenler için bağımsız gruplar t testi ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin araştırılmasında Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışmada panik bozukluğu tanılı hastalarda (n=32) ve sağlıklı kontrollerde (n=34) serum IL-1 β , IL-6 ve TNF- α sitokin düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelendi.

4.1. Tüm Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

PB grubunun yaş ortalaması $34,78 \pm 10,11$, kontrol grubunun yaş ortalaması $35,08 \pm 10,13$ olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. PB grubunun %59,4'ü (n=19), kontrol grubunun %55,9'u (n=19) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Örneklemin eğitim süre ortalamaları PB grubu için $9,34 \pm 3,77$, kontrol grubu için $14,05 \pm 3,69$ yıl olarak saptandı. Kontrol grubunun eğitim süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,00). Meslek açısından bakıldığında, PB grubunun %53,1'inin (n=17) işçi/memur, %31,3'ü (n=10) ev hanımı, %3,1'i (n=2) öğrenci ve %3,1'i (n=2) işsizdi. Kontrol grubunun % 88,2'si (n=30) işçi/memur, %5,9'u (n=2) öğrenci ve %5,9'u (n=2) işsizdi.

Medeni durum açısından bakıldığında PB grubunun %65,6'sı (n=21) evli, %31,3'ü (n=10) bekar ve %3,1'i dul/boşanmıştı. Kontrol grubunun %50'si (n=17) evli, %44,1'i (n=15) bekar ve %5,9'u (n=2) dul/boşanmıştı. Ailede herhangi bir ruhsal hastalık öyküsü açısından bakıldığında, PB grubunda %34,4 (n=11) oranında aile öyküsü saptanırken, kontrol grubunda %20,6 (n=7) oranında aile öyküsü saptandı.

Sigara kullanım oranları (<10 adet/gün) PB grubunda %43,8 (n=14), kontrol grubunda %38,2 (n=13) oranında saptandı. Alkol kullanım oranları (<5 standart birim/hafta) PB grubunda %28,1 (n=9), kontrol grubunda %26,5 (n=9) olarak saptandı. Her iki grupta madde kullanım öyküsü tanımlanmadı.

PB grubunda %12,5 (n=4) oranında bedensel hastalık ve düzenli psikotrop dışı ilaç kullanımı varken, kontrol grubunda bedensel hastalığı bulunan veya ilaç kullanan katılımcı yoktu. Hastaların ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik verileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

	Hasta (n=32)	Kontrol (n=34)	İstatistik
Cinsiyet (Kadın n,%)	19 (%59,4)	19 (%55,9)	$\chi^2=0,082^a$ p=0,744
Yaş (ort., SS)	34,78 ± 10,11	35,08 ± 10,13	t=0,123 ^b p=0,902
Eğitim süresi (ort.,SS)	9,34 ± 3,77	14,05 ± 3,69	u=196 ^c p=0,00*
Medeni durum (evli, %)	21 (%65,6)	17 (%50)	
Meslek (işsiz, %)	2 (%6,3)	2 (%5,9)	
Ailede ruhsal hastalık öyküsü (var, %)	11 (%34,4)	7 (%20,6)	
Sigara (var, %)	14 (43,8)	13 (38,2)	
Alkol (var, %)	9 (%28,1)	9 (%26,5)	
Ek hastalık (var, %)	4 (%12,5)	0	

^a Ki-kare testi, ^b Student-t testi, ^c Mann-whitney U testi, * p<0,05

4.2. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Panik bozukluğu hastalarının ortalama hastalık başlangıç yaşı $31,84 \pm 9,79$, ortalama hastalık süresi $4,12 \pm 5,17$ yıl olarak saptandı. Ortalama HAM-A ölçeği skorları $28,65 \pm 6,68$, HAM-D ölçeği skorları $7,87 \pm 2,72$, PBŞÖ skorları $15,03 \pm 3,19$ olarak saptandı. Hastaların hiçbirinin ek psikiyatrik hastalığı yoktu. Geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü açısından bakıldığında hastaların %43,8'ünde (n=14) psikiyatrik hastalık öyküsü saptandı. 4 hastada bedensel hastalık nedeniyle ilaç kullanımını saptandı. 1 hasta oral antidiyabetik, 1 hasta antihipertansif, 1 hasta demir ve bir hasta da oral antidiyabetik+antihipertansif tedavi kullanılmaktaydı. Bu hastaların tamamı iç hastalıkları polikliniğine düzenli kontrole gitmekte ve bedensel hastalıkları açısından stabil seyretmekteydiler. Hasta grubunun klinik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

PB grubunun klinik özellikleri	
Hastalık başlangıç yaşı (ort., SS)	$31,8 \pm 9,8$
Hastalık süresi (yıl; ort., SS)	$4,1 \pm 5,1$
HAM-A skoru (ort., SS)	$28,6 \pm 6,7$
HAM-D skoru (ort., SS)	$7,8 \pm 2,7$
PBŞÖ skoru (ort., SS)	$15 \pm 3,2$

4.3. Grupların Sitokin Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

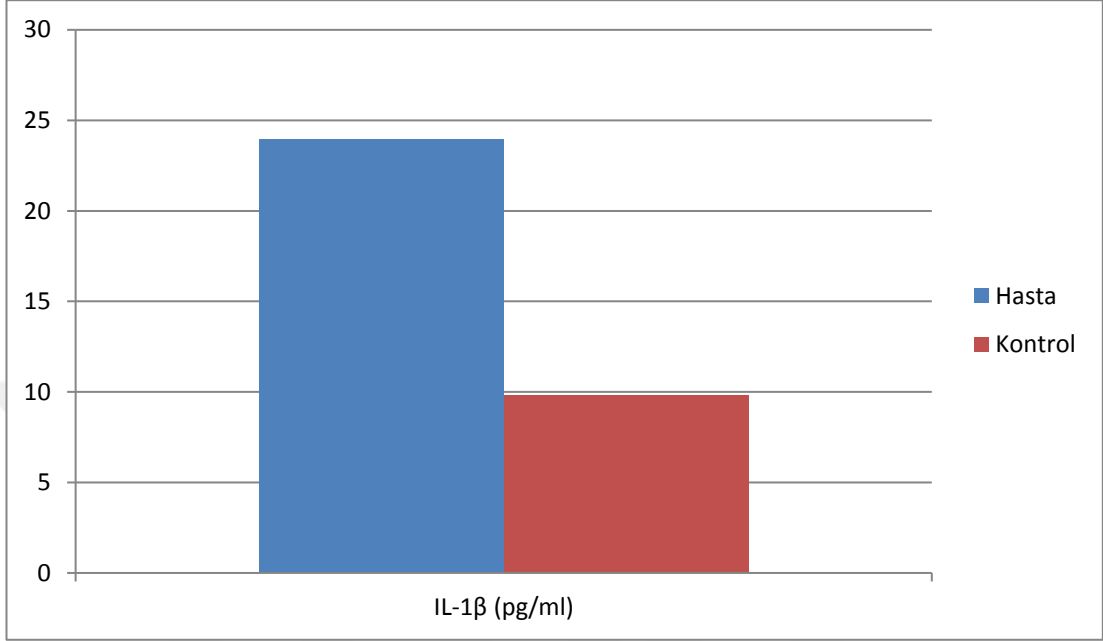
İki grup için IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinin normal dağılım gösterip göstermediğini hesaplamak amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Her üç değişken de normal dağılım göstermediğinden Mann-Whitney U testi uygulandı. Gruplar için elde edilen sitokin düzeyleri ve istatistikler Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5: Grupların Sitokin Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

	Hasta (n=32)	Kontrol (n=34)	İstatistik
IL-1β (pg/ml) (ort., SS)	23,98 \pm 43,35	9,79 \pm 29,43	u=412,5 ^a p=0,092
IL-6 (pg/ml) (ort., SS)	15,62 \pm 25,61	9,84 \pm 23,95	u=335,5 ^a p=0,007*
TNF-α (pg/ml) (ort., SS)	3,49 \pm 5,37	2,67 \pm 3,81	u=492 ^a p=0,5

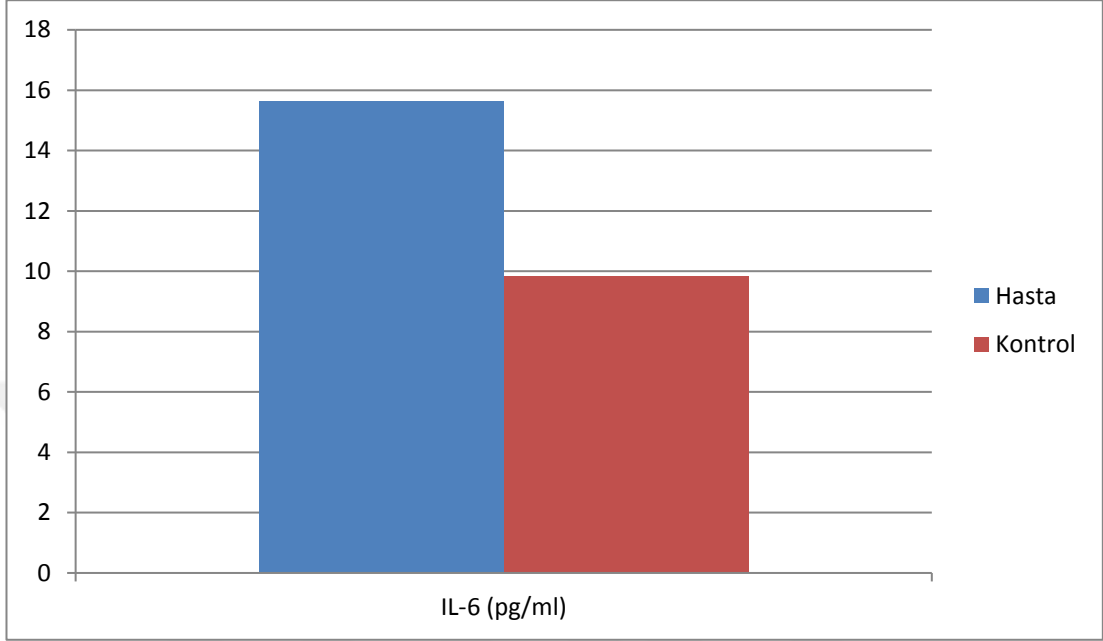
^a Mann-Whitney U, * p<0,05

IL-1 β : Ortalama IL-1 β düzeyleri hasta grubunda $23,98 \pm 43,35$ pg/ml, kontrol grubunda $9,79 \pm 29,43$ pg/ml olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,092$).



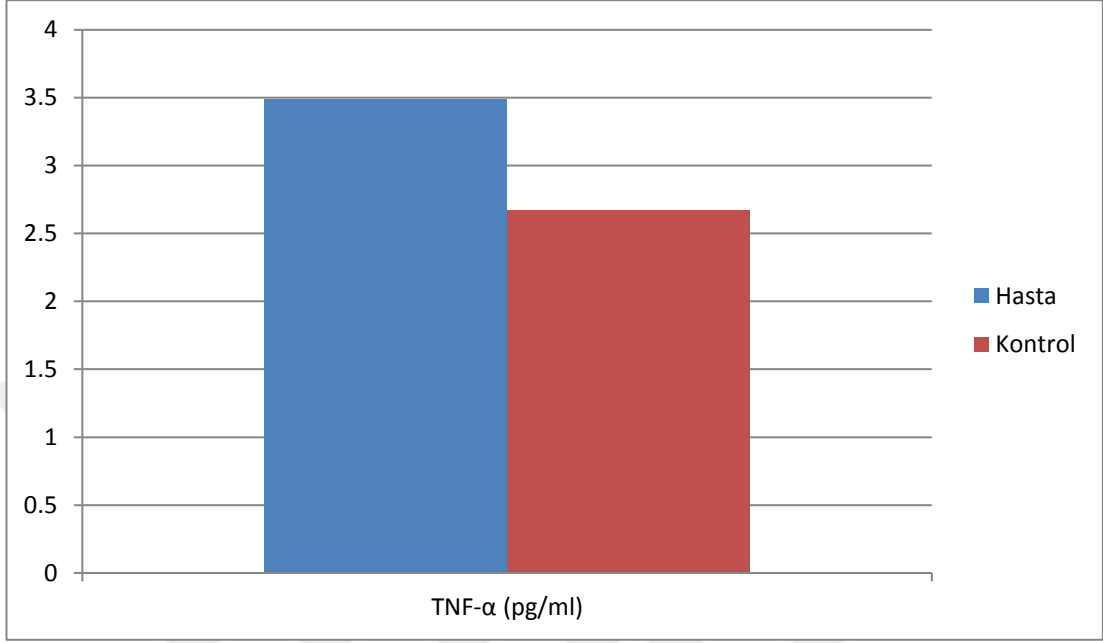
Şekil 1: Grupların IL-1 β Düzeyleri

IL-6: Ortalama IL-6 düzeyleri hasta grubunda $15,62 \pm 25,61$ pg/ml, kontrol grubunda $9,84 \pm 23,95$ pg/ml olarak saptandı. IL-6 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,007$).



Şekil 2: Grupların IL-6 Düzeyleri

TNF- α : Ortalama TNF- α düzeyleri hasta grubunda $3,49 \pm 5,37$ pg/ml, kontrol grubunda $2,67 \pm 3,81$ pg/ml olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,5$).



Şekil 3: Grupların TNF- α Düzeyleri

4.4. Hasta grubunda sitokin düzeylerinin diğer parametrelerle karşılaştırılması

Hasta grubunda, cinsiyetler arasında sitokin düzeyleri açısından fark saptanmadı. Sitokin düzeyleri normal dağılım göstermediğinden, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta grubunda cinsiyetler arası sitokin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hasta Grubunun Cinsiyetler Arası Sitokin Düzeyleri

	Kadın	Erkek	İstatistik
IL-1β	15,58	17,85	u=106 ^a p=0,52
IL-6	17,18	15,50	u=110 ^a p=0,62
TNF-α	18,47	13,62	u=86 ^a p=0,15

^a Mann-Whitney U testi

Hastalık şiddeti ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ölçek puanları ve sitokin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. HAM-A skorları ile HAM-D skorları arasında pozitif yönde iyi düzeyde bir ilişki gözlemlendi ($r=0.705$, $p=0.003$).

Hastalık süresi ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, hastalık süresi ile TNF- α düzeyi arasında pozitif yönde ve iyi düzeyde bir korelasyon olduğu gözlemlendi ($r=0.510$, $p=0.03$). Diğer sitokinlerle hastalık süresi arasında ilişki saptanmadı. TNF- α ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($r=0.510$, $p=0.03$). Hastalık süresi ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hastalık Süresi ve Sitokin Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

	IL-1B	IL-6	TNF-α	Hast. süresi
IL-1B	r= n=	1 32		
IL-6	r= p= n=	0,51 0,03* 32	1 32	
TNF-α	r= p= n=	0,11 0,52 32	0,16 0,37 32	1 32
Hast. süresi	r= p= n=	-0,11 0,53 32	0,09 0,96 32	0,51 0,03* 32

r: Korelasyon katsayısı, * p<0.05

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, PB hastaları ve sağlıklı kontrollerde plazma IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. İki grup arasında IL-1 β ve TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmazken, IL-6 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

IL-1 β , esas olarak aktive makrofaj ve monositlerden salınan proinflamatuvar bir sitokindir. APC ve T lenfositleri uyarmak, karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezini uyarmak, hipotalamusa etki ederek CRF salınımını arttırmak gibi etkileri bulunmaktadır (101). Çalışmamızda, PB hastalarında IL-1 β düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmakla beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,092). Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte p değerinin 0,05'e yakın olması, örneklem sayısının daha büyük olması durumunda bu farkın anlamlılık düzeyine ulaşabileceğini düşündürmüştür. Literatürde PB hastalarında IL-1 β düzeylerinin araştırıldığı az sayıda çalışmada farklı sonuçlar bulunmuştur. Brambilla ve arkadaşlarının çalışmasında, IL-1 β düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durumun HPA eksen hiperaktivitesinden ve merkezi noradrenerjik hiperfonksiyondan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (123). 10 hasta ve 10 kontrol ile yapılan bu küçük örneklemlerli çalışmada, örneklemin küçük olması sonuçları etkilemiş olabilir. PB ve TSSB hastalarında birçok sitokin düzeyinin bakıldığı bir başka çalışmada IL-1 β , IL-6 ve TNF- α dahil 18 sitokin düzeyi, hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin önemli bir bölümünün yüksek saptanmasının, yaygın bir inflamatuvar yanıtı gösterdiği iddia edilmiştir. Bu çalışmada depresyon ek tanısı dışlanmamıştır. IL-1 β seviyelerindeki bu yüksekliğin depresyon nedeniyle mi, yoksa PB nedeniyle mi gerçekleştiği açık değildir. Antidepresanların temelde antiinflamatuvar etkinliği olduğu gösterilse de, bu çalışmada antidepresan ve başka psikotrop kullanan hastalar da dışlanmamıştır (136). Çalışmada IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri de hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yazarlar, antiinflamatuvar sitokinlerdeki artışın, proinflamatuvar sitokinlerdeki artışa kompanse bir cevap olarak gelişmiş olabileceğini belirtmişlerdir (129). Rapaport ve Stein'in kadın hastalarla yaptıkları

çalışmalarının sonuçları, çalışmamızla uyumludur (125). Ülkemizde yapılan, ilaçsız ve ek tanısız 23 hasta ve 23 kontrolün dahil edildiği bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde her iki grup arasında IL-1 β düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (130).

İmmün sistem fonksiyonları gün ışığı, dinlenme-aktivite safhalarına göre değişir. Bağışıklık sistemi için sirkadiyen bir ritim fonksiyonu olduğu iddia edildiğinden, sadece sabahları ölçülen sitokin konsantrasyonlarının 24 saatlik sitokin düzeylerini yansıttığını söyleyemeyiz (137). Çalışmamız, tek zaman değerlendirmelerin hasta ve kontroller arasındaki serum IL-1 β düzeylerindeki bir farkı tanımlamak için yeterli olmadığını düşündürmektedir. Literatürdeki araştırma sonuçları değerlendirildiğinde, IL-1 β düzeylerindeki değişkenlerin 24 saatlik bir süreçte seri değerlendirmeler ile sağlıklı bir şekilde saptanabileceği düşünülmektedir.

TNF- α , esas olarak aktive monosit ve makrofajlardan köken alan proinflamatuvar bir sitokindir. IL-1 ve IL-6 sentezini artırır ve onlarla sinerjistik etki gösterir (101). Çalışmamızda, TNF- α düzeyleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Dizinde panik bozukluğu hastalarında TNF- α düzeylerini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Hoge ve ark.'nın çalışmasında panik bozukluğu hastalarında TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (129). Bu çalışmada depresyon ek tanısı, antidepresan ve diğer psikotropoların kullanımı dışlanmamıştır. Çalışmanın desenindeki bu kısıtlılıklar nedeniyle TNF- α yüksekliği ile hastalığın etyopatogenezini ilişkilendirmek güçtür. Vogelzang ve arkadaşlarının geniş örneklemlili kohort çalışmasında, TNF- α düzeylerinde çalışmamıza benzer şekilde fark saptanmamıştır (138). Brambilla ve arkadaşlarının çalışmalarında da benzer şekilde fark saptanmamıştır (127). Çalışmamıza paralel olarak Tükel ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada TNF- α düzeylerinde fark saptanmamıştır (130).

IL-1 β ve TNF- α , temelde monosit-makrofajlardan salgılanmakta ve benzer etkiler göstermektedirler. TNF, mononükleer fagositler ve vasküler endotel hücrelere etki ederek IL-1'in dolaşıma salınımını uyarır. TNF- α 'nın IL-1 β salınımını artırıcı etkisi de göz önünde bulundurulduğunda, bu iki sitokinin düzeylerinin paralellik göstermesi beklenebilir (139).

Çalışmamızda hastalık süresi ile TNF- α düzeyleri arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,51$, $p=0,03$). Dizindeki diğer çalışmalarda, benzer bir ilişkiye rastlanmamıştır. Bilindiği üzere, akut stres durumunda dolaşımında kortizol düzeyleri artmaktadır. Artan kortizol negatif feed-back mekanizması ile HPA aksı aktivitesini baskılamakta ve hücrel immün yanıtı azaltmaktadır. Stres kronikleştiğinde, düzenleyici mekanizmalar yetersiz kalmakta ve hücre aracılı proinflatuar sitokinlerde artış olmaktadır. Çalışmamızda hastalık süresi ile TNF- α arasındaki anlamlı pozitif ilişkinin, uzamış stres durumunda organizmanın düzenleyici mekanizmalarının yetersiz kalması ve HPA aksı aktivitesinin artması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (148,149).

IL-6 bilindiği gibi makrofaj, damar endoteli ve T lenfositlerden salınan proinflatuar bir sitokindir. Karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezini uyarır. B lenfositlerin ayrışmasının geç döneminde B lenfositler için büyüme faktörü görevi görür ve immünglobulin sentezini artırır (139). Çalışmamızda, PB hastalarında IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,007$). Literatürde bu konuda farklı sonuçlar mevcuttur. Çalışmamıza paralel olarak, Hoge ve arkadaşlarının çalışmasında PB hastalarında IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (129). Bu çalışmada depresyon ek tanısı, antidepresan ve diğer psikotropoların kullanımı dışlanmamıştır. Çalışmamızda karıştırıcı faktör olabilecek bu parametrelerin dışlanmış olması çalışmamızın gücünü arttırmakta ve bulguların yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır. Tükel ve arkadaşlarının çalışmasında, çalışmamızın aksine iki grup arasında IL-6 değerleri açısından fark saptanmamıştır (130). Geniş örneklemliler ve ek tanıların ve ilaç kullanımının dışlanmadığı başka bir çalışmada IL-6 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (138).

La Fontaine ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlıklı gönüllülere kolesistokin uygulanarak panik atak proveke edilmiş, sonrasında IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeyleri bakılmıştır. Kolesistokin uygulanması sonrası diğer parametrelerde anlamlı değişiklik olmazken, IL-6 düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Bu etki plasebo uygulanması sonrası gözlenmemiştir. Yazarlar bu artışın, immün sistemin

sirkadiyen ritim fonksiyonundan kaynaklanmadığı ve strese bir tepki olarak yükseldiği şeklinde yorumlamışlardır (140).

Da Silva ve arkadaşlarının 2017 deki çalışmasında, öyküde PB tanısı ile tedavi görmüş katılımcılar ve halen aktif PB tedavisi almaya devam eden hastalardan oluşan hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında, IL-6 düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. IL-6 düzeyleri ile PB şiddeti arasında pozitif ve anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda böyle bir ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmada yine ilaç kullanımı ve ek tanı gibi karıştırıcı faktörler dışlanmaması sonuçları yorumlamayı güçleştirmektedir (141).

O'Donovan ve arkadaşlarının 2010 yılındaki çalışmasında, toplum temelli bir örnekleme Hastane Depresyon ve Anksiyete Ölçeği (HADS-A) uygulanmıştır. Katılımcılar ölçek puanlarına göre anksiyöz (HADS-A>8) ve anksiyöz olmayan (HADS-A<8) gruplar olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Anksiyöz grupta IL-6 düzeyleri, anksiyöz olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Aynı ilişki depresyon için gösterilememiştir (142). Murpy ve arkadaşlarının 2015 yılında aynı örneklem ile epigenetik değişiklikler üzerinde çalışmışlardır. DNA Metil Transferaz (DNMT) ve Enchanger of Zeste Homolog 2 (EZH2) enzimleri, gen aktivitesinin düzenlenmesine katılan düzenleyici enzimlerdir. Bu çalışmada, IL-6 düzeyleri ile DNMT1/3A arasında pozitif bir ilişki olduğu, DNMT1/3A ve EZH2 mRNA düzeyleri ile anksiyete skorlarının korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yazarlar tarafından bu bulguların anksiyetede inflamatuvar sitokinler ile önemli epigenetik düzenleyici enzimler arasındaki potansiyel ilişkiyi vurguladığı şeklinde değerlendirilmiştir. Her ne kadar katılımcılar PB tanılı hastalar olmasalar da, panik bozukluğun temel çekirdek belirtilerinden olan anksiyete ile yüksek IL-6 düzeyleri ve bunun epigenetik düzenleyici enzimleri ile ilişkisini göstermesi açısından önemlidir. Bu açıdan çalışmamızda PB grubunda saptadığımız yüksek IL-6 düzeylerinin, anksiyete ile ilişkili epigenetik değişiklikler sonucu ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir (143).

Literatürde PB hastalarındaki immünolojik parametreleri inceleyen araştırmaların bir bölümü de, dolaşımdaki immün hücrelerin sayılarına ve aktivitelerine odaklanmıştır. Çoğu çalışma, toplam lenfosit sayısı, T lenfosit sayısı ve

T lenfosit altkümüsi sayıları arasında fark olmadığını bildirmiştir (144,145,146). PB hastalarında iki parametre, sağlıklı gönüllülere kıyasla belirgin artış göstermektedir: B lenfosit sayıları ve Human Leucocyte Antigen-DR (HLA-DR) hücreleri. HLA-DR hücrelerinin artmış seviyesi, immün hücrelerin genel bir dengesizliğine işaret etmektedir. Aslında, artmış HLA-DR hücre sayıları bulunan iki çalışmada, bu artışın B hücreleriyle ilişkili olduğuna dair güçlü göstergeler bulunmuştur. HLA-DR ve B lenfosit yüzey markeri olan Cluster of Differentiation 19 (CD19) kombinasyonunu taşıyan hücrelerin arttığını saptamış ve bu da artmış HLA-DR konsantrasyonunun, B hücrelerindeki görelî artış ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir (145,146). IL-6'nın temel etkilerinden biri, B lenfositlerin ayrımlaşmasının geç döneminde B lenfositler için büyüme faktörü görevi görmektedir. Bu çalışmaların sonuçları, çalışmamızda PB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunan IL-6 düzeylerinin açıklanmasına katkıda bulunabilir.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken aşağıdaki kısıtlılıklar dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem sayımızın küçük olmasıdır. Örneklem sayımızın küçük olması hastalar ile kontroller arasındaki sitokin düzeyleri açısından farklılıkları saptamakta yetersiz kalmış olabilir. Sonuçların daha büyük örneklemlî çalışmalarda desteklenmesi gerekmektedir. Diyet, egzersiz davranışları, uyku düzeni, vücut kitle indeksi gibi inflamatuvar belirteçlerde değişikliklerle ilişkili olabilecek bazı ölçütlerinin dikkate alınmamış olması, çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır (147). Çalışmamızda, plazma sitokin düzeyleri sabah saatlerinde 1 kez alınan numunelerden ölçülerek elde edilmiştir. İmmün sistem fonksiyonları gün ışığı, gece-gündüz, dinlenme-aktivite safhalarına göre değişir. Bağışıklık sistemi için sirkadiyen bir ritim fonksiyonu olduğu iddia edildiğinden, sadece sabahları ölçülen sitokin konsantrasyonlarının 24 saatlik sitokin düzeylerini yansıttığını söyleyemeyiz (137). 24 saatlik bir süre boyunca seri değerlendirme noktalarını kullanan daha kapsamlı çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarının yanı sıra güçlü yönleri de mevcuttur. PB hastalarında sitokin düzeylerini etkileyebileceği bilinen, başta depresif bozukluk olmak üzere psikiyatrik ek tanılarının dışlanmış olması, psikotrop kullanan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi, çalışmamızın gücünü arttıran en önemli faktörlerdir.

Sonuç olarak, çalışmamızda plazma IL-6 düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Elde ettiğimiz bulgular, IL-6'nın cinsiyet, hastalık şiddeti ve süresi gibi değişkenlerden bağımsız, hastalığa özgü belirteç (trait marker) olabileceğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlar, benzer çalışmalara öncül olabilir.

Bu ilişkinin yukarıda bahsettiğimiz kısıtlılıkların olmadığı daha geniş örneklemlerle çalışmalarıyla desteklenmesine ihtiyaç vardır.



6. ÖZET

PANİK BOZUKLUĞU HASTALARINDA SİTOKİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILDIĞI KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

Psikiyatrik bozukluklarda sitokinlerin rolü ile ilgili kanıtlar gün geçtikçe artmasına rağmen, panik bozukluğunda sitokin düzeylerini araştıran çalışmalar ve konuyla ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı panik bozukluğu tanısı olan hastalar ile sağlıklı kontrolleri sitokin düzeyleri açısından karşılaştırmak ve panik bozukluğu hastalarında sitokin düzeyleri ile sosyodemografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Bu çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran hastalardan DSM-5 tanı kriterlerine göre panik bozukluğu tanısı konulmuş ve dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar ve sağlıklı kontroller dahil edilmiştir. Çalışma 2 gruba gerçekleştirilmiştir: İlk grup panik bozukluğu tanısı alan, agorafobinin eşlik ettiği ya da etmediği hastalardan (n=32), ikinci grup ise geçmişte ve şimdi herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı olmayan sağlıklı kontrollerden (n=34) oluşmuştur. Gruplar yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiştir. Katılımcılardan alınan plazma örneklerinde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α sitokin düzeyleri enzim immüno test yöntemi (ELISA) ile ölçülmüş ve karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

İki grup arasında IL-1 β ve TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. IL-6 düzeyleri panik bozukluğu grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. IL-6 düzeyleri ile cinsiyet, hastalık süresi ve şiddeti gibi sosyodemografik ve klinik değişkenler arasında ilişki saptanmamıştır. Panik bozukluğu grubunda hastalık süresi ile plazma TNF- α düzeyleri arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Elde edilen sonuçlar, benzer çalışmalara öncül olabilir. Sitokin düzeylerini etkileyen faktörlerin büyük ölçüde dışlandığı geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: anksiyete, immün sistem, interlökin-6, panik bozukluğu, sitokin

7. SUMMARY

A CONTROLLED STUDY OF CYTOKINE LEVELS IN PANIC DISORDER DISEASE

Although the evidence for the role of cytokines in psychiatric disorders is increasing day by day, there is limited information on studies that investigate cytokine levels in panic disorder. The aim of this study is to compare healthy control subjects with panic disorder patients in terms of cytokine levels and to investigate the relationship between cytokine levels and sociodemographic and clinical variables in panic disorder patients.

Patients diagnosed as panic disorder according to DSM-5 diagnostic criteria, who applied to Outpatient Clinic of Psychiatry Department of İzmir Kâtip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital and met the eligibility criteria and healthy subjects were recruited for the study. The study was carried out with 2 groups: The first group consisted of patients who were diagnosed with panic disorder with or without agoraphobia ($n = 32$), and the second group consisted of healthy controls ($n = 34$) who had no previous psychiatric diagnosis. Groups were matched for age and gender. IL-1 β , IL-6 and TNF- α cytokine levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in plasma samples from participants and analyzed comparatively.

There was no significant difference in IL-1 β and TNF- α levels between the two groups. IL-6 levels were significantly higher in the panic disorder group than in the control group. There was no relationship between IL-6 levels and sociodemographic and clinical variables such as sex, duration of illness and severity. In the panic disorder group, there was a significant positive correlation between duration of illness and plasma TNF- α levels.

Obtained results can be a precursor to similar studies. There is a need for large-sample studies where the factors affecting cytokine levels are largely excluded.

Key words: anxiety, immune system, interleukin-6, panic disorder, cytokine

8. KAYNAKLAR

1. Ceylan M.E, Yazan B. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Anksiyete Bozuklukları. İstanbul, Birinci Baskı, 3. cilt: 77–112,2000.
2. T.C. Başbakanlık Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu, Türk dil kurumu
http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&arama=gts&guid=TDK.GTS.5914c0d03b2938.96385188
3. Tükel, R. Anksiyete Bozuklukları ,I. Baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi,2000.
4. Pichot P. Nosological models in psychiatry. Br J Psychiatry 164: 232–240, 1994.
5. Tükel R. Panik Bozukluğu, Klinik Psikiyatri Dergisi, Ek 3: 5–13, 2002.
6. Güleç C, Köroğlu E. I. Temel Psikiyatri Kitabı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997
7. Berrios GE. The History of Mental Symptoms. Descriptive Psychopathology Since the Nineteenth Century. Cambridge University Press, 1996: 325–390.
8. Alkın T. Panik bozukluğu ve agorafobi, Tükel R (ed.) “Anksiyete Bozuklukları”ndan Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 5–37, 2000.
9. Klein DF, Fink M. Psychiatric reaction patterns to Imipramin. Am J Psychiatry, 119: 432–438, 1962.
10. Öztürk MO., Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. Basım, Ankara: Hekimler Yayın Birliği,2015: 335-363
11. Işık, E. ve Işık, Y. Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Anksiyete Bozuklukları,1. Baskı, İstanbul, Golden Print Yay. 2006.
12. American Psychiatric Association. DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental Disorders, 4th edition). Washington, DC, 1994.
13. Emmelkamp, P. M. G., Bouman, T. K., Scboling, A., Anksiyete Bozuklukları ve Klinik Uygulama Kılavuzu ,1. Baskı, (B. Ceyhun ve N.Oral,Çev.) Ankara, Hekimler Yayın Birliği,1994.
14. Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı’ndan çev. Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği Ankara 2013
15. Weismann MM, Bland RC, Canino GJ. The cross-national epidemiology of panic disorder, Arch Gen Psychiatry 54: 305–309, 1997
16. Angst J. Panic Disorder, History and Epidemiology. Eur Psychiatry 13: 51–55,1998.
17. Kılıç, C., Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiyitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanım sonuçları, Türkiye Ruh Sağlığı Profili’nde. 1998, T.C. Sağlık Bakanlığı: Ankara

18. Ronald C. Kessler RC, Katherine A, Shanyang Z. Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States Results From the National Comorbidity Survey Arch Gen Psychiatry. 1994;51(1):8-19.
19. Tükel R. Panik Bozukluğu; Psikiyatri Dünyası 1: 12–17, 1997.
20. Howarth, E. Ve ark., Epidemiology of anxiety disorders, Textbook of Psychiatric Epidemiology’de, M.T. Tsuang, M. Tohen, P. B. Jones, Ed. 2011. s. 311-28
21. Reich J, Noyes R, Troughton E (1987) Dependent personality associated with phobic avoidance in patients with panic disorder. Am J Psychiatry, 144: 323-326.
22. Rapee RM, Murrell E (1988) Predictors of agoraphobic avoidance. J Anxiety Disord, 2: 203-217.
23. Myers JK, Weissman MM, Tischler GL ve ark. (1984) Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities: 1980-1982. Arch Gen Psychiatry, 41: 959-967.
24. Thyer BA, Parrish RT, Crutis GC ve ark. (1985) Ages of onset of DSM-III anxiety disorders. Compr Psychiatry, 26: 113-122.
25. Faravelli C, Paionni A. Panic disorder: Clinical course, etiology and prognosis. Panic Disorder: Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms, DJ Nett, JC Ballenger, JP Lepine (Ed), London, Martin Dunitz, 1999.
26. Sheikh JI, Leskin GA, Klein DF. Gender differences in panic disorder: findings from the national comorbidity survey. Am J Psychiatry 159: 55 58, 2002.
27. Repier DA, Narron WE, Rae DS. The Epidemiology of anxiety disorders: the Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. J Psychiatry Res 1990; 24:3-14.
28. Regier DA, Myers JK, Kramen M. The NIMH Epidemiologic Catchment Area Program: historical context, major objectives and study population characteristics. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 934-941.
29. Köroğlu, E. Panik Bozukluğu ,1. Baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği,2006.
30. Schumacher, J., Kristensen, A. S., Wendland, J. R., Nöthen, M. M., Mors, O., & McMahon, F. J. (2011). The genetics of panic disorder. *Journal of medical genetics*, 48(6), 361-368.
31. Marks IM. Genetics of fear and anxiety. Br J Psychiatry 1986; 149:406-418.
32. Papp LA, Klein DF, Martinez J. Diagnostic and substance specificity of carbondioxide induced panic. Am J Psychiatry 1993; 150:250-257.
33. Topçuoğlu V, Karabekiroğlu A, Yazgan Ç. Panik Bozukluğu Provokasyon Çalışmaları ve Provokasyon Ajanlarının Farklılıkları, Anadolu Psikiyatri Dergisi; 2005 6: 38–62, 197–205.

34. Liebowitz MR, Gorman JM, Fryer AJ ve ark: Lactate provocation of panic attacks. II. Biochemical and physiological findings. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:709-719.
35. Liebowitz MR, Gorman JM, Fryer AJ ve ark: Lactate provocation of panic attacks. II. Biochemical and physiological findings. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:709-719.
36. Cowley DJ, Arana GW. The diagnostic utility of lactate sensitivity in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:277-284.
37. Biber B, Alkın T. Panic disorder subtypes: Differential responses to CO2 challenge. Am J Psychiatry 1156: 739–44, 1999
38. Valenca AM, Nardi AE, Nascimento I. Respiratory panic disorder subtype and sensitivity to the carbon dioxide challenge test. Braz J Med Biol Res 35: 783–788, 2002
39. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics and related conditions: an integrative hypothesis. Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 306-317.
40. Coplan JD, Gorman JM. Pathogenesis of panic disorder. IN: Stein DJ, Hollander E(eds.) Textbook of anxiety disorders. American Psychiatric Publishing Inc. New York, 2002: 247-256.
41. Faravelli C, Rica V, Truglia E (2001) Panic disorder: Pathogenesis and treatment. In: Grez EJ, Faravelli C, Nutt D, Zohar J(eds.) Anxiety Disorders. An Introduction to Clinical Management and Research. John Wiley&Sons, New York; 80-103.
42. Stein MB, Uhde TW. Biology of anxiety disorders. Textbook of Psychiatry, Hales RE, Yudovsky SC, Talbott JA (eds.) 2.Baskı. Washington, DC: American psychiatric Press. 54–76, 1994.
43. Charney DS, Woods SW, Krystal JH. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder. Acta Psychiatrica Scan 86: 273–282, 1992.
44. Kent JM, Sullivan GM, Rauch SL. The neurobiology of fear: relevance to panic disorder and posttraumatic stress disorder. Psychiatr Ann; 30: 733–742, 2000.
45. Neumeister A, Bonne O, Charney DS. Anksiyete bozuklukları: nörokimyasal yönleri. Aydın H, Bozkurt A (çeviri ed.) —Kaplan ve Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry’den, sekizinci baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 1739–1747, 2007.
46. Abelson JL, Liberzon I, Young EA. Cognitive modulation of the endocrine stress response to a pharmacological challenge in normal and panic disorder subjects. Arch Gen Psychiatry 62: 668–675, 2005.
47. Ontiveros A, Fontaine R, Breton G, Ellie R, Fontaine S, Derry R. Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes in magnetic resonance imaging. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1: 404–408, 1989

48. De Cristofora MT ve ark. Brain perfusion abnormality in drug naive, lactate sensitive panic patients. *Biol. Psychiatry* 33: 505–512, 1993.
49. Nordahl T, Sample W, Gross M. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 3: 261–272, 1990.
50. Grove G, Coplan JD, Hollender E. The neuroanatomy of 5-HT dysregulation and panic disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9: 198–207, 1997.
51. Dratcu L, Bond A. Panic patients in the non-panic state: physiological and cognitive dysfunction. *Eur psychiatry* 13: 18–25, 1998.
52. Yüksel, N. Panik Bozukluğunun Nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 3, 1421,2002
53. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Pschiatry: Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry*, Baltimore: 594–602, 1998.
54. Geçtan, E. *Psikanaliz ve Sonrası*, 10. Baskı, İstanbul: Metis Yay, 2002.
55. Aksoy, U. M. *Obsesif Kompulsif Bozukluğu ve Panik Bozukluğu Olan Hastalarda Cinsel İşlev Bozukluklarının Karşılaştırılması*, 2006.
56. Tweed JL ve ark. The effects of childhood parental death and divorce on the sixmonth history of anxiety disorders. *Br J Psychiatry* . 154:823-28,1989.
57. Onur, E., Alkın, T., Monkul, S., & Fidaner, H. (2004). Panik-agorafobi spekturumu kavramı. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 15, 215-223, 2004.
58. Etik Ç ve ark. Panik bozukluğu: Solunumsal alt tipler, yakın ve geçmiş yaşam olaylarının rolü. *Yeni Symposium*, 45(3): 128-133, 2007
59. Özkan M ve ark. Panik bozukluğuna komorbid eksen-1 bozukluklarının oluşumunda travmatik yaşam olaylarının rolü. *Klinik Psikiyatri*, 8: 53-59, 2005.
60. Silove D ve ark. Is early separation anxiety a specific precursor of panic disorderagoraphobia? A community study. *Psychol Med*, 25(2): 405-411,1995.
61. Breier A ve ark. Agoraphobia with panic attacks. Development Diagnostic Stability and Course of Illness. *Arch Gen Psychiatry*, 43: 1029-36, 1986.
62. Sevinçok L, Akoğlu A. Panik ve depresyon: Etiyoloji, tanı ve eştanı sorunları. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi*, 1(5): 215-227,2001.
63. Freidman S ve ark. African-American and white patients with panic disorder and agoraphobia. *Hospital and Community Psychiatry*, 45: 798-803, 1994.
64. Neal AM, Turner SM Anxiety disorders research with African-Americans: Current status. *Psychological Bulletin*, 109: 400-410,1991.
65. Clark, DM. A cognitive approach to panic. *Behaviour Research Therapy* 24: 461–470, 1986
66. Fyer AI, Sandberg D. Pharmacologic treatment of panic disorder. in Frances AJ, Hales RE. *Review of Psychiatry Vol 7*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1988;88-120

67. Onur E, Monkul S, Alkın T. Panik bozukluğunun fenomenolojisi. Tükel R, Alkın T (ed.) — Anksiyete bozuklukları, 1. Baskı, Ankara, pozitif matbaacılık, 41–67,2006.
68. Kocabaşoğlu N. Panik Bozukluğu, Agorafobi ve Komorbid Durumlar; Yeni Symposium, 40 (2): 68–75, 2002.
69. Mavissakalian MR, Perel JM. Imipramin treatment of panic disorder with agoraphobia: Dose ranging and plasma level-response relationships. *Am J Psychiatry* 152: 673–82, 1995.
70. Marquez M, Segui J, Garcia L. Is panic disorder with psychosensorial symptoms (Depersonalization-Derealization) a more severe clinical subtype? *J Nerv Ment Dis* 189: 332–335, 2001. 74
71. Segui J, Marquez M, Garcia L ve ark. Depersonalization in panic disorder: a clinical study. *Compr Psychiatry*, 41:172-178,2000.
72. Segui J, Marquez M, Canet J. Differential clinical features of late-onset panic disorder, *J Affect Disord* 57: 115–119, 2000.
73. Moreau DL, Weissman MM. Panic disorder in children and adolescents. A review. *Am j Psychiatry* 1992; 149:306-1314.
74. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 6. Basım, Ankara: Hekimler Yayın Birliği,1995: 266-278.
75. Barlow DH, Shear KM. Panic Disorder. in: Frances AJ, Hales RE (eds.). *Review of Psychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1988: 10-88
76. Atalay ND, Bayraktar E. Panik Bozukluk. 1. Baskı, İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1992: 17-29
77. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised (DSM III-R)*, Washington DC. American Psychiatric Association; 1987. Çeviren: Köroğlu E, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1989.
78. Savino M, Perugi G, Simonini E. Effective comorbidity in panic disorder: is there a bipolar connection? *J Affect Disord* 1993;28: 155-163.
79. Noyes R, Crowe RR, Harris EL. Relationship between panic disorder and agorafobia. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 227-231.
80. Lesser IM, Rubin RT, Rifkin RP ve ark. (1989) Secondary depression in panic disorder and agoraphobia. II. Dimensions of depression symptomatology and their response to treatment. *J Affect Dis*, 16: 49-58.
81. Klerman GL. Depression and panic, anxiety: The effect of depressive comorbidity on response to drug treatment of patients with panic disorder and agorafobia. *J Psychiatry Res* 1990; 24: 27-41.
82. Leon G, Atul P, Morton B. Ciinical characteristics of patients with concurrent major depressive disorder and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 541-546.

83. Reiter SR, Otto MW, Pollack MH. Major depression in panic disorder patient with social phobia. *J Affect Disord* 1991; 22: 171-177.
84. Stein MB, Shea CA, Uhde TW. Social phobic symptoms in patients with panic disorder: practical and theoretical implications. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 235-238.
85. Hoffart A, Thornes K, Hedley L. DSM III-R Axis 1 and II disorders in agoraphobic patients with and without panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89:186-191
86. Barsky A, Barnett MC, Cleary PD. Hypochondriasis and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 918-925.
87. Battaglia M, Bernardeschi L, Politi E. Comorbidity of panic and somatization disorder. *Compr Psychiatry* 1995; 36: 411-420
88. Krystal JH, Leaf PJ, Bruce ML. Effects of age and alcoholism on the prevalence of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 95: 77-82.
89. Starcevic V, Uhlenhuth E, Keller R. Comorbidity in panic disorder: II Chronology of appearance and pathogenic comorbidity. *J Psychiatry Res* 1993; 46: 285-293.
90. Raison CL, Pearce BD, Miller AH. Immune system and Santral Nervous System Interactions in Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th edition Vol I (eds: Sadock BJ, Sadock VA) Lippincott Williams and Wilkins Co. Philadelphia, 2005, Pp: 137-161.
91. Alagbe, O.O., Evans, D.L., & Miller, A.H. (2008). Nervous, endocrine, and immune system interactions in psychiatry. In S.C. Yudofsky & R.E. Hales (Eds.), *Neuropsychiatry and the Behavioral Neurosciences* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing: 93133.
92. Deniz G. T, B, NK Hücrelerin Değerlendirilmesinde Pratik Yaklaşımlar, *Güncel Pediatri Dergisi* 2007; 5: 103-105.
93. Abbas AK, Lichtman AH. Temel immünoloji, immün sistemin işlev ve bozuklukları. Editörler: Y. Camcıoğlu, G. Deniz. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007: 21-39.
94. Camcıoğlu Y, Bağışıklık sistemi ve yetersizlikleri, İ.Ü. Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri sempozyum dizisi no:80, 2013.
95. Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları. *Bilimsel Tıp*, Ankara 2002, s. 821-34.
96. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. *Am J Psychhiatry* 2000;157: 683-694
97. Bosetti F, Rintala J, Seemann S, Rosenberger TA, Contreras MA, Rapoport SI, Chang MC. Chronic lithium downregulates cyclooxygenase-2 activity and prostaglandin E2 concentration in rat brain. *Molecular Psychiatry* (2002) 7, 845-850
98. Hakkı B. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. İzmir, Barış Yayınları, 1999, s.81-92.

99. Dusheiko G. Treatment of chronic viral hepatitis: The end of the beginning. *B J Hosp Med* 1994; 52: 8-11.
100. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Parslow TG, Stites OP, Terr AI, Imoden JB (Eds.). *Lange Medical Immunology*. 10th Ed., New York: Lange Medical Books/ McGraw Hill; 2001, pp. 148-67.
101. Joost JO, Francis WR, Faltynek CR. In *Cytokines*, Stites PD, Terr AL, Parslow TG (eds.). *Basic and Clinical Immunology*, 8th ed. Northwalk, Connecticut, California: Appleton and Lange, 1994.
102. Tuğlu C, Kara S.H, Depresyon, sitokinler ve bağışlık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13: 142-150
103. Doksat MK. Evrimsel perspektiften depresyon ve sitokinler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13: 97-108
104. Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci* 2013; 53: 52-62.
105. Maes M, Ringel K, Kubera M, Berk M, Rybakowski J. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *J Affect Disord* 2012; 136:386-392.
106. Raedler TJ. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24: 519–525.
107. Wieck A, Grassi-Oliveira R, Rizzo LB ve ark. Pro-inflammatory cytokines and soluble receptors in response to acute psychosocial stress: Differential reactivity in bipolar disorder. *Neuroscience Letters* 580 (2014) 17–21.
108. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* 2011; 130:226-238.
109. Maes, M., Song, C., Lin, A., De Jongh, R., Van Gastel, A., Kenis, G., ... & Demedts, P. (1998). The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine*, 10(4), 313-318.
110. Khansari DN, Murgu AJ, Faith RE. Effect of stress on the immune system. *Immunol Today* 1990; 11: 170-5.
111. LeMay, L. G., Vander, A. J., & Kluger, M. J. (1990). The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats. *Physiology & behavior*, 47(5), 957-961.
112. Minami, M., Kuraishi, Y., Yamaguchi, T., Nakai, S., Hirai, Y., & Satoh, M. (1991). Immobilization stress induces interleukin-1 β mRNA in the rat hypothalamus. *Neuroscience letters*, 123(2), 254-256.
113. Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A., & Pollmächer, T. (2001). Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of general psychiatry*, 58(5), 445-452.

114. Anisman, H., Ravindran, A. V., Griffiths, J., & Merali, Z. (1999). Interleukin-1 β production in dysthymia before and after pharmacotherapy. *Biological psychiatry*, 46(12), 1649-1655.
115. Sluzewska, A. (1999). Indicators of immune activation in depressed patients. In *Cytokines, Stress, and Depression* (pp. 59-73). Springer US.
116. Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*, 49, 206-215.
117. Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*, 67(5), 446-457.
118. Gray, S. M., & Bloch, M. H. (2012). Systematic review of proinflammatory cytokines in obsessive-compulsive disorder. *Current psychiatry reports*, 14(3), 220-228.
119. Maes, M., Lin, A. H., Delmeire, L., Van Gastel, A., Kenis, G., De Jongh, R., & Bosmans, E. (1999). Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. *Biological psychiatry*, 45(7), 833-839.
120. Gill, J., Vythilingam, M., & Page, G. G. (2008). Low cortisol, high DHEA, and high levels of stimulated TNF- α , and IL-6 in women with PTSD. *Journal of traumatic stress*, 21(6), 530-539.
121. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS ve ark. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthimic patients with bipolar disorder. *J AffectDisord* 2009;116:214-217.
122. Andreoli, A., Keller, S. E., Rabaeus, M., Zaugg, L., Garrone, G., & Taban, C. (1992). Immunity, major depression, and panic disorder comorbidity. *Biological Psychiatry*, 31(9), 896-908.
123. Brambilla, F., Bellodi, L., Perna, G., Bertani, A., Panerai, A., & Sacerdote, P. (1994). Plasma interleukin-1 beta concentrations in panic disorder. *Psychiatry research*, 54(2), 135-142.
124. Brambilla, F., Bellodi, L., & Perna, G. (1999). Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with panic disorder: effect of alprazolam therapy. *Psychiatry research*, 89(1), 21-27.
125. Rapaport, M. H., & Stein, M. B. (1994). Serum cytokine and soluble interleukin-2 receptors in patients with panic disorder. *Anxiety*, 1(1), 22-25.
126. Koh, K. B., & Lee, B. K. (1998). Reduced lymphocyte proliferation and interleukin-2 production in anxiety disorders. *Psychosomatic Medicine*, 60(4), 479-483.
127. Weizman, R., Laor, N., Wiener, Z., Wolmer, L., & Bessler, H. (1999). Cytokine production in panic disorder patients. *Clinical neuropharmacology*, 22(2), 107-109.

128. Koh, K. B., & Lee, Y. (2004). Reduced anxiety level by therapeutic interventions and cell-mediated immunity in panic disorder patients. *Psychotherapy and psychosomatics*, 73(5), 286-292.
129. Hoge, E. A., Brandstetter, K., Moshier, S., Pollack, M. H., Wong, K. K., & Simon, N. M. (2009). Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Depression and anxiety*, 26(5), 447-455.
130. Tükel, R., Arslan, B. A., Ertekin, B. A., Ertekin, E., Oflaz, S., Ergen, A., ... & İsbir, T. (2012). Decreased IFN- γ and IL-12 levels in panic disorder. *Journal of psychosomatic research*, 73(1), 63-67.
131. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinik Versiyon. Ankara: Hekimler Birliği Yayınevi, 1999: 73-75.
132. Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4(4): 251-259.
133. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg.* 1998; 9(2):114-117.
134. Shear MK, Brown TA, Barlow DH ve ark. (1997) Multi-center, collaborative Panic Disorder Severity Scale. *Am J Psychiatry*, 54: 571- 575.
135. Monkul ES, Tural U, Onur E ve ark. (2004) Panic disorder severity scale: Reliability and validity of the Turkish version. *Depress Anxiety*, 20: 8-16.
136. Tucker, Phebe, et al. "Neuroimmune and cortisol changes in selective serotonin reuptake inhibitor and placebo treatment of chronic posttraumatic stress disorder." *Biological psychiatry* 56.2 (2004): 121-128.
137. Scheiermann, C., Kunisaki, Y., & Frenette, P. S. (2013). Circadian control of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 13(3), 190-198.
138. Vogelzangs, N., Beekman, A. T. F., De Jonge, P., & Penninx, B. W. J. H. (2013). Anxiety disorders and inflammation in a large adult cohort. *Translational psychiatry*, 3(4), e249.
139. Güner, İ., Özmen, D., & Bayındır, O. (1997). Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 17(2), 65-74.
140. de la Fontaine, L., Schwarz, M. J., Eser, D., Müller, N., Rupprecht, R., & Zwanzger, P. (2009). Effects of experimentally induced panic attacks on neuroimmunological markers. *Journal of neural transmission*, 116(6), 699-702.
141. da Silva, C. T. B., de Abreu Costa, M., Bortoluzzi, A., Pfaffenseller, B., Vedana, F., Kapczinski, F., & Manfro, G. G. (2017). Cytokine Levels in Panic Disorder: Evidence for a Dose-Response Relationship. *Psychosomatic medicine*, 79(2), 126-132.

142. O'Donovan, A., Hughes, B. M., Slavich, G. M., Lynch, L., Cronin, M. T., O'Farrelly, C., & Malone, K. M. (2010). Clinical anxiety, cortisol and interleukin-6: Evidence for specificity in emotion–biology relationships. *Brain, behavior, and immunity*, 24(7), 1074-1077.
143. Murphy, T. M., O'Donovan, A., Mullins, N., O'Farrelly, C., McCann, A., & Malone, K. (2015). Anxiety is associated with higher levels of global DNA methylation and altered expression of epigenetic and interleukin-6 genes. *Psychiatric genetics*, 25(2), 71-78.
144. Schleifer, S. J., Keller, S. E., & Bartlett, J. A. (2002). Panic disorder and immunity: few effects on circulating lymphocytes, mitogen response, and NK cell activity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16(6), 698-705.
145. Perini, G. I., Zara, M., Carraro, C., Tosin, C., Gava, F., Santucci, M. G., ... & De Franchis, G. (1995). Psychoimmunoendocrine aspects of panic disorder. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 10(6), 461-465.
146. Rapaport, M. H. (1998). Circulating lymphocyte phenotypic surface markers in anxiety disorder patients and normal volunteers. *Biological psychiatry*, 43(6), 458-463.
147. O'Connor, M. F., Bower, J. E., Cho, H. J., Creswell, J. D., Dimitrov, S., Hamby, M. E., ... & Thomas, K. S. (2009). To assess, to control, to exclude: effects of biobehavioral factors on circulating inflammatory markers. *Brain, behavior, and immunity*, 23(7), 887-897.
148. Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *American Journal of Psychiatry*, 160(9), 1554-1565.
149. McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*, 87(3), 873-904.

9. EKLER

Ek – 1: Etik Kurul Onayı



İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Panik bozukluğu hastalarında sitokin düzeylerinin araştırıldığı kontrollü bir çalışma
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR
	TELEFON	0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234
	FAKS	0 232 245 04 38
	E-POSTA	ikcetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Demet GÜLPEK		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--		
	DESTEKLEYİCİ	--		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Doç. Dr. Demet GÜLPEK		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ
İmza:

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Panik bozukluğu hastalarında sitokin düzeylerinin araştırıldığı kontrollü bir çalışma
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-


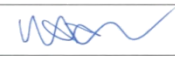

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.03.2016	-
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	11.03.2016	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	11.03.2016	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>	-	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	11.03.2016	-
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	-	
	ILAN	<input type="checkbox"/>	-	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	-	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	-	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	-	
DIĞER:	<input type="checkbox"/>	-		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:50	Tarih: 31.03.2016		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Başkan	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sibel AYIK (ÖKTEM)/Bildirimden Sorumlu Kişi	Göğüs Hastalıkları	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	İKÇÜTEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammed İsa KARA	Ağız-Diş ve Çene Cerrahisi	İKÇÜDHF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nihal OLGAC DÜNDAR / Başkan Yardımcısı	Çocuk Nörolojisi	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Panik bozukluğu hastalarında sitokin düzeylerinin araştırıldığı kontrollü bir çalışma
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

Yrd. Doç. Dr. Hatice Sabiha TÜRE	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Utku Kürşat ERCAN	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN	Halk Sağlığı	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mehmet DEMİREL	Deontoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Hukuk	İKÇÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Meral MEHREKULA	Sivil	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ
İmza:



Ek – 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN ADI NEDİR?

Panik bozukluğu hastalarında sitokin düzeylerinin araştırıldığı kontrollü bir çalışma

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Panik bozukluk tüm dünyada yaklaşık olarak %3 oranında (yüz insandan üçünde) görülen yaygın bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı bu yaygın görülen hastalığın oluşmasına yol açan etkenleri açıklamaya yardımcı olmaktır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 18-65 yaş arasında olmanız gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışmaya katılan gönüllülerden, vücudun savunmasında rol oynayan proteinleri tespit etmek için, kolunuzun ön tarafında bulunan bir toplardamardan, enjektör ile bir kez 1 yemek kaşığı kadar (iki tüp) kan alınacaktır ve bazı sorular sorularak formlar doldurulacaktır. Bu işlemler bir kez yapılacaktır. Sonrasında başka bir uygulama olmayacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 80'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu çalışmada için öngörülen süre 8 aydır. Sizinle sadece bir kez görüşme yapılacak ve kan alınacaktır. Araştırma için tekrar görüşülmeye gerek olmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışmada beklenen yarar, panik bozukluğu hastalığının olası sebeplerini açıklamaya yardımcı olacak bazı bilgiler edinmek olacaktır. Bu bilgiler ışığında, bu

hastalığı olan kişilerin tedavisine elde edilecek bilgiler ışığında faydanız olmuş olacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Sizden bir kez bazı bilgiler almak için sorular sorulacak ve bir kez kan alınacaktır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Bunun dışında öngörülen bir risk yoktur.

GEBELİK

Çalışmaya gebe hasta alınmayacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Bu araştırma için dikkat edilmesi gereken ilaç yada besin bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Çalışmamızda uymanızı beklediğimiz bir program veya tedavi şeması bulunmamaktadır.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Başka bir işlem uygulanmayacaktır.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı öngörülen bir zararlanım bulunmamaktadır. Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar tarafımızdan karşılanacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0532 708 11 32 no'lu telefondan Dr. Demet Gülpek'e ulaşabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödettirilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum yoktur. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na başvurulacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Benden alınacak bu kan örneğinin, bu alanda bundan sonra yapılacak başka çalışmalarda da kullanılmasını onaylıyorum

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI ve SOYADI	Demet Gülpek	
TARİH		

GEREKİTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI ve SOYADI	Erdal Özelçi	
GÖREVİ	Asistan hekim	
TARİH		

Ek – 3: Sosyodemografik Veri Formu

Olgu No:

Tarih:

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1- Adınızınve soyadınızın baş harfleri:.....2-Yaşınız(doğum yılı):.....

3- Cinsiyetiniz:.....4-Eğitim süreniz (yıl olarak):.....

5- Mesleğiniz:

a) Ev Hanımı b) Serbest Meslek c) Öğrenci d) İşçi / Memur e) Emekli

6- Medeni haliniz:

a) Evli(süresi) b) Bekar c) Boşanmış / Dul

7- Evliyseniz kaç yıldır evlisiniz:

a) 0-4 b) 5-9 c) 10-14 d) 15-20 e) 20 ve üzeri

8- Ailenizin(eve giren) ortalama aylık geliri:

a) Düzenli gelir yok b) <1500 TL c) 1500-3000 TL d) 3000 TL ve üzeri

9- Bugüne kadar bir psikiyatrik hastalık tanısının varlığı:

a) Yok b) Var

10- 9. Sorunun cevabı var ise tedavi olma durumu:

a) Yok b) Var

11- Ailede ruhsal hastalığı olan kişi veya kişilerin varlığı:

a) Yok b) Var

12- 11. Sorunun cevabı var ise tanısı:

13- Sigara kullanımı:

a) Yok b) Var

14- Alkol kullanımı:

a) Yok b) Var

15- Uyuşturucu madde kullanımı:

a) Yok b) Var

16- Günlük kahve tüketimi:

17- Mevcut psikiyatrik hastalığı:

18- Hastalığın başlama yaşı:

19- Hastalığın süresi:

20- SCID-I tanısı:

21- Tedavi süresi(yıl olarak):

22- Kullandığı ilaçlar:

