

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

**ESANSİYEL HİPERTANSİYON TANILI HASTALARDA
ANKSİYETE İLE SERUM ÜROTENSİN-II VE S100B
SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Aslı KAZGAN**

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

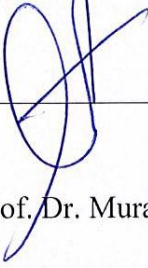
**ELAZIĞ
2019**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.




Prof. Dr. Murad ATMACA

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Doę. Dr. Sevda KORKMAZ
Daniřman

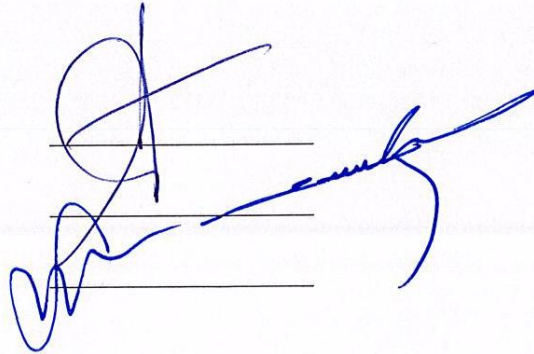


Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Murad ATMACA

Prof. Dr. řükrü KARTALCI

Doę. Dr. Sevda KORKMAZ



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve becerilerini benden esirgemeyen aynı zamanda tez danışmanım olan ve tezimin oluşmasında her aşamada desteklerini gördüğüm Doç. Dr. Sevda KORKMAZ başta olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Murad ATMACA, Doç. Dr. Osman MERMİ, Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Gürkan GÜROK ve Dr. Öğretim Üyesi Sema BAYKARA'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarım ve klinik personeline ayrıca tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen başta Sevler YILDIZ olmak üzere, M. Fatih TABARA ve Fatih Emre UZAR'a teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde destek ve sevgilerini hissettiğim, her daim yanımda olan aileme, canımdan çok sevdiğim yeğenim Eflin'e, tüm dost ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tezi şu an aramızda olmayan, kıymetlim, melek dayım Bilal MARPUÇ'a adamaktan onur duyarım.

ÖZET

Hipertansiyon, oluşturduğu hedef organ hasarı ile dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde ilk sırada yer almaktadır. Esansiyel hipertansiyonun fizyopatolojisinde rol alan Ürotensin-II'nin oksidatif mekanizmalarda da rolleri mevcuttur. Ürotensin-II davranışsal etkileri ile şizofreni, şizoaffektif bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda araştırılmıştır. Esansiyel hipertansiyona sıklıkla sekonder psikiyatrik hastalıklar eşlik eder. Bunun büyük çoğunluğunu anksiyete ve anksiyete bozuklukları oluşturmaktadır. Hipertansiyonu olan hastalarda anksiyete görülme sıklığı fazla olduğu gibi anksiyete, kan basıncında artışa yol açmaktadır.

Protein S100B, serotonerjik nöronların major nörotrofik faktörüdür. Bu proteinin oksidatif stress, inflamatuvar yanıt ve endotel disfonksiyonunda rol aldığı bulunmuştur. Bipolar bozukluk, major depresif bozukluk, şizofreni gibi hastalıklarda seviyeleri ve etkileri araştırılmaya çalışılmıştır.

Bu çalışmada esansiyel hipertansiyon hastalarının anksiyete düzeyleri araştırılarak, anksiyete şiddetinin bahsedilen S100B ve Ürotensin-II protein seviyeleri üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran ve ayaktan tedavi gören, çalışma ölçütlerine uyan 153 hasta dahil edildi. Hastalara Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu, Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) uygulandı, tansiyon ölçümleri sonrasında venöz kan örnekleri alındı. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile S100B ve Ürotensin-II düzeyleri ölçüldü. Sonuçların değerlendirilmesinde SPSS 22 istatistik programı kullanıldı.

Hastaların BAÖ puanları ile Ürotensin-II seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0.043$) ($r=0.16$). Depresyonu olan gruba, olmayan grubun serum Ürotensin-II seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.017$). Hastaların Ürotensin-II seviyeleri ile S100B seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon izlendi ($p<0.001$) ($r=0.71$). Hastaların sistolik kan basınçları ile BAÖ puanları ($p<0.001$) ($r=0.29$) ve BDÖ puanları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($p=0.049$) ($r=0.16$). Anksiyete şiddetlerine göre S100B ve Ürotensin-II düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark

gözlenezken, Şiddetli anksiyete grubunun sistolik kan basınç ortalamaları, diğer normal, hafif, orta anksiyete gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.001) (p=0.002) (p=0.023).

İmmünolojik, hormonal, oksidatif ve antioksidatif sistemlere etkili olan Ürotensin-II ve S100B, hipertansiyon ve anksiyete bozukluklarının etiyojisine yönelik yaklaşımlara ışık tutabilir. Elde edilen veriler farklı toplumlarda ve yaş gruplarında geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmeli ve geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, anksiyete, ürotensin-II, S100B



ABSTRACT

The Relationship Between Anxiety and Serum Urotensin-II and S100B Levels in Patients with Essential Hypertension

Hypertension is the leading cause of preventable death based on target organ damage. Urotensin-II, which plays a role in the pathophysiology of essential hypertension, has roles in oxidative mechanisms. Urotensin-II behavioral effects were investigated in psychiatric disorders such as schizophrenia, schizoaffective disorder, and obsessive compulsive disorder. Essential hypertension is often accompanied by secondary psychiatric disorders. Anxiety and anxiety disorders constitute the majority of the diseases that are associated with hypertension. There is high incidence of anxiety in patients with hypertension, as well as anxiety may increase blood pressure.

Molecule S100B protein is the major neurotrophic factor of serotonergic neurons. It has been found that this protein is involved in oxidative stress, inflammatory response and endothelial dysfunction. S100B levels and effects have been investigated in some diseases such as bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia.

The aim of study was to investigate the anxiety levels of patients with essential hypertension and to investigate the effects of anxiety intensity on the levels of S100B and Urotensin-II proteins.

A total of 153 patients who were admitted to the outpatient clinic of the Firat University Hospital and who met the study criteria were included in the study. Sociodemographic and Clinical Data Form, Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory (BDI) were applied to the patients and venous blood samples were collected after blood pressure measurements. S100B and Urotensin-II levels were measured by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. The results were analyzed with the IBM SPSS Statistics 22 statistical program.

There was a positive correlation between BAI scores and UT-II levels ($p=0.043$) ($r=0.16$). A statistically significant difference was observed between the group with depression and the serum UT-II levels ($p=0.017$). There was a positive correlation between urotensin-II levels and S100B levels ($p < 0.001$) ($r=0.71$). Systolic blood pressures and BAI scores ($p < 0.001$) ($r=0.29$) and BDI scores were positively correlated ($p=0.049$) ($r=0.16$). While S100B and Urotensin-II levels were not significantly different between the groups according to their anxiety severity,

mean systolic blood pressure of severe anxiety group was statistically higher than others which moderate, mild and normal anxiety groups ($p=0.001$) ($p=0.002$) ($p=0.023$).

Urotensin-II and S100B, which are effective on immunological, hormonal, oxidative and antioxidative systems, may shed light on approaches to the etiology of hypertension and anxiety disorders. The obtained data should be supported and developed in a wide range of studies in different societies and age groups.

Key Words: Essential hypertension, anxiety, urotensin-II, S100B



İÇİNDEKİLER

	SayfaNo
BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	4
1.1.1. Esansiyel Hipertansiyon	4
1.1.1.1. Tarihçe	4
1.1.1.2. Tanım	4
1.1.1.3. Hipertansiyon Sınıflaması ve Risk Faktörleri	4
1.1.2. Epidemiyoloji	6
1.1.3. Etyopatogenezi	6
1.1.3.1. Sempatik Sinir Sistemi	7
1.1.3.2. Renal Sodyum Tutulumu	7
1.1.3.3. Renin-anjiyotensin-aldosteron Sistemi	8
1.1.3.4. Endotel Hücre Fonksiyon Bozukluğu	8
1.1.3.5. İnflamasyon ve Oksidasyon	8
1.1.4. Hipertansiyonun Organ Hasarı ve Bulguları	9
1.1.5. Hipertansiyon Tedavisi	10
1.2. Anksiyete	11
1.2.1. Tarihçe	11
1.2.2. Anksiyete Tanımı ve Anksiyete Bozuklukları	13
1.2.3. Yaygın Anksiyete Bozukluğu	14
1.2.4. Panik Bozukluk	14
1.2.5. Agorafobi	14
1.2.6. Sosyal Anksiyete Bozukluğu	15
1.2.7. Özgül Fobi	15

1.2.8. Epidemiyoloji	15
1.2.9. Anksiyete ve Anksiyete Bozukluklarının Etyopatogenezi	16
1.2.10. Anksiyeteyi Açıklayan Psikopatolojik Yaklaşımlar	17
1.2.10.1. Psikanalitik Kuram	17
1.2.10.2. Bilişsel ve Davranışçı Kuram	18
1.2.10.3. Varoluşçu Kuram	19
1.2.10.4. Spielberg'in Anksiyete Teorisi	19
1.2.11. Anksiyeteyi Açıklayan Biyolojik Teoriler	19
1.2.11.1. Genetik Faktörler ve Aile Çalışmaları	19
1.2.11.2. Nörokimyasal Faktörler	20
1.2.11.2.1. Artmış Sempatik Etkinlik	20
1.2.11.2.2. Nörotransmitterler	21
1.2.12. Endokrin işlevler	27
1.2.12.1. Kortikotropin Releasing Faktör (CRF) ve Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal (HPA) Sistemi	27
1.2.12.2. Tiroid Hormonları	27
1.2.12.3. Nöroanatomi ve Görüntüleme	28
1.2.13. Anksiyete ve Anksiyete Bozukluklarında Tanı ve Klinik	29
1.2.13.1. DSM-5 Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tanı Ölçütleri	30
1.2.13.2. DSM-5 Panik Bozukluk Tanı Ölçütleri	31
1.2.13.3. DSM-5 Agorafobi Tanı Ölçütleri	32
1.2.13.4. DSM-5 Sosyal Anksiyete Bozukluğu Tanı Ölçütleri	33
1.2.14. Tedavi	34
1.2.15. Oksidan ve Antioksidan Sistem	34
1.2.15.1. Ürotensin-II	35
1.2.15.2. Protein S100B	37
2. GEREÇ ve YÖNTEM	42
2.1. Araştırma Grubu	42
2.1.1. Hastalar için çalışmaya dahil edilme kriterleri	42
2.1.2. Hastalar için çalışmadan dışlama kriterleri	42
2.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar	43
2.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	43
2.2.2. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)	43
2.2.3. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	43
2.2.4. Yöntem ve Verilerin Toplanması	44
2.2.5. Kan Basıncı Ölçümü	44

2.2.6. Biyokimyasal Analiz	44
2.2.7. Ürotensin-II Düzeyinin ELISA Yöntemi ile Ölçümü	45
2.2.8. S100B Düzeyinin ELISA Yöntemi İle Ölçümü	45
2.3. İstatistiksel Analiz	46
3.BULGULAR	47
3.1. Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	47
3.2. Ölçek Puanları, S100B ve UT-II seviyeleri ve Korelasyon Analizleri	49
4. TARTIŞMA	54
5. KAYNAKLAR	60
6. ÖZGEÇMİŞ	77



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Arteriyel hipertansiyon tedavisi kılavuzu 2018'e göre hipertansiyon sınıflaması	5
Tablo 2. Esansiyel hipertansiyon hastalarının sosyodemografik özellikleri	47
Tablo 3. Hastaların esansiyel hipertansiyon hastalık süreleri	48
Tablo 4. Esansiyel Hipertansiyon hastalarında psikiyatrik tanı ve oranları	49
Tablo 5. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) 'nün semptom şiddetine göre derecelendirilmesi	49
Tablo 6. Depresyonu olan grupla olmayan grubun kan basınçları, ölçek puanları, hastalık süresi ve S100B ve UT-II seviyeleri açısından karşılaştırılması	50
Tablo 7. Anksiyetesi olan grupla olmayan grubun kan basınçları, ölçek puanları, hastalık süresi ve S100B ve UT-II seviyeleri açısından karşılaştırılması	51
Tablo 8. Kadın ve erkek cinsiyette klinik ve laboratuvar parametreleri	52
Tablo 9. Parametreler arasındaki korelasyon analizi	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Esansiyel hipertansiyon hastalarının antihipertansif ilaç kullanımı dağılımı

49



KISALTMALAR LİSTESİ

ACAT	: Açıl Kolesterol Açıl Transferaz
ACE inh	: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AGE	: Advanced Glycation End Products (İleri glikasyon son ürünleri)
ANP	: Atrial Natriüretik Peptid
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Antagonistleri
ASH/ISH	: American Society of Hypertension/International Society of Hypertension
AT-I	: Anjiyotensin-I
AT-II	: Anjiyotensin-II
BAÖ	: Beck Anksiyete Ölçeği
BB	: Beta Bloker
BD	: Bipolar Bozukluk
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
BKKA	: β -karboline-3-karboksilik Asid
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BZ	: Benzodiyazepin
CCK	: Kolesistokinin
COMT	: Katekol-O-Metiltransferaz
CRF	: Korticotropin-releasing Factor
CRP	: C Reaktif Protein
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-IV-TR	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı
DSM-5	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
ELISA	: Enzyme-liked İmmunesorbent Assay

ESH/ESC	: European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology
ET-1	: Endotelin-1
GABA	: Gama-amino Bütirik Asit
GPR14	: G proteini ilişkili reseptör 14
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HPA	: Hipotalamik-pituiter-adrenal
HT	: Hipertansiyon
HVA	: Homovalinik Asit
IFN-γ	: İnterferon gama
IL-1	: İnterlökin-1
IL-13	: İnterlökin-13
IL-4	: İnterlökin-4
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
JNC 8	: Joint National Comite 8
KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokörleri
LC	: Locus Coeruleus
LDL	: Low Density Lipoprotein
MAO-A	: Monoamine Oksidaz-A
MAOI	: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
MCP-1	: Monosit Kemoatraktant Protein-1
m-CPP	: Meta-klorofenilpiperazin
MDB	: Major Depresif Bozukluk
METSAR	: Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması
MHPG	: 4- metoksi-4-hidroksifenil glikol -Metoksi Hidroksi Fenil Glikol
MR	: Magnetik Rezonans
mRNA	: Messenger Ribonucleic Acid
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi

NA	: Noradrenalin
Na	: Sodyum
NaSSA	: Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresan
NCD-RisC	: Non-communicable Disease Risk Factor Collaboration
NDRI	: Norepinephrine Dopamine Reuptake İnhibitör
ng/L	: Nanogram/Litre
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
NPY	: Nöropeptit Y
O2	: Süperoksit
OH	: Hidroksil İyonu
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PAI-1	: Plasminojen Aktivatör İnhibitörü-1
Patent	: Türkiye Hipertansiyon Prevalans Çalışması
Patent2	: Türk Hipertansiyon Prevalansı Çalışması 2
PB	: Panik Bozukluk
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
pmol/L	: Pikomol/Litre
PPN	: Pedinkülopontin Nükleus
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RAGE	: Receptor for Advanced Glycation End Products (İleri glikasyon son ürünleri için reseptör)
ROT	: Reaktif Oksijen Türevleri
S100B	: S100 Calcium Binding Protein B
SAB	: Sosyal Anksiyete Bozukluğu
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SLC6A4	: Serotonin Transporter Geni
SNRI	: Serotonin ve Norepinefrin Reuptake İnhibitörü
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü

- T4** : Tiroksin
- TEKHARF** : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
- TGF- β** : Transforming Growth Factor Beta
- TNF- α** : Tümör Nekroz Faktör Alfa
- TRH** : Tirotropin Releasing Hormon
- TSA** : Trisiklik Antidepresan
- TSH** : Tiroid Stimule Edici Hormon
- TURDEP 2** : Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar
Prevalansı 2
- UT-II** : Ürotensin-II
- UTR** : Ürotensin Reseptörü
- VTA** : Ventral Tegmental Alan
- YAB** : Yaygın Anksiyete Bozukluğu

1. GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) anlam olarak Yunanca kökenli yüksek manasına gelen “hiper” ile Latin kökenli ve gerilim manasına gelen “tensio” kelimelerinin birleşmesi ile oluşmuş bir kelimedir (1). Hipertansiyon kardiyovasküler, serebrovasküler ve böbrek hastalıkları için en önemli değiştirilebilir risk faktörü olup, yüksek prevalansı nedeniyle dünya çapında önemli bir rahatsızlıktır. Kullanım kolaylığı açısından pratikte hipertansiyon sistolik kan basıncının (SKB) 140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) da 90 mmHg veya üzerinde olmasıdır (2). Hipertansiyonun genel prevalansı yetişkinlerde yaklaşık % 30-45 dir (3).

Hipertansiyon günümüzde primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer hipertansiyon; esansiyel hipertansiyon olarak da adlandırılmakta olup, tüm hipertansiyonların %95’ini oluşturur. Esansiyel hipertansiyonda altta yatan bir hastalık bulunmamakta, ancak sekonder hipertansiyonda sıklıkla altta yatan organik bir patoloji bulunmaktadır. Esansiyel hipertansiyonda risk faktörleri arasında; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, tuz tüketimi, beslenme alışkanlıkları, obezite, sigara ve alkol kullanım durumu, fiziksel inaktivite, psikososyal ve kültürel faktörler, genetik yatkınlık, dislipidemi, hiperinsülinemi, hiperürisemi, glukoz tolerans bozukluğu ile aile öyküsü gösterilmektedir (4). Hipertansiyonu olan bireylerde anksiyete düzeylerinde olabilecek bir artış bu risk faktörlerine eşlik ettiğinde daha da olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilmektedir.

Anksiyete, hoş olmayan belirsiz endişe veya kaygı hali olup genellikle beraberinde otonom belirtilerin görüldüğü bir duygudur. Anksiyete, kişiyi tehlikeye karşı uyarıcı ve başa çıkabilmek için önlem almaya iten uyarıcı bir sinyaldir. Anksiyete bozuklukları, bireyin hayat kalitesini olduğu kadar toplumun sağlığını da ciddi boyutlarda tehdit eden ruhsal bozukluklardır. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5)’e göre anksiyete bozukluğu ruhsal bir problem olarak tanımlanmaktadır. Toplumun yaklaşık %10’luk bir kısmında anksiyete bozukluğu bulunmaktadır (5, 6). Esansiyel hipertansiyonu olanların hostile ve anksiyeteyi daha uzun süreli ve daha yoğun yaşadıkları bulunmuştur (7). Yapılan çalışmalarda esansiyel hipertansiyonu olanlar ile normotansif bireylerin kişilik yapıları arasında farklılıklar bulunduğunu ortaya konmuştur (8). Anksiyete bozukluğu olan hastalarda; otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak

salgılanan adrenalin artışı sonucunda taşikardi ve hipertansiyon sıklıkla izlenmektedir (9).

Serbest radikaller moleküler oksijenden kaynaklanan, yörüngesinde bir ya da daha fazla çiftlenmemiş elektron bulunan kimyasal maddelerdir. Oksijenin içinde bulunduğu indirgenme reaksiyonları sonucunda ortaya çıkan ve oksidatif hasara sebep olabilen moleküllere “oksidan moleküller” veya “reaktif oksijen türevleri” (ROT) adı verilir. Serbest radikallerin çokça üretilmesi doku hasarına ve hücre ölümüne sebep olabilir. Reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu ve bunların yol açtığı hasarı önlemek için vücutta 'antioksidan savunma sistemleri' mevcuttur. Antioksidan moleküller endojen veya eksojen kaynaklı yapılardır, oksidan moleküllerin sebep olduğu hasarı hücre içi veya hücre dışı savunma ile engellerler (10).

Serbest radikallerin oluşma hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasında bir denge vardır (oksidatif denge). Oksidatif denge yeterli olduğunda, vücut serbest radikallerden olumsuz etkilenmemektedir. Serbest radikal oluşum hızındaki artış ya da ortadan kaldırılma yani antioksidan savunma hızındaki azalış dengenin bozulmasına neden olur. Oksidatif stres denilen bu durum sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (10).

Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, lipid, protein ve deoksiribonükleik asit (DNA) metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir. Oksidanlar hücre zarıyla ilişkili proteinlerle reaksiyona girerek enzimler veya nörotransmitterlerin taşınımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir faktör olabilirler ve böylece nöropsikiyatrik bozukluklara neden olabilirler (11).

Ürotensin-II (UT-II) günümüze dek belirlenmiş en güçlü vazokonstrüktör olan endojen bir peptittir (12). Yapılan çalışmalarda UT-II'nin hormonal, kardiyovasküler ve davranışsal etkilerinin olduğu gözlenmiştir (13). UT-II'nin davranışsal etkilerinin kolinerjik uyarıma bağlı olabileceği düşünülmektedir. Etiyolojisinde birçok oksidatif ve immunolojik mekanizmaların rol aldığı kalp yetmezliği, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve karaciğer hastalıklarında UT-II'nin plazma seviyelerinin arttığı ortaya çıkmıştır (12, 14). Psikiyatrik hastalıklarda yapılan çalışmalarda ise UT-II seviyesinin şizofreni

hastalarında kontrollere kıyasla yüksek (15) şizoaffektif bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk hastalarında ise düşük bulunmuştur (16, 17). UT-II'nin reseptörüyle etkileşimi sonucu uyku-uyanıklık siklusu, yemek yeme davranışı, prolaktin düzeyleri gibi birçok nörofizyolojik ve davranışsal aktivite düzenlenmektedir.

S100 calcium-binding protein B (S100B) proteinleri kalsiyumu bağlayan ve kalsiyum sinyal-transdüksiyon yolağı boyunca çeşitli hücrel yanıtları etkileyebilen asidik yapıda proteinlerdir. Bu proteinler hücre şekli, enerji metabolizmasını, hücrel kasılmayı, hücre-hücre iletişimini, hücre içi sinyal iletimini ve hücre büyümesini düzenler. Ekstrasellüler S100B'nin etkileri konsantrasyonuna bağlıdır (18). Mikromolar konsantrasyonda apoptozu indükleyebilirken, nanomolar konsantrasyonlarda, nöronlar ve astrositler için büyüme ve/veya farklılaşma faktörü olarak hareket eder. Bu özellikler nedeniyle S100B, glial değişiklikler ve nöronal plastisite için yararlı bir biyobelirteç olarak kabul edilebilir. Ayrıca S100B'nin mikroglialarla aktive olan nörodejenerasyon ve inflamatuvar beyin hastalıklarındaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkili olduğu söylenebilir (18). Yapılan çalışmalarda kardiyopulmoner bypass sonrası, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz ve kafa travmaları sonrası S100B düzeyinde artış saptanmıştır (19, 20). Psikiyatri alanında ise S100B proteinlerinin depresyon patogenezinde rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (21, 22).

Yapılan çalışmalarda, esansiyel hipertansiyonu olan bireylerde sıklıkla hipertansiyona sekonder psikiyatrik hastalıkların geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca anksiyete bozukluğu olan hastalarda otonom sinir sistemi aktivasyonu sonucunda hipertansiyon sıklıkla izlenmektedir. Ürotensin-II'nin ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler komplikasyonlarda artışa neden olduğu daha önceki çalışmalarda gözlenmiş olup, güçlü vazokonstriksiyon etkisi ile esansiyel hipertansiyonun fizyopatolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir. S100B, beyin hasarı için güvenilir bir biyomarker olarak tespit edildiğinden, hem nörolojik hem de psikiyatrik alanlarda büyük ilgi odağı olmuştur. Ürotensin-II ve S100B moleküllerinin oksidatif ve antioksidatif mekanizmalardaki rollerinin ve son zamanlardaki araştırmalar ile nöroplastisite üzerine etkilerinin, psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinin altında yatabileceği düşüncesinden yola çıkılarak, çalışmada esansiyel hipertansiyon

hastalarının anksiyete düzeyleri araştırılarak, anksiyete şiddetinin bahsedilen S100B ve Ürotensin-II molekül seviyeleri ile olabilecek ilişkisi incelenmiştir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Esansiyel Hipertansiyon

1.1.1.1. Tarihçe

Çok eski kaynaklarda, nabız ve kan basıncından bahseden yazılar mevcuttur (23). Fakat modern tıpta kan basıncına ait ilk vurguyu yapan, dolaşımı tarif eden kişi William Harvey olmuştur (24). Harvey'in dolaşım tarifinden sonra, ilk kan basıncı ölçümünü 1773 yılında İngiliz Stephen Hales bir atın femoral arterini kanüle ederek yapmıştır. Kan basıncını-sadece sistolik kan basıncını- modern metotla 1896 yılında ilk ölçen kişi ise İtalyan doktor Scipione Riva Rocci'dir. 1905 yılında Rus cerrah Korotkoff ise oskültatuvar metodu ekleyip steteskop ile diyastolik kan basıncının da ölçülmesine imkan sağlamıştır. Kan basıncının ölçülmeye yeni başladığı yıllarda HT'nun fizyolojik bir adaptasyon mekanizması olduğu kabul edilmiştir. 1913 yılına gelindiğinde Janeway klinik bir terim olarak hipertansiyonu kullanmış ve günümüzdekine benzer bir şekilde hipertansif kardiyovasküler hastalığı tanımlamıştır (25). Yüksek kan basıncını bir rahatsızlık olarak ilk iddia eden kişi ise Richard Bright'dır. Bright, kronik böbrek hastalıklarından bazılarında sol ventrikül hipertrofisinin varlığını, yüksek kan basıncı ile ilişkisine bağlamıştır (26).

1.1.1.2. Tanım

Hipertansiyon, arteriyel kan basıncının organ hasarı oluşturacak kadar yükselmesi, normal kabul edilen sınırların üstüne çıkması olarak tanımlanır. Kullanım kolaylığı açısından pratikte hipertansiyon SKB'nin 140 mmHg, DKB'nin de 90 mmHg veya üzerinde olmasıdır (2).

1.1.1.3. Hipertansiyon Sınıflaması ve Risk Faktörleri

Hipertansiyonun sınıflaması genellikle kan basıncı değerlerine veya etiyolojik faktörlere göre yapılır. Hipertansiyon ve normal tansiyon değerleri, 2013 yılı Avrupa Hipertansiyon Topluluğu ve Avrupa Kardiyoloji Topluluğu 'European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology' (ESH/ESC) tarafından yayımlanan klavuzda (iki veya daha fazla klinik ziyaret sırasında ölçüm yapılması şartıyla) tablodaki şekilde tanımlanmıştır (2).

Tablo 1. Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi Kılavuzu 2018'e göre hipertansiyon sınıflaması

Kategori	Sistolik		Diastolik
İdeal	< 120	ve	< 80
Normal	120-129	ve / veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve / veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve / veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve / veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥ 180	ve / veya	≥ 110
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140	ve	< 90

Ayrıca hipertansiyon açısından tedavi almakta olan hastalar tansiyon değerlerine bakılmaksızın hipertansiyon tanısı almış kabul edilmektedir.

Hipertansiyon, etiyolojik faktörlere göre kan basıncı yüksekliğini açıklayacak altta yatan bir sebep bulunamayan esansiyel (primer) ve kan basıncı yüksekliğini açıklayacak tespit edilen bir neden bulunabilen ikincil (sekonder) HT olmak üzere iki gruba ayrılır. Hipertansiyon hastalarının %92-95'i primer hipertansiyondur ve sıklıkla yaşlı bireylerde görülmektedir (2). Primer (esansiyel) hipertansiyonun mekanizmasında birbiriyle ilişkili çevresel ve genetik etmenler gibi pek çok faktör olmasından dolayı tek bir patofizyolojik mekanizma yoktur. Risk faktörleri arasında yaş, vücut kitle indeksi, aile öyküsü, ırk, sodyum iyonu duyarlılığı, artmış sempatik aktivite, hücre membran bozukluğu, alkol, tuz, diyabetes mellitus, depresyon ve kişinin duygudurumu sıralanabilir (27).

Hipertansiyon hastalarının %2-5'i sekonder hipertansiyondur. Daha çok çocuklukta ve genç yaş grubunda görülür. Sekonder hipertansiyon renal hastalıklar, endokrin sistem, vasküler sistem, akciğerler ve santral sinir sistemi ile ilişkili olup, en sık karşılaşılan renal nedenlidir. 20 yaşından önce veya 50 yaşından sonra HT ortaya çıkması, ailede hipertansiyon öyküsü olmaması, antihipertansif ilaç tedavisine direnç, tek ilaçla uzun süredir kontrol altında olan HT'nin, ani evre 2'ye yükselmesi, HT kontrolü için 3 ve daha fazla ilaç kullanımının gerekmesi, evre 3 hipertansiyonun olması ve aniden HT'na bağlı belirgin bir organ hasarının gözlemlenmesi sekonder HT düşünülmesi gereken durumlardır (28).

1.1.2. Epidemiyoloji

Avrupa Hipertansiyon Topluluğu ve Avrupa Kardiyoloji Topluluğu 2013 Hipertansiyon Kılavuzu'na göre, Dünya'da genel popülasyonda hipertansiyon prevalansı %30-45 arasındadır (2). Global düzeyde HT prevalansını değerlendiren ve 19. 1 milyon kişiyi içeren bir çalışmada, hipertansif kişi sayısının %90 oranında artarak 2015 yılında 1.13 milyar kişiye ulaştığı gösterilmiştir (29).

Ülkemizde hipertansiyon ile ilgili yapılan ilk sıklık çalışması 1964 yılında Önen ve ark. (30) tarafından yapılan "Türk halkında arter basıncı değerleri ve hipertansiyon üzerine bir araştırma"da, HT görülme sıklığı %15 bulunmuştur. Ulusal çapta yapılan ilk çalışma Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) (1990-2008) çalışması en eski ve izlem süresi en uzun olanıdır, erişkinlerde genel HT prevalansı %33.7 olarak bulunmuştur. Sonrasında gelen, Türkiye Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent) (2003) verilerine göre HT prevalansı %31. 8, Metabolik Sendrom Sıklığı (METSAR) (2004) çalışmasına göre %41.7, Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP 2) (2010) çalışmasına göre %30, Türk Hipertansiyon Prevalans 2 (Patent2) (2012) çalışmasına göre %30.3 olarak bulunmuştur (31-35). Dört yıllık insidans hızı ise %21.4 (>65 yaşta %43.3) olarak belirlenmiştir (36).

Non-communicable Disease Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) 'ın 18 yaş ve üzerindeki 19.1 milyon kişiyi içeren yaptığı çalışmada HT prevalansı 2015 yılı verilerine göre erkeklerde %24.1, kadınlarda %20.1 bulunmuştur (30). 2003 yılı Türk Hipertansiyon Prevalans (Patent) çalışmasında prevalans değerleri erkeklerde %27.5 kadınlarda ise %36.1 olarak saptanılmış olup, kadınlarda biraz daha sık bulunmuştur. Yaşla birlikte HT görülme sıklığı artmaktadır. Sadece orta yaş (34-65 yaş) ele alındığında %42.3 dir. 65 yaş ve üstünde hipertansiyon prevalansı %75.1, erkekler için %67.2, kadınlar için ise %81.7'dir. 80 yaş ve üstünde ise %79.7'ye yükselmektedir (35).

1.1.3. Etyopatogenezi

Periferik direnç ve kalp debisi ile ilişkili olan kan basıncının kontrolü damar endoteli, böbrekler, santral ve periferik sinir sistemi, adrenal bez ve hipofiz bezi arasındaki ilişkiyle sağlanmaktadır. Esansiyel HT oluşumunda spesifik bir neden çoğunlukla yoktur ve genetik ve çevresel faktörlerin rol oynayabileceği yapılan

çalışmalarla gösterilmiştir. Esansiyel HT oluşumundaki risk faktörleri genetik, yaş, sedanter yaşam, sigara, alkol, ırk ve fetal çevre, cinsiyet, sosyo ekonomik düzey, kahve ve çay tüketimi psikososyal faktörler ve stres, obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemi, yüksek tuz alımı şeklinde sıralanabilir (37-40). Patogenezdeki olası mekanizmalardan ise aşağıda bahsedilmektedir.

1.1.3.1. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sisteminin uyarılması periferik damarlarda vazokonstrüksiyona, kalp hızında artışa, adrenal bezlerden noradrenalin salınımına ve sonuç olarak kan basıncında artışa yol açar. Ayrıca sempatik sinir sistemi doğrudan sodyum reabsorpsiyonu ve renal renin salınımını uyarır. Bu mekanizma ile bazı hastalarda emosyonel ve fiziksel stres durumlarında kan basıncı artışı tetiklenmektedir (41). Diğer taraftan strese patofizyolojik cevap dahil olmak üzere hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini, sempatik aktivasyon, vagal çekilme ve immun tepki gibi fizyolojik yollar aracılık eder. HPA eksenindeki ilk adım, kortikotropin releasing faktörün (CRF) hipotalamus paraventricüler çekirdekte salınmasıdır. CRF'nin hipofizdeki reseptörlere bağlanması daha sonra adrenokortikotropik hormon (ACTH) yanıtının temel hedefi glukokortikoid sentez ve salınımının olacağı adrenal kortektir. Glukokortikoid sonuçta hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (42).

Psikososyal kaynaklı kan basıncı artışlarının vagal tonusta değişiklikler yaptığı görülmüş, azalmış vagal tonusun yeni başlayan hipertansiyonun bağımsız bir belirleyicisi olduğu savunulmuştur (43).

1.1.3.2. Renal Sodyum Tutulumu

Sodyum (Na) transportundaki bozukluklar, atrial natriüretik hormona yetersiz cevap, nefron sayısında azalma gibi etkenler böbreklerde fazla su ve tuz tutulmasına ve dolayısıyla periferik direnç artışına bağlı kan basıncı yüksekliğine neden olurlar. Esansiyel hipertansiyonda renal sodyum atılımında bozukluk mevcuttur. Hipertansiyon hastalarının çoğunda kan ve doku Na konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. Ayrıca sodyum alımının artışı, tuz tutulumunu artırıp kalbe venöz dönüşü ve sonrasında kardiyak debiyi artırır (38).

1.1.3.3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi renal jükstaglomerüler hücrelerden renin salgılatır. Renin, karaciğerden salınan anjiyotensinojeni anjiyotensin-I'e (AT-I) dönüştürür. AT-I, anjiyotensin konverting enzim (ACE) tarafından anjiyotensin-II (AT-II)'ye çevrilir. Anjiyotensin-II, AT-I reseptörleri ile aldosteron salınımını uyararak su ve tuz tutulumuna neden olur ve kan basıncı yükselerek renin salınımı baskılanır. Anjiyotensin-II aynı zamanda antidiüretik hormonu uyararak, katekolamin salınımını artırır, sempatikaktiviteyi artırarak kan basıncını yükseltir (38). Diğer taraftan adezyon molekülleri, lokal metalloproteinazlar, büyüme faktörleri, interlökin-6 (IL-6), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), reaktif oksijen türevleri ve plasminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) gibi aterosklerozda rol oynayan sitokin ve hormon seviyelerinde artışlara neden olur (44).

1.1.3.4. Endotel Hücre Fonksiyon Bozukluğu

Damar duvarlarında bulunan endotel hücrelerinde güçlü bir vazodilatör nitrik oksit (NO) ve güçlü bir vazokonstriktör madde olan endotelin (ET-1) salınmaktadır (38). Endotelin hipertansif etkisinin yanı sıra, küçük damarlarda hipertrofi ve remodeling oluşumundan da sorumludur. Hipertansiyonu olan hastaların küçük arter endotelinde pre-pro ET-1 mRNA (messenger ribonucleic acid) ekspresyonu normotansiflere kıyasla belirgin olarak yüksek bulunmuştur (44). Hipoksi, trombin, AT-II, vazopressin, katekolaminler ve stres endotelin salınımını stimüle etmektedir. Stres, hipoksi ve endotel reseptörlerinin uyarılması ile aktive olan NO'nun esansiyel hipertansiyonu olanlarda üretimi azalmıştır (38). NO etkinliğinin azalması endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak inflamatuvar süreci başlatır, ayrıca vazokonstriktör ve mitojenik etkili ET-1 sentezinde artışa yol açar (38). Damar duvarındaki olağan vazodilatasyonun bozulması periferik damarlarda direnç artışına neden olarak kan basıncı artışına katkı sağlamaktadır.

1.1.3.5. İnflamasyon ve Oksidasyon

Vasküler ve inflamatuvar hücrelerden kaynaklanan ve yaygın reaktif oksijen ürünlerinden birisi olarak bilinen hidrojen peroksit, oksidatif stresi indükleyerek, vasküler sızıntı ve ateroskleroz oluşumunun önlenmesinde büyük rol alan endotelde fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Bu da koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği,

hipertansiyon, periferik arter hastalığı gibi hastalıklarda önemli rol oynamaktadır. Sitokinler, immün sistem ve immün sistem dışı hücrelerden üretilen, hücreler arasında mediatör olarak davranan, immün yanıtın düzenlenmesi, inflamasyon, hematopoez, embriyogenez, yara iyileşmesi gibi işlevleri regüle eden protein gruplarıdır. Sitokinler, proinflamatuvar (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ) ve anti-inflamatuvar (IL-4, IL-13, TGF- β) aktivitelere göre ayrılırlar. Proinflamatuvar sitokinler makrofajların, okside LDL (low density lipoprotein) alımı ile köpük hücrelerine dönüşümüne neden olurlar. Buna yanıt olarak ikincil bir sitokin salınımı, düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalmasını tetikleyerek ateroskleroz gelişimine ve dolayısıyla periferik vasküler dirençte artışa yol açar (45). İnflamatuvar parametrelerden özellikle tümör nekroz faktör- α (TNF- α), IL-6 ve sitokin cevabına yanıt olarak karaciğerden salınan C reaktif protein (CRP) 'nin kan basıncı değişkenliği ile ilgili olduğu, yüksek CRP seviyelerinde hipertansiyon gelişme riskinin yüksek olduğu bulunmuştur (46).

1.1.4. Hipertansiyonun Organ Hasarı ve Bulguları

Esansiyel hipertansiyon başlangıçta patolojik bulgu ve şikayetlere yol açmasa da zamanla hedef organlarda (kalp, arter ve venler, retina, böbrek, beyin) meydana getirdiği komplikasyonlarla bazı semptomların ve bulguların ortaya çıkmasına yol açar. Uzun süreli hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna bağlı sistolik fonksiyon bozukluğu neticesinde sol kalp yetmezliği (taşikardi, ventriküler galo, akciğerde raller, telede kalp büyümesi, pulmoner venlerde belirginleşme, interstisyel ve alveoler ödem) ve daha geç dönemde sağ kalp yetmezliği (venöz dolgunluk, hepatomegali, bacaklarda ödem) bulgularına neden olabilir. Beynin küçük arterlerinde, Charcot-Bouchard mikro anevrizmaları oluşturarak serebrovasküler kanamalara ve iskemilere bağlı stroklar görülebilir. Kronik vasküler geçirgenlik artışı ile şiddetli baş ağrısı, görme bozukluğu, konvülsiyonlar, fokal nörolojik bulgular, konfüzyon ve koma gibi akut nörolojik belirtiler ile seyreden hipertansif ensefalopati ortaya çıkabilir. Göz dibinde Evre III ve Evre IV retinopati, vasküler intimanın yırtılması ve medyadan ayrılması ile meydana gelen aort disseksiyonu, böbrek afferent arteriyol duvarında hiyalinizasyon ve skleroz (hipertansif nefroskleroz) ile vazodilatör cevabın azalması sonucu ortaya çıkan mikroalbuminüri, tübülointerstisiyel hasar, proteinüri, glomerül filtrasyon hızında

azalma, koroner kalp hastalıkları, periferik arter hastalıkları hipertansiyonun neden olduğu diğer organ hasarlarıdır (47, 48). Kan basıncının çok yükseldiği durumlarda baş ağrısı, diplopi, dilde peltekleşme, yüzde veya vücutta karıncalanma, taşikardi, dispne, halsizlik, yorgunluk, epistaksis, tinnitus, yürüme ve merdiven çıkmada zorlanma, poliüri, noktüri ve pretibial ödem gibi semptomlar olabilmektedir (48).

1.1.5. Hipertansiyon Tedavisi

Tedavide öncelikli amaç bireyin yaşam kalitesini yükseltmek, kronik dönemde oluşabilecek komplikasyonları önleyebilmek, morbidite ve mortalite riskini azaltmaktır. Öncelikle kardiyovasküler risk faktörü olmayan ve DKB'si 90–94 mmHg arasında seyreden kişilerde sebze meyve tüketiminin artırılması, ölçülü alkol tüketimi, tuz alımının azaltılması, kilo kontrolü, düzenli egzersiz, sigarayı bırakma gibi ilaç dışı yaşam tarzı değişiklikleri ile ilişkili önlemler alınarak kan basıncı kontrol altında tutulmaya çalışılmalı, bu önlemlere rağmen kan basıncı yüksekliği devam ediyorsa uygun antihipertansif tedaviye başlanılmalıdır (36, 38). Hipertansiyon tedavisinde, öncelikli seçilen ilaç grupları tiazid diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri (KKB), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inh), anjiyotensin reseptör antagonistleri (ARB), beta bloker (BB) ve renin inhibitörleridir. ESH/ESC 2013 ortak kılavuzunda eğer hastada hedef organ hasarı, diyabet, kardiyovasküler hastalık veya kronik böbrek yetmezliği varsa yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte “hemen” ilaç kullanılması önerilmektedir. Hastaların hedef kan basınçları en az 140/90 mm Hg'nın altına indirilmelidir (2). Tedavinin başlangıç ve idamesinde bu ajanlardan herhangi birisinin tek başına (monoterapi) veya kombinasyon şeklinde kullanılması önerilmektedir (49). Joint National Comitee 8 (JNC 8) kılavuzu başlangıç tedavisinde beta bloker önermezken, ESC/ESH 2013 kılavuzu önermektedir (2). American Society of Hypertension/ International Society of Hypertension (ASH/ISH) 2013 kılavuzu ise altmış yaş altında ACE inhibitörü veya ARB, 60 yaş üstünde KKB veya tiazid diüretikleri önermektedir. Hedef değerlere ulaşmakta yetersiz kalırsa 60 yaş altı ve üstünde kullanılan antihipertansif ilaçların karşılıklı birbirlerine eklenmesi tavsiye edilmektedir (50). Herhangi iki sınıf antihipertansif ajanın kombinasyon halinde kullanılmasının, bu iki ajandan herhangi birinin dozunun artırılmasından daha fazla kan basıncı düşüşü sağladığı gösterilmiştir (51).

1.2. Anksiyete

1.2.1. Tarihçe

Anksiyete kavramı ilk olarak milattan önce 3000' lerde yazılan Gılgamış destanında ölümsüzlükle ilgili endişe şeklinde karşımıza çıkar (52). Daha sonra Hippocrates ruhsal bozukluklarla ilgili yazılarında korkudan ve “amaçsız anksiyete” den (aimless anxiety) söz etmektedir (53). Otto Domrich 1800'lerin ortalarında tıbbi psikoloji alanında ilk kez “anksiyete ataklarından” bahsetmiştir. 1847'de ilk kez Feuchtersleben tarafından organik hastalıkların neden olduğu anksiyete belirtilerinden, ilerleyen yıllarda 1866'da Morel, otonom sinir sistemindeki değişikliklerin emosyonel belirtilere yol açtığından söz etmiştir. Heinrich Neumann 1800'lü yılların ortalarında anksiyetenin, cinsel ve diğer dürtülerin doyurulmaması durumunda ortaya çıktığı görüşünü benimsemiştir (54). 1869'da Beard fizyolojik engellerin psikolojik sorunlara neden olduğunu savunarak “nevrasteni” terimini ortaya atmıştır. Anksiyete bozukluklarını kapsamlı bir biçimde ilk kez ele alan Sigmund Freud'dur. Freud ilk kez anksiyetenin fiziksel ve ruhsal belirtilerini bir araya getirip, organik bir kökene sahip olduğunu savunarak “anksiyete nevrozu”nu ayrı bir sendrom olarak tanımlamıştır. Freud'a göre libidinal blokaja bağlı olarak anksiyetenin yükselmesinin sonucunda nevrasteni, hipokondriazis ve anksiyete nörozu oluşur, ayrıca obsesyonel nöroz, histeri ve fobi gibi psikonörozlardan sorumlu olan baskılanmış düşünce ve arzuların yoğun endişesidir (55). 1986 yılında Kraepelin tüm psikiyatrik bozuklukları 13 kategoriye ayırmış ve bu kategorilerden biri olan “psikojenik nevroz” anksiyete bozukluklarını sınıflandırmada ilk girişim olmuştur. 1952'de yayınlanan DSM-I anksiyete bozukluklarını Anksiyöz Reaksiyon ve Fobik Reaksiyon olarak iki gruba ayırmıştır (56). DSM-I ve DSM-II (1968), psikiyatrik bozuklukların sınıflamasında psikoanalitik kuramı temel almıştır (57). Anksiyete kapsamına giren çeşitli klinik durumların birbirinden ayrılarak farklı klinik durumlar olarak tanımlanması 1980'de DSM-III ile gerçekleşebilmiştir. Her bozukluk için tek tek tanı ölçütleri tanımlanmıştır (56). DSM-IV Anksiyete Bozuklukları kategorisinde Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Panik Bozukluk, Fobik Bozukluklar (Özgül Fobiler), Sosyal Anksiyete Bozukluğu (Sosyal Fobi), Obsessif Kompulsif Bozukluk, Travma Sonrası Stres Bozukluğu, Akut Stres Reaksiyonu yer alırken (57), DSM-5 ile Obsesif Kompulsif Bozukluk, Travma Sonrası Stres

Bozukluğu ve Akut Stres Bozukluğu Anksiyete Bozuklukları kümesinden ayrılarak ayrı bölümlerde ele alınmışlardır. Panik bozukluk ile agorafobi tanı olarak birbirlerinden tamamen ayrılmıştır (6).

Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) ilk kez 1980’de DSM-III’de ayrı bir tanı kategorisi olarak yerini almıştır (56). DSM III-R’de YAB ile ilgili uyum bozuklukları ve kısa süreli anksiyeteden ayrımı açısından tanı için gerekli olan süre 1 aydan 6 aya çıkarılmıştır. Ayrıca 18 semptomluk listeden 3 semptom yerine, 6 semptomun varlığı tanı ölçütü olarak belirlenmiştir (58). DSM-IV’te 'aşırı anksiyete' tanımındaki 'gerçekdışı' sözcüğü kaldırılmış, endişenin kontrol edilemez olduğuna vurgu yapılmış olup, toplumsal, mesleki alanlar ve işlevselliğin önemli diğer alanlarında bozulma oluşması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca 18 semptomluk liste 6 semptomluk listeye, ölçüte uygunluk için gereken semptom sayısı 6’dan 3’e indirilmiştir (59).

Panik bozukluk için 1800’lerde savaş sonrası askerlerde görülen çarpıntı, göğüs ağrısı, fenalaşma ve bayılmayı tanımlamak için “irritabl kalp sendromu” “nörosirkulator asteni” “efor sendromu” gibi isimler kullanılmıştır (52). Daha sonra Francis Heckel 1917’de “paroksizmal anksiyete atağı” tanımını yapıp, belirtileri sınıflandırmıştır (56). Klein (60) panik bozukluğunu diğer anksiyete bozukluklarından ayırmış, panik atak ve agorafobiyi içine alanyeni ve tek bir tanım yapmıştır. Panik bozukluk ilk kez 1980’de DSM-III’de ayrı bir tanı kategorisi olarak yerini almıştır (56). DSM-5’te ise DSM-IV’teki agorafobili/agorafobisiz panik bozukluk tanımı değişmiş, agorafobi panik bozukluğu öyküsü olmaksızın da kendi başına görülebilir ve kodlanabilir bir tanı olarak panik bozukluktan ayrılmıştır. (6).

Agorafobi DSM-IV’de sadece panik bozukluk içeriğinde tanımlanmış (59), DSM-5’de ise panik belirtiler göstermeyen agorafobi olgularının sayıca fazla olması gerekçesiyle panik bozukluktan ayrı, bağımsız bir tanı olarak yer almıştır (6).

Sosyal fobi ilk kez 1900’lü yılların başında performansa dayalı anksiyetesi olan bireyleri tanımlamak için kullanılmıştır. İlk kez 1980’de DSM-III ile psikiyatrik tanı sınıflamasına dahil olmuştur. DSM-IV’te ise sosyal fobide anksiyete belirtilerinin önemi üzerinde durulmuş ve sosyal anksiyete bozukluğu olarak isim değişikliğine gidilmiştir (59).

1.2.2. Anksiyete Tanımı ve Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete kelimesinin kökeni düşünce içinde sıkıntıya girmek anlamına gelen Latince “anxietas”den gelir. Sıkıntıyı tanımlamak için Fransızlar “Angoisse”, Almanlar “Angst”, İspanyollar ise “Angustia” sözcüklerini kullanmışlardır (57). Anksiyete, kendini belirsiz bir tehlike hissiyle gösteren, kişiyi tehlikeye karşı uyarıcı ve genellikle beraberinde otonom belirtilerin görüldüğü bir duygudur (5). Korkuya benzemekle birlikte anksiyete bilinmeyene, belirsiz bir tehdide karşı yanıt oluşturma noktasında korkudan farklıdır. Kişi kötü bir haber alacakmış, bir felaket olacakmış gibi endişe hisseder ve bu duruma davranışsal ve bedensel tepkiler verir. Anksiyete, biyolojik savunma sisteminin bir parçası olarak kaçma veya savaşma için her bireyde bir miktar var olan ve çoğunlukla herhangi bir hastalık belirtisi olmadan yaşamın olağan bir parçası olarak yaşanan bir durumdur. Fakat ortada herhangi bir tehlike yokken ortaya çıkması, uyarıcının şiddeti ile ortaya çıkan anksiyetenin orantılı olmaması, zamanla değişmemesi veya şiddetlenmesi, anksiyeteye dayanılamayacak hissi ve en önemlisi anksiyetenin ve kaçınmanın kişinin işlevselliğinde bozulma yaratması halinde patolojik anksiyeteden söz edilir. Patolojik anksiyete bireyin sosyal ve mesleki hayatını, kişilerarası ilişkilerini olumsuz yönde etkilediğinde anksiyete bozukluğu olarak tanımlanır. Anksiyete bozuklukları yaygın olarak görülen ve önemli düzeyde işlev kaybına yol açan psikiyatrik bozukluklardır. Anksiyetenin mevcut odağı ve belirti sınıflaması ile birbirlerinden ayrılırlar (60, 61). 2013’te yayınlanan DSM-5’e göre anksiyete bozuklukları şu şekilde sınıflandırılmaktadır (6).

- 1- Ayrılma anksiyetesi bozukluğu
- 2- Seçici konuşmazlık (mutizm)
- 3- Yaygın kaygı (anksiyete) bozukluğu
- 4- Panik bozukluğu
- 5- Agorafobi
- 6- Toplumsal kaygı bozukluğu (Sosyal Fobi)
- 7- Özgül fobi
- 8- Tanımlanmış diğer bir anksiyete bozukluğu
- 9- Başka bir tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu
- 10- Madde veya ilacın yol açtığı anksiyete bozukluğu

11- Tanımlanmamış anksiyete bozukluğu

1.2.3. Yaygın Anksiyete Bozukluğu

Yaygın Anksiyete Bozukluğu, hemen hemen her gün görülen kişinin aşırı sıkıntı, kaygı, korku yaşadığı, kişinin kaygısını kontrol etmekte zorluk çektiği ve yaşanan endişeden dolayı kişinin işlevselliğinin büyük ölçüde bozulduğu, zaman zaman alevlenmelerle giden, kronik seyir gösteren bir anksiyete bozukluğu türüdür. Bu duruma huzursuzluk, heyecan, kolay yorulmak, dikkatini toparlayamamak, kasların gerginliği, uyku bozukluğu gibi bir takım belirtiler eklenmiştir. Temel belirtisi yoğun, uzun dönemli yaşanan kaygıdır. Bu kaygı kontrol edilemez olarak algılanır (62).

1.2.4. Panik Bozukluk

Panik kelimesi, mağarada yalnız yaşayan ve çılgılık atarak canlıları korkutmasıyla tanınan Yunan mitolojisindeki Tanrı Pan'dan türetilmiştir. Panik bozukluk (PB), yineleyici ve beklenmedik bir şekilde ortaya çıkan panik ataklar ve ataklara eşlik eden bazı bedensel belirtiler ile karakterize bir anksiyete bozukluğu türüdür. Panik ataklar tipik bir şekilde aniden başlar, 10 dakika içerisinde pik yapar, yaklaşık olarak 15-20 dakika sürer. Birey ataklar sırasında kontrolünü kaybetme, kalp krizi geçirme, çıldırma korkularıyla yoğun anksiyete hisseder. Ataklar arası ise başka atakların da olacağına ilişkin sürekli bir kaygı yaşar (63).

1.2.5. Agorafobi

Agorafobi Yunanca toplanma/pazar yeri anlamına gelen “agora” kelimesinden türemiştir. Agorafobi, kaçmanın güç olabileceği (toplu taşıma araçlarını kullanma, açık yerlerde bulunma, kapalı yerlerde bulunma, sırada bekleme, kalabalık bir yerde bulunma veya tek başına evin içinde bulunma) durumlarda kişinin yardım alamayacağını düşündüğü bu durumlarla ilgili belirgin korku ve kaygı hissettiği bir anksiyete bozukluğudur (63). DSM-IV-TR’de agorafobi panik bozukluğuna bağlı gelişir ve panik bozukluğa sıklıkla eşlik eden agorafobi panik bozukluğun bir komplikasyonu olarak görülürdü. Ancak DSM-5’de panik bozukluk olmadan da agorafobi görülmesi nedeniyle artık kendi başına klinik bir tanı olarak sınıflandırılmıştır. “Kişi, korkusunun aşırı ya da anlamsız olduğunu bilir” maddesi de

kaldırılmış olup, özgül fobiden ayrımı açısından en az iki agorafobik durumun gerekliliği ve en az 6 ay sürüyor olma şartı getirilmiştir (6).

1.2.6. Sosyal Anksiyete Bozukluğu

Sosyal anksiyete bozukluğu (SAB), kişinin başkaları tarafından değerlendirileceği durumlarda, başkalarınca aşağılanacağı, utanç duyacağı veya gülünç duruma düşecek biçimde davranacağından korku duyması olarak tanımlanmıştır. DSM-5'te SAB'nin tanı kriterlerinde tekrar düzenleme yapılmıştır. Özellikle toplum içinde konuşmak veya birşeyler yapmakla ilgili aşırı kaygısı olan kişileri atlamamak amacıyla 'yalnızca bir eylemi gerçekleştirme sırasında olması' 'performance only' şeklinde tanısal bir belirleyici eklenmiş, kişi korkusunun aşırı ya da anlamsız olduğunu bilir'maddesi de kaldırılmıştır. 'Yaygın' belirleyicisinin güvenilir bir ölçüsü olmadığı için bu belirteç kaldırılmıştır (6).

1.2.7. Özgül fobi

Özgül fobi, sosyal fobi ve agorafobi için tanımlananlar dışında kalan nesne ya da durumlarla ilgili olarak belirgin bir korku ya da kaygı duymadır. Mantıksız olmasına karşın aşırı ve sürekli korku duyma halidir, günlük yaşantıyı etkiler (63). DSM-5'te 1-hayvan (örümcek, böcek, köpek), 2-doğal çevre (yükseklik, fırtına, su), 3- kan-iğne-yaralanma (iğne, sağlıkla ilgili girişimler), 4- durumsal (uçak, asansör, kapalı yerler) ve 5- diğer fobiler şeklinde 5 tür özgül fobi yer alır. 'Kişi korkusunun aşırı ya da anlamsız olduğunu bilir' maddesi ise kaldırılmıştır (6).

1.2.8. Epidemiyoloji

Anksiyete bozuklukları toplumda oldukça sık görülen psikiyatrik rahatsızlıklardır. Kadınlarda erkeklere oranla daha sıktır. En sık 10-25 yaş arası görülmektedir. Anksiyete bozukluğunun genel nüfustaki yaşam boyu yaygınlık oranı %3-6 olarak bildirilmektedir (62). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Ulusal Eştanı Çalışması'na (National Comorbidity Survey) göre Amerikan toplumunda 4 erişkinden birinde bir anksiyete bozukluğu bulunmaktadır. 1997 yılındaki Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu'na göre ülkemizde anksiyete bozuklukları sıklıkları şu şekilde saptanmıştır: özgül fobi: %2.7; sosyal fobi: %1.8; yaygın anksiyete bozukluğu: %0.7; agorafobi %0.6; panik bozukluk: %0.4 (64).

Yaygın anksiyete bozukluğunun Amerika Birleşik Devletleri Epidemiyolojik Alan Çalışması verilerinde ise bir yıllık prevalansı %3.8, yaşam boyu prevalansı ise %4.1-6.6 olarak saptanmıştır (65). YAB genelde genç erişkin dönemde başlar. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazladır. Evlilerde, ek bedensel rahatsızlığı olanlarda, eğitim düzeyi düşük olanlarda daha yüksek oranlarda görülür (62).

Panik bozukluk toplumda ortalama %3.5 oranında görülür (66). Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre genel toplumda PB erkeklerde %0.2, kadınlarda %0.5'dir (66). Panik bozukluk, başlangıç yaşı erken başlangıçlı (15-25 yaş) ve geç başlangıçlı (45-54 yaş) olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir. Bekar olmak, şehir hayatı ve genç yaş panik ataklar için risk faktörüdür (62).

Yapılan bir toplum taramasında agorafobi yaygınlığı %12 olarak bulunmuştur (67). Agorafobi kadınlarda %7'den fazla, erkeklerde %3 oranında görülen bir bozukluktur (62). Ayrıca agorafobinin eşlik ettiği panik bozukluğun sıklıkla 20'li yaşların başında, agorafobinin eşlik etmediği panik bozukluğun ise 20'li yaşların sonlarında başladığı bildirilmiştir (67).

Epidemiyolojik çalışmalarda toplumda sosyal fobinin yaşam boyu yaygınlık oranı %2.4 ile %16 arasında değişmektedir (68). Türkiye'nin ruh sağlığı profili adlı çalışmada sosyal fobi yaygınlığı %1.8 tespit edilmiştir (69). Ortalama başlangıç yaşı 13-14 yaş civarındadır. Kadınlarda, bekarlarda, ayrı yaşayan ve boşanmış kişilerde, eğitim düzeyi düşük olanlarda daha fazla görülmektedir (69).

Özgül fobinin hayat boyu görülme sıklığı yaklaşık %11'dir. Hayvan ve yükseklik korkusu en fazla görülen özgül fobi alt tipleridir. Çocukluk döneminde hayvan, doğal çevre, kanlı yaralanma sık görülürken, erişkinlikte daha çok durumsal fobiler görülmektedir. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülmekle beraber cinsiyet farklılığı özgül fobinin her alt tipi için geçerli değildir. En fazla 25-44 yaş arası olup 18-24 yaş arasında %6.5, 55 yaş üzerinde ise %5.2 oranındadır (64).

1.2.9. Anksiyete ve Anksiyete Bozukluklarının Etyopatogenezi

Anksiyete ve anksiyete bozukluklarının etyolojisi multifaktöriyel olup, biyolojik, genetik ve psikopatolojik teorilerle açıklanmaktadır.

1.2.10. Anksiyeteyi Açıklayan Psikopatolojik Yaklaşımlar

1.2.10.1. Psikanalitik Kuram

Psikanalitik kuram, anksiyeteyi kabul edilemeyen, baskılanmış dürtülerin bilince çıkmak için temsil edilmesi ve boşalım yolları bulmak için ego (benlik) ile verdiği bir mücadele olarak değerlendirmektedir. Ego bu yoğun dürtü ve duygulardan gelen baskıya karşı savunma sistemlerine başvurur. Primer kullanılan savunma mekanizması bastırma (regresyon) dır. Bastırma başarılı olursa kabul edilemez dürtülerin varlığında bireyin dış dünya ile uyumu devam eder. Bastırmanın yetersizliği anksiyeteye neden olur. Başarılı olamayan savunma düzeneklerinin sonucunda anksiyete bilince çıkararak, psikanalitik kuramdaki ismiyle serbest anksiyeteye dönüşür, böylelikle bir semptom profili ortaya çıkar. Freud başlangıçta cinsel dürtülerin regresyonu sonucu anksiyetenin oluştuğundan bahsetse de, daha sonraları anksiyetenin bastırılmayı sağladığını söylemiştir. Yani anksiyete benliği tehdit edebilecek tehlikenin öncü bir sinyalidir (57). Freud'un 1894'de tanımladığı anksiyete nevrozu irritabilite, kronik anksiyöz beklenti, anksiyete nöbetleri ve sekonder fobik kaçınmaları içermektedir. Aynı zamanda kişiliğin psikoseksüel gelişim dönemlerinde ve büyümenin çeşitli zamanlarında ortaya çıkan id veya impulsif anksiyetesi, ayrılık (seperasyon) anksiyetesi, kastrasyon anksiyetesi, süperego anksiyetesi anksiyeteyi oluşturan 4 ana komponenttir (55-57). İd veya impulsif anksiyete, infant döneminde pasif bebeğin anneden istekleri üzerine ortaya çıkar. Ayrılık anksiyetesi, preödüpal dönemde sevgi objesinin kaybindan korkmaya bağlı ortaya çıkar. Süperego anksiyetesi prepubertal dönemdeki çocuğun gelişen süperegosunun baskısına bağlı hissedilen anksiyetedir (55). Freud (57), tüm bu gelişim evrelerinde doyurulmamış isteklerin aşırı kışkırtmasıyla karşılaşma tehlikesinin ortak olduğundan söz eder. Kronik endişenin basit fobiye, vertigo ve anksiyete nöbetlerinin ise agorafobiye yol açtığını savunmaktadır. Diğer psikanalitik kuramcılar anksiyetenin, anne karnındaki rahat ortamdan dünyaya gelindiğinde oluşan doğum travmasına bağlı ilk kaygıdan kaynaklandığını veya erken çocukluk döneminde annenin anksiyetesinin çocuğa geçtiğini öner sürmüşlerdir (70).

Psikanalitik açıdan sosyal anksiyetesi olan kişilerin narsistik ve libidinal gereksinimleri arasında ayırım yapamadıkları, bu nedenle öz-saygılarını kendi

süperregoları sayesinde değil de diğer insanlar üzerinden karşıladıkları öne sürülmüştür (71).

Agorafobide çocukluk döneminde ailenin yitimine bağlı olarak kalabalık ortamlarda tek başına bulunma esnasında yaşanılmış yalnız bırakılma veya terkedilmiş olma duygularının canlandığı öne sürülmüştür. Panik bozukluk ise, çocukluk döneminde deneyimlenen ayrılık anksiyetesine, çocuktaki ebeveynin her an kendisini terk edebileceği korkusuna dayandırılmaktadır (72).

1.2.10. 2. Bilişsel ve Davranışçı Kuram

Bilişsel kurama göre, davranışlarımız, bilişler (kişilerin bir durumu ve o durumda kendi haklarında ne düşündükleri) ile öğrenme ve geçmiş deneyimlerin (pekiştirme, ceza ve model alma da dahil olmak üzere) ve yakın çevrenin etkileşiminin bir ürünüdür. Bu görüşe göre, anksiyete kişinin gelecek, dünya ve kendisi ile ilgili çarpıtılmış inançlarının bir sonucudur ve anksiyete yanıtının devam etmesinin nedeni değiştirilmemiş veya ortadan kaldırılmamış bilişsel hataların halen devam ediyor olmasıdır. Anksiyete bozukluklarında, tehlikeli ve hayatı tehdit eden olayları birey aşırı bir şekilde yanlış yorumlar. Temelini, çevresel uyaranlara karşı bireyin oluşturduğu şartlanma cevabı oluşturur. Korkuya karşı ilk tepki klasik koşullanmayla öğrenilir. Klasik öğrenme kuramı açısından birey, geçmiş yaşantılarından ve deneyimlerinden yola çıkarak tehdit oluşturmayan durumlarda anksiyete geliştirir. Koşullu bir uyaran olan anksiyete koşulsuz bir yanıtı neden olur. Koşullu uyarandan kaçınarak anksiyete azaltılmaya çalışılır fakat kaçınma davranışları devam ettiği sürece sönme gerçekleşemez ve öğrenilmiş anksiyete yanıtı devam eder. Edimsel koşullanma denilen bu süreç, bireyleri korktukları şeylerden kaçındıkları için korkularını azaltarak ödüllendirir. Yani korku, klasik koşullanma ile kazanılmakta ve edimsel koşullanma yoluyla koşullu uyararlardan kaçınma ile devam etmektedir. Bilişsel kuram, uyaran koşullu da olsa koşulsuz da olsa en önemli noktanın kişinin olaylarla ilgili yorumları olduğundan bahsetmektedir (73).

Panik bozukluk için korkudan korkmak ve anksiyete duyarlılığı, yaygın anksiyete bozukluğu için belirsizliğe tahammülsüzlük ve patolojik endişe, sosyal anksiyete bozukluğu için olumsuz değerlendirilmeye karşı korku, kendine odaklanmış dikkatte artış şeklinde bilişsel düzeneklerden bahsedilir. Agorafobinin de tıpkı panik bozukluk gibi “korkudan korku” sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

Bilişsel kurama göre PB'de asıl sorun zararsız bedensel belirti veya duyuların katastrofik biçimde yorumlanmasına bağlı oluşan yoğun korkudur. Bu yoğun korku içten (bilişler ya da bedensel duyular) ya da dıştan (korkulan bir durum ya da etkinlik) tetiklenebilir. Felaketleştirici yorumlamalar, bireyi daha fazla uyarılmışlık haline getirir ve yeni panik ataklara yol açar (74).

Sosyal anksiyete bozukluğunun diğer fobilerde olduğu gibi travmatik yaşantı sonucunda koşullanma ile geliştiği ileri sürülmektedir. Başkasının korkusunun gözlenmesi ve tutumlar yoluyla bilgi aktarımı da fobik koşullanmayı pekiştirir (75).

1.2.10.3. Varoluşçu Kuram

Varoluşçu kuram, bireyin var olmanın getirileriyle yüzleşmesinden kaynaklanan çatışma üzerinde durmaktadır. Anksiyete, hayatı anlamlandıran, var olmak veya hissetmek için bir araç olarak kullanılmaktadır. Anksiyete varlığın ve anlamın derin boşluğuna ya da anlamsızlığına karşı kişinin geliştirdiği bir cevaptır. Ölümün kaçınılmazlığı ve insanın çaresizliğinin sürekli bir kaygı yarattığını öne sürmektedir. Ölüm de varoluşsal gerçeklerden birisidir ve insan ancak ölümle yüzleşince anksiyeteyi yenebilmektedir (76).

1.2.10.4. Spielberg'in Anksiyete Teorisi

İstenilmeyen veya tehlikeli koşullarla karşılaşıldığında genellikle her bireyin yaşadığı geçici, duruma bağlı ortaya çıkan subjektif kaygıya “durumluk kaygı” denilmektedir. Nötr durumlarda nesnel bir neden yokken ortaya çıkan veya neden olduğunda bu durumla orantısız biçimde uzun süreli ve şiddetli olan kaygı “sürekli kaygı”dır. Sürekli kaygısı yüksek olan bireyler, durumluk kaygıyı da daha sık ve yoğun yaşarlar, sürekli olarak huzursuzluk hissederler ve kolaylıkla karamsarlığa kapılırlar (77).

1.2.11. Anksiyeteyi Açıklayan Biyolojik Teoriler

1.2.11.1. Genetik Faktörler ve Aile Çalışmaları

Anksiyete bozukluklarındaki genetiğin etkisi hakkındaki bilgiler genetik epidemiyolojik çalışmalara, ilişkilendirme ve gen ifadesi araştırmalarına dayanmaktadır. Yaygın anksiyete bozukluğu hastalarının birinci derece akrabalarında YAB yaklaşık 5 kat daha yüksek görülmektedir (62). İkiz çalışmalarında ise bir çalışmada monozigot ve dizigot ikizlerin eş hastalanma oranları arasında anlamlı bir

farklılık bulunmazken (78) başka bir çalışmada YAB'nin kadın ikizlerdeki kalıtımsallık oranının %30 olduğu bildirilmiştir (79). Yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında, YAB'a özgü olmamakla birlikte 17q kromozomundaki serotonin (5-HT) taşıyıcı geninin, kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek oranda 5-HT'nin 2. 12 alleli saptanmıştır (80). Moleküler genetik çalışmalarda, aday genler içerisinde gama-amino bütirik asit, noradrenalin, korticotropin-releasing faktör ve serotonin sistemleri üzerindeki reseptörler en önemlilerindendir (56).

Panik bozukluk hastalarının birinci derece akrabalarında, PB 4-7 kat fazla görülmektedir (62). İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerde konkordans oranı %24-73, dizigot ikizlerde konkordans oranının %0-17 olduğu bildirilmiştir (81). Genetik çalışmalarında 7, 9, 22 ve 4. kromozomlarda hastalığa yatkınlık lokusları bulunduğu, dopamin ve serotonin ve kolesistokinin sistemindeki katekol-O-metiltransferaz (COMT), monoamin oksidaz A gibi bazı gen varyantlarının panik bozukluğun kalıtımında rolünden bahsedilmektedir (82).

Sosyal anksiyete bozukluğunda da diğer anksiyete bozukluklarında olduğu gibi ailesel yatkınlık söz konusudur. Yapılan çalışmalar, SAB olan kişilerin birinci derece yakınlarında hastalık riskinin 3-10 kat arttığını göstermiştir (65). SAB'da yapılan ikiz çalışmalarında monozigotik ve dizigotik ikizler arasında sırasıyla %24 ve %15 uyum oranı olduğu saptanmıştır (83). SAB'ın genetiğiyle ilgili yapılan çalışmalarda üzerinde en çok çalışılan genlerden ikisi dopamin, norepinefrin ve epinefrin gibi katekolaminlerin yıkımından sorumlu olan COMT enzimi ve serotonin transporter geni (SLC6A4) dir (84).

1.2.11.2. Nörokimyasal Faktörler

1.2.11.2.1. Artmış Sempatik Etkinlik

Anksiyeteli bireylerde artmış bir uyarılmışlık ve tetiktelik hali mevcuttur, vagal tonustaki azalmaya bağlı olarak fizyolojik esneklikte azalma vardır (56). Anksiyete bozukluğu bulunan bazı hastaların, artmış sempatik tonusa sahip, tekrarlayan uyaranlara hızlı uyum geliştiremeyen ve orta derecede uyarana aşırı yanıt veren şekilde çalışan otonom sinir sistemi aktivasyonu bulunmaktadır (5). Bir çalışmada YAB hastalarında stres sonrası deri iletiminin, solunum hızının, kan basıncının ve kalp hızı değişkenliğinin azaldığı, fakat dinlenme sırasında hiçbir fark olmadığı bulunmuştur (85).

1.2.11.2.2. Nörotransmitterler

Anksiyete ile ilişkili bulunan başlıca nörotransmitterler noradrenalin, serotonin, gama-aminobutirik asittir (5). Bu 3 nörotransmitter sistemi hem normal hem de patolojik anksiyete oluşumunda ve sürdürülmesinde önemli rollere sahiptir. Ayrıca ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronlar ve pedikülopontin nükleustaki kolinerjik nöronlar da anksiyete gelişimine katkı sağlamaktadır. Bunların yanı sıra kolesistokininin ve P maddesi (Substance P) gibi santral nöropeptidler, adenzinin ve glutamaterjik sistemin de rolleri vardır (5).

Nöradrenalin (NA): Anksiyete hastalarında bazen aktivite patlamaları ile seyreden, nöadrenerjik sistem regülasyon sorunları görülebilmektedir. Lokus seruleus (LC) ponsun dorsal bölümünde yer alan ve santral sinir sistemindeki toplam noradrenalinin yaklaşık %70'ini içeren, NA nin major çekirdeği olup stres ile etkinleşmekte korku davranışı, vijilans, dikkat ve alarm tepkileriyle ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda anksiyete bozukluğu olan hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) veya idrarında noradrenerjik metabolit olan 3-metoksi-4-hidroksifenil glikol (MHPG) miktarının yükseldiği saptanmıştır (86). Birbiriyle zıt veriler mevcut olsa da YAB hastalarında plazma NA ve metaboliti MHPG düzeyleri sağlıklılara göre daha yüksek seviyededir ve noradrenerjik sistem inhibitörü $\alpha 2$ adrenerjik reseptörlerde azalma saptanmıştır (87). Yapılan bazı çalışmalar presinaptik $\alpha 2$ adrenerjik otoreseptör antagonisti yohimbinin, YAB hastalarında MHPG yanıtını uyardığı ve bize bu hastalarda presinaptik $\alpha 2$ reseptör duyarlılığının azaldığını göstermiştir (88).

Panik bozuklukla ilgili yapılan çalışmalar panik ataklar sırasında LC'de NA salgılayan nöronlarda artmış uyarılma ve/veya inhibisyon yollarında yetersizlik olduğu saptanmıştır. Panik bozukluk mekanizmasında presinaptik $\alpha 2$ otoreseptörlerinin yetersiz işlevi ve $\alpha 2$ otoreseptör duyarlılığında artış suçlanılmaktadır. Panik bozukluk hastalarına $\alpha 2$ otoreseptör antagonisti yohimbin verildiğinde, LC aracılı santral noradrenerjik yanıtta artış gözlenmektedir; buna göre yohimbin panik atakların sıklığını ve şiddetini provoke etmektedir (89). $\alpha 2$ adrenerjik otoreseptörlerini uyaran klonidin ise PB hastalarında anksiyeteyi azaltmakta ve plazma MHPG düzeylerini daha fazla düşürmektedir.

Sosyal anksiyete bozukluğu çalışmalarında, sempatik hiperaktivite sonucunda ortostatik uyarım ile oluşan kan basıncı düşüklüğünün SAB hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve toplum önünde konuşma performansı ile kalp hızı artışlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle sempatik aktiviteyi azaltan beta bloker ilaçlar performansa bağlı anksiyetede etkilidir. Sosyal anksiyete bozukluğu da tıpkı YAB ve PA'da olduğu gibi, postsinaptik adrenerjik reseptör aktivitesinin azalması sonucu klonidine büyüme hormonu yanıtının kontrollere göre azaldığı belirtilmiştir (90).

Gama aminobütirik asit (GABA): Gama aminobütirik asit, merkezi sinir sisteminde (MSS) yaygın olarak bulunan, reseptörleri özellikle frontal korteks, hipokampus ve amigdalada lokalizasyon gösteren inhibitör bir nörotransmitterdir. GABA reseptörleri benzodiyazepin (BZ) reseptörleri ile yakın ilişki içindedir ve GABA agonistleri anksiyolitik etkiye sahipken ters agonistleri anksiyojenik etkiye sahiptir. Hayvan çalışmalarında stress sonrası hipokampus ve korteksteki BZ reseptörlerinin sayısının azaldığı gösterilmiştir (91). Yapılan başka hayvan çalışmalarında bir benzodiyazepin reseptör ters agonisti olan, β -karbolin-3-karboksilik asid (BKKA) verildiğinde anksiyete bozukluğuna bağlı otonom sinir sistemi semptomlarının ortaya çıktığı görülmüştür. Aynı şekilde BKKA, insanlar üzerinde de anksiyete semptomlarına yol açmıştır. Yine bir benzodiyazepin reseptör antagonisti olan flumazenilin, panik bozukluğu olan hastalarda şiddetli panik ataklara yol açtığı bilinmektedir (55). Kronik stress, anksiyete ile ilişkili beyin bölgelerinde (frontal korteks, hipokampus ve hipotalamus) anksiyolitik etkili GABA-A reseptör sayısında azalmaya neden olabilmekte ve böylece anksiyeteyi arttırabilmektedir (91).

Yaygın anksiyete bozukluğunda BZ reseptör işlevlerinde ve GABA sisteminde bozulma olduğunu düşünülmektedir. Yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında, GABAerjik iletimde azalmaya bağlı olarak kortikal inhibisyonun azalması ile dış uyaranlar baskılanmamaktadır. Yapılan Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) çalışmalarında, YAB hastalarında sağ prefrontal korteksteki BZ ligandı bağlanmasında artış olmadığı ortaya konulmuştur (92). Ayrıca YAB'da trombositlerde ve lenfositlerde periferik BZ bağlama bölgelerinin sayısında azalma, BZ ile yapılan tedavi sonucunda periferik bağlama yerlerinin sayısında artış saptanmıştır (93).

Panik bozukluk hastalarında bir GABA antagonisti olan flumazenil infüzyonu anksiyete ve panik ataklara yol açmaktadır. Panik bozuklukta yapılan SPECT ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmalarında, özellikle orbitofrontal kortekste olmak üzere, tüm beyinde yaygın (özellikle hipokampus ve oksipital kortekste) GABA-A ve BZ bağlanması belirgin azalma olduğu saptanmıştır (94).

Gabapentin, pregabalin gibi GABAerjik ilaçlar sosyal anksiyete bozukluğundaki belirtileri azaltması SAB etiolojisinde GABA rolünü desteklemektedir (95).

Serotonin: Serotoninin primer kaynağı beyin sapının dorsal ve median rafe çekirdekleridir. Tehlike olarak algılanan durumlarda sinaptik aralıkta yükselir. Hem MSS hem perifer sinir sisteminde pek çok projeksiyonu bulunur. Limbik sistem, hipotalamus ve talamusu innerve eden serotonin yolları ile tehlike durumunda sinaptik aralıkta artarak anksiyete tepkisi oluşturur. Serotonin artışı amigdalaı uyaran kortikal impulsları inhibe ederek anksiyete düzeyini azaltmaktadır (96).

Yaygın anksiyete bozukluğunda beyin omurilik sıvısında serotonin seviyesi düşük bulunmuştur. YAB hastalarında anksiyete seviyelerindeki artış ile serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indolasetik asitin idrarda artışının korelasyon gösterdiği ve bunun yüksek anksiyete seviyesinin bir belirteci olduğu bildirilmiştir. Özellikle dorsal rafe ve hipokampusta yer alan 5-HT1A reseptörlerine spesifik ilaçların anksiyolitik etkili oldukları saptanmıştır. 5-HT1A parsiyel agonisti olan buspiron YAB'nin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Hayvan deneylerinde de 5-HT1A reseptörleri bulunmayan farelerin artmış anksiyete belirtileri gösterdiği bulunmuştur (97). Serotoninin sinaptik re-uptake'ini engelleyen veya 5-HT2A antagonizması özelliği gösteren antidepresan ilaçlar anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkili olarak kullanılan ajanlardır. Bazı yayınlar 5-HT3 reseptör antagonisti olan ondansetronun YAB, PB gibi anksiyete bozukluklarında olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir (98).

Panik nöbetlerinin tedavisinde selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin (SSRI) etkili olması, fenfluramin ve meta-klorofenilpiperazin (m-CPP) uygulamalarının anksiyete artışı ve panik ataklara yol açması PB'de serotonerjik sistemin işlevlerindeki bozukluğu göstermektedir (89). Yapılan bir PET çalışmasında

panik bozukluk hastalarında raphe bölgesi, amigdala ile orbitofrontal ve temporal kortekste 5-HT1A reseptör bağlanmasının azaldığı saptanılmış, paroksetin tedavisi ile raphe ve hipokampustaki 5-HT1A reseptör yoğunluğundaki azalmanın devam ettiği tespit edilmiştir (99).

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve SSRI'ların SAB'de etkili olması, SAB patofizyolojisinde serotoninin önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir. Hayvan çalışmalarında sosyal dışa dönüklük yüksek serotonin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (100). Anksiyete oluşumundan sorumlu 5-HT2 reseptörlerinin aşırı duyarlılığına bağlı olarak serotonin salınımını arttıran fenfluramin ve m-CPP ile SAB hastalarında kortizol yanıtlarının arttığı gözlenmiştir (101).

Glutamat: Glutamat, amigdala ile diğer limbik ve kortikal yapılarda yaygın olarak bulunan bir nörotransmitterdir. Glutamaterjik sistemin anksiyetede stress yanıtında, korku koşullanması, korkunun dışavurumu üzerinde önemli bir rolü vardır. Stres, kortikal glutamaterjik sistemi aktive etmektedir. Amigdala ve kortekste yaygın olarak bulunan başta NMDA (N-metil-D-aspartat) olmak üzere glutamat reseptörlerinin uyarıcı etkilerinin azalması, anksiyolitik etki oluşturur. Lateral veya merkezi amigdala lezyonları koşullu korkunun ve uzun vadeli korku belleğinin kazanılmasını önleyebilir. Korku öğrenilmesinin lateral amigdalada gerçekleştiği moleküler mekanizma uzun vadeli bir güçlendirme mekanizmasıdır. Belleğin birleştirilmesinin kalsiyumun (Ca) glutamat NMDA reseptörleri ve voltaj-kapılı kalsiyum kanalları aracılığı ile hücre içine girmesiyle gerçekleştiği düşünülmektedir. Koşullanmada da hipokampustaki NMDA reseptörleri yüksek düzeyde eksprese edilir. Amigdalada olduğu gibi bu reseptörlerin baskılanması, koşullu korku yanıtlarını engelleyecektir (102). Hayvan modellerinde NMDA tipi reseptör antagonistlerinin bazolateral amigdalaya uygulanması ile anksiyetenin azaldığı gösterilmiştir. YAB hastalarında antiglutamaterjik bir ajan olan riluzol (100 mg/gün) ile yapılan 8 haftalık etkinlik çalışmasında tedavi yanıtı %80, remisyon oranı ise %53 bulunmuştur (103).

Kolesistokinin (CCK): Kolesistokinin beyinde korteks, hipokampus ve substansia nigra sentezlenen duyudurumla ilişkili bir nöropeptiddir. CCK-4 ve pentagastrin gibi CCK-B reseptör agonistlerinin insanlarda panik atak ortaya çıkarması (104) buna karşın CI-988 ve L-365, 250 gibi CCK-B reseptör

antagonistlerinin deney hayvanlarında anksiyolitik etkiler oluşturması (105) kolesistokininin anksiyete bozukluklarındaki rolünü kuvvetlendiren niteliktedir. Hayvan alışmalarında CCK uygulaması sonrası korku ve uyanıklık artışı, arama davranışında azalma ve boyun eğici davranışlarda artış gözlenmektedir (106). Ayrıca hayvan deneyleri, CCK'nın arama davranışlarındaki azaltıcı etkisinin, 5-HT3 antagonisti olan ondansetron uygulaması ile ortadan kalkması CCK sistemi üzerinde serotoninin rolünü göstermiştir (107). CCK aynı zamanda noradrenerjik sistemle etkileşime girerek lokus seruleus aktivitesini artırır ve GABA üzerinde inhibitör etkisi anksiyete oluşumunda rol oynamaktadır. Bu nedenle CCK'nin 5-HT veya NA üzerindeki düzenleyici etkileri vasıtasıyla YAB'deki anksiyete üzerinde doğrudan ya da dolaylı etkileri olabilir (106).

Dopamin: Dopamin blokörü antipsikotik ilaçların SAB belirtileri oluşturması, parkinsona yüksek oranda SAB'ın eşlik etmesi ve MAOI ve bupropion gibi dopamin seviyelerini yükselten ilaçların SAB tedavisinde etkili olması, SAB'de dopaminerjik işlev kaybı olduğunu düşündürmektedir. Sosyal anksiyete bozukluğu hastalarında sosyal uyaran sürecinin düzenlenmesinde kilit rol üstlenen corpus striatumdaki dopamin re-uptake bölgelerinin yoğunluğunu ölçen bir çalışmada kontrollere kıyasla striatumda dopamine re-uptake bölge yoğunluğunda azalma ve alt bölge anormallikleri ve dopaminerjik innervasyonda eksiklik saptanılmıştır. Bu dopaminerjik işlev bozukluğunun SAB'daki sosyal motor işlevlerin akışının bozulmasına, bilişsel belirtilerin ve kaçınma davranışlarının oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir (108). Sosyal anksiyete bozukluğu hastalarında dopamin metaboliti homovalinik asitin (HVA) BOS düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (101).

Adenozin: Adenozin, beyinde kendine özgü reseptörleri olan riboz içeren bir pürin ve tıpkı GABA gibi MSS'de inhibitör etkili bir nörotransmitteridir. Adenozin reseptörlerinin nonspesifik bir antagonisti olan metilksantin türevi kafein ve teofilin santral adenozin reseptörlerini bloke ederek anksiyete semptomlarına neden olmaktadır. Ayrıca farelerde gerçekleştirilen bazı deneysel çalışmaların sonuçları özellikle selektif adenozin A1 reseptör agonistlerinin anksiyolitik etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir. Gerek adenozin A1 gerekse A2a reseptörlerinin

yokluğunun ise farelerde anksiyete belirtilerini şiddetlendirdiği ileri sürülmüştür (109).

Diğer: Nitrik oksid hem periferik hem santral sinir sisteminde aktivitesi olan, çok kısa ömürlü bir serbest radikal gazdır. NO sentezini katalizleyen enzim olan nitrik oksit sentetazın (NOS) amigdala, lokus seruleus, dorsal periakuaduktal gri cevher, hipotalamus, hipokampus, striatum, korteks ve serebellum gibi beyin bölgelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında sıçanlara verilen NOS inhibitörlerinin hayvanlarda alkol yoksunluk sendromunun erken dönemindeki gibi anksiyeteye benzer semptomları inhibe ettiği ve bu etkinin NO prekürsörü L-argininin NOS inhibitörlerinden önce verilmesi ile sona erdiği gösterilmiştir (110). Yapılan başka çalışmalarda santral selektif bir NOS inhibitörü olan 7-nitroindazol'un sıçanlarda oluşturulan deneysel anksiyetede alkolün anksiyolitik etkilerini potansiyelize ettiği, NOS inhibitörü ajanların deney hayvanlarında direk anksiyolitik etkiler oluşturduğu gözlemlenmiştir (111).

P maddesi, NK-1 reseptörüne (taşikin-1 reseptörü) bağlanarak etki eder. Bu reseptörün antagonistleri anksiyolitik ve antidepresan etkiler ortaya çıkartabilmektedir. Hayvan modellerinde ise NK-2 reseptör antagonistlerinin de anksiyolitik etkileri olduğu ortaya konulmuştur (112). P maddesi anksiyojenik etkilerine santral NO'in katkısı olduğuna dair deneysel bulgular edinilmiştir (113).

Nöropeptid Y (NPY) stress ve anksiyeteyi yöneten beyin bölgelerinde yüksek ekspresyonu olan nöroendokrin işlevlere sahip arkuat nükleusta sentezlenen bir polipeptittir. Nöropeptid Y'nin stres transmitterlerini baskılayarak merkezi sinir sistemi aktivitesinde azalmaya neden olduğu ve bu sayede stres ve anksiyeteye yanıtı kontrol ettiği kabul edilmektedir. Nöropeptid Y, CRF'nin oluşturduğu stres yanıtlarını antagonize eder ve lokus seruleusun ateşlenmesini baskılar. Engellenmiş NPY iletimi CRF, noradrenerjik hiperaktivite ve HPA aksın uyarılmasında artış ile sonuçlanabilir. Bu durum korku ve endişede artışa, HPA'da disregülasyona ve merkezi sinir sistemi işlevlerinde artışa neden olur. Bu şekilde tüm hayvan modellerinde, Nöropeptid Y uygulaması, anksiyolitik etkilerinin yanı sıra korkuya karşı irkilme davranışının baskılanmasını da arttırır (114).

Beyinde ve kalp kasında bulunan atrial natriüretik peptid (ANP) deney hayvanlarında anksiyolitik etkisi gösterilmiş bir peptiddir (115). Bunların haricinde

GABAerjik aktiviteyi modüle eden progesteron ve nöroaktif steroidlerin anksiyolitik etki gösterdikleri bilinmektedir (116).

1.2.12. Endokrin İşlevler

1.2.12.1. Kortikotropin Releasing Faktör (CRF) ve Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal (HPA) Sistemi

Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal eksenini ve kortizol salınımı strese yanıtta rol oynar. Amigdala potansiyel tehditleri kontrol eder ve hipotalamusla bağlantıları sempatik sinir sistemi ve HPA eksenini aktive eder; savaş/kaç/dona kalma gibi davranışsal yanıtlara aracılık eder. Korku koşullamasının kazanılması ve ifadesinden sorumlu beyin alanı amigdaladır. Korku ve anksiyete sinyalleri konusundaki bilgi, limbik bölgelerden CRF üreten hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerine gönderilir, ardından ACTH ve kortizol salınımı gerçekleşir. Kortizolde artma, insanda stress yanıtının en önemli işaretidir ve kişiyi savunmaya hazırlarlar. CRF, anksiyete ve korku yanıtlarıyla ilişkili çeşitli beyin bölgelerinde (amigdala, lokus seruleus, dorsal vagal kompleks vb.) bulunur. Asetilkolin, serotonin, norepinefrin CRF salınımında etkilidir (116). Hayvan modellerinde santral CRF uygulaması, klasik anksiyojenik cevapta artışa yol açmaktadır. CRF'nin anksiyojenik etkileri benzodiyazepin gibi anksiyolitiklerle antagonize edilmektedir. Anksiyete bozukluklarında bazal ACTH ve kortizol düzeyinde yükselme, CRF'ye ACTH cevabında küntleşme, ancak kortizol cevabında normalleşme görülmektedir (117). Yine yapılan bir hayvan çalışmasında akut ve kronik strese maruziyette LC bölgesinde CRF yoğunluğunda artış olduğu gösterilmiştir (118). Yaygın anksiyete bozukluğu hastalarına uygulanan bilişsel terapi sonrası hastalardaki deksametazon supresyon testi (DST) pozitifliğinin negatife döndüğü bulunmuştur (119).

1.2.12.2. Tiroid Hormonları

Tirotropin releasing hormonun (TRH) nöronal eksitabilite, davranış ve nörotransmitter regülasyonunda direk etkisi bulunmaktadır. Hipertiroidide genellikle anksiyete, yorgunluk, depresyon, emosyonel labilite ve ajitasyon gözlenebilir. Anksiyete bozukluklarında tirotropin salgılatıcı hormon uygulamasına tiroid stimule edici hormon (TSH) cevaplarında küntleşme olsa da (117) YAB hastalarında serum

tiroksin (T4), serum serbest tiroksin endeksi ve TSH düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (120).

1.2.12.3. Nöroanatomi ve Görüntüleme

Beyindeki subkortikal yapılar içinde talamus, hipotalamus, hippokampus, pineal bez, hipofiz ve amigdala gibi nöroanatomik oluşumları içeren limbik sistem bellek ve duygudurum değişikliklerinden sorumludur. Limbik sistemde amigdala korku ve anksiyete oluşumunda en önemli role sahip olan nöroanatomik oluşumdur. Amigdala ve amigdala ile nöronal bağlantılarla iletişim kuran lateral hipotalamus, vagusun dorsomedial nükleusu, nükleus ambiguus, parabrakial nükleus, ventral tegmental alan (VTA), lokus seruleus, pedinkülopontin nükleus (PPN), nucleus retikularis ve hipotalamusun paraventriküler nükleusu normal ve patolojik anksiyete oluşumunda rolü olan belli başlı nöroanatomik yapılardır. Amigdala aynı zamanda sosyal davranışın düzenlenmesi ile de ilgilidir (121).

Yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında yapılan PET çalışmasında oksipital lob, sağ posterior temporal lob ve sağ presantral frontal girus bölgelerinde glikoz metabolizması kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada bazal gangliyonlar ve beyaz madde metabolizma oranları kontrollere göre düşük çıkmıştır (122). Prefrontal kortikal bölge hipermetabolizması, limbik yapılarda hipertrofi, prefrontal kortikal veya hipokampal N-asetilaspartat seviyelerinin düşük olması, dorsomedial prefrontal korteks ve amigdala hacimlerinin daha geniş olması YAB'daki diğer görüntüleme bulgularıdır (123).

Nöroanatomik hipoteze göre panik atağı beyin sapında serotonerjik ve noradrenerjik ileti sistemleri ile ilişkili bölgelerden, beklenti anksiyetesi limbik sistemden, kaçınma davranışları ise prefrontal korteks aktifleşmesinden kaynaklanmaktadır. Amigdalanın karşılıklı bağlantılı olduğu hipokampus-medial frontal korteks-hipotalamus devresinin aşırı duyarlılığının panik ataklara yol açtığı düşünülmektedir. Panik bozukluk hastalarında yapılan magnetik rezonans (MR) çalışmalarında medial temporal lob anomalilerinin panik atak sıklığı ve hastalık süresi ile paralel olduğu bildirilmiştir (124). Panik bozukluğa ait diğer MR bulguları; hipokampal hacimde azalma, bilateral amigdala hacminde azalma, sol temporal lob hacminde azalma, bilateral putamen gri cevher hacminde azalmadır. (125-127). Laktat infüzyonu ile panik atak provokasyonu yapılan hastalardaki PET

çalışmasında, temporofrontal ve parahipokampal bölgelerin kan akımında sağlıklılara ve atak oluşmayanlara göre anlamlı artış bulunmuştur (128).

Sosyal anksiyete bozukluğu hastalarında corpus striatumun dopaminerjik nörotransmisyonunda bozulma (108) ve sağ dorsolatereal prefrontal korteks ve solparietal kortekste aktivasyon artışı mevcuttur (129). Tedavi verilen ve tedaviye yanıt alınan SAB hastalarında toplum içinde konuşma performansı sırasında limbik yapılarda bilateral beyin kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir (130).

1.2.13. Anksiyete ve Anksiyete Bozukluklarında Tanı ve Klinik

Anksiyetede kişinin zihnini bulanık-sisli şekilde tarif etmesi, etrafındaki cisimleri olağandan daha uzakmış gibi veya bulanık görmesi, aşırı uyanıklık hali (hipervijilans), kendini aşırı gözleme, derealizasyon veya depersonalizasyon gibi duyuşsal ve algısal bozukluklar görülebilir. Anksiyeteli kişiler tedirginlik, sürekli alarm durumunda olma, gerginlik sinirlilik gibi duyuşsal belirtiler gösterirler. Bu kişilerde yaşamı zorlaştıracak düzeyde kontrolü veya aklını kaybetme korkusu, başa çıkamama korkusu, fiziksel zarar görme ya da ölüm korkusu, başkalarının olumsuz değerlendirilebileceği korkusu, tekrarlayan korkulu düşünceler, bilişsel sapmalar mevcuttur. Hastalar sıklıkla dikkat dağınıklığından (distraktibilite), düşünmeyi kontrol edememekten, konsantrasyon güçlüğünden şikayet ederler. Ajitasyon, kaçma ve kaçınma davranışları, donakalma, konuşma akışında bozukluk, koordinasyon yeteneğinde azalma şeklinde davranış inhibisyonları veya hiperaktivasyonları görülebilir. Sempatik ve parasempatik sistem imbalansı ile solunum, kalp damar, kas iskelet, sinir sindirim sistemi gibi geniş bir yelpazede fizyolojik belirtiler ortaya çıkabilir: çarpıntı hissi, kan basıncı artışı, baygınlık hissi, aritmi, göğüs ağrısı, takipne, göğüste yanma sıkışma hissi, yüz kızarması, nefes darlığı, boğazda düğümlenme hissi, bronşial spazm, kas gerginliği veya spazmı, yaygın kas ağrıları, reflexlerde artış, kolay yorulma, halsizlik, titreme, uykuya dalmakta ve uykuyu sürdürmede güçlük, kabus, karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı kusma, ishal, ağızda kuruluk veya hipersalivasyon, sık idarar çıkma, cinsel istek azlığı, idrar miktarında artış, yaygın veya lokal terleme, kaşınma, ateş basmaları, kulak çınlaması, baş dönmesi.

Yaygın anksiyete bozukluğunda kişinin zihni sürekli olarak potansiyel tehlike yaratabilecek uyaranlara odaklanmakta, tehlike oluşturmayan uyaranları ise

görmezden gelmektedir. Bu kişiler bilmediğim ve kontrol edemediğim şey/durum tehlikelidir temel inancı ile olabilecek en kötü durumun/senaryonun gerçekleşeceğini beklerler (63).

1.2.13.1. DSM-5 Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tanı Ölçütleri

A. En az 6 aylık bir sürenin çoğu gününde birtakım olaylar ya da etkinliklerle (işte ya da okulda başarı gösterebilme gibi) ilgili olarak aşırı bir kaygı ve endişe (kaygılı beklenti) vardır.

B. Kişi endişelerini denetim altına almakta güçlük çeker.

C. Bu kaygı ve endişeye aşağıdaki altı belirtiden üçü (ya da daha fazlası) eşlik eder (en azından kimi belirtiler son altı ayın çoğu gününde bulunmuştur):

Not: Çocuklarda yalnızca bir maddenin olması yeterlidir.

1. Huzursuzluk ya da gergin ya da sürekli diken üzerinde olma
2. Kolay yorulma
3. Odaklanmada güçlük çekme ya da zihnin boşalması
4. İritabilite
5. Kas gerginliği
6. Uyku bozukluğu (uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte güçlük çekme ya da dinlendirmeyen, doyurucu olmayan bir uyku uyuma)

D. Kaygı, endişe ya da bedensel belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

E. Bu bozukluk bir maddenin (ör. Kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir tıbbi durumun (ör. hipertiroidi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Bu bozukluk başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (ör. Panik bozukluğunda panik atakları olacağına ilişkin kaygı ya da endişe, toplumsal kaygı bozukluğunda olumsuz değerlendirme, obsesif kompulsif bozuklukta bulaşma ya da diğer obsesyonlar, ayrılık kaygısı bozukluğunda bağlandığı kişilerden ayrılık, travma sonrası stres bozukluğunda travmatik olayların anımsatıcıları, anoreksiya nervozada kilo alma, bedensel belirti bozukluğunda bedensel yakınmalar, beden dismorfik bozukluğunda algılanan görünüm kusurları, hastalık kaygısı bozukluğunda önemli

bir hastalığı olma ya da şizofreni ya da sanrılı bozuklukta sanrısız inançların içeriği) (6).

Panik bozukluğun karakteristiği panik ataklar, PB'ye özgü bir durum olmayıp genellikle beklenmedik şekilde ortaya çıktıkları için kişide yeni bir atağın ne zaman ve nerede geleceği endişesi yani beklenti anksiyetesi ortaya çıkmaktadır. Bu durum kişide kaçınma ve güvenlik arayıcı davranışlar geliştirerek işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır (63).

1.2.13.2. DSM–5 Panik Bozukluk Tanı Ölçütleri

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

1. Çarpıntı, kalbin küt küt atması ya da kalp hızının artması
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.
11. Derealizasyon ya da depersonalizasyon duyumu.
12. Denetimini yitirme ya da çıldırma korkusu.
13. Ölüm korkusu.

B. Ataklardan en az birinden sonra, aşağıdakilerden biri ya da her ikisi en az bir ay süreyle olur:

1. Başka panik ataklarının olacağı ya da bunların olası sonuçlarıyla ilgili olarak sürekli bir kaygı duyma ya da tasalanma.
2. Ataklarla ilgili olarak, uyum bozukluğu ile giden davranış değişiklikleri gösterme.

C. Bu bozukluk bir maddenin ya da bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

D. Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozukluk ile daha iyi açıklanamaz (6).

1.2.13.3. DSM–5 Agorafobi Tanı Ölçütleri

A. Aşağıdaki beş durumdan ikisi (ya da daha çoğu) ile ilgili olarak belirgin korku ya da kaygı duyma.

1. Toplu taşıma araçlarını kullanma (örn. otomobiller, otobüsler, trenler, gemiler, uçaklar)
2. Açık yerlerde bulunma (örn. otoparklar, alışveriş merkezleri, köprüler)
3. Kapalı yerlerde bulunma (örn. mağazalar, tiyatrolar, sinemalar).
4. Sırada bekleme ya da kalabalık bir yerde bulunma.
5. Tek başına evin dışında olma.

B. Kişi, kaçmanın güç olabileceğini ya da panik benzeri ya da yetersizleştiren ya da utanç veren (örn. yaşlılarda düşme korkusu, altına kaçırma korkusu) diğer belirtilerin olması durumunda yardım alamayabileceğini düşündüğü için bu tür durumlardan korkar ya da kaçınır.

C. Agorafobi kaynağı durumlar, neredeyse her zaman, korku ya da kaygı doğurur.

D. Agorafobi kaynağı durumlardan, etkin bir şekilde kaçınılır, bir eşlikçiye gereksinilir ya da yoğun bir korku ya da kaygı ile buna katlanılır.

E. Duyulan korku ya da kaygı, agorafobi kaynağı durumların yarattığı gerçek tehlikeye göre ve toplumsal-kültürel bağlamda orantısızdır.

F. Korku, kaygı ya da kaçınma sürekli bir durumdur, altı ay ya da daha uzun sürer.

G. Korku, kaygı ya da kaçınma, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

H. Sağlığı ilgilendiren başka bir durum varsa (örn. inflamatuvar barsak hastalığı, Parkinson hastalığı) korku, kaygı ya da kaçınma açıkça aşırı düzeydedir.

I. Korku, kaygı ya da kaçınma, başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz.

Not: Agorafobi tanısı, panik bozukluk olup olmadığına bakılmaksızın konur. Kişinin klinik görünümü, hem panik bozukluk, hem de agorafobi tanı ölçütlerini karşılıyorsa her iki tanı birlikte konulmalıdır (6).

Sosyal anksiyete bozukluğunda kişinin sosyal veya performans gerektiren ortamlarda başkaları tarafından olumsuz değerlendirileceği, alay edileceği, eleştirileceği, inceleneceği korkusu ve bunun fark edilebilme endişesi işlevsellikte bozulmaya yol açar (63).

1.2.13.4. DSM-5 Sosyal Anksiyete Bozukluğu Tanı Ölçütleri

A. Kişinin, başkalarınca değerlendirilebilecek olduğu bir ya da birden çok toplumsal durumda belirgin bir korku ya da kaygı duyması. Örn. toplumsal etkileşimler, izlenme ya da başkalarının önünde performans sergileme.

B. Kişi, olumsuz olarak değerlendirilebilecek bir biçimde davranmaktan ya da kaygı duyduğuna ilişkin belirtiler göstermekten korkar.

C. Söz konusu toplumsal durumlar, hemen her zaman, korku ya da kaygı doğurur.

D. Söz konusu toplumsal durumlardan kaçınılır ya da yoğun bir korku ya da kaygı ile bunlara katlanılır.

E. Duyulan korku ya da kaygı, söz konusu toplumsal ortamda çekinilecek duruma göre ve toplumsal-kültürel bağlamda orantısızdır.

F. Korku, kaygı ve kaçınma sürekli bir durum olup en az altı ay sürer.

G. Korku, kaygı ve kaçınma, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

H. Korku, kaygı ya da kaçınma, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

I. Korku, kaygı ya da kaçınma, panik bozukluk, beden algısı bozukluğu ya da otizm spektrum bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz.

J. Sağlığı ilgilendiren başka bir durum varsa (örn. Parkinson hastalığı, şişmanlık, yanık, yaralanmadan kaynaklanan biçimsel bozukluk) korku, kaygı ya da kaçınma bu durumla açıkça ilişkisizdir ya da aşırı düzeydedir.

Varsa belirtiniz: Performans alt tipi: Duyulan korku, toplum önünde konuşma ya da başka bir eylemi gerçekleştirme ile sınırlı ise (6).

1.2.14. Tedavi

Anksiyete ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde farmakoterapi ve psikoterapilerin birlikte kullanımı önerilmektedir. Psikofarmakolojik tedavide ilk grup ilaçlar SSRI'lar, serotonin ve noradrenalin reuptake inhibitörleri (SNRI), benzodiyazepinler ve buspironudur. Benzodiyazepin grubu ilaçlar semptomların hızlı ortaya çıktığı ve hızlı iyileşmenin istenildiği hastalarda ve serotonerjik ajanların erken dönemde tolere edilmeleri açısından kullanılabilirler. Hastalarda beklenen iyileşme gerçekleşmemişse başka bir SSRI/SNRI ya da buspirona geçiş ya da BZ ile güçlendirme denenebilir. Bu tedavilere yanıtızsızlık durumunda mirtazapin, trazodone, trisiklik antidepresanlar gibi sedatif antidepresanlara veya hidroksizin gibi sedatif antihistaminiklere geçilebilir. Anksiyete tedavisine eklenebilecek diğer ajanlar; periferik semptomlar için beta bloker, α -2delta ligandlardan gabapentin veya pregabalın, hipnotikler ve atipik antipsikotiklerdir. Hafif - orta şiddette anksiyetesi olan hastalara farmakolojik tedavi dışında dinamik psikoterapi, destekleyici psikoterapi ve bilişsel-davranışçı terapi yaklaşımları denenebilir (63).

1.2.15. Oksidan ve Antioksidan Sistem

Reaktif oksijen türleri çoğunlukla serbest radikallerden oluşan, kimyasal reaktivitesi yüksek olan oksijen formlarıdır. Serbest radikaller (O_2^- - H_2O_2 - OH^- - NO) dış yörüngelerinde bir veya daha fazla çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili, stabil olmayan bileşiklerdir. Bu çiftlenmemiş elektron serbest radikallere büyük bir reaktivite kazandırarak protein, lipid ve DNA gibi birçok biyolojik materyallerle etkileşime girmekte ve sonucunda kalp damar hastalıkları, santral sinir sistemi hastalıkları gibi birçok hastalığa sebep olmaktadır. Reaktif oksijen türleri, immun sistem aktivasyonu, lipid peroksidasyonu ve travma sonrası gibi pek çok yolla meydana gelebilir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemek, bu maddelerin meydana getirdiği hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere görev yapan savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” ya da “antioksidanlar” adı verilir. Bu antioksidan sistemin temel enzimleri süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz; enzim olmayan temel bileşenleri ise albümin, ürik asit, bilirubin, glutatyon (GSH) ve A, C, E vitaminleridir. Antioksidan sistem, psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi hastalıkların etyopatogenezinde rol alan lipid, protein ve

DNA oksidasyonundan korur (10). Oksidatif stres, serbest radikal düzeyinin hücrel antioksidan savunma kapasitesini aşması halinde ortaya çıkar. Reaktif oksijen türleri ile antioksidan sistem arasındaki dengesizlik, kronik inflamasyona bağlı olarak hipertansiyon ve psikiyatrik hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir.

Merkezi sinir sistemi kolay okside olabilen membran lipidlerini yüksek miktarda içermesi ve yüksek oksidatif aktivitesi nedeniyle ROT hasarına daha yatkındır (131). Oksidanlar merkezi sinir sistemi zar ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek nörotransmitter sistemindeki dengesizlik ile nöropsikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturuyor olabilir. Pek çok psikiyatrik hastalığın patolojisi oksidatif stres mekanizması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Oksidan ve antioksidan moleküllerin ve seviyelerinin araştırıldığı psikiyatri çalışmaları şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete bozukluğu, madde kullanım bozukluğu, otizm, erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve sosyal fobide oksidatif stres mekanizmasını destekleyen bulgular yer almaktadır (11, 132-136). Oksidatif stres ve anksiyete ilişkisini araştıran az sayıdaki hayvan çalışmalarında glutatyon redüktaz 1 geninin oksidatif strese ve anksiyeteye karşı koruyucu olduğundan bahsedilmiştir (137). Yapılan fare modellerinde E vitamini tükenmesi, artmış oksidatif stres belirteçleri ve anksiyete davranışları ile ilişkili bulunmuş ve periferik kan oksidatif stres belirteçleri ile anksiyete davranışları arasındaki pozitif korelasyon görülmüştür (138).

1.2.15.1. Ürotensin-II

Ürotensin-II, ilk kez 30 yıl önce Gillichthys Mirabilis isimli kaya balığının spinal kordundan izole edilmiştir. İnsan UT-II peptidi 124 ve 139 aminoasitli büyük bir öncül molekül olan pre-pro UT-II molekülünün ürotensin dönüştürücü enzim aracılı proteolitik kırılma neticesinde elde edilir. Onbir aminoasitten oluşan çok kuvvetli endojen vazokonstriktör hormondur. G proteini ilişkili reseptör 14 (GPR14) yüksek selektivitesinden dolayı ürotensin reseptörü (UTR) olarak bilinir. Bu reseptör Gq bağlı olup inozitol fosfat aracılığı ile hücre içi endoplazmik retikulumdan kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Ürotensin-II'nin bu reseptör ile etkileştiğinde aynı zamanda büyüme faktörleri ilişkili yollar da aktiflenir. Kardiyovasküler sistemde daha fazla olmak kaydıyla yanı sıra vasküler endotel, myokard, düz kas ve iskelet kası, lökosit, hipofiz, santral sinir sistemi ve spinal kord, adrenal bez,

karaciğer, timus, dalak, lökositler, ince bağırsak ve kolon mukozası, plasenta, prostat gibi pek çok dokudan izole edilmiştir (139).

Ürotensin-II'nin özellikle kardiyovasküler sistem üzerinde otokrin/parakrin nörohormonal düzenleyici etkileri olabilir. UT-II'nin vasküler yapılar üzerinde potent mitojenik, pro-inflamatuar ve pro-oksidatif özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı özellikle kardiyovasküler ve renal hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (140). UT-II ve UTR artışı ile açıl-Ko enzim A: kolesterol O-açıltransferaz (ACAT) aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Rho A ve Rho kinaz - ERK yolağı aracılığıyla vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve köpük hücre artışına neden olup, köpük hücre artışı ve düz kas hücre proliferasyonu ile kronik inflamatuvar bir süreç olan aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırmaktadır. Ürotensin-II normal fizyolojik koşullarda damar çapı ve doku türüne göre değişebilen vazodilatör etki gösterebilirken özellikle ateroskleroz gibi endotel disfonksiyonu durumlarında arterler üzerinde venlerden daha fazla görülen vazokonstrüktif bir etki oluşturmaktadır. Aort ve karotis arterlerinin aterosklerozunda UT-II ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (141). Hipertansif ve normotansif hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hipertansif hastalarda serum UT-II düzeyleriyle kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon izlenmiştir (142). Esansiyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kardiyomiyopati, diabetes mellitus, metabolik sendrom gibi kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra böbrek yetersizliği, karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansiyon ve eklampside kan düzeyinin arttığı gösterilmiştir (139). UT-II, böbrek üzerine natriüretik ve vazodilatör etkilere sahiptir. Yapılan çalışmalarda idrar UT-II seviyeleri ile kan basıncı arasında bir korelasyon gösterilememesine rağmen esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ve glomerüler hastalıkla birliktelik gösteren hipertansiyonda, idrar UT-II düzeyi daha yüksek, glomerüler bozukluğu olup normotansif hastalarda ise normal seviyelerde saptanmıştır (143).

Ürotensin-II'nin santral sinir sistemi üzerine etkileri çoğunlukla hayvan çalışmalarından oluşmaktadır. Ratlarda olfaktor bulbus, epifiz bezi, tektum, tegmentum, hipofiz bezi, pons, medulla oblongata ve spinal kordda da reseptörleri bulunmakta olup, UT-II reseptörünün hipokampus, hipotalamus ve talamustaki immünoreaktivitesi kanıtlanmıştır (14). Beyin nöromikrovasküler endotelial

hücrelerin UT-II reseptörü eksprese ettikleri bilinmektedir. UT-II'nin ratlara intraserebrovasküler enjeksiyonu çeşitli endokrin ve davranışsal yanıtlarla sonuçlanmıştır. Bu hayvanların hızlı göz hareketleri uyku dönemleri sayısında ve iştahlarında artışa, depresyona eğilimlerine neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca ratlarda anksiyojenik motor hareketlerde artış gözlemlenmesi UT-II'nin stres/anksiyete cevabına yol açan bir nöropeptid olduğu fikrini desteklemektedir. Başka bir çalışmada UT-II'nin dopamin, histamin, noradrenalin serotinin gibi nörotransmitterlerin salımında artışa yol açtığı ve bu yanıtın midazolam, diazepam ve flunitrazepam gibi benzodiyazepinlerle baskılandığı gösterilmiştir (13, 144). Başka bir hayvan deneyinde UT-II verilen ratlarda plazma TSH ve prolaktin seviyelerinin artması bize UT-II farklı merkezi sinir sistemi etkilerini göstermektedir (14).

Ürotensin-II'nin inflamatuvar süreçlerde rol alarak dokularda IL-6 düzeylerini arttırdığı ve interferon gama (IFN- γ)'nın ise UTR ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (145). Hayvan çalışmalarında damar endotel hücrelerindeki UTR'lerinin uyarılmasının NO salınımına yol açması (146) UT-II'nin intraserebroventriküler uygulamasının ROT düzeylerinde artışa neden olması (15), diyabetes mellitus hastalarında UT-II seviyeleri ile total antioksidan seviyelerinin zıt korelasyon göstermesi (147) bize UT-II'nin oksidatif mekanizmalardaki olası rolünü desteklemektedir.

Ürotensin-II'nin vazokonstrüktör etkilerinin şizofreni hastalarındaki azalmış prefrontal ve temporal kan akımından sorumlu olabileceği iddiasıyla UT-II psikiyatrik hastalıklar içerisinde ilk şizofrenide çalışılmıştır. Çalışmanın sonucunda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla UT-II değerleri yüksek bulunmuştur (15). Yakın zamanda şizoaffektif bozukluk ile ilgili yapılan bir çalışmada remisyonunda olan ve olmayan şizoaffektif bozukluk hastalarının serum UT-II seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla düşük bulunmuş, her iki hasta grubu arasında da UT-II seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanılmamıştır (16). Sonrasında obsesif kompulsif bozukluk (OKB) hastalarında serum UT-II seviyeleri incelenmiş olup, OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur (17).

1.2.15.2. Protein S100B

Protein S100 ailesi nötr pH'ta %100 doymuş amonyum sülfat çözeltisi içinde çözünebilir olma özelliğinden sonra isimlendirilen bir kalsiyum bağlayıcı protein

ailesidir. S100 proteinleri kalsiyumu bağlayan ve kalsiyum sinyal-transdüksiyon yolağı boyunca çeşitli hücrel yanıtı etkileyebilen asidik proteinlerdir. Merkezi sinir sisteminde, S100 ailesinin S100B üyesi özellikle dikkat çekicidir.

Protein S100B, 10 kDA'luk bir moleküler ağırlığa sahip bir asidik proteindir. S100B için kodlanan gen, kromozom 21q22.3'te yer almaktadır (148). Hücre şekli, enerji metabolizmasını, kasılmayı, hücre-hücre iletişimini, hücre içi sinyal iletimini ve hücre büyümesini düzenler. S100B esas olarak merkezi sinir sisteminde sinir dokusunda bulunur ve bu nedenle nörolojik hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklarda potansiyel bir biyomarker olarak ilgi çekicidir. Protein ağırlıklı olarak astrositlerin sitoplazmasında ve çekirdeğinde, ayrıca oligodendrositler, ependimal hücreler, koroid pleksus epitel hücrelerinde bulunur. MSS dışında, S100B adipositlerde, kondrositlerde, lenfositlerde, kemik iliğı hücrelerinde, dendritik hücrelerde, langerhans hücrelerinde, dorsal kök gangliyonun uydu hücrelerinde ve periferel sinir dokusunun schwann hücrelerinde bulunmuştur, astrositler ile oligodendrositler tarafından aktif olarak serbest bırakılabilir (149). S100B, kan-beyin bariyerini (KBB) geçemez; ancak bozulursa protein, serum ve BOS arasında geçebilir. Birçok hücre tipi S100B içerdiğinden, KBB bozulmamışsa serum ve BOS düzeyleri 1:18 oranında farklıdır fakat KBB bozulmuşsa ikisi arasında bir korelasyon oluşmaktadır (148). Bu özellikler nedeniyle insan serumundan kolayca elde edilen S100B, glial değişiklikler ve nöroplastisite ve glioplastisite için yararlı bir biyobelirteç olarak kabul edilebilir.

Protein S100B'nin beyin dokusu üzerindeki etkisi, protein konsantrasyonunun yanı sıra etkilerini gösterdiği yere bağlı olarak değişir. Hücre tarafından salgılanan veya hasarla sızan S100B'nin hücre dışında, etkisi konsantrasyonuna bağlı olarak trofik veya toksiktir. Nanomolar konsantrasyonlarda S100B, nöron ve astrositlerin büyümesini ve farklılaşmasını stimüle ederek stresin neden olduğu hasarı azaltan nörotrofik bir faktör olabilir. Mikromolar konsantrasyonlarda zararlı bir etkiye sahip olabilir ve apoptozu indükleyebilir (150).

Protein S100B'nin mikromolar konsantrasyonlarda Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) ile etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerinin artmasına yol açması, L tipi kalsiyum kanallarının geçirgenliğini artırarak apoptozu indüklemesi ayrıca proteinkinazlarla etkileşimi, nörotrofik faktör olması ve nörotrofinlerle ilişkisi nöroplastisitede önemli rol oynadığını göstermektedir (151-

152). Donato (151) yaptıkları çalışmalar sonucunda S100B proteinin kalsiyum bağlamanın yanı sıra çinko bağlama özelliğinin de olduğu ayrıca NO ile ilişkisi açıklığa kavuşturulmuştur. S100B'nin mikromolar konsantrasyonları mikroglia hücre kültürlerinde NO sekresyonu stimülasyonunda lipit A ve IF- γ ile beraber çalışır. Bu bize, S100B'nin mikroglialarla aktive olan nörodejenerasyon ve inflamatuvar beyin hastalıklarındaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir (18).

Protein S100B, beyin hasarı için güvenilir bir biyomarker olarak tespit edildiğinden, hem nörolojik hem de psikiyatrik alanlarda büyük ilgi çekmiştir. Beyin hasarı söz konusu olduğunda, S100B seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yaklaşık 50-100 kat yükselirken, psikiyatrik bozukluklarda S100B düzeylerinin yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (153). Duygudurum bozukluklarında, anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks ve dorsolateral prefrontal korteks gibi prefrontal beyin bölgelerindeki glial hücre yoğunluğunda veya glial hücre sayısında azalma, azalmış prefrontal gri cevher ve metabolizma değişiklikleri gibi spesifik glial patolojiler ve karakteristik hücresel değişiklikler izlenmektedir. Bu bozukluklarda değişiklikler, histopatolojik olarak astrositlerle ve oligodendrositlerle ilgili düşünülmüştür (154). Affektif bozukluklarda glial hücre patolojisi teorisine uygun olarak, KBB'de astrositlerin işlev bozukluğu oksidatif strese neden olabilir, bu da S100B proteininin bozulmuş KBB'den dolaşıma kolayca geçmesine izin vererek serum S100B düzeylerinin artmasına neden olur. Yani yüksek S100B düzeyleri KBB bozulmasının bir göstergesi olabilir ve beyin dokusunda ya dejeneratif ya da rejeneratif bir süreci yansıtabilir (155). Affektif bozukluklarda S100B konsantrasyonlarını analiz eden çalışmalarda, S100B'nin hücre dışı seviyeleri mikromolar konsantrasyonlardan ziyade nanomolar konsantrasyonlarda gözükmektedir. Bu nedenle S100B, bir patolojik işlem tarafından uyarılan bir koruyucu işlem için bir biyomarker olarak işlevi görebilir. Bu durum duygudurum bozukluklarında daha ziyade nöroglotrofik rolünü desteklemektedir (150).

Bipolar bozukluğu (BB) olan hastalarda KBB bütünlüğünün geçici veya sürekli olarak bozulmasının oksidatif stresle ilişkili olabileceği (156) ve oksidatif stresin serumdaki S100B seviyelerini etkileyebileceği hipotezleri dikkat çekicidir (157). Bipolar hastalarda S100B gen ekspresyonu araştırıldığında bu hastaların hipokampusünde S100B gen ekspresyonunda artış olduğu bir metaanalizle

doğrulanmıştır (21). Buna paralel olarak S100B'nin bir gen varyantının bir bireyi bipolar bozukluğun psikotik bir alt türüne yakınlaştırabileceği öne sürülmüştür. Devamında gelen çalışmalarla birlikte bipolar bozukluklu hastalarda dolaşımdaki S100B'nin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeylerde olduğu, S100B serum düzeylerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla hem depresyon hem de mani dönemindeki hastalarda ortaya çıktığı ve maniden çok depresyon ataklarının ortaya çıkması arasında daha güçlü bir ilişki olduğunu vurgulanmıştır. Ayrıca antidepresan tedavinin S100B proteini seviyeleri üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (158). Bipolar bozukluğu olan hastaların lenfositlerindeki S100B seviyelerinin analiz edildiği bir araştırmada sağlıklı kontrollere kıyasla, BB'nin depresif atakları sırasında anlamlı olarak daha yüksek düzeyler bildirmiştir (15).

Major depresif bozukluk (MDB) ve S100B ilişkisini araştıran çalışmalarda benzer şekilde MDB tanımlı hastalarda Hamilton skoru ve S100B seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu bu hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla, sürekli olarak yüksek S100B seviyeleri bildirilmiştir (159, 160). S100B ile antidepresan ve antimanik ilaç seviyeleri ilişkilerini inceleyen çalışmalarda MDB'li hastalarda birkaç hafta boyunca antidepresan tedavi sonrası (ilaç belirtilmemiş) ve bipolar bozuklukta antimanik tedavi sonrası (antiepileptikler, antipsikotikler, lityum veya ajanlar arasında bir kombinasyon) serum S100B seviyelerinin anlamlı derecede düşürdüğü tespit edilmiştir (156, 161). Başka bir çalışmada antidepresanlar (SSRI, SNRI, noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresan (NaSSA), trisiklik antidepresan (TCA), norepinefrin ve dopamin geri alım inhibitörleri (NDRI), melatonin agonisti) ile tedavi sonrası S100B seviyelerini önemli ölçüde arttırdığını ve bu artışın yanıt vermeyenlerde yanıt verenlere oranla daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (159). Antidepresan tedavi yanıtları, hastalarda S100B serum konsantrasyonları ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu S100B'nin psikiyatrik bozukluklar bağlamında beyin serotonerjik sistemlerini düzenlediğini düşündürmektedir (153). S100B, serotonin reseptörlerine parsiyel etkide bulunarak, hafıza fonksiyonlarını regüle eder. Serotonin, beyindeki S100B konsantrasyonlarını değiştirir ve serotonerjik agonistler S100B'yı artırır (162). Astrositler serotonin reseptörlerini eksprese eder. Antidepresanların, S100B'nin serotonerjik sistem yoluyla astrositler tarafından salgılanmasını etkilediği bildirilmiştir: 5-HT1A agonistleri buspiron ve ipsapirone,

gelişen sıçan beyinde mRNA ekspresyonunu arttırmış ve sıçan hücre kültürlerinde protein içeriği üzerine etki etmeden S100B'nin astroglial salınımını çoğaltmıştır (163). Fluoksetinin fare ve rat hipokampusundaki S100B içeriğini arttırdığını gösteren diğer hayvan çalışmaları mevcuttur (164-165). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada aşırı miktarda S100B salgılayan dişi farelerde artan “davranışsal umutsuzluğun” seçici 5-HT7 antagonisti ile tedavi sonrası normalleştirilebileceği gösterilmiştir (166).

Rothermunt ve ark. (167), yaptıkları bir çalışmada şizofreninin akut psikotik epizodunda serum S100B düzeylerinin yüksek bulunduğu, tedavinin altıncı haftasından sonra S100B'nin düzeylerinin yüksek kalmasının negative semptomların devamlılığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Glukozun, protein, lipit ve nükleotitlerle enzimatik olmayan, geri dönüşümsüz reaksiyonuyla ortaya çıkan gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE: Advanced Glycation End Products) reseptörleri RAGE olarak adlandırılır. S100B'nin hedef hücrelerdeki etkileri için ayrıca, gelişmiş glikasyon sonucunda oluşan RAGE reseptörleri gerekmektedir. S100B mikromolar konsantrasyonlardaki nörotoksik etkisi RAGE ile etkileşip reaktif oksijen ürünlerinin ve sitokrom C'nin salınmasıyla gerçekleşmektedir. RAGE aracılı hücrel oksidatif stres artışı, inflamatuvar sitokinlere yanıtı, vasküler permeabilitede artışı ve hücre adezyon moleküllerinin salınımını artırır. Bu mekanizma endotelde disfonksiyonu indükleyip ateroskleroz ve hipertansiyon gibi vasküler hastalıklar için zemin hazırlamaktadır (168). RAGE aktivasyonunun insan koroner arterlerindeki aterosklerotik olayların erken ve geç dönemlerinde saptanıldığı çalışmalar vardır (169).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Araştırma Grubu

Çalışma Helsinki bildirgesi yönetmeliğine göre yapılmıştır. Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul komitesinin 10/11/2017 tarihli 230162 numaralı kararı ile çalışma için etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma Şubat 2018 ile Nisan 2018 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran, ayaktan tedavi gören 18-65 yaş arası, ESC Arteriyel Hipertansiyon 2013 Kılavuzu'na göre esansiyel hipertansiyon tanısı alan veya esansiyel hipertansiyon tanısı ile takip edilen 153 gönüllü hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda kontrol grubu bulunmamaktadır. Araştırmaya katılmayı kabul eden olgulara uygulanacak olan ölçekler, tansiyon ölçümü, kan alımı ve klinik anlamları hakkında bilgi verilmiş, sözlü ve yazılı onayları alınmıştır.

2.1.1. Hastalar için çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1) 18-65 yaşları arası olması
- 2) ESC Arteriyel Hipertansiyon 2013 Kılavuzu'na göre Esansiyel Hipertansiyon tanısının konulması
- 3) Esansiyel hipertansiyon dışında ek organik hastalığın (diyabet, astım, enfeksiyon, kalp yetmezliği, Alzheimer, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, romatolojik veya immünolojik hastalıklar vs.) alkol ve madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı ve travma öyküsünün olmaması
- 4) Okuryazar olması
- 5) Mental retardasyonun olmaması
- 6) Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olması

2.1.2. Hastalar için çalışmadan dışlama kriterleri

- 1) 18 yaş altı, 65 yaş üstü olması
- 2) ESC Arteriyel Hipertansiyon 2013 Kılavuzu'na göre Sekonder Hipertansiyon tanısının olması veya/ve Sekonder Hipertansiyon tanısının düşünülmesi

3) Esansiyel hipertansiyon dışında başka bir ek organik hastalığın (diyabet, astım, enfeksiyon, kalp yetmezliği, alzheimer, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, romatolojik veya immünolojik hastalıklar vs.) alkol ve madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı ve travma öyküsünün olması

4) Okuryazar olmaması

5) Mental retardasyon olması

6) Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamamış olması

2.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar

2.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanılan yer, ekonomik durum gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastalık süresince aldığı tedaviler, alışkanlıklar, psikiyatrik tedavi öyküsü gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

2.2.2. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçmektedir. Toplam 21 sorudan oluşur. Her madde 0-3 arasında likert tipi giderek artan puan alır. Yanıtlara "hiç" (0), "Hafif derecede" (1), "Orta Derecede" (2), "Ciddi Derecede" (3) seçeneklerinden birinin işaretlenmesi istenir. Toplam puan 0-63 arasında değişir. Toplam puanın yüksekliği kişinin yaşadığı anksiyetenin yüksekliğini gösterir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Ulusoy ve ark. tarafından yapılmıştır. Envanterin Cronbach Alfa iç tutarlılık kat sayısı 177 psikiyatrik hasta örnekleminde 0.93; madde- toplam korelasyon katsayıları 0.45 ile 0.72 arasında bulunmuştur (170).

2.2.3. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Hastada depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddetini ölçmek amacıyla yapılır. Toplam 21 sorudan oluşur. Her madde 0-3 arasında likert tipi giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile

elde edilir. Toplam 0-63 arasında değişebilir. Uygulama için herhangi bir eğitim gerektirmez, kesme puanı 17'dir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır. Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı r: 0.74 olarak belirlenmiştir (171).

2.2.4. Yöntem ve Verilerin Toplanması

Çalışma grubundaki esansiyel hipertansiyon tanılı hastalardan ve/veya yakınlarından detaylı bir anamnez alınarak özgeçmişleri, soygeçmişleri, alışkanlıkları, hipertansiyon tanı süresi, psikiyatrik tedavi görüp görmediği, kullanmakta olduğu ve/veya daha önce kullandığı ilaçlar sorgulandı. Sosyodemografik veri formu doldurulduktan sonra, anksiyete ve depresyon belirtilerindeki örtüşmeler ve özellikle anksiyeteye depresyon belirtilerinin eşlik etmesi nedenlerinden dolayı BDÖ, anksiyetenin değerlendirilmesi için BAÖ tarafımızca uygulandı. Hastalara uygulanan ölçekler ve kan basıncı ölçümlerinden sonra, hastalardan aç karınına biyokimya tüplerine 1 kez, toplam 5 cc, antekubital venden venöz kan örneği alındı ve toplanan kan örnekleri biyokimya laboratuvarına ulaştırılarak derhal 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilip şekilli elemanlar atıldıktan sonra üstteki serum örnekleri S100B ve UT-II proteinlerinin analizleri için kullanılmaya kadar -20°C'de saklandı. Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda serumlarda ELISA yöntemi kullanılarak S100B ve UT-II değerleri hesaplandı.

2.2.5. Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı ölçümü sabah 09.00-11.00 saatleri arası hasta sessiz bir odada 15 dk bekletildikten sonra gerçekleştirildi. Hastaların başvurularından önceki 30 dakikalık süre içerisinde sigara, çay veya kahve içmemiş, kafein almamış, yemek yememiş olmalarına dikkat edildi. Ölçüm, hasta oturur pozisyonda bacak bacak üstüne atmadan, konuşturulmadan, kol desteği sağlandıktan sonra kalp hizasında kolun en az %80'ini saran manşon ile brakial arter üzerinden, 5 dakikalık arayla iki kez, sfingomanometre kullanılarak manuel olarak yapıldı.

2.2.6. Biyokimyasal Analiz

Numunelerde S100B proteini ve UT-II düzeyleri, Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda serum human protein S100B (Biont

Biological Technology, Katalog no: YLA1268HU Shangai, China) ve Human UII/UCN2 (SunRed Biological Technology, Katalog no: 201-12-5285), ELISA yöntemi kullanılarak kit prosedürlerine uygun şekilde tayin edildi. Ölçülen değerler S100B için nanogram/litre (ng/L) ve UT-II için pikomol Litre (pmol/L) cinsinden kaydedildi.

2.2.7. Ürotensin-II Düzeyinin ELISA Yöntemi İle Ölçümü

Hastaların serum Ürotensin-II düzeylerini belirlemek için kantitatif ikili antikor sandviç ELISA tekniğini kullanan SunRed human Ürotensin-II ELISA kiti kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce serum örneklerinin ve ELISA reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Ürotensin monoklonal antikor ile önceden kaplanmış mikroparka kullanıldı. Ürotensin-II spesifik antikor ile kaplanmış plaktaki kuyucuklarına örneklerin pipetlenmesi sonrası örnek içindeki Ürotensin-II'nin bu antikora bağlanması sağlandı. Bağlanmayan tüm maddelerin uzaklaştırılmasından sonra Ürotensin-II'e spesifik biotin ile konjuge antikor kuyucuklara eklendi ve yıkama işleminden sonra Streptavidin-HRP- Konjugat eklendi. Tekrar inkübasyon sonrası yıkama basamağı ile bağlanamayan reaktif uzaklaştırıldı ve kromojen A ve B çözeltisinin eklenmesi ile mavi renk Ürotensin-II miktarı ile orantılı olarak ortaya çıktı. Asit çözeltisi eklenerek reaksiyon durduruldu ve son renk sarıya döndü. Renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak ELISA okuyucu ile 450 nm'de okundu. Standart eğri kullanılarak konsantrasyon hesabı yapıldı. Bu kitin ölçüm aralığı 0.1–15 pmol/L arasındaydı. Sensitivitesi: 0.055 pmol/L'di.

2.2.8. S100B Düzeyinin ELISA Yöntemi İle Ölçümü

Hastaların serum S100B düzeylerini belirlemek için sandviç ELISA tekniğini kullanan Biont human ELISA kiti kullanıldı. İnsan S100B'ye spesifik antikor 96 kuyucuklu plaklara kaplanmıştır. Tüm ELISA kiti ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenildi. Biotinlenmiş monoklonal S100B spesifik antikorunu rutenyum reaktifi ile sandviç kompleksi oluşturdu. Streptavidin bağlı mikropartiküller eklendikten sonra solid fazda biyotin ve streptavidin etkileşimi aracılığı ile kompleks meydana geldi. İkinci inkübasyonun sonunda karışım aspire edilerek ölçüm bölümlerine eklendi ve mikropartiküller manyetik alan etkisi ile elektod yüzeyine bağlandı. Elektrottaki voltajın kemüliminesans emisyonunun fotometrik olarak ölçülmesi sonucunda iki

noktalı kalibrasyon eğrisi ve kitten elde edilen kalibrasyon eğrisi oluşturuldu ve sonuçlar okundu. Bu kitin ölçüm aralığı 0.5-300 ng/L arasındaydı. Sensitivitesi: 0.22 ng/L'di.

2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde SPSS for Windows 22.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Verilerin analizinde ilk olarak tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak medyan (minimum: maksimum) ve n (%) değerleri verilmiştir. Çalışmada sürekli değişkenler ve ölçek puanlarının normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Gruplar arasındaki ilişkiyi incelemek için kategorik değişkenlerde Ki-kare testi, sayısal değişkenlerde bağımsız gruplarda T-Testi (normal dağılım koşulları sağlanmadığında Mann-Whitney U testi) kullanılmıştır. Bağımsız sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Anksiyete şiddetine göre hastalar 4 gruba ayrıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık olup olmadığı ANOVA testi yapılarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1.Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 18-65 yaş arası 106 kadın (%69.3), 47 erkek (% 30.7) den oluşan 153 esansiyel hipertansiyonu olan hasta alınmıştır. Olguların yaş ortalaması 52.15±9.13 (min:18-max:65) idi. Sosyodemografik özellikler ele alındığında; hastalarda ilkökul mezunu olma, evli olma, orta veya düşük sosyoekonomik düzey önde gelen özelliklerdi. Hastaların % 68.6'sı ilkökul mezunu, %83'ü evli, %64'ü ev hanımı, %24'ü emekli, %77.8'i şehirde ikamet ediyordu. Hastaların sosyodemografik verileri Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. Esansiyel hipertansiyon hastalarının sosyodemografik özellikleri

	Hasta (n=153)
Cins (K/E)	106/47
Eğitim Durumu	
Okur-yazar	12 (%7.8)
İlkökul	105 (% 68.6)
Ortaokul	13 (% 8.5)
Lise	19 (%12.4)
Üniversite	4 (%2.6)
Medeni Durum	
Evli	127 (% 83)
Boşanmış	1 (% 0.7)
Bekar	4 (%2.6)
Dul	21 (%13.7)
Sosyoekonomik düzey	
İyi	11 (%7.2)
Orta	74 (%48.4)
Kötü	68 (%44.4)
İkamet	
İl	119 (%77.8)
Kasaba	21 (%13.7)
Köy	13 (%8.5)
Meslek	
Ev hanımı	99 (%64.7)
Öğrenci	1 (%0.7)
Memur	8 (%5.2)
İşçi	3 (%2)
Özel meslek	11 (%7.2)
İşsiz	7 (%4.6)
Emekli	24 (%15.7)

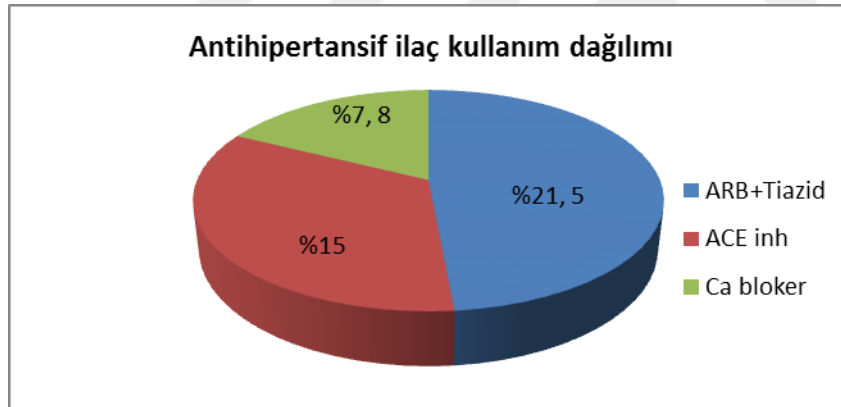
European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology 2013 sınıflamasına göre 102 tanesi (%66.7) evre1, 51 tanesi (%33.3) evre2 hipertansif

ölçümlere sahipti. Tüm grubun sistolik kan basıncı ortalamaları 138.1 ± 22.6 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalamaları ise 83.2 ± 13.4 mmHg idi. Hastaların esansiyel HT hastalık süreleri Tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların esansiyel hipertansiyon hastalık süreleri

Hipertansiyon Süresi	n
<1 yıl	20 (%13.1)
1-5 yıl	52 (%34)
5-10 yıl	43 (%28.1)
>10 yıl	38 (24.8)

Tüm hastaların 17 tanesinin (%11.1) ailesinde psikiyatrik tedavi öyküsü mevcuttu. Yine hastaların 30 tanesinde (%19.6) sigara, 2 tanesinde (%1.3) alkol kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların hipertansiyon tedavisinde öncelikli olarak kullandıkları ARB+tiiazid diüretik kombinasyonu ilaçlardı (n=33, %21.5). İkinci sıklıkla kullanılan tedavi 23 hasta (%15) ile ACE inhibitörleri tedavisiydi.



Şekil 1. Esansiyel hipertansiyon hastalarının antihipertansif ilaç kullanımını dağılımı

153 hastanın 32'si (%20.9) antihipertansif tedavi almıyordu. Hastaların 99'unun (%64.8) herhangi bir psikiyatrik tedavi öyküsü yoktu. Hastaların ek psikiyatrik hastalıklarına bakıldığında; 153 hastanın 54'ünün (%35.2) psikiyatrik tedavi öyküsü olup bunların 21'i (%13.7) halen psikiyatrik tedaviye devam ediyordu. Psikiyatrik tedavi öyküsü olan 54 hastanın 48'i kadın, 6'sı erkekti. 28 (%18.3) hasta yaygın anksiyete bozukluğu, 14 hasta (%18.3) depresif bozukluk, 7 hasta (%4.5) panik bozukluk eş tanılarına sahipti. Psikiyatrik tedavi gören esansiyel HT hastalarının almış oldukları tanımlar Tablo 4 de gösterilmiştir. 54 hasta psikiyatrik tedavi süreleri açısından kıyaslandığında 18 tanesi (%33.3) bir yıldan az süre ile 23

tanesi (%42.5) 1-5 yıl süre ile, 13 tanesi (%24) beş yıldan fazla süre ile psikiyatrik tedavi görüyordu.

Tablo 4. Esansiyel hipertansiyon hastalarında psikiyatrik tanı ve oranları

	n
Psikiyatrik Tedavi	54 (%35.2)
Psikiyatrik Tanı	
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	28 (%18.3)
Depresif Bozukluk	14 (%9.15)
Panik Bozukluk	7 (%4.5)
Konversiyon bozukluğu	3 (%1.9)
Primer İnsomnia	2 (%1.3)

3.2. Ölçek Puanları, S100B ve UT-II seviyeleri ve Korelasyon Analizleri

Esansiyel HT hastalarının BDÖ puan ortalaması 10.4 ± 7.61 , BAÖ puan ortalaması 15.58 ± 9.61 idi. Hastaların 64 (%41.8) (kadın n: 53, erkek n: 11) şiddetten bağımsız olarak depresyona (cut off: 9), 110 (%71.9) (kadın n: 84, erkek n: 26) şiddetten bağımsız olarak anksiyeteye (cut off: 7) sahipti. Depresyon şiddetine göre hastalar sınıflandırıldığında; %52.1 hasta normal, %30.7 hasta hafif, %15.3 hasta orta, %1.8 hasta şiddetli olarak değerlendirildi. Anksiyete şiddetine göre hastalar sınıflandırıldığında; 42 (% 27.4) hasta normal, 38 (% 24.8) hasta hafif, 56 (%36.6) hasta orta, 17 (%11.1) hasta şiddetli olarak değerlendirildi.

Tablo 5. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) 'nün semptom şiddetine göre derecelendirilmesi

BAÖ' nün toplam değeri	BDÖ' nün toplam değeri	Kategori
0-7	0-9	Normal
8-15	10-18	Hafif
16-25	19-29	Orta
26-63	30-63	Şiddetli

Depresyonu ve anksiyetesi olan ve olmayan grupları klinik ve laboratuvar değişkenlerle kıyaslamak amacıyla Independent T-Test uygulanıldı (Tablo 6, Tablo 7).

1) Depresyonu olan grubun sistolik kan basıncı ortalamaları 140.40 ± 23.51 mmHg, depresyonu olmayan grubun sistolik kan basıncı ortalamaları 136.48 ± 22.03 mmHg olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.290$).

2) Depresyonu olan grubun diastolik kan basıncı ortalaması 83.90 ± 13.95 mmHg iken, depresyonu olmayan grubun diastolik kan basıncı ortalaması 82.78 ± 13.17 mmHg olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.612$).

3) Depresyonu olmayan grubun beck depresyon ölçeği puan ortalamaları 5.49 ± 4.02 , depresyonu olan grubun beck depresyon ölçeği puan ortalamaları 17.32 ± 5.87 dir. İki grup arasında puan farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

4) Depresyonu olan grubun beck anksiyete ölçek puan ortalaması 20.87 ± 9.98 iken, depresyonu olmayan grubun beck anksiyete ölçek puan ortalaması 11.78 ± 7.29 dir. İki grup arasında puan farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

5) Depresyonu olan grubun serum S100B seviyesi ortalaması 31.85 ± 29.16 ng/L iken, depresyonu olmayan grubun serum S100B seviyesi ortalaması 28.26 ± 25.62 ng/L dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.420$).

6) Depresyonu olan grubun serum UT-II seviyesi ortalaması 7.24 ± 9.95 pmol/L iken, depresyonu olmayan grubun serum UT-II seviyesi ortalaması 4.28 ± 4.95 pmol/L dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.017$).

7) Depresyonu olan grubun esansiyel HT hastalık süresi 6.95 ± 5.47 ile depresyonu olmayan grubun esansiyel HT hastalık süreleri 5.33 ± 4.91 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.058$).

Tablo 6. Depresyonu olan grupla olmayan grubun kan basınçları, ölçek puanları, hastalık süresi ve S100B ve UT-II seviyeleri açısından karşılaştırılması

	Depresyon +	Depresyon -	p
Sistolik kan basıncı ortalaması	140.40 ± 23.51	136.4 ± 22.03	0.290
Diastolik kan basıncı ortalaması	83.90 ± 13.95	82.78 ± 13.17	0.612
Beck depresyon ölçek puan ortalaması	5.49 ± 4.02	17.32 ± 5.87	0.000*
Beck anksiyete ölçek puan ortalaması	20.87 ± 9.98	11.78 ± 7.29	0.000*
Serum S100B seviyesi ortalaması	31.85 ± 29.16	28.26 ± 25.62	0.420
Serum UT-II seviyesi ortalaması	7.24 ± 9.95	4.28 ± 4.95	0.017*
Esansiyel HT hastalık süresi	6.95 ± 5.47	5.33 ± 4.91	0.058

* $p < 0.05$ *T-Test

1) Anksiyetesi olan grubun ortalama sistolik kan basınçları 140.27 ± 23.59 mmHg, anksiyetesi olmayan grubun ortalama sistolik kan basınçları 132.67 ± 19.31 mmHg dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.062$).

2) Anksiyetesi olan grubun ortalama diastolik kan basınçları 83.77 ± 14.24 mmHg, anksiyetesi olmayan grubun ortalama diastolik kan basınçları 81.91 ± 11.29 mmHg olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.446$).

3) Anksiyetesi olan grubun beck depresyon ölçeği puan ortalamaları 12.19 ± 7.57 iken anksiyetesi olmayan grubun beck depresyon ölçeği puan ortalamaları 5.97 ± 5.68 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$).

4) Anksiyetesi olan grubun beck anksiyete ölçeği puan ortalamaları 19.70 ± 8.10 iken anksiyetesi olmayan grubun beck anksiyete ölçeği puan ortalamaları 5.06 ± 2.55 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$).

5) Anksiyetesi olan grubun serum S100B seviyesi ortalaması 32.39 ± 27.95 ng/L iken anksiyetesi olmayan grubun serum S100B seviyesi ortalaması 23.03 ± 23.87 ng/L'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.055$).

6) Anksiyetesi olan grubun serum UT-II seviyesi ortalaması 6.20 ± 8.22 pmol/L iken anksiyetesi olmayan grubun serum UT-II seviyesi ortalaması 3.78 ± 5.30 pmol/L'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.076$).

7) Anksiyetesi olan grubun ortalama esansiyel HT hastalık süresi 6.14 ± 5.27 ile anksiyetesi olmayan grubun ortalama esansiyel HT hastalık süreleri 5.67 ± 5.06 dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.616$).

Tablo 7. Anksiyetesi olan grupla olmayan grubun kan basınçları, ölçek puanları, hastalık süresi ve S100B ve UT-II seviyeleri açısından karşılaştırılması

	Anksiyete +	Anksiyete -	p
Sistolik kan basıncı ortalaması	140.27 ± 23.59	132.67 ± 19.31	0.062
Diastolik kan basıncı ortalaması	83.77 ± 14.24	81.91 ± 11.29	0.446
Beck depresyon ölçek puan ortalaması	12.19 ± 7.57	5.97 ± 5.68	0.000*
Beck anksiyete ölçek puan ortalaması	19.70 ± 8.10	5.06 ± 2.55	0.000*
Serum S100B seviyesi ortalaması	32.39 ± 27.95	23.03 ± 23.87	0.055
Serum UT-II seviyesi ortalaması	6.20 ± 8.22	3.78 ± 5.30	0.076
Esansiyel HT hastalık süresi	6.14 ± 5.27	5.67 ± 5.06	0.616

P<0.05**T-Test

Hastaların serum S100B düzeyleri ortalaması 29.76 ± 27.12 ng/L; serum UT-II düzeyleri ortalaması 5.52 ± 7.57 pmol/L idi. Kadınların (n=106) S100B değerleri 29.44 ± 25.94 ng/L, UT-II değerleri 5.56 ± 7.92 pmol/L iken, erkeklerin (n=47) S100B değerleri 30.48 ± 29.88 ng/L, UT-II değerleri 5.42 ± 6.80 pmol/L idi. Çalışmada kadınların S100B seviyeleri erkeklere kıyasla daha yüksek bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Kadın ve erkek cinsiyette klinik ve laboratuvar parametreleri

	n	S100B	UT-II	Sistolik KB	Diastolik KB
Kadın	106	29.44 ± 25.94	5.56 ± 7.92	140.14 ± 24.53	83.58 ± 14.10
Erkek	47	30.48 ± 29.88	5.42 ± 6.80	133.61 ± 17.16	82.50 ± 12.01

S100B: Serum 100B , UT-II: Ürotensin-II, KB: Kan basıncı

Klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon katsayısı (r) ile hesaplandı. Korelasyon açısından değişkenler arası ilişkilere bakıldığında;

1) Esansiyel HT hastalık süresi ile beck depresyon ölçek puanları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0.018$) ($r=0.19$).

2) Hastaların UT-II seviyeleri ile S100B seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.001$) ($r=0.71$).

3) Beck anksiyete ölçek puanları ile UT-II seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0.043$) ($r=0.16$).

4) Beck anksiyete ölçek puanları ile Beck depresyon ölçek puanları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.001$) ($r=0.54$).

5) Beck anksiyete ölçek puanları ile sistolik kan basınçları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.001$) ($r=0.29$).

6) Beck depresyon ölçek puanları ile sistolik kan basınçları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0.049$) ($r=0.16$).

Serum UT-II düzeyi ile S100B düzeyi ve beck anksiyete ölçeği puanları arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki olduğu görülmektedir. Diğer taraftan UT-II düzeyleri ile sistolik ve diastolik kan basınçları, beck depresyon ölçeği puanları ve hastalık süresi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 9).

Tablo 9. Parametreler arasındaki korelasyon analizi

		Esansiyel HT hastalık süresi	Serum UT-II düzeyi	S100B	Beck depresyon ölçek puanı	Beck anksiyete ölçek puanı	Sistolik kan basıncı ortalaması	Diastolik kan basıncı ortalaması
Esansiyel HT hastalık süresi	r	1	0.01	-0.11	0.19*	-0.003	0.06	0.04
	p		0.881	0.155	0.018*	0.971	0.428	0.603
Serum UT-II düzeyi	r	0.01	1	0.71*	0.14	0.16	0.04	0.08
	p	0.881		0.000*	0.082	0.043	0.576	0.290
Serum S100B düzeyi	r	-0.11	0.71*	1	0.02	0.10	0.03	0.07
	p	0.155	0.000*		0.800	0.215	0.690	0.329
Beck depresyon ölçek puanı	r	0.19	0.14	0.02	1	0.54	0.16	0.12
	p	0.018	0.082	0.800		0.000	0.049	0.131
Beck anksiyete ölçek puanı	r	-0.003	0.164*	0.10	0.548*	1	0.292*	0.13
	p	0.971	0.043*	0.215	0.000*		0.000*	0.094
Sistolik kan basıncı ortalaması	r	0.065	0.04	0.03	0.16	0.29*	1	0.63*
	p	0.428	0.576	0.690	0.049	0.000*		0.000*
Diastolik kan basıncı ortalaması	r	0.04	0.08	0.07	0.12	0.13	0.63*	1
	p	0.603	0.290	0.329	0.131	0.094	0.000*	

P<0.05* HT: Hipertansiyon, UT-II: Ürotensin-II, S100B: Serum 100B

Hastalar anksiyete şiddetine göre normal, hafif, orta, ağır şeklinde 4 e ayrıldı. Gruplar arası anlamlı fark olup olmadığını saptamak amacıyla ANOVA uygulandı. Sistolik kan basıncı ortalamaları karşılaştırıldığında, anksiyetesi olmayan grupla anksiyetesi şiddetli olan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (p=0.001). Aynı şekilde anksiyetesi şiddetli olan grubun sistolik kan basınçları ile hafif olan ve orta olan grupların sistolik kan basınçları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.002 p=0.023).

4. TARTIŞMA

Ürotensin-II'nin ve S100B'nin oksidasyon mekanizmalarındaki payı, hipertansiyon ve psikiyatrik hastalıklardaki potansiyellerinden yola çıkılarak esansiyel hipertansiyon hastalarında S100B ve UT-II seviyeleri anksiyete seviyelerine göre karşılaştırıldı.

Hipertansiyon dünya çapında bir milyardan fazla erişkini etkileyen, kardiovasküler mortalite ve morbiditenin en sık sebeplerinden biridir. Hastalığın patofizyolojisine yönelik yapılan hayvan deneyleri ve in vitro çalışmalarda, bilinen en güçlü vazokonstriktif ajan olan ve reseptörü birçok doku tarafından eksprese edilen UT-II'nin, hipertansiyonun fizyopatogenezinde vasküler sistem, santral sinir sistemi ve renal sistem üzerinden etkili olduğu bulunmuştur. Proinflamatuvar IFN- γ 'nın UT-II reseptörlerinin üretimini arttırması (142), farklı dokularda UT-II'nin IL-6 düzeylerini yükseltmesi UT-II'nin inflamatuvar süreçlerdeki rolünü destekler nitelikte olup, kronik inflamatuvar bir süreç olan aterosklerozda da rol alabileceği öne sürülmektedir (142). Hipertansif ratlarda yapılan bir çalışmada ürotensin reseptör antagonisti ile glomerüler filtrasyon hızı ve sodyum atılımının arttığı gösterilmiştir (172).

Esansiyel hipertansiyon ve glomerüler hastalıkla birliktelik gösteren hipertansiyonda, idrar UT-II düzeyleri daha yüksek, glomerüler bozukluğu olup normotansif hastalarda ise normal seviyelerde bulunmuştur (143). Yapılan bir klinik çalışmada; 62 hipertansif ve benzer yaş, demografik özelliklere sahip 62 normotansif hastada UT-II düzeyi çalışılmış ve anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve antihipertansif tedavi alan ve almayan hastalar arasında serum UT-II düzeyi açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (173). 197 hipertansif ve 197 normotansif hasta kontrol grubunun dahil edildiği başka bir çalışmada UT-II'nin, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile pozitif korele olduğu ve hipertansiyon riskinin UT-II düzeyi ile birlikte pozitif bir şekilde artış gösterdiği saptanmıştır (174). Bizim araştırmamızda hipertansif hastaların UT-II düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hipertansiyon patofizyolojisinde diğer bir önemli nokta stresle ilişkili hipertansiyon gelişiminde sempatik sinir sisteminin büyük olasılıkla çok önemli bir rolü olmasıdır. HPA ve sempatik sistem ve azalmış vagal tonusun kronik stres ile

birlikte hipertansiyona yol açabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (43). Psikososyal kaynaklı kan basıncı artışlarının vagal tonusta değişiklikler yaptığı görülmüş, azalmış vagal tonusun yeni başlayan hipertansiyonun bağımsız bir belirleyicisi olduğu savunulmuştur (43, 175).

Esansiyel hipertansiyon hastalarında anksiyete oranları %24-40 civarındadır ve anksiyete bozuklukları hipertansiyon gibi kronik hastalıkların gerek tedavilerini gerek prognozlarını kötü şekilde etkilemektedir (176). Araştırmamızda yapılan korelasyon analizinde; hipertansif hastaların beck anksiyete ölçek puanları ve beck depresyon ölçek puanları ile sistolik kan basınçları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Ayrıca esansiyel HT süresi ile beck depresyon ölçek puanları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu. Anksiyete seviyelerine göre normal, hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırıldığında anksiyetesi olmayan hastaların sistolik kan basınçları ile şiddetli düzeyde anksiyetesi olan hastaların sistolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Benzer şekilde şiddetli anksiyetesi olan hastaların sistolik kan basınçları ile hafif ve orta seviyede anksiyetesi olan hastaların sistolik kan basınçları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu bulgularımız anksiyete ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Diğer taraftan anksiyetesi olan hastaların esansiyel HT süreleri anksiyetesi olmayan hastalara göre daha uzun olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Vasküler ve inflamatuvar hücrelerden kaynaklanan yaygın reaktif oksijen ürünleri, oksidatif stresi indükleyerek, ateroskleroz oluşumunun önlenmesinde büyük rol alan endotelde fonksiyon kaybına neden olup, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği gibi hastalıklara neden olmaktadır (45). Hayvan çalışmalarında damar endotel hücrelerindeki UTR'lerinin uyarılmasının NO salınımına yol açması (146) UT-II'nin intraserebroventriküler uygulamasının ROT düzeylerinde artışa neden olması (15), diyabetes mellitus hastalarında UT-II seviyeleri ile total antioksidan seviyelerinin zıt korelasyon göstermesi (147) bize UT-II'nin oksidatif mekanizmalardaki olası rolünü desteklemektedir. Reaktif oksijen türleri ile antioksidan sistem arasındaki dengesizlik, kronik inflamasyona bağlı olarak hipertansiyon ve psikiyatrik hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir. Özellikle kolay okside olabilen membran lipidlerini yüksek miktarda içeren merkezi

sinir sistemi, yüksek oksidatif aktivitesi ile ROT hasarına daha yatkındır (131). Merkezi sinir sisteminde pekçok bölgede (hipofiz, pons, spinal kord, tegmentum, tektum vb.) bulunan UT-II reseptörlerinin, santral nöromikrovasküler endotelial hücreler tarafından eksprese edildiği bilinmektedir (14).

Ürotensin-II'nin vazokonstrüktör etkilerinin şizofreni hastalarındaki azalmış prefrontal ve temporal kan akımından sorumlu olabileceği iddiasıyla UT-II psikiyatrik hastalıklar içerisinde ilk kez şizofrenide Bülbül ve ark. (15) tarafından çalışılmıştır. Çalışmanın sonucunda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla UT-II değerleri yüksek bulunmuştur (15).

Şizoaffektif bozukluk hastalarında, serum UT-II seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla düşük bulunmuş, remisyonda olan ve olmayan hasta grubu arasında da UT-II seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanılmamıştır (16). OKB hastalarında ise serum UT-II seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre düşük bulunduğu başka bir araştırma mevcuttur (17). UT-II ve anksiyete ilişkisi açısından, UT-II'nin dopamin, histamin, noradrenalin, serotinin gibi nörotransmitterlerin salımında artışa yol açtığı ve bu yanıtın midazolam, diazepam ve flunitrazepam gibi benzodiyazepinlerle baskılandığı çalışmalarda gösterilmiştir. UT-II'nin ratlara intraserebrovasküler enjeksiyonunun, hızlı göz hareketleri uyku dönemleri sayısında ve iştahlarında artışa, depresyona eğilimlerine ve anksiyojenik motor hareketlerinde artış yol açtığını kanıtlayan hayvan çalışmaları mevcuttur (13, 144). Araştırmamızın amaçlarından birisi de esansiyel HT hastalarının anksiyete ve depresyon ölçek puanları ile UT-II seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemek olup, araştırma sonuçlarında; depresyonu olanlar hastaların depresyonu olmayan hastalara kıyasla, UT-II seviyeleri daha yüksek çıkmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastalarda, anksiyetesi olan grubun anksiyetesi olmayanlara göre serum UT-II düzeyleri daha yüksek izlenmiştir fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak anksiyete ölçek puanları ile UT-II seviyeleri arasında pozitif yönde bir korelasyon mevcuttu.

Oksidanlar, merkezi sinir sistemindeki yüksek oksidatif aktivitesi ile nörotransmitter sisteminde dengesizliğe yol açarak nöropsikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturuyor olabilir. Şu ana kadarki psikiyatri çalışmaları; şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete bozukluğu, madde kullanım bozukluğu,

otizm, erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve sosyal fobide oksidatif stres mekanizmasını destekleyen bulgular yer almaktadır (11, 132-136). Ancak oksidatif stres ve anksiyete ilişkisini araştıran az sayıda hayvan çalışmaları bulunmaktadır. Bir hayvan modelinde, glutasyon redüktaz 1 geninin oksidatif strese ve anksiyeteye karşı koruyucu olduğundan bahsedilmiştir (137). Başka fare modellerinde, antioksidan E vitamini tükenmesi ile artmış oksidatif stres belirteçleri ve anksiyete davranışları arasında ilişki bulunmuş, bu periferik kan oksidatif stres belirteçleri ile anksiyete davranışları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (138).

Reaktif oksijen radikallerinin artmasına yol açan başka bir protein, gerek nörolojik hastalıklar gerek psikiyatrik bozukluklarda potansiyel bir biyomarker olarak ilgi çeken S100B'dir. S100B hüresel oksidatif stres artışı, inflamatuvar sitokinlere yanıtı, mikromolar konsantrasyonlarda RAGE ile etkileşime girerek gerçekleştirir. Bu mekanizma endotelde disfonksiyonu indükleyip ateroskleroz ve hipertansiyon gibi vasküler hastalıklar için zemin hazırlamaktadır (168). S100B'nin RAGE aktivasyonu, koroner arterlerdeki aterosklerotik olayların erken ve geç dönemlerinde saptanmıştır (169).

Hücre içi, hücre-hücre sinyal iletimini ve hücre büyümesini düzenleyen, esas olarak merkezi sinir sisteminde sinir dokusunda bulunan S100B'nin nörotrofik faktör olması ve nörotrofinlerle olan ilişkisi ile nöroplastisitede önemli rol oynamaktadır (151, 152). Beyin hasarı söz konusu olduğunda, S100B seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yaklaşık 50-100 kat yükselirken, psikiyatrik bozukluklarda S100B düzeylerinin yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (153). Astrosit ve oligodentrositlerde bulunan S100B, duygudurum bozukluklarında mikromolar konsantrasyonlardan ziyade nanomolar konsantrasyonlarda saptanmıştır, bu nedenle glial hücre patolojisine göre yüksek S100B seviyeleri, bozulmuş bir kan beyin bariyerinin dejeneratif ya da rejeneratif sürecinin göstergesi olma potansiyeli taşımaktadır (154,155). Bipolar bozuklukta KBB'nin bozulmasının oksidatif stresle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (156). Bipolar hastalarda periferik S100B 'nin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeylerde olduğunu, bu yüksekliğin hem depresyon hem de mani dönemindeki hastalarda ortaya çıktığını ve maniden çok depresyon ataklarının ortaya çıkması arasında daha güçlü bir ilişki olduğunu

vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Yine bu hastaların hipokampusunda S100B gen ekspresyonunda artış olduğu bir metaanalizle doğrulanmıştır (21).

Major depresif bozukluk tanılı hastalarda Hamilton skoru ve S100B seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu ve bu hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla sürekli olarak yüksek S100B seviyeleri bildirilmiştir (159-160). S100B, serotonin reseptörlerine parsiyel etkide bulunarak, hafıza fonksiyonlarını regüle eder. Serotonin, beyindeki S100B konsantrasyonlarını değiştirir ve serotoninergik agonistler S100B'yi artırır (162).

Protein S100B'nin psikiyatrik bozukluklar bağlamında beyin serotonin sistemlerini düzenlediği ve astrositlerin serotonin reseptörlerini eksprese ettiği bilgilerinden de yola çıkarak (153), S100B ile antidepresan ve antimanik ilaç seviyeleri ilişkilerini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birisinde major depresif bozukluğu olan hastalarda birkaç hafta boyunca antidepresan tedavi sonrası (ilaç belirtilmemiş) ve bipolar bozuklukta antimanik tedavi sonrası (antiepileptikler, antipsikotikler, lityum veya ajanlar arasında bir kombinasyon) serum S100B seviyelerini anlamlı derecede düşürdüğü tespit edilmiştir (156, 161). Başka bir çalışmada antidepresanlar (SSRI- NaSSA- SNRI- TCA- NDRI- melatonin agonisti) ile tedavi sonrası S100B seviyelerini önemli ölçüde arttırdığı ve bu artışın tedaviye yanıt vermeyenlerde yanıt verenlere oranla daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (159). Yine 5-HT1A agonistlerinden buspiron ve ipsapirone, gelişen sıçan beyinde, hücre kültürlerinde protein içeriği üzerine etki etmeden S100B'nin astroglial salınımını çoğaltmıştır (163). Rothermunt (167) yaptıkları bir çalışmada şizofreninin akut psikotik epizodunda serum S100B düzeylerinin yüksek bulunduğu, tedavinin altıncı haftasından sonra S100B'nin düzeylerinin yüksek kalmasının negatif semptomların devamlılığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Protein S100B ile anksiyete seviyelerinin direkt olarak araştırıldığı bir çalışma yoktur. Çalışmamızda anksiyetesi olan hastaların S100B seviyeleri anksiyetesi olmayanlara göre daha yüksekti fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Daha büyük örneklem grubu ile S100B yüksekliğinin anlamlı olabileceği düşünüldü.

Hastaların beck anksiyete ölçek puanları dikkate alınarak, anksiyetesi olan grupla olmayan grup arasında S100B ve UT-II seviyeleri ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Hastaların UT-II seviyeleri ile S100B seviyeleri arasında ise pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttu.

Hastaların serum UT-II düzeyleri hipertansiyon ve anksiyete gelişimine diğer olası değişkenlerden bağımsız olmayan bir neden olabilir. S100B düzeyleri, hipertansiyon hastalarında endişenin en fazla olduğu zaman aralığında ölçülebilirse ve Beck ölçek puanları daha yüksek olan hastalarda, daha anlamlı sonuçlar çıkabilir.

Çalışmamızın kesitsel olması, verilerin öz bildirim ölçeklerine dayalı olması, yalnızca polikliniğe başvuran hastaların çalışmaya dahil edilmesi, S100B ve UT-II reseptörlerinin genetik varyasyonları, çalışmaya hastaların vücut kitle indekslerinin dahil edilmemesi, hastaların çoklu ve kombine ilaç kullanımları çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bununla birlikte bu bulguların önem kazanabilmesi için daha büyük örneklem gruplarında daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Eryılmaz U, Akgüllü Ç. Aile hekimliği uygulamasında hipertansiyon tanı süreci ve yönetim. *Turkish Family Physician* 2008; 3: 14-18.
2. Mancia G, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-middle-and low-income countries. *JAMA* 2013; 310: 959-968.
4. Önal AE. The Prevalence of risk factors for hypertension in adults living in İstanbul. *Blood Pressure*. 2004; 1331-1336.
5. Sadock BJ, Sadock VA, RP. *Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri*. Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2016; 387-192.
6. American Psikiyatri Birliği. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı*. Beşinci Baskı (DSM-5). Köroğlu E (Çeviri ed.), *Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı* Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.
7. Baer PE, Collins FH, Bourianoff GG, Ketchel MF. Assessing personality factors in essential hypertension with a brief self-report instrument. *Psychosom Med* 1979; 41: 321-330.
8. Harburg E, Julius S, McGinn NF. Personality traits and behavioral patterns associated with systolic blood pressure levels in college males. *Journal of Chronic Diseases* 1964; 17: 405-414.
9. Aydoğan Ü, Mutlu S, Akbulut H, Taş G, Aydoğdu A, Sağlam K. Hipertansiyon hastalarında anksiyete bozukluğu. *Konuralp Tıp Dergisi* 2012; 4: 1-5.
10. Halliwell B. Free radicals and antioxidants quo vadis? *Trends in Pharmacol Sci* 2011; 32: 125-130.

11. Gergerlioglu HS, Savaş HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Progress Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007; 31: 697–702.
12. McDonald J, Batuwangala M, Lambert DG. Role of urotensin II and its receptor in health and disease. *J Anesth* 2007; 21: 378–389.
13. Jégou S, Cartier D, Dubessy C, Gonzalez BJ, Chatenet D, Tostivint H, et al. Localization of the urotensin II receptor in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 2006; 495: 21–36.
14. Watson AM, May CN. Urotensin II, a novel peptide in central and peripheral cardiovascular control. *Peptides* 2004; 25: 1759–1766.
15. Bülbül F, Alpak G, Ünal A, Cöpoğlu S, Orkmez M, Virit O, et al. New molecule in the etiology of schizophrenia: Urotensin II. *Psych Clin Neuro Sci* 2014; 68 (2): 133–136.
16. Kılıç OHT. Semptomatik Remisyonda Olan ve Olmayan Şizoaffektif Bozukluk Hastalarında Ürotensin 2 Düzeylerinin Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2014.
17. Taştan MF. Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Peroksiredoksin-1 ve Ürotensin-2 Düzeylerinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2015.
18. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agnietti AL, Bistoni F, Donato R. S100B expression in and effects on microglia. *Glia* 2001; 33: 131–142.
19. Oystein N, Langbakk B, Romner B. Age and sex-related changes of S-100 Protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder. *Clin Chem* 1997; 43: 541-543.
20. Lamers KJ, van Engelen BG, Gabreels FJ, Hornnes OR, Borrm GF, Vavers RA. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 247-251.

21. Schroeter ML, Steiner J, Schonknecht P. Further evidence for a role of S100B in mood disorders: a human gene expression mega-analysis. *J Psychiatr Res* 2014; 53: 84–86.
22. Wium-Andersen IK, Vinberg M, Kessing LV. Personalized medicine in psychiatry. *Nord J Psychiatry* 2017; 71: 12–19.
23. Loukas M, Tubbs RS, Louis RG, Pinyard J, Vaid S, Curry B. The cardiovascular system in the preHippocratic era. *Int Cardiol* 2007; 120: 145–149.
24. Nagamia HF. A biographical sketch of the discover of the pulmonary and coronary circulation. *JISHIM* 2003; 1: 22-28.
25. Kotchen TA. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension* 2011; 58: 522-538.
26. Macdoughall C, Eckardt KU. Haematological disorders. Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (Eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publications, Oxford 1998: 1935-1954.
27. Özbayram A. Yeni Hipertansiyon Tanısı Almış Hastalarda Tedavi Uyumu ve Etkileyen Faktörler. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 2008.
28. Chiong JR, Aronow WS, Khan IA, Nair CK, Vijayaraghavan K, Dart RA, et al. Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2008; 124: 6-21.
29. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37–55.
30. Önen K, Sunam G, Berkarda B. Türk halkında arter basıncı değerleri ve hipertansiyon üzerinde bir araştırma. Onsekizinci Milli Türk Tıp Kongresi 21- 25 Eylül 1964, İstanbul: Çelikkilt Matbaası, 1964: 3-41.
31. Onat A. Türk Erişkinlerde kalp sağlığı. Soydan İ (ed). Hipertansiyon ile ilgili TEKHARF çalışması verileri ve yorumu. İstanbul: Argos İletişim, 2003.

32. METSAR. Türk erişkinlerde metabolik sendrom prevalansı. Antalya: TKD XX. Ulusal Kongresi, 2004.
33. Altun B, Arici M, Nergizođlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Turkish society of hypertension and renal diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23 (10): 1817-1823.
34. Sengül Ő, Erdem Y, Akpolat T, Derici U, Sindel Ő, Karatan O, et al. On behalf of the Turkish society of hypertension and renal diseases. Controlling hypertension in Turkey: not a hopeless dream. *Kid Inter Supp* 2013; 3: 326–331.
35. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği (2012) www.turkhipertansiyon.org/ppt/PatenT2.ppt (Eriřim tarihi: 3 Mart 2019)
36. Arici M, Turgan C, Altun B, Sindel S, Erbay B, Derici U, et al. Turkish Society of hypertension and renal diseases. hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. *J Hypertens* 2010; 28: 240-244.
37. Doris PA, Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease: common variant hypothesis. *Hypertension* 2002. 39: 323-331.
38. Battegay JE, Lip G, Bakris LG. Hypertension Principles and Praticce. Tercüme: Kozan Ö. Uygulamada Klinik Hipertansiyon İstanbul: Global Yayın Ajansı, 2009: 3-195.
39. Herman JM. Essential hypertension and stress. When do yoga, psychotherapy and autogenic training help? *MMW Fortschr Med* 2002; 144 (19): 38-41.
40. Braunwald E. Heart disease. Textbook of Cardiovascular Medicine; (6th ed.) Elsevier, 2001: 952.
41. Wang TJ, Vasan RS, Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation* 2005; 112 (11): 1651-1662
42. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW, Smythe GA. The effects of sympathetic nervous system activation and psychological stress on glucose metabolism and blood pressure in subjects with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35 (9): 835–843.

43. Ellis CN, Julius S. Role of central blood volume in hyperkinetic borderline hypertension. *Heart* 1973; 35 (4): 450–455.
44. Eryılmaz Y. Angiyotensin II ve Angiyotensin II Antagonistleri, 2. Baskı, İstanbul Güneş Tıp Kitapları, 2005: 38-39.
45. Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension* 2004; 44: 381-386.
46. Klein L, Greenland P. Other risk factors for coronary artery disease. Topol EJ, Califf RM, Thompson PD, Prystowsky EN, Thomas JD. (Eds.) *Textbook Of Cardiovascular Medicine*, 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 141-152.
47. Amstrong WF, Back DS, Carey LM, Froelich J, Lowell M, Kazerooni E. Clinical and echocardiographic findings in patients with suspected acute aortic dissection. *Am Heart J* 1998; 136 (6): 1051-1060.
48. Kaplan NM. Clinic Hypertension. Canbek E (Çeviren) s1-50. *Klinik Hipertansiyon*. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2003: 1-50.
49. Onat A, Yüksel H, Adalet K. Hipertansiyondan korunma ve tedavi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2000; 28 (6): 350–367.
50. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American society of hypertension and the international society of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 14-26.
51. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11.000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
52. Tükel R. Anksiyete Bozuklukları. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2000: 137–154.
53. Stone M. *Healingthe Mind: A history of psychiatry from antiquity to the present*. New York: WW Norton & Company, 1997: 1–10.
54. Arıkan MK. *Temel Psikiyatrik Sendromlar*, İstanbul: Çantay Kitabevi, 1999.

55. Özakkaş T. Anksiyete Bozuklukları ve Tedavisi. Psikoterapi Enstitüsü Eğitim Yayınları, 2014; 19: 1–26.
56. Alkın T. Panik bozukluğu ve agorafobi. Tükel R (ed.), Anksiyete Bozukluklarından 1. Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Çizgi Tıp Yayınevi, 2000.
57. Stein DJ, Hollander E. Textbook of Anxiety Disorders. The American Psychiatric Publishing. Washington DC, 2001.
58. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed, revised). Washington DC: American Psychiatric Association Press, 1987.
59. APA (American Psychiatric Association). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4. Ed. Washington DC. 1994.
60. Klein DF. Anxiety reconceptualized. Klein DF, Raskin J (Eds). Anxiety: New Research and Changing Concepts New York: Raven Pres, 1981
61. Gürbüz T. Anksiyete Bozukluğu Tanısıyla Takip Edilen Hastalarda Anksiyete Şiddeti ve Serum Lipid Profili İlişkisinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010.
62. Öztürk M. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 10. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 343-389.
63. Merikangas KR. Anxiety Disorders. Epidemiology. Sadock BJ, Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed) Lippincott Williams & Wilkins New York, 2010: 1720-1728.
64. Cömert E. Depresif Bozukluklarda Anksiyete Şiddetine Göre Sürekli Öfkelenen ve Öfke Tarzlarının İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2004.
65. Özdemir A, Kocabaşoğlu N. Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Köroğlu E, Güleç C (ed.) Psikiyatri Temel Kitabı, Ankara: HYB, 2007: 360-363.
66. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili-Erişkin Nüfusta Ruhsal Hastalıkların Yaygınlığı, İlişkili Faktörler, Yetiyitimi ve Ruh Sağlığı Hizmeti Kullanım Sonuçları.

Ankara: TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Yayınları, 1998: 77-98.

67. Mondin TC, Konradt CE, Cardosa TA. Anxiety disorders in young people: a population-based study. *Rev Bras Psiquiatr* 2013; 35 (4): 347-352.
68. Bisserte JC, Weiller E, Boyer P, Lépine JP, Lecrubier Y. Social phobia in primary care: level of recognition and drug use. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 25-28.
69. Kılıç C. Türkiye'nin Ruh Sağlığı Profili: Ruh Sağlığı Hizmeti Kullanımı. Önder ME (ed) Bahar Sempozyumları I, Antalya. Ankara Psikiyatri Derneği Yayınları, 1997: 38-39.
70. Geçtan E. Psikanaliz ve Sonrası. 10. Baskı, İstanbul: Metis Yayıncılık, 2004: 3-15.
71. Fenichel O. Outline of Clinical Psychoanalysis. New York: W.W. Norton & Company, 1934: 459.
72. Faravelli C. Life events preceding the onset of panic disorder. *J Affective Disord* 1985; 9: 103-105.
73. Nutt D, Argyropoulos S, Forshall S. Generalized Anxiety Disorder: Diagnosis, treatment and its relationship to other anxiety disorders. London; Martin Dunitz, 1998: 1-4.
74. Starcevic V, Berle D. Cognitive specificity of anxiety disorders: A review of selected key construct. *Depression and Anxiety* 2006; 23: 51-61.
75. Türkçapar HM. Sosyal fobinin psikolojik kuramı. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 1999; 2: 247-253.
76. Yalom I. Varoluşçu Psikoterapi. İstanbul: Kabalcı Yayınevi, 2001.
77. Öner L. LCA. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. 2. Baskı, İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi, 1998.
78. Andrews G, Stewart G, Allen R, Henderson AS. The genetics of six neurotic disorders: a twin study. *J Affect Disord* 1990; 19: 23-29.

- 79.** Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Generalized anxiety disorder in women: A population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 267-272.
- 80.** Ohara K, Suzuki Y, Ochiai M, Tsukamoto T, Tani K, Ohara K. A variable-number-tandem-repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23: 55-65.
- 81.** Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1568-1578.
- 82.** Maron E, Nikopensus T, Koks S, Altmae S, Heinaste E, Vabrit K. Association study of 90 candidate gene polymorphisms in panic disorder: important, but why? *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1-11.
- 83.** Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The genetic epidemiology of phobias in women. The interrelationship of agoraphobia, social phobia, situational phobia, and simple phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (4): 273-281.
- 84.** McGrath M, Kawaci I, Ascherio A, Colditz GA, Hunter DJ, De Vivo I. Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety. *Am J Psychiatry* 2004; 161(9): 1703-1705.
- 85.** Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Somatic manifestations in women with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1113-1119.
- 86.** Güleç C, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. Baskı. Hekimler Yayın Birliği, Ankara: Medico Graphics Matbaası, 2007.
- 87.** Sevy S, Papadimitrou GN, Surmont DW, Goldman S, Mendlewicz J. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder, major depressive disorder and healthy subjects. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 141-152.
- 88.** Charney DS, Wood SW, Heninger GR. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 1989; 27: 173-182.

- 89.** Topçuoğlu V, Karabekiroğlu A, Yazgan Ç. Panik bozukluğu provokasyon çalışmaları ve provokasyon ajanlarının farklılıkları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6: 197-205.
- 90.** Manuel ET, Murray BS, Thomas WU. Growth hormone response to intravenous clonidine in social phobia. *Biological Psychiatry* 1993; 34: 591–595.
- 91.** Eşel E. Genelleşmiş anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13: 78-87.
- 92.** Tiihonen J, Kuikka J, Rasanen P, Lepola U, Koponen H, Liuska A, et al. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 463-471.
- 93.** Rocca P, Ferrero P, Gualerzi A, Zanalda E, Maina G, Bergamasco B, Ravizza L. Peripheral-type benzodiazepine receptors in anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 537-544.
- 94.** Bremner JD, Innis RB, White T, Fujita M, Silbersweig D, Goddard AW. SPECT (I-123) iomanezil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 96-106.
- 95.** Van Ameringen M, Mancini C. The promise of neurobiology in social anxiety disorder. Bandelow B, Stein DJ (ed.) *Social Anxiety Disorder*. New York; Markel Dekker, 2004: 181-196.
- 96.** Ninan PT. The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 12-17.
- 97.** Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, et al. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14476-14481.
- 98.** Olivier B, van Wijngaarden I, Soudijn W. 5-HT₃ receptor antagonists and anxiety; a preclinical and clinical review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 77-95.
- 99.** Nash J, Sargen P, Rabiner E. P3.044 Altered 5HT_{1A} binding in panic disorder demonstrated by positron emission tomography. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 322-323.

100. Stein MB, Delaney SM, Chartier MJ, Kroft CD, Hazen AL. (3H) paroxetine binding to platelets of patients with social phobia: comparison to patients with panic disorder and healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 224-228.
101. Tancer ME, Mailman RB, Stein MB, Mason GA, Carson SW, Golden RN. Neuroendocrine responsivity to monoaminergic system probes in generalized social phobia. *Anxiety* 1995; 1: 216-223.
102. Melik E, Babar E, Ozen E. Hypofunction of the dorsal hippocampal NMDA receptors impairs retrieval of memory to partially presented foreground context in a single-trial fear conditioning in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 241 -247.
103. Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JM. Open label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2379-2381.
104. Le Melleo J, Jhangri GS, Lott P. Effect of medroxyprogesterone pre-treatment on pentagastrin-induced panic symptoms in females with panic disorder. *Psychiatry Res* 2001; 101: 237-242.
105. Koks S, Männistö PT, Bourin M. Cholecystokinin induced anxiety in rats: Relevance of pre-experimental stress and seasonal variations. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 33-42.
106. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Villarreal G. Biological findings in GAD: CCKB agonist challenge. Pittsburgh, Pennsylvania: Presented at the 15th National Conference of the Anxiety Disorders Association of America, 1995.
107. Vasar E, Peuranen E, Oöpik T, Harro J, Männistö PT. Ondansetron, an antagonist of 5-HT₃ receptors, antagonizes the antiexploratory effects of cerulein, an antagonist of CCK receptors, in the elevated plus maze. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 110: 213-221.
108. Johnson MR, Lydiard RB, Zealberg JJ, Fossey MD, Ballenger JC. Plasma and CSF HVA levels in panic patients with comorbid social phobia. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 425-427.

109. Johansson B, Halldner L, Dunwiddie TV. Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotection in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Proc Natl Acad USA* 2001; 98: 9407-9412.
110. Uzbay IT, Yeşilyurt O, Celik T, Ergün H, İşimer A. Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Behav Brain Res* 2000; 107: 153-159.
111. Yildiz F, Ulak G, Erden BF, Gacar N. Anxiolytic-like effects of 7- nitroindazole in the rat plus-maze test. *Pharmacol Biochem Behav* 200; 65: 199-202.
112. Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001; 24: 75-97.
113. Baretta IP, Assreuy J, De Lima TCM. Nitric oxide involvement in the anxiogenic-like effect of substance P. *Behav Brain Res* 2001; 121: 199-205.
114. Broqua P, Wettstein JG, Rocher MN, Gauthier-Martin B, Junien JL. Behavioral effects of neuropeptide Y receptor agonists in the elevated plus-maze and fear potentiated startle procedures. *Behav Pharmacol* 1995; 6: 215-222.
115. Tükel R, Alkın T. Anksiyete Bozuklukları. I. Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2006: 41-43.
116. Connor KM, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1286-1294.
117. Balcıoğlu Aİ, Anksiyete bozukluklarının psikoendokrinolojisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2002; 3 (1): 45-51
118. Nemerof CB, Weiss JM, Bissette G. Evidence for a role for corticotropin releasing factor in the pathogenesis of anxiety disorders and in the action of triazolobenzodiazepines. *J Psychiatry Res* 1990; 24: 90-91.
119. Tafet GE, Feder DJ, Abulafia DP, Roffman SS. Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal activity in response to cognitive therapy in patients with generalized anxiety disorder. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2005; 5: 37-40.
120. Munjack DJ, Palmer R. Thyroid hormones in panic disorder, panic disorder with agoraphobia, and generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 229-31.

121. Carvey PM. Drug Action in the Central Nervous System. New York, Oxford University Press, 1998: 123-150.
122. Wu JC, Buchsbaum MS, Hershey TG, Hazlett E, Sicotte N, Chad Johnson J. PET in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 1181-1199.
123. Schienle A, Ebner F, Schafer A. Localized gray matter abnormalities in generalized anxiety disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 303-307.
124. Ontiveros A, Fontaine R, Breton G, Elie R, Fontaine S, Dery R. Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes on magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience* 1989; 1: 404-408.
125. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gasto C, Jungue C, Massana J. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2003; 19: 80-90.
126. Uchida RR, Del-Ben CM, Santos AC, Araujo D, Crippa JA, Guimares FS. Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 925-929.
127. Yoo HK, Kim MJ, Kim SJ, Sung YH, Sim ME, Lee YS. Putaminal gray matter volume decrease in panic disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 2089-2094.
128. De Cristofaro MT, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Faravelli C. Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 505-512.
129. Malizia AL, Wilson SJ, Bell CJ, Nutt DJ, Grasby P. Neural correlates of anxiety provocation in social phobia. *Neuroimage* 1997; 5: 301-311.
130. Furmark T. Social phobia: Overview of community surveys. *Acta Psychiatrica Scand* 2002; 105: 84-93.
131. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem* 2006; 97: 1634-1658.

132. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 21: 1-26.
133. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res* 2007; 38 (2): 247-252.
134. Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E, Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1039–1042.
135. Ersoy MA, Selek S, Celik H, Erel O, Kaya MC, Savas HA, et al. Role of oxidative and antioxidative parameters in etiopathogenesis and prognosis of panic disorder. *Int J Neurosci* 2008; 118: 1025-1037.
136. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoğlu A, Savas HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *J Psychiatry Res* 2012; 46 (4): 451-455
137. Hovatta I, Tennant RS, Helton R, Marr RA, Singer O, Redwine JM, et al. Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature* 2005; 38: 662–666.
138. Bouayed J, Rammal H, Younos C, Soulimani R. Positive correlation between peripheral blood granulocyte oxidative status and level of anxiety in mice. *Eur J Pharmacol* 2007; 564: 146–149.
139. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its function in disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 65–75.
140. Zhu YC, Zhu YZ, Moore PK. The role of urotensin II in cardiovascular and renal physiology and diseases. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 884-901.
141. Watanabe T, Suguro T, Kanome T, Sakamoto Y, Kodate S, Hagiwara T, et al. Human urotensin II accelerates foam cell formation in human monocyte-derived macrophages. *Hypertension* 2005; 46: 738-744.

- 142.** Boussette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis* 2004; 176: 117–123.
- 143.** Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Satoh F, Ito S, et al. Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet* 2001; 358: 810–811.
- 144.** Hunt BD, Leong LN, Lambert DG. A rat brain atlas of urotensin-II receptor expression and a review of central urotensin-II effects. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* 2010; 382: 1–31.
- 145.** Johns DG, Ao Z, Naselsky D, Herold CL, Maniscalco K, Sarov-Blat L, et al. Urotensin-II-mediated cardiomyocyte hypertrophy: effect of receptor antagonism and role of inflammatory mediators. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004; 370: 238–250.
- 146.** Duygu K, Erol A. Ürotensin ve ürotensin reseptörlerinin kardiyovasküler sistemdeki etkisi. *J Clin Analytical Med* 2014; 1: 1-7.
- 147.** Tabur S, Korkmaz H, Eren MA, Oğuz E, Sabuncu T, Aksoy N. Urotensin-II level and its association with oxidative stress in early diabetic nephropathy. Article in press. Published Online: August 05, 2018. Available from [http://dx. doi. org/10.1016/j. jdiacomp.2014.07.011](http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.07.011)
- 148.** Rothermundt M, Peters M, Prehn JH. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 614–632.
- 149.** Yelmo-Cruz S, Morera-Fumero AL, Abreu GP. S100B and schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67: 67–75.
- 150.** Schroeter ML, Sacher J, Steiner J. Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 1237–1248.
- 151.** Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 637-668.
- 152.** Fulle S, Pietrangelo T, Mariggio MA, Lorenzon P, Racanicchi L, Mozrzymas J, et al. Calcium and fos involvement in brain derived Ca²⁺-binding protein (S100)-

- dependent apoptosis in rat pheochromocytoma cells, *Exp Physiol* 2000; 85: 243–253.
153. Arolt V, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Rudolf S, et al. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 235–239.
 154. Webster MJ, Johnston-Wilson N, Nagata K, Yolken RH. Alterations in the expression of phosphorylated glial fibrillary acidic proteins in the frontal cortex of individuals with schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Schizophr Res* 2000; 41: 106.
 155. Kapural M, Krizanac-Bengez L, Barnett G. Serum S-100 beta as a possible marker of blood–brain barrier disruption. *Brain Res* 2002; 940: 102–104.
 156. Tsai MC, Huang TL. Decreased S100B serum levels after treatment in bipolar patients in a manic phase. *Compr Psychiatry* 2017; 74: 27–34.
 157. Patel JP, Frey BN. Disruption in the blood–brain barrier: the missing link between brain and body inflammation in bipolar disorder? *Neural Plast* 2015; 2015: 708306.
 158. da Rosa MI, Simon C, Grande AJ, Barichello T, Oses JP, Quevedo J. Serum S100B in manic bipolar disorder patients: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016; 206: 210–215.
 159. Jang BS, Kim H, Lim SW, Jang KW, Kim DK. Serum S100B levels and major depressive disorder: its characteristics and role in antidepressant response. *Psychiatry Investig* 2008; 5: 193–198.
 160. Yang K, Xie GR, Hu YQ, Mao FQ, Su LY. The effects of gender and numbers of depressive episodes on serum S100B levels in patients with major depression. *J Neural Transm* 2008; 115: 1687–1694.
 161. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Diefenbacher A, Blasig IE. S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment. *Neuroreport* 2002; 13: 1675–1678.

- 162.** Whitaker-Azmitia PM, Murphy R, Azmitia EC. Stimulation of astroglial 5-HT_{1A} receptors releases the serotonergic growth factor, protein S100 and alters astroglial morphology. *Brain Res* 1990; 528: 155-159.
- 163.** Eriksen JL, Gillespie R, Druse MJ. Effects of ethanol and 5-HT_{1A} agonists on astroglial S100B. *Develop Brain Res* 2002; 139: 97-105.
- 164.** Akhisaroglu M, Manev R, Akhisaroglu E, Uz T, Manev H. Both aging and chronic fluoxetine increase S100B content in the Mouse hippocampus. *Neuroreport* 2003; 14: 1471-1473.
- 165.** Rong H, Wang G, Liu T, Wang H, Wan Q, Weng S. Chronic mild stress induces fluoxetine-reversible decreases in hippocampal and cerebrospinal fluid levels of the neurotrophic factor S100B and its specific receptor. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 5310-5322.
- 166.** Stroth N, Svenningsson P. S100B interacts with the serotonin 5HT-7 receptor to regulate a depressive-like behavior. *Eur Neuropsychopharmacology* 2015; 25: 2372–2380.
- 167.** Rothermund M, Missler U, Arolt V, Peters M, Leadbeater J, Wiesmann M, et al. Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 445-449.
- 168.** Ritthaler U, Deng Y, Zhang Y, Greten J, Abel M, Sido B. Expression of receptors for advanced glycation end products in peripheral occlusive vascular disease. *Am J Pathol* 1995; 146: 688–694.
- 169.** Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SSD, Herold K, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration and inflammation. *Glycobiology* 2005; 15: 16-28.
- 170.** Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck anxiety inventory: psychometric Properties. *J Cogn Psychother Int Q* 1998; 12: 163-172.
- 171.** Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7-13.

- 172.** Sugo T, Murakami Y, Shimomura Y, Harada M, Abe M, Ishibashi Y, et al. Identification of urotensin II-related peptide as the urotensin II immunoreactive molecule in the rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 860-868.
- 173.** Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *J Hypertens* 2004; 22: 1341-1344.
- 174.** Peng H, Zhang M, Cai X, Olofindayo J, Tan A, Zhang Y. Association between human urotensin II and essential hypertension-a 1:1 matched case-control study. *PLoS One* 2013; 8: 81764.
- 175.** Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham heart study. *Hypertension* 1998; 32 (2): 293–297.
- 176.** Ataoglu S. Effects of depression and anxiety on quality of life in patients with rheumatoid arthritis, knee osteoarthritis and fibromyalgia syndrome. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 3 (3): 20-28.

6. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Adana'nın Yumurtalık ilçesinde dünyaya geldim. İlkokulu ve ortaokulu merkezdeki Vakıfbank İlkokulu'nda okudum. Lise öğrenimimi Adana Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2008 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitimime başlayıp 2014 yılında mezun oldum. 2015 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.

