

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**PANİK BOZUKLUKTA GHRELİN, TRİGLİSERİT,  
KOLESTEROL VE ALT TIPLERİNİN DÜZEYLERİ VE  
KLİNİK DEĞİŞKENLİKLERLE İLİŞKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serap PARMAKSIZ**

**ELAZIĞ-2008**

## TEŐEKKÖR

Eğitimimde çok bŸyŸk emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. A. Ertan TEZCAN, Doç Dr. Murat KULOĞLU, Doç Dr. Murad ATMACA'ya ve fedakarlığı için sevgili eŐime Őukranlarımı sunarım.

Dr. Serap Parmaksız

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLO LİSTESİ .....	IV
KISALTMALAR.....	V
1. ÖZET .....	1
2. ABSTRACT .....	2
3. GİRİŞ.....	3
3.1.PANİK BOZUKLUKLAR.....	3
3.1.1.TANIM.....	3
3.1.2.TARİHÇE.....	4
3.1.3. EPİDEMİYOLOJİ .....	5
3.1.4. ETİYOLOJİ.....	6
3.1.4.1. Biyolojik Yaklaşımlar .....	6
Sodyum Laktat Çalışmaları.....	7
3.1.4.2.Genetik ve Aile Çalışmaları .....	12
3.1.4.3. Psikopatolojik Yaklaşımlar.....	13
3.1.5. KLİNİK GÖRÜNÜM .....	16
3.1.5.1. Belirti ve Bulgular.....	16
3.1.5.2. Genel Görünüm ve Dışa Vuran Davranışlar.....	17
3.1.5.3. Konuşma - İlişki Kurma .....	17
3.1.5.4. Duygulanım .....	17
3.1.5.5. Bilişsel Yetiler .....	18
3.1.5.6. Düşünce içeriği ve Süreci.....	18
3.1.5.7. Fizik-Fizyolojik Belirtiler.....	19
3.1.6. SINIFLANDIRMA VE TANI ÖLÇÜTLERİ .....	19
3.1.7. KLİNİK SEYİR ve PROGNOZ .....	21
3.1.8. AYIRICI TANI.....	22
3.1.9. EŞLİK EDEN BOZUKLUKLAR .....	24
3.1.10. PANİK BOZUKLUK ve KİŞİLİK .....	25
3.1.11. TEDAVİ .....	26
3.2. Kolesterol, Trigliserid, VLDL-K, LDL-K, HDL-K .....	29

3.3. GHRELİN .....	31
3.3.1. Ghrelin Sekresyon Mekanizması .....	31
3.3.2. Ghrelin ve Büyüme Hormonu .....	32
3.3.3. Ghrelin ve enerji dengesi .....	32
3.3.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	35
3.3.5. Ghrelin ve Ruhsal Bozukluklardaki Önemi .....	35
<b>4. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>37</b>
4.1. Hasta Grupları .....	37
4.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar .....	38
4.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu .....	38
4.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders) (SCID-I).....	38
4.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ).....	38
4.2.4. Panik Agorafobi Ölçeği (PAÖ).....	39
4.3. Biyokimyasal Analiz.....	39
4.4. Uygulama .....	40
4.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	40
<b>5. BULGULAR .....</b>	<b>41</b>
5.1. Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri.....	41
5.2. Depresif Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Ghrelin Düzeyleri.....	43
5.3. Panik bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Kolesterol Düzeyleri.....	44
5.4. Panik bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin HDL-K Düzeyleri.....	44
5.5. Panik bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin LDL-K Düzeyleri .....	46
5.6. Panik bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin VLDL-K Düzeyleri .....	47
5.7. Panik bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Trigliserid Düzeyleri .....	48
5.8. Ölçek Puanları .....	48
5.9. Grup İçi Korelasyon Analizleri .....	49
<b>6. TARTIŞMA .....</b>	<b>50</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>56</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>71</b>

## TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri .. 42
- Tablo 2:** Panik Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Ghrelin Düzeyleri ..... 43
- Tablo 3:** Panik Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Kolesterol Düzeyleri .. 44
- Tablo 4:** Panik Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin HDL-K Düzeyleri ..... 45
- Tablo 5:** Panik Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin LDL-K Düzeyleri..... 45
- Tablo 6:** Panik Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin VLDL-k Düzeyleri..... 46
- Tablo 7:** Panik Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Triglisericid Düzeyleri .. 47

## KISALTMALAR

**DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatrik Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)

**ICD** : International Classification of Diseases (Dünya Sağlık Örgütü Ruh Sağlığı sınıflaması)

**PB** : Panik bozukluk

**ECA** : Epidemiological Catchment Area

**CO<sub>2</sub>** : Karbondioksit

**LC** : Locus ceruleus

**PET** : Pozitron Emisyon Tomografi

**MRI** : Manyetik rezonans görüntüleme

**MHPG**: Metilhidroksifenilglükol

**CRF** : Kortikotropin Salgılatıcı Faktör

**CCK** : Kolesistokinin

**SSRI** : Seçici Serotonin Reuptake İnhibitörleri

**5HT** : 5 Hidroksi triptofan

**BBT** : Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

**MVP** : Mitral valv prolapsusu

**MAOI**: Monoamino oksidaz inhibitörleri

**TAD** : Trisiklik Antidepresanlar

**ABD** : Amerika Birleşik Devletleri

**VLDL-K**: Çok düşük dansiteli lipoprotein Kolesterol

**LDL-K**: Orta dansiteli lipoprotein Kolesterol

**HDL-K**: Yüksek dansiteli lipoprotein Kolesterol

**TG** : Trigliserid

**GH** : Growth hormon

**GHS-R:** Growth hormon salgılatıcı reseptör

**GGDT** : Ghrelin kökenli transkript

**GHRH:** Büyüme hormonu salgılatıcı hormon

**NPY** : Nöropeptit Y

**MCH** : Melanin konsantre edici hormon

**AGRP:** Agouti-related protein

**POMC:** Propiomelanokortin

**CART:** Kokain ve anfetaminle regüle edilen transkript

**NE** : Norepinefrin

**MDB** : Majör depresif bozukluk

**HDDÖ:** Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

**SCID-I:** DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders)

**HPA** : Hipotalamus-Pituituar- Adrenal Eksen

**GHS** : Growth hormon salgılatıcı

**ARC** : Arküat nukleus

**VMN** : Ventromediyal nukleus

**DMN** : Dorsomediyal nukleus

**PVN** : Paraventriküler nukleus

**VKİ** : Vucut kitle indeksi

**5-HIAA:** 5-hidroksi indol asetik asit

**PLA2:** Fosfolipaz A2

## 1. ÖZET

### **Panik Bozuklukta Ghrelin, Trigliserit, Kolesterol ve Alt Tiplerinin Düzeyleri ve Klinik Değişkenliklerle İlişkisinin Araştırılması**

Son yıllarda, değişik ruhsal bozuklukların patofizyolojisini açıklamada ghrelin ile ilgili çalışmalar önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Panik bozukluk (PB) etyopatogenezinde lipit profillerinin ve ghrelinin önemi bilinmemektedir. Bu çalışmada panik bozukluk alt tiplerinde, serum ghrelin, kolesterol, trigliserit ve alt tiplerinin düzeyleri ve klinik değişkenlerle olan ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören, DSM-IV tanı ölçütlerine göre panik bozukluk tanısı almış ve çalışma ölçütlerine uyan 32 panik bozukluklu hasta ile 12 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara sosyodemografik ve klinik bilgi formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Panik Agorafobi Ölçeği uygulanmıştır. Çalışma ölçütlerine uyan hasta ve kontrol gruplarında serum ghrelin, trigliserit, kolesterol ve alt tiplerinin düzeylerine bakılmıştır.

Kontrol grubuyla, agorafobili ve agorafobisiz panik bozukluklu hastalar arasında; HDL-K dışında, Ghrelin, kolesterol, trigliserit, VLDL-K ve LDL-K düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar belirlendi Bu anlamlı farklılıklar agorafobili ve agorafobisiz alttiplerde de devam etti.

PB'lu hastalarda birbiriyle zaten etkileşim içerisinde olan ghrelin ve tüm lipit profilleri arasında patofizyolojik bir ilişki olabilir. Bu ilişkinin hem bulgular hem de tartışma bölümünde ayrıntılarıyla bahsedildiği üzere agorafobili olanlarda olmayanlara göre daha belirgin olduğunu ve böyle bir ayrımın klinik olmaktan öte nörobiyolojik bir ayrımı da içerebileceğini söyleyebiliriz. Ancak bu konuda çok fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Bütün bunların ötesinde de PB'lu hastaları ruhsal açıdan takip ederken kardiovasküler açıdan belki de bir risk grubu olarak ayrıca takip etmenin önemi ve gerekliliğini de vurgulamak gerekir.

**Anahtar Kelimeler:** Agorafobili panik bozukluk, agorafobisiz panik bozukluk, ghrelin, kolesterol, trigliserit

## 2. ABSTRACT

### **Investigation of The Levels of Ghrelin, Tryglycerides, Cholesterol and Subtypes of Cholesterol in Patients With Panic Disorder With Relation to the Disease Clinical Status**

Recently, the studies regarding ghrelin to examine the pathophysiology of various psychiatric disorders have been focused. It is unknown the importance of the lipid profiles and ghrelin in the panic disorder (PD). In the present study, the values of serum ghrelin, triglyceride, cholesterol, and subtypes and its relationships with clinical variables in PD subtypes were evaluated.

The study comprised 32 panic disordered patients who had applied to Firat University Firat Medical Center Department of Psychiatry as out- or in- patients and had been diagnosed with panic disorder according to the criteria of DSM-IV and 12 healthy controls. The patients were administered the sociodemographical data form, Hamilton Depression Rating Scale and Panic Agoraphobia Rating Scale. In the patients and controls who were met the study criteria, serum ghrelin, triglyceride, cholesterol, and subtypes levels were obtained.

There are significant differences between VLDL-C, LDL-C, TG, total cholesterol; ghrelin levels in the PD with agoraphobia or without agoraphobia compared to controls but not HDL-C levels. These significant differences continued in the subtypes of the PD with agoraphobia and without agoraphobia.

Conclusions: There may be a pathophysiological association between ghrelin and total lipid profiles which they have already an interaction between each other in PD patients. These relationships which are particularly discussed in both discussion and the findings sections are more clear in the PD with agoraphobia than without agoraphobia. We consider that this distinction include neurobiological discriminations beyond clinical features. But it's necessary too much studies in this subject. In addition to them; we should emphasize when we follow up patients with PD it should be considered this group under the risk in regard to cardiovascular.

**Key words:** Panic disorder with agoraphobia, panic disorder without agoraphobia, ghrelin, cholesterol, triglyceride

### 3. GİRİŞ

#### 3.1.PANİK BOZUKLUKLAR

##### 3.1.1.TANIM

Panik bozukluk, akut olarak ve beklenmedik biçimde ortaya çıkan panik atakları ile karakterizedir. Mesleki ve sosyal işlevsellik açısından kişiyi zora sokan bu bozuklukta panik ataklar yaklaşık 15-20 dakika sürelidir, nadiren bir saatten daha uzun sürebilir (1). Panik ataklar sırasında ölüm ve delirme korkusu, kontrolünü kaybetme endişesi gibi bulguların yanı sıra çarpıntı, göğüs ağrısı, bayılacakmış gibi olma ve nefes darlığı gibi kardiyovasküler hastalıkları düşündüren belirtiler de bulunur. Bu belirtiler hastanın hemen acil servise başvurmasına neden olur. Yapılan tıbbi incelemelere ve telkinlere rağmen korkularının giderilmesi ve hastanın hayati bir tehlikesi olmadığı konusunda ikna edilmesi güçtür (1).Panik bozukluğu olan kişilerde, herhangi bir olay yada rahatsız edici bir durumla ilgili olmayan zaman zaman ortaya çıkan anksiyete yaşantısı vardır. Anksiyeteye ilişkin akut ve yoğun yaşantı. Paniğin psikolojik görünümü olarak kabul edilebilir ve panik atakta özellikle kaçma davranışından sorumludur. Kaçma davranışının amacı atağı durdurmaktır, durum kaçmak için uygun olmadığı zaman, bazı hastalar huzursuz bir biçimde sürekli yürür ya da sürekli konuşurlar. Bunlar çarpıntı, terleme, yorgunluk gibi bedensel deneyimlerini tehlikeli bir hastalığın belirtileri olarak yorumlarlar. Sıklıkla bu hastalarda beklenti (antisipasyon) anksiyetesi vardır. Bu anksiyete, hastada genel uyarılmışlık halinin sürekliliğine neden olur (2). Panik bozukluğu olan hastalarda somatik, psişik, davranışsal ve sosyal kontrolü kaybetme korkusu çok belirgindir. Panik bozuklukta oluşan yoğun anksiyetenin nedeni de büyük olasılıkla kontrolün kaybedilmesi tehdididir. Hastanın nöbetin ne zaman ortaya çıkacağını bilememesi sakinme davranışını ortaya çıkarır, bu da yeni bir atağı hazırlayan anksiyete belirtilerine neden olur. Bazı hastalarda ise beraber yaşadıkları kişilerden ayrı düşme ya da eski sağlıklarını kaybetme endişesi vardır. Genellikle hekimlerin tanı koyamadıkları ciddi bir hastalıkları olduğunu düşünürler, bu düşünce hem kronik bir anksiyete oluşmasına hem de yeni tıbbi yada tıp dışı arayışlar içine girilmesine neden olur (3).

### 3.1.2.TARİHÇE

İlk olarak Charles Darwin akut stres karşısında hayvanlarda somatik ve davranışsal değişiklikler olduğunu bildirmiştir. Stresle karşılaşan hayvanda terleme, tüylerde dikleşme sekresyon artışı, sflnkter kaslarında gevşeme, solunum ve kalp atışında hızlanma gibi belirtiler gözlenmektedir (4). Darwin'in bu gözlemi panik atak semptomlarını akla getirmektedir.

Panik bozukluk psikiyatrik sınıflandırmada Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder Third Edition (DSM-III)'da bu isimde ilk kez tanımlanana kadar yüzyıldan daha uzun süre çeşitli isimler almıştır (5). Değişik isimlerle tanımlanan bu hastalıkta ortak özellik bir kalp hastası olma korkusunun eşlik ettiği ve fiziksel semptomların bulunduğu ani anksiyete ataklarıdır (6).

Bu kavramın kökeni 1871 'de Jacob Mendes Da Costa tarafından tanımlanan, Amerikan Bağımsızlık Savaşında askerlerde gözlenen irritabl kalp sendromu (Da Costa sendromu)'na dayanmaktadır (2,7). Da Costa sendromu, bugün panik bozukluğu oluşturan psişik ve somatik birçok semptomu içerir. Bu semptomlardan oluşan hastalık, geçmişte asker kalbi, efor sendromu, nörosirkülatuar asteni, nevrasteni gibi isimler de almıştır (6).

Anksiyete nörozu terimi ise ilk kez 1895'de Sigmund Freud tarafından psişik ve somatik semptomları tanımlamak için kullanılmıştır Freud'un anksiyete nörozu, DSM-IV'de tanımlanan panik bozukluk tanı kriterlerine benzer (8). Freud ayrıca panik ve agorafobi ilişkisini de göstermiştir (2). Bin dokuz yüz beş yılında ise Sir William Osler göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı ve sinirlilikten yakınan hastaları tanımlamak için "kalp nevrozu" terimini kullanmıştır. Bin dokuz yüz ellili yılların sonlarında panik bozulduk belirtileri için, Sargant ve Daily "zıt vegetatif bulgular ve fobik anksiyete ile karakterize depresyon" tanımlamasını yapmışlardır. Bin dokuz yüz altmış birde Martin Roth "fobik depersonalizasyon sendromu" ndan söz etmiştir (7). Panik bozukluğu ayrı bir antite olarak ele alan ilk tanısai sistem, Araştırma Tanı ölçütleri (Research Diagnostic Criteria) olmuştur (7,8). Buna karşılık panik bozukluğun gerçek tanımlaması DSM-III ile birlikte ortaya çıkmıştır.1980 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği'nin hazırladığı DSM-III 'de panik bozukluk, anksiyete bozuklukları içinde ayrı bir tanı olarak ele alınmıştır. Ayrıca bu sınıflamada panik bozukluğun yanısıra

agorofobiye de anksiyete bozuklukları içinde tek başına veya panik bozukluk ile birlikte yer verilmiştir. DSM-III-R'de panik bozukluğa, agorafobiden çok daha fazla ağırlık verilmiştir ve agorafobi olmaksızın panik bozukluk sınıflaması da eklenmiştir (9). DSM-IV'de ise agorafobili ve agorafobisiz panik bozukluk tanıları yer almaktadır (8). Dünya Sağlık Örgütü Ruh Sağlığı sınıflaması olan international Classification of Diseases (İCD-9)'de panik bozukluk tanı kategorisi bulunmazken, ICD-10'da bir ay içerisinde bir kaç kez ağır otonomik bunalıtı nöbeti geçiren hastalar "panik bozukluk veya paroksizmal bunalıtı nöbetleri" başlığı altında incelenmiştir (1,10).

### 3.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Anksiyete bozuklukları, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık görülen sağlık problemidir. PB'a ilişkin epidemiyolojik veriler klinik tablonun tümüyle anlaşılması için oldukça önemlidir (11,12).

ABD'de beş ayrı merkezde yürütölen Epidemiological Catchment Area (ECA) çalışmasında PB için bir aylık prevalans %0.5, yaşam boyu prevalans %1.6 olarak bulunmuştur (13). Bu çalışmalar RDC'ye göre yapılmıştır. Bu ölçütlerin DSM III-R ölçütlerine göre daha sınırlayıcı olduğu bilinmektedir. Nitekim DSM III-R ölçütleri temel alındığında PB'un genel toplumdaki yaygınlığı %3-4 olarak saptanmıştır (14). DSM III-R tanı kriterleri kullanılarak yapılan bir çalışmada yaşam boyu prevalans %3.8 bulunmuştur (15). DSM-IV ölçütlerine göre tüm dünyada yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, PB'un yaşam boyu yaygınlığını %1.5-3.5 arasında, yıllık yaygınlık oranlarının ise %1-2 arasında olduğu bildirilmektedir (8). DSM III-R ve DSM IV'ün yayınlanması ile birlikte "eşikaltı bozukluklar" tanımlanmış ve bunların önemine ait sorunlarda artmıştır. Çünkü nadir panik atakları (üç haftalık bir sürede üçten daha az) olan hastalar fobik kaçınma davranışı ve depresyon gelişimi yönünden sık panik atakları geçiren hastalara benzer oranda risk taşımaktadırlar. Bununla birlikte sınırlı semptom ataklarının yaygınlığı hakkında bilinenler son derece azdır. Panik atakları için yaşam boyu yaygınlık oranı %5.6 sınırlı semptom atakları için %2.2 bulunmuştur (15). Ülkemizde 1992 yılında İstanbul'da yapılan bir çalışmada PB yaygınlığı %1.2, 1995 yılında Sivas'ta yapılan bir çalışmada ise %4.3 oranında bulunmuştur (16, 17). Panik ataklarının fobiler ile ayrımı yapıldıkça sanıldığından daha sıklıkla göröldüğü

anlaşılmaktadır. Fobi olarak kabul edilen bir çok bozukluğun aslında panik atak yada panik atak korkusu olduğu anlaşılmış, panik bozukluk epidemiyolojik açıdan da giderek artan önem kazanmıştır (16,18,19). ECA çalışmasında PB'lu hastaların kadınlardaki oranı %75-80'inin kadın olduğu bulunmuştur (13). Kadınlarda bozukluğun erkeklerden 3-3.5 kat fazla olduğu bildirilmektedir (15). Aile çalışmalarında da erkeklere kıyasla kadınlarda PB riskinin arttığına ilişkin bulgular dikkat çekmektedir (20). ECA çalışmasında elde edilen veriler PB başlangıç yaşının 15-19 yaşları arasında zirveye 'ulaştığını; bazı olgularda ise ergenlikten önce başladığını göstermektedir (13). PB'un başlangıç yaşı çok değişken olsa da, genellikle ergenliğin son dönemleri ile 30'lu yaşlar arasında kalan bir döneme rastlamaktadır. Ergenliğin sonlarına rastlayan bir zirvenin yanı sıra otuzlu yaşların ortalarına rastlayan ikinci bir zirve yapısı ile belirli bimodal dağılımın ortalaması otuz yaş civarındadır (11). Başlangıcın 45 yaşından sonra olması olağan değildir; fakat nadiren görülebilmektedir (11,21). Geleneksel klinik anlayışta çocuklarda PB oluşmadığına inanılmakta iken son dönemlerde ergenlerde, nadir de olsa çocuklarda da görüldüğünü bildiren çok sayıda çalışma vardır (22,23). Aile çalışma verileri; panik atakların ve panik bozukluğun eğitim, etnik ve sosyal duruma bağlantılı olmadığını ancak boşanma veya ayrılığın panik atakları ve PB riskini arttırdığını göstermektedir (12,13). PB tanısı alan hastaların yaklaşık 1/3-1/2'si aynı zamanda agorafobi tanı ölçütlerini de karşılamaktadır. Agorafobili panik bozukluk erkeklere göre kadınlarda daha yüksek oranda görülmektedir (11,24).

### **3.1.4. ETİYOLOJİ**

Son yirmi yılda yapılan ilaç denemeleri ve nörobiyolojik araştırmalar ile eskiden tümenden ruhsal kökenli olarak kabul edilen bunaltının etiolojisinde biyolojik bir bozukluk izlenimi edinilmiş ve bu alanda bir çok çalışma yapılmıştır (11,21).

#### **3.1.4.1. Biyolojik Yaklaşımlar**

Son yıllarda panik ataklarının temelindeki serebral bozukluklara ilişkin büyük gelişme kaydedilmiştir. Bu alanda genetik ve aile çalışmaları dışında iki temel yaklaşım benimsenmiştir. Birincisi sodyum laktat, karbondioksit, kafein, yohimbin, izoproterenol ve kolesistokinin gibi panik atakları oluşturan ajanların kullanıldığı laboratuvar

araştırmaları ile ilgilidir. İkincisi ise panik ataklarını ortadan kaldıran ilaçların etki düzeneğini kavramaya çalışan araştırma stratejileridir (11,25,26).

### **Sodyum Laktat Çalışmaları**

Araştırmacılar 1967 yılında kronik anksiyeteli hastalarda egzersiz toleransının azaldığını ve bu kişilerde laktat metabolizmasında anormallik bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Laktat hipotezi bu gözleme dayanmaktadır. Son yıllarda laboratuvar ortamında panik atak oluşturmak için en sık kullanılan ajan sodyum laktattır. Laktat infüzyonu sonucu PB'lu hastaların %50-70'inde, kontrol deneklerinin ise %10'undan azında panik atağı oluşurken, sosyal fobik ve obsesif-kompulsif bozukluk tanılı hastalarda ise panik atak oluşmamaktadır. Buradan yola çıkarak laktat infüzyonu sonucunda panik atak oluşmasının PB tanısı için biyolojik bir belirteç olabileceği söylenmektedir. Laktat infüzyonu sonucu panik atağı gelişimi serum iyonize kalsiyum-fosfat, asid-baz dengesi ve serebral kan akımı değişiklikleri ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak bu veriler doyurucu nitelikte değildir. Sodyum laktat, solunumu oldukça güçlü bir şekilde uyaran bir maddedir. Laktat infüzyonu sonucu oluşan hiperventilasyonun derecesi, bir panik atağı gelişip gelişmeyeceğini belirleyen en önemli etmendir. Diğer taraftan Kolesistokin-B antagonistlerinin laktat infüzyonuna bağılı panik ataklarını önleyebilmesi paniğin fizyopatolojisinin ne kadar karmaşık olduğunu göstermektedir (27,28).

### **Karbondiyoksit ve Hiperventilasyon Çalışmaları**

PB'lu hastaların hemen hemen tümünde panik atak sırasında nefes darlığı ve soluğun kesilmesi şeklinde yakınmalar bulunur. Panik bozukluğu olan ve oda havasını istemli bir şekilde aşırı soluyan hastaların %30-50'sinde panik atağı gelişmektedir. Hastaların bir kısmında O<sub>2</sub> basıncındaki azalma panik atağın fizyopatolojisinden sorumludur. Hiperventilasyon sonucu hipokapnik alkaloz ve buna bağılı olarak damar yatağındaki daralma ile birlikte beyin kan akımında belirgin azalma oluşur. Bir taraftan hipokapnik alkaloz, diğer taraftan beyin kan akımındaki belirgin azalma; baş dönmesi, göz kararması, soluksuz kalma, el ve ayaklarda uyuşmalar, ağız kuruluğu, dengesizlik, bulantı, çarpıntı, göğüs ağrısı ve derealizasyon oluşumunu açıklayabilir. Nitekim,

kontrol deneklerine kıyasla PB'lu hastalarda hiperventilasyon sırasında baziler arter kan akımında anlamlı şekilde daha fazla bir azalma olmaktadır. Hem panik belirtileri, hem de akut hiperventilasyon belirtileri birbirine benzediği için, PB'lu hastaların stres karşısında akut olarak gelişen aşırı solunum nedeniyle hipokapnik alkalozaya giren “kronik hiperventilatör” bireyler oldukları öne sürülmüştür. İstemli hiperventilasyon sırasında anksiyete belirtilerinin gelişimi, anksiyete bozukluklarının fizyopatolojisinde hiperventilasyon rolünü desteklemektedir. Bununla birlikte zorlu hiperventilasyon PB'lu hastalarda daha az sıklıkta (%25'inde) panik ataklara neden olur. reseptörlerinin yanlış bir şekilde ateşlenmesi sonucu panik atak gelişimini açıklamak üzere “boğulma yanlış alarmı” (suffocation false alarm) düzeneği öne sürülmüştür. PB'lu hastalarda biyolojik olarak CO<sub>2</sub>'e karşı aşırı duyarlılık bulunabilir. Bu reseptörlerin ateşlenme eşiği çok düşük olabilir. Böylece bu reseptörler kendiliğinden ya da görece çok düşük bir uyarı ile ateşlenerek nefes darlığı, hiperventilasyon ve bunlara bağlı diğer yakınmalar dizisini başlatır. Buna göre CO<sub>2</sub> konsantrasyonundaki artış bu hastalarda hatalı bir şekilde oluşması olası bir boğulmanın yaklaştığına ilişkin uyarılar oluşturur. Hastalar hiperventilasyon yapmak suretiyle CO<sub>2</sub> konsantrasyonunu azaltır ve bu tehlikeyi ortadan kaldırma girişiminde bulunurlar. CO<sub>2</sub> konsantrasyonları, yüksek kalmaya devam edecek olursa hastaların boğulma korkusu artar ve bunu panik atak oluşumu izler. PB'a ilişkin noradrenerjik ve serotonerjik teoriler bu bozukluğun fizyopatolojisini açıklamaya çalışan solunum teorileri ile tamamen uyumdadır. Locus ceruleus (LC), solunumu kontrol eden nöronlara çok yakın olan medüller merkezlerden köken alan sinir lifleri bulundurmaktadır. CO<sub>2</sub> inhalasyonu LC'un ateşleme hızını artırır. Bu bozuklukta noradrenerjik sistemde bulunduğu öne sürülen anormallikler, solunum işlevindeki bozukluklara bağlı olabilir. CO<sub>2</sub> yalnızca noradrenerjik sistemi uyarmakla kalmayıp serotonin turnoverini de arttırmaktadır (26).

### **Nörofizyolojik Çalışmalar**

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) tekniği kullanılmak suretiyle laktat infüzyonu sonucu panik atak gelişen hastaların beyin kan akımında hemisfer asimetrisi saptanmıştır. Parahipokampal girusta fokal asimetri ve her iki temporal bölgenin kan akımında artışlar olabileceği ileri sürülmektedir (29). Manyetik Rezonans Imaging

(MRİ) çalışmaları ile panik atağı olan hastaların %40'ında beyin atrofi saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda nonpileptik EEG anormallikleri olabileceği bildirilmektedir (30,31).

### **Yohimbin Çalışmaları**

Bir alfa-2 adrenerjik reseptör antagonisti olan yohimbin, santral noradrenerjik boşalımı artırır. Özellikle pons nukleusları ve LC nöronlarının ateşleme oranını da arttırmaktadır. Yohimbin uygulaması PB'lu hastalarda normal deneklere kıyasla; metilhidrosifenilglikol (MHPG) düzeylerini arttırmakta, daha çok anksiyete ve bedensel belirtilere ve daha sık panik ataktara yol açmaktadır. Yohimbin; şizofreni, major depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif tanılı hastalarda benzer etkilere yol açmamaktadır (32).

### **Büyüme Hormonu Çalışmaları**

PB'lu hastalarda santral sinir sistemi noradrenerjik aktivitelerini dolaylı yoldan değerlendirmek için alfa-2 adrenerjik bir agonist olan klonidin stimülasyonuna büyüme hormonu yanıtı ölçülmüştür. Normalde klonidin, büyüme hormonu salgılanmasını uyarmaktadır. Klonidin uyarısına büyüme hormonu yanıtındaki düzleşme; PB'lu hastalarda postsinaptik noradrenerjik reseptörlerdeki "down-regülasyon" ile bağlantılıdır (33).

### **Kortikotropin Salgılatıcı Faktör (CRF) Çalışmaları**

Hipotalamus ve hipotalamus dışındaki beyin alanlarında heterojen dağılımlı CRF'ün strese karşı verilen nöroendokrin ve davranışsal yanıtları düzenlediği düşünülmektedir. Akut ve kronik strese maruz bırakılmış sıçanlarda LC bölgesinde CRF konsantrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar PB'un, dolayısıyla LC Noradrenerjik sistemin aktivasyonu ve CRF sistemindeki bir bozukluk ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (34).

### **Kolesistokinin Çalışmaları**

CCK-B reseptör antagonistleri kolesistokinin (CCK-4) ve analogu olan pentagastrinin damar içi hızlı enjeksiyonları sonucu PB'lu hastaların %91-100'ünde kontrol deneklerinin ise %17-47'sinde panik atak gelişmektedir. Periferik olarak uygulanan CCK-4, kan-beyin engelinden geçtikten sonra derin kortikal ve hipokampal

nöronlar, amigdala ve olasılıkla anksiyete ile ilgili diğer beyin alanlarının uyarılması aracılığıyla etki gösterir. PB'lu hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) CCK-4 ve lenfosit CCK-8 konsantrasyonları kontrol deneklerine göre anlamlı şekilde daha düşüktür. Kuramsal olarak beyin CCK-8 konsantrasyonlarının düşük oluşu nedeniyle CCK reseptörleri aşırı duyarlı hale gelmiş olabilir ve dışarıdan verilen CCK'dan sonra gözlenene benzer şekilde PA'ların ortaya çıkmasına yol açabilir. Serotoninin, 5 hidroksitriptamin üç (5-HT<sub>3</sub>) reseptörleri aracılığıyla CCK salınımını güçlü bir şekilde uyarmasının yanı sıra seçici serotonin geri alım inhibitörü fluvoksaminin, CCK-4'ün panik atak oluşturu etkilerini bloke etmesi CCK ile serotonin arasında önemli bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Kolesistokinin-B antagonistleri ile ön tedavi, PB'lu hastalarda CCK-4 ile sodyum laktatın panik atak oluşumunu önlemektedir. Bu durum CCK-B antagonistlerinin klinik olarak etkin antipanic ilaçlar veya anksiyolitikler olabileceğini düşündürmektedir (35).

### **Noradrenerjik Hipotez**

İlk kez 1979 yılında LC'un aşırı aktivitesi ile anksiyete benzeri davranışlar arasında bağlantı bulunduğu ileri sürülmüştür. Bu hipotez maymunlarda LC'un uyarılması sonucu korku tepkisinin ortaya çıktığı şeklindeki gözlemlere dayanmaktadır. LC'u çıkarılmış olan maymunların ise anksiyete yaratan uyaranlara daha az duyarlı oldukları belirlenmiştir. Santral noradrenerjik boşalımı arttıran yohimbin ağız yoluyla uygulandığında PB'lu hastalarda normal deneklere kıyasla daha çok anksiyete ve bedensel belirtilere ve daha sık panik ataklarına yol açmaktadır. Bu durum PB'lu hastaların en azından bir bölümünde alfa-2 adrenerjik reseptör aşırı duyarlılığı bulunduğunu düşündürmektedir. Klonidin uyarısına büyüme hormonu yanıtındaki düzleşme ise, PB'lu hastalarda postsinaptik noradrenerjik reseptörlerdeki "down-regülasyon" ile bağlantılıdır. Aynı reseptör alanında agonist etkili bir maddeye duyarlılıkla azalma fakat antagonist etkili maddeye ise artmış duyarlılık şeklindeki bu durumu tanımlamak için disregülasyon terimi kullanılmaktadır. PBlu hastalarda gerek damar için yolla uygulanan isoproterenole karşı duyarlılık, gerekse lenfositlerdeki beta adreno reseptörlerin yoğunluğu ve isoproterenole verilen c-AMP yanıtı azalmış olup, beta-adrenerjik reseptörlerde ortaya çıkan downregülasyon, hastalardaki sabit yapısal bir

bozukluktan çok, aktif ve uyum sağlamaya yönelik düzenleyici bir sürecin varlığını düşündürmektedir. Tedaviye yanıt veren hastaların tedavi öncesi lenfosit beta-adrenoreseptör yoğunluğu, tedaviye yanıt vermeyenlere göre anlamlı şekilde daha düşüktür (36).

### **Serotonerjik Hipotez**

Hayvanlardaki çalışmaların önemli bir bölümü serotonin ve anksiyetenin birbiriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle serotonin sentezinin azalması ve 5HT1 ve 5HT3 reseptörlerinin bloke edilmesi sonucu serotonerjik işlevdeki azalmanın hayvanlardaki anksiyetenin azalmasına yol açtığı belirlenmiştir. Serotonerjik işlevin artışı ise anksiyeteyi arttırmaktadır. Serotonin geri alımın inhibitörleri PB'ü etkin bir şekilde tedavi etmektedir. Ancak parsiyel 5-HT1A reseptör agonistleri buspiron, gepiron, ipsapiron) ile 5-HT2 antagonistleri (ritanserine) panik bozukluğunun tedavisinde etkili değildir. 5-HT1 ve 5-HT3 antagonistlerinin PB tedavisinde etkinliği henüz kanıtlanmamıştır.

“Challenge” çalışmaları, PB'unda presinaptik serotonerjik işlevde bir bozukluk bulunduğunu göstermektedir. Serotonin sentezindeki bozulma nedeniyle sinaptik aralıktaki serotonin miktarında azalma ve buna bağlı olarak postsinaptik reseptör (artmış 5-HT1c işlevi) duyarlılığında artış olması beklenir. Bu artmış duyarlılığa bağlı olarak serotonerjik aktiviteyi arttıran ajanların anksiyete oluşturuca etkilerine karşı eşiği azaltmıştır. 5-HT1 reseptör agonisti m-klorofenilpiperazin (m-CPP) ağız yoluyla 0.5 mg/kg verildiğinde normal deneklerde hiç panik oluşmasına karşın, PB'lu hastaların %70'inde panik atakları ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde serotonin salınımına neden olan fenfluramin ağız yoluyla 60 mg uygulanması sağlıklı denekler ve major depresif hastalarda herhangi bir etki göstermezken, PB'lu hastalarda anksiyete ve panik oluşturmaktadır. Serotonin sentezindeki bozukluk nedeniyle serotoninin öncü maddelerinin uygulanması anksiyete oluşturmaz. Serotonin sentezinde ve sinaptik aralıktaki serotonin miktarındaki azalma, otoreseptör duyarlılığının ve sonuçta presinaptik nöronun serotonin salınımı üzerindeki inhibitör etkisinin azalmasına neden olur. Nitekim PB'lu hastalarda 5-HT1A agonisti olan ipsapiron uygulamasına düzleşmiş yanıtlar, bu kişilerde reseptör duyarlılığının azaldığını düşündürmektedir.

Serotonin, noradrenalin ve GABAerjik sistemler hem anatomik, hem de işlevsel olarak birbirleriyle son derece bağlantılıdır. Serotonerjik nöronlar dorsal rafe nukleusundan LC' a uzanırlar. Serotoninin doğrudan uygulanması LC nöronlarının ateşleme oranını azaltır. Noradrenerjik aktivasyon artışı ise rafe nukleuslarında serotonerjik aktivite artışına neden olur. Tüm bu etkileşimlere dayanarak noradrenalinin anksiyete oluşturucu etkilerinin serotonerjik işlevin artışı aracılığıyla ortaya çıktığı sonucuna varmak mümkündür. Benzodiazepinler, GABAerjik işlevi arttırmak suretiyle anksiyeteyi azaltırlar. GABA agonistlerinin sistemik uygulanması sonucu muhtemelen rafe nukleuslarındaki nöronların aktivitelerinin inhibe olması ile serotonin sentezi ve serotonerjik işlev azalır. Benzodiazepinler, merkezi sinir sisteminde serotonerjik işlevi dolaylı olarak azaltmak suretiyle anksiyolitik etkilerini göstermektedirler (11,37).

#### **3.1.4.2.Genetik ve Aile Çalışmaları**

Gerek aile, gerek ikiz çalışmalarının sonuçları, anksiyete bozukluklarının ailesel geçişinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığını göstermekle birlikte, bunun genetik doğası tam olarak çözümlenememiştir. PB' lu hastaların birinci derece biyolojik akrabalarında bu bozukluğun görülme olasılığı 4-7 kat daha fazladır. Bozukluk, hastaların ailesindeki kadınlar arasında erkeklere kıyasla daha sık görülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde PB veya agorafobi, çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek oranda görülmektedir. Bu veriler PB' un gelişiminde genetik etmenlerin katkısını desteklemektedir. Moleküler genetik alandaki son gelişmeler, gittikçe artan sayıda genetik belirtecin bulunmasını sağlamıştır. Bu sayede, çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarla ilgili genler belirlenmiştir. PB' un kalıtımına ilişkin bir çalışmada 16. kromozom üzerinde yerleşmiş bulunan alfa haptoglobin geni arasında bir ilişki bulunduğu saptanmıştır (11,25). Ancak bir başka çalışmada aynı bulgu elde edilememiştir (26).

### 3.1.4.3. Psikopatolojik Yaklaşımlar

#### Psikanalitik Görüş

Freud, çocukluğunun çeşitli gelişim dönemleri ile ilgili dört farklı anksiyete türü tanımlamıştır. Bunların ilki ayrılma anksiyetesi olup, somut anne imgesi kaybolduğunda ya da çocuk annesinin kendisini tek başına bırakabileceği tehdidini yaşadığı zaman ortaya çıkmaktadır. Ayrılık anksiyetesi kavramı, çocuk gelişimi ve psikopatolojisine ilişkin birçok teoride önemli bir yer tutar. PB ve agorafobi ile ayrılma anksiyetesinin bağlantısını destekleyen veriler üç noktada toplanabilir:

1. Çocuklardaki ayrılma anksiyetesi bozukluğu ile yetişkinlerdeki agorafobinin tedavisinde kullanılan ilaçların etkisi benzerdir.
2. Agorafobik hastaların çocukluklarında sıklıkla geçirilmiş ayrılma anksiyetesi bozukluğu öyküsü saptanmaktadır.
3. Ayrılma anksiyete bozukluğu ile agorafobinin aynı ailede kümelendiğine ilişkin veriler vardır (11,38).

Ayrılma anksiyetesi ile panik atağı olanlar arasında bir ilişki bulunduğuna yönelik olan bu model, panik anksiyetesinin en merkezdeki fenomenolojik içeriğinin anlaşılması için yeterli değildir. Gerek ayrılma anksiyetesi bozukluğu, gerekse PB; daha temel biyolojik ve/veya psikolojik süreçlere bağlı olabilir.

Narsisizm ve self üzerine psikanalitik teorideki gelişmeler, psikik gelişimin çok erken evreleri hakkında daha hipotetik görüşlerin öne sürülmesini ve daha fazla bilgi edinilmesini sağlamıştır. Buna dayanarak Panik anksiyetesinin temelini ve kökenlerini kavramak mümkün olabilir. Daha sonra Freud'un tanımladığı anksiyete formlarına iki yeni anksiyete türü daha eklemiştir. Bunlar parçalanma ve yok olma anksiyeteleridir. Birincisinde bireyin kendilik duygusunda bir parçalanma ya da dağılma, diğerinde ise kendilik duygusu yitimi söz konusudur. Bu anksiyete türleri ile panik atak arasında hastanın yaşadığı değişme ve/veya ölüm korkuları, ağır narsisistik kişilik bozukluğu görülen bir hastanın prepsikotik evresindeki gerçek parçalanma ve yok olma yaşantılarına kıyasla daha iyi kontrol altına alınabilirler. Panik atakları olan bir hasta ile narsisistik kişilik bozukluğu bulunan bir hastanın anksiyete yaşantıları arasındaki bu farklılık PB'lu hastanın panik atak sırasındaki regresyonunun, narsisistik kişilik

bozukluğu bulunan hastanın regresyonuna kıyasla daha sınırlı olmasına bağlıdır. Ayrıca PB'lu hastanın egosu yapısal olarak, narsisistik kişilik bozukluğu olan hastaya kıyasla daha güçlüdür. Narsisistik temeller zayıf, hem de bozuk olduğu için, bu kişilerin anksiyeteye toleransı da PB'u hastaya göre daha azdır. Dolayısıyla bu yaklaşımda yalnız başına PB'u açıklamak için yeterli değildir (11,38,39). Bir panik atağının yapısı ve onu tetikleyen düzenekler travmatik neroz ile karşılaştırılabilir. Her iki bozukluk da ani ve beklenmedik bir biçimde gelişir ve her ikisinde de klinik tabloya selfin ve varlığın yitirileceği korkuları egemendir. Her iki hastalıkta da anksiyete yaşantısının yineleyici nitelikte olması ve anksiyeteye ek olarak ölüm ve/veya delirmekle ilgili korkulu düşüncelerin varlığı diğer ortak noktalaradır. Buna karşın travmatik nevroz, gerçek ve gözlemlenebilen dışsal tehlike nedeniyle ortaya çıkarken; PB'unda her an ortaya çıkması beklenen tehlike, anlaşılamayan ve gerçek dışı bir nitelik taşımaktadır. Ayrıca PB psişik gelişimin daha geç evreleri ile ilişkilidir. PB'lu hastalar kendi çocukluklarını korkulu, sınırlı ve utangaç; anne babalarını ise öfkeli, tehdit edici, eleştirel veya kontrol edici olarak tanımlamaktadırlar. Yapısal nörofizyolojik yatkınlık ve olumsuz duygusal durumlara uzun süre maruz kalma, bireyi panik atak gelişimine karşı daha fazla duyarlılaştırır. Anne babanın çocuk üzerindeki korkutucu, eleştirel ve aşırı kontrol edici davranışları, yabancı durumlara karşı gelişen korkuyu daha da artırır. Bu korku obje ilişkilerinde (PB'lu hastalarda zayıf bir kendilik duygusu temsili ile güçlü obje temsilleri söz konusudur) bozulma ve bağımlılık-bağımsızlık arasındaki çatışmanın sürüp gitmesi ile sonuçlanır (40,41).

### **Stres - Diatez Yaklaşımı**

Klinisyenler ilk panik atağının ortaya çıkmasından önce olumsuz yaşam olaylarının sıklığının yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. PB oluşumunun stres-diatez modeli ile açıklanması, bazı bireylerin olumsuz yaşam olaylarının oluşturduğu strese karşı duyarlı olmaları şeklindedir. Bu bireyler, bu tür olaylara karşı aynen vahşi bir canlının fiziksel tehdit ve tehlikelere karşı gösterdiği tepkiyi verirler. Stresle ilgili noradrenerjik ve serotonerjik aktivite yada bilgi işlem süreçleri gibi biyolojik ve/veya bilişsel değişmeler muhtemelen ilk panik atağında önemli rol oynamaktadır (11,42).

## **Bilişsel-Davranışçı Yaklaşım**

Bilişsel-davranışçı teorisyenler PB'unda gözlemlenen tüm bulguların yalnızca biyolojik veya psikanalitik teorilerle açıklanmasına karşı çıkmışlardır. Bu modelin temel elemanları şunlardır;

**1. Klasik koşullanma:** Agorafobik hastalar korktukları ortamlarla sistematik bir şekilde yüzleştirildiklerinde kaçınma davranışı ile panik atakların sıklığı ve şiddeti azalmaktadır. İlk devrede süpermarkete alışveriş için gitme şeklindeki nötral uyaran ile birlikte rahatsız edici bir olay sonucu ortaya çıkan korkunun edinilmesi önemlidir. İkinci evrede ise zararsız bir durumun oluşturduğu korku tepkisi (koşullu tepki) kaçma ya da kaçınma davranışı ile öğrenilmiş olmaktadır. Ancak hastaların büyük bir bölümünde fobik kaçınmaya yol açan herhangi bir çevresel etmen ayırt edilememektedir.

**2. Korkudan korkma ve interoseptif koşullanma:** PB'lu hastalar özgül dış uyaranlardan çok, içrel süreçlerden (panik atakları) korkmaktadır. Panik ataklar Pavlovian interoseptif bir koşullanmanın sonucudur. Hafif bir baş dönmesi şeklindeki oldukça zararsız bir bedensel yakınma, öğrenilmiş çağrışımlar aracılığıyla kısa bir süre sonra ortaya çıkacak bir panik atağının ön belirtisi olarak değerlendirilir. Sonuçta bu koşullu uyaranı oluşturan içrel olaylar bir süre sonra panik atak şeklindeki koşullu tepkinin ortaya çıkmasına yol açacaktır.

**3. Katastrofik yanlış yorumlama:** PB'lu hastalar, atak sırasındaki belirtilerini yanlış bir biçimde yorumlama eğilimindedirler. Örneğin; göğüs ağrısı yakınması, hasta tarafından bir kalp krizi geçirmekte olduğu biçiminde değerlendirilmektedir. Benzer şekilde depersonalizasyon ve/veya derealizasyon duyularını, davranışları üzerindeki denetimi kaybetmekte yada delirmekte olduğu biçiminde algılayabilirler. Ancak bu modelin uykuda ortaya çıkan panik ataklarını açıklayamama gibi bazı kısıtlılıkları vardır.

**4. Anksiyeteye duyarlılık:** PB'lu hastaların anksiyete duyarlılıkları artmış olduğu için stres oluşturan durumlar karşısında zararsız bedensel duyular gelişebilir ve bunlar yanlış bir şekilde yorumlanabilir. Ayrıca bu hastalar, tekrar bir panik atak geçirebilecekleri yolunda otomatik düşünceler geliştirirler. Bu ve benzeri otomatik düşünceler kendi savunmalarını küçümsemelerine, güven duygularının yıkılmasına ve

hastanın tam anlamıyla anksiyete sarmalına girmesine yol açar. Buradan yola çıkarak PB, depresyonda olduğu gibi, otomatik düşünce ve imgelerin gelişmesi ile açıklanmaktadır. Bu düşünce ve imgeler; kişinin kendisi ve çevresi hakkındaki yanlış değerlendirmelerinden kaynaklanmaktadır. PB’unda ki otomatik düşünce ve imgeler, bireyin fiziksel, sosyal ve psikolojik iyilik halini tehdit eden temalar ile belirlidir (11,21).

Sonuç olarak; güncel görüşler, PB’unun etiyojisini tam olarak açıklamaktan uzak görünmektedir. Bu alandaki biyolojik çalışmaların sonuçları oldukça umut vericidir. Ancak birçok olgunun psikodinamik yönden değerlendirilmesi de geçerli olabilmektedir. Bu açıdan Dakıldığında, sorunu salt biyolojik ya da psikopatolojik yönden ele almayan bütünleyici bir yak’aşım modeli daha gerçekçidir.

### **3.1.5. KLİNİK GÖRÜNÜM**

#### **3.1.5.1. Belirti ve Bulgular**

Panik bozukluğunda panik atağın major semptomu anksiyete; genel anksiyeteden kesintili ve neredeyse paroksizmal niteliği ve daha şiddetli oluşu ile ayırt edilir (11). Panik atak, başta PB olmak üzere diğer anksiyete bozuklukları ve diğer birçok psikiyatrik hastalıkta da görülebilir. Panik ataklar, ani başlangıçlı yoğun endişe korku, sıklıkla öleceği yönünde sıkıntı ve dehşet şeklinde korku ile belirlidir. Atak hızlı bir şekilde, 10 dakika veya daha kısa bir sürede doruk noktasına ulaşır. Panik atak sayısı ve oluşum sıklığı belirgin derecede değişiklik gösterir. Panik atak 13 bedensel ve bilişsel semptomdan oluşur; tam bir panik atak diyebilmek için en az 4 belirti bulunmalıdır. Bu semptomlar (8);

- dispne (nefes darlığı) ya da boğuluyor gibi olma,
- baş dönmesi, düşecek ya da bayılacak gibi olma,
- palpasyon (çarpıntı) ya da taşikardi (kalp hızında artma),
- titreme ya da sarsılma,
- terleme,
- soluğun kesilmesi,

- bulantı ya da karın ağrısı,
- depersonalizasyon ya da derealizasyon,
- uyuşma ya da karıncalanma (paresteziler),
- kızarma (ateş basması) ya da ürperme,
- göğüs ağrısı ya da göğüste sıkıntı hissi,
- ölüm korkusu,
- çıldıracağı ya da elinde olmadan bir şey yapacağı korkusu.

PB'luğun başlıca özelliği, panik ataklarının yol açabilecekleri ya da olası sonuçlarıyla ilişkili olarak üzüntü duyma ya da ataklarla ilişkili olarak belirgin bir davranış değişikliği göstermesidir. Agorafobi panik atakları olmaksızın nadiren görülmekte, sıklıkla panik atak agorafobinin öncesinde veya onunla birlikte gelişmektedir (8, 43).

### **3.1.5.2. Genel Görünüm ve Dışa Vuran Davranışlar**

Panik atakları olmayınca hastanın genel görünümünde belirgin bir bozukluk yoktur. Ancak panik atağı olduğu sırada hasta ileri derecede endişeli ve telaşlı görünür. PB'lu hastalar psikiyatristin karşısına geldiklerinde çoğunlukla agorafobileri ve beklenti anksiyeteleri nedeniyle somut olarak yaşamla bağlantıları kısıtlanmış, kendileriyle uğraşları artmış birçok laboratuvar tetkiklerinden geçmiş, sonuç alamamış, hekimlere inançları sarsılmıştır. Semptomları diğer uzmanlık dallarınca çözümlenememiş olduğundan psikiyatriste ambivalan bir üslupla öykü verirler (44).

### **3.1.5.3. Konuşma - İlişki Kurma**

Panik atakları olmadığı zamanlarda hastanın konuşmasında ve kişilerle ilişki kurmasında herhangi bir bozukluk görülmez. Ancak panik atağı sırasında hasta ağır korku ve panik durumu içerisinde rahat konuşamaz, sesi titrer. Klinik belirtilerin ağırlığı altında hasta ile ilişki kurmak güç olabilir (11,44).

### **3.1.5.4. Duygulanım**

PB'lu hastalar korku, üzüntü ve endişeye duyarlıdırlar. Genel olarak panik atakları sırasında hastada ileri derecede korku ve uyarılış durumu vardır. Ne zaman geleceği önceden kestirilemeyen, akut ve ağır bir korku nöbeti bütün duygulanıma

egemendir. Panik atak yatıştıktan sonra hastanın en önemli yakınması panik atağı yeniden yaşama korkusudur. Atak sırasında fizyolojik belirtilerin yanı sıra, hastada şiddetli bir ölüm korkusu ya da delirme, kontrolünü yitirme korkusu belirgindir. Kontrolün kaybedilme tehdidiyle ilintili olarak umutlu bekleyiş anksiyetesi oluşmaktadır. Sık tekrar eden ataklar ve kontrol edilemeyen yoğun anksiyeteden kaçmak amacıyla intihar girişimleri gözlenmektedir. İntihar girişimi ile birey, ataklardan kaçmakta ve bir anlamda anksiyeteyi kontrol altına almaktadır. Bu varsayım, PB'un erken döneminde intihar riskinin neden arttığını da açıklamaktadır. Hastalık kronikleştikçe, artık intihar nedeni; ataklar ya da bastırılmayan anksiyete değil, eşlik eden ikincil faktörler (major depresyon, alkol-madde bağımlılığı, kişilik bozuklukları) olmaktadır (21,44). Genel olarak nöbetler ya kendiliğinden (yani ortada bir uyarıcı durum yokken) ya da psikososyal bir uyarandan bir süre sonra ortaya çıkar. Bu uyarın aslında ileri derecede travmatik bir uyarın olmayabilir. Fakat hastaların önemli bir kısmında; panik atağından bir kaç hafta, bir kaç ay önce eşinden ayrılma, sevilen birinin ölümü, evlenme, göç gibi ayrılık içerikli olaylar ve ekonomik güçlükler sık olarak yaşanmaktadır (11,21).

#### **3.1.5.5. Bilişsel Yetiler**

Genel olarak panik atağı dışında hastanın yönetimi; algılaması ve bütün diğer bilişsel yetileri yerindedir. Fakat atak sırasında hastada zaman zaman sanki çevresini tanımiyormuş ve algı bozukluğu varmış gibi bir durum ortaya çıkabilir. Hasta zihinsel karışıklık, şaşkınlık içinde olabilir. Ayrıca kişi kendini ve çevresini değışmiş olarak algılayabilir (44).

#### **3.1.5.6. Düşünce içeriğı ve Süreci**

Panik atağı dışında hastanın düşünce sürecinde ve içeriğinde bozukluk yoktur. Ancak düşünce içeriğinde atak yinelerse kendisine ne olur, ne yapar biçiminde kaygılar yoğundur. Atak öyküsü olan bireyler bedensel uyarılarına aşırı duyarlıdırlar ve bunları pek yakında olacak felaketin habercisi gibi düşünürler (11). PB'luklu hastaların üçte birinden fazlası fiziksel ya da duygusal olarak kendilerinde kötü bir hastalık olduğunu düşündüklerini ifade etmişlerdir (45). Bu oran birçok psikiyatrik bozukluktan daha yüksektir. PB'un birçok olumsuz sonuca yol açtığı bilinmektedir. Bunların başında alkol ve ilaç kötüye kullanımı, maddi sorunlar, evlilikle ilgili sorunlar, intihar düşünce

ve girişimleri gelmektedir. Yeni araştırmalar, PB ve panik atakta da intihar düşünce ve girişimlerinin duygulanım bozuklukları, şizofreni ve alkol bağımlılığı gibi intihar olasılığı yüksek psikiyatrik tablolaradaki kadar yaygın olduğunu bildirmektedir. İntihar girişim riski diğer psikiyatrik bozukluğu olanlara göre 3 kat, hiçbir psikiyatrik bozukluğu olmayanlara göre ise 18 kat fazla olduğu belirtilmekte ve panik atak tanısı olan hastalarda intihar girişim oranı %12, PB tanısı olan hastalarda ise bu oran %20 olarak belirlenmiştir. PB'a başka psikiyatrik bozukluklar eklendiğinde bu oran %24'e yükselmektedir (45,46). PB tanısı olan çocuk ve ergenlerin büyük kısmının geçmiş psikiyatrik öykülerinde en sık rastlanan sorunun ayrılık anksiyetesi olduğu görülmüştür. Çalışmalar PB ve ayrılık anksiyetesi arasında bir ilişkinin bulunduğunu düşündürmektedir. PB bulgularının çocukluk çağındaki ayrılık anksiyetesi ile benzerlikler taşıdığı ileri sürülmektedir (11,47)

### **3.1.5.7. Fizik-Fizyolojik Belirtiler**

PB'lu hastalar diğer anksiyete bozukluklarından farklı olarak edinsel değişikliklere karşı artmış bir duyarlılık ve korku geliştirmektedirler. PB'unda "kaygıya alışma eksikliği" olduğu söylenmektedir. Normal kişi fizyolojik olarak anksiyete uyarısına hayat çnde alışırken, PB'lu hastalarda anksiyeteye duyarlılığın kaybolması geç veya hiç olmamaktadır (11).

Panik atak sırasında görülen fizyolojik belirtiler atak semptomlarıyla birlikte genel anksiyete belirtileridir. Atak on dakikadan birkaç saate kadar sürebilir ve ne zaman, nerede geleceği belli olmaz. Atak sonrası birçok hasta derin yorgunluk ve halsizlik tanımlar. Bazı hastalarda atak sonrası saatlerce uyuma bildirilmektedir (48). Kişiyi uykudan uyandıran noktürnal panik ataklar PB'una özgüdür. PB olgularının toplam uyku süreleri ve evre 2 uykuları daha az, evre 4 uykuları daha fazla ve zayıf bir etkinlik göstermektedir. Uyku ile ilişkili panik ataklar REM uykusu ve rüya ile ilişkili olup, atakların sayısı arttıkça REM latansı uzamaktadır (11,48).

### **3.1.6. SINIFLANDIRMA VE TANI ÖLÇÜTLERİ**

ICD-10'da PB tanısı başka bunaltı bozuklukları başlığı altında ele alınıp; paroksizmal bunaltı nöbetleri olarak da isimlendirilmektedir. ICD-10'a göre temel özellik belirli çevresel koşullar veya durumlarla sınırlı olmayan yineleyici, ağır bunaltı (panik) nöbetleridir. Bu nöbetlerin ne zaman geleceği önceden kestirilemez. Diğer

bunaltı bozukluklarında olduğu gibi baskın belirtiler kişiden kişiye değişebilir. Fakat sıklıkla bulunan belirtiler ani başlayan çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, sersemlik hissi ve gerçeklik duygusunun kaybıdır (depersonalizasyon veya derealizasyon). Bunlarla birlikte hemen her zaman bir ölüm korkusu ya da kontrolü kaybetme ve çıldırma korkusu vardır. Nöbetler genellikle birkaç dakika sürer, bazen daha uzun olabilir. Nöbetlerin sıklığı ve hastalığın gidişi oldukça değişkendir. Panik atağı geçiren kişi korku ve otonomik belirtilerin giderek artması nedeniyle bulunduğu yerden acilen kaçmak ister. Atak belirli durumlarda, örneğin otobüste ya da kalabalıkta oluyorsa hasta daha sonra bu ortamlardan kaçınmaya başlar. Sık gelen, önceden kestirilemeyen ataklar sonucu kişi yalnız kalmaktan ve genel yerlere gitmekten korkmaya başlar. Hasta bir kez panik atağı geçirdikten sonra yeni bir panik atağı geçireceğine ilişkin sürekli bir korku duyar. Bu sınıflandırmada daha önceden varolan bir fobik durumla karşılaşıldığında ortaya çıkan panik atağı fobinin şiddetinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Fobik bozukluklardan herhangi biri yok ise PB tanısı konur. Kesin tanı için bir ay içerisinde bir kaç kez ağır otonomik bunaltı atağı geçirilmiş olmalıdır. ICD-10'a göre bu ataklar (50):

- Bir dış tehlikenin olmadığı durumlarda ortaya çıkar,
- Bilinen veya önceden kestirilebilen durumla sınırlı değildir,
- Ara dönemlerde bunaltı belirtileri pek bulunmamaktadır  
(beklenti bunaltısı dışında).

DSM III-R (1987), PB'u agorafobi ile birlikte ve agorafobi olmaksızın şeklinde iki alt tipe ayırarak tanımlamıştır. Buna göre tanı (14):

**A-** Bu bozukluk sırasında herhangi bir zaman, bir ya da birden çok panik atağı (birbirinden ayrı yoğun korku ya da rahatsızlık dönemleri) olmuştur. Bunlar:

- Beklenmedik bir biçimde ortaya çıkar; yani hemen her zaman anksiyeteye neden olan bir durumun öncesinde ya da böyle bir durum anında ortaya çıkmamıştır.
- Kişinin, başkalarına ilgi odağı olduğu durumlarda başlamış değildir.

**B-** Dört haftalık bir dönem içinde A tanı ölçütünde tanımlandığı gibi dört atak ortaya çıkmıştır ya da başka bir atağın olacağına ilişkin sürekli korku duyulan en az bir aylık dönemden sonra bir ya da birden çok atak olmuştur.

**C-** Atakların en az biri sırasında panik atak semptomlarından en az dördü ortaya çıkmıştır.

**D-** Atakların en az bir kaçında, atak sırasında gözlenen ilk C semptomunun başlamasından sonraki on dakika içinde C semptomlarından en az dördü birden gelişmiş ve giderek şiddetlenmiştir.

**E-** Bu bozukluğu başlatan ya da sürmesine neden olan organik bir etken saptanamaz. Örneğin, amfetamin ya da kafein entoksikasyonu, hipertiroidizm, mitral valv prolapsusu eşlik eden bir durum olabilir; ancak bu durum PB tanısının konulmasına engel değildir. Ayrıca panik ataklar ve varsa agorafobinin hafif, orta, ağır derecede, kısmi remisyon ve tam remisyon şeklinde şiddeti belirlenir.

DSM IV (1994) tanı ölçütleri, dört haftalık dönemde en az dört atak olması koşulunun çıkarılması dışında DSM III-R ile aynıdır (8).

### **3.1.7. KLİNİK SEYİR ve PROGNOZ**

Hastalığın olağan seyri kronik, fakat inişli çıkışlıdır. Organik hastalık semptomlarına benzerlikleri, semptomların dönem dönem yoğunlaşması ve sık komorbidite sonucu, genellikle yanlış tanı sorunları yaşanmaktadır. Sık acil servis ve psikiyatri dışı klinik başvuruları olmaktadır. Buna bağlı olarak hastalar hem duygusal, hem de ekonomik yönden yıpranırlar. Kişilerle ilişkileri bozulabilir; işlerini ve eğitimlerini aksatabilirler. Panik ataklarıyla ilintili bulmaya başladıkları durumlardan korkmaya ve kaçınmaya başladıkları bir evreye girerler. İleri durumlarda eve bağımlı bir duruma gelebilir; hatta intihar girişiminde bulunabilirler. Ancak tüm hastalarda bozukluğun bu noktalara kadar gelmesi söz konusu değildir. Tedavi sonrası hastaların %30-40'ı iyileşmekte, %30-50'si bazı belirtileri bulunmakla birlikte olağan yaşantılarını sürdürmekte, %10-20'sinde hastalık anlamlı düzeyde sürmektedir. Hastalığın 18 yaşından önce başlaması ve komorbid hastalıkların varlığı seyri olumsuz etkilemektedir. Tekrarlayan panik ataklarının en sık görülen komplikasyonu agorafobi ve fobik kaçınmalardır (39,44,45,49).

### 3.1.8. AYIRICI TANI

PB gerek ruhsal, gerekse bedensel hastalıklarla birlikte görülebilir; ayırıcı tanı yönünden de birçok hastalıkla karışabilir. Ayırıcı tanı yapılması, eşlik eden hastalıkların tanınması ve tedavisi psikiyatri hekimleri kadar diğer hekimler için de önem taşımaktadır (44). Hastanın klinik tablosu fonksiyonel PB ile açıklanabildiği takdirde özellikle hastalardan gelen tıbbi inceleme isteklerine yardımcı olunmaması daha uygundur. Ancak bu hastalar oldukça yoğun bedensel yakınmalar sergiledikleri için bunu sağlamak oldukça güç olacaktır. Klinisyen için PB şeklinde görünüm veren herhangi bir tıbbi durumu dışlamak oldukça önemlidir. Hastalık öyküsünün ayrıntılı bir şekilde alınması ve dikkatli fizik muayene klinisyenin fiziksel hastalığı atlamasını önler. Bu tür hastalarda uygulanması gereken incelemelerin başlıcaları tam kan sayımı, elektrolit düzeyleri, açlık kan şekeri, üre, kreatinin ve kalsiyum düzeyleri ölçümü, karaciğer ve tiroid fonksiyon (serbest T3 ve T4, TSH düzeyleri) testleri, idrar ve EKG incelemeleridir. Bu testler sonucu tiroid hastalıkları, hipoparatiroidi, hipoglisemi ve bazı kardiyak hastalıklar dışlanabilir. Klinik tablo yalnız organik etiyolojiyi düşündürdüğü takdirde daha ileri testler uygulanmalıdır. Göğüs ağrısı bulunan, kalp veya akciğer hastalığı için risk etmenleri taşıyan hastalarda eforlu EKG, akciğer grafisi ve kardiyak enzim düzeylerinin belirlenmesi gerekir. Nabız düzensizliği bulunan ya da ileri derecede taşikardik hastalarda 24 saatlik EKG incelemesi uygun olacaktır. Bedensel bulgulara hiperventilasyon eşlik ettiği takdirde akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri istenmelidir. Güçsüzlük, bilinç yitimi, yönelim bozukluğu, koku varsanıları gibi kuşkulu nörolojik belirtiler, temporal lob epilepsisi, yer kaplayan oluşum veya multipl sklerozu düşündüren diğer bulgular karşısında dikkatli bir nörolojik veya onörolojik muayene uygulanmalı; EEG, Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) veya MRI gibi incelemeler yapılmalıdır (11,21,51). Hem PB'un, hem de başka bir anksiyete ya da duygudurum bozukluğunun tanı ölçütleri karşılanıyorsa her iki tanı birlikte konulmalıdır. Ancak başka bir bozukluk (major depresif bozukluk ya da yaygın anksiyete bozukluğu) kapsamında beklenmedik panik atakları ortaya çıkıyorsa, bir ay ya da daha uzun süreli olarak başka ataklar olacağı korkusu eşlik etmiyorsa, kişinin eşlik eden kaygıları yoksa ya da söz konusu kişide davranış dengesizliği görülüyorsa ek bir PB tanısı konulmaz (14). Panik ataklarının genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik sonucu olduğu yargısına varılırsa PB tanısı

konulmaz. Bu durumda “Genel Tıbbi Bir Duruma Bağlı Anksiyete Bozukluğu” tanısı konur. Panik atakları bir maddenin (tedavi için veya kötüye kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik bir sonucu olduğu yargısına varılırsa PB tanısı konmaz; bu durumda ‘Madde Kullanımının Yol Açtığı Anksiyete Bozukluğu’ tanısı konur (14). Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken organik durumlar şu şekilde özetlenebilir (11,21,31,44,52).

- Kafeinizm
- İlaç - madde bağımlılığı ve kesilmesi
- Endokrin hastalıklar
- Hipertiroidi
- Hipoglisemi
- Feokromasitoma
- Cushing sendromu
- Kardiyak hastalıklar
- Paroksizmal supraventriküler taşikardi
- Anjina pektoris
- Mitral valv prolapsusu (MVP)
- Solunum sistemi hastalıkları
- Bronşial astım
- Pulmoner emboli
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Nörolojik bozukluklar
- Transient iskemik atak
- Parsiyel kompleks nöbet
- Menopoz
- Anemi

- Stereoid tedavisi
- Vestibüler işlev bozuklukları
- Delirium

Organik hastalıklar içinde en çok MVP olan hastalarda panik ataklara benzer sıkıntılı durumlar görülebilmektedir. Son yıllarda MVP ile PB arasındaki bağlantı büyük bir ilgi toplamıştır. PB'lu 20 hastayı kapsayan bir çalışmada; PB'nun tedavisinden sonra MVP'nun düzeldiği ve bu etkinin normal deneklerine göre anlamlı olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak PB ile MVP arasında bir bağlantı bulunduğu, ancak bunun doğasının tam olarak bilinemediği söylenmelidir (11,44,51). Ayrıca şizofreninin başlangıç dönemi, fobik bozukluklar, yaygın bunaltı, homoseksüel ve paranoid panik ataklarda da benzer ataklar görülebilmektedir. Diğer anksiyete bozukluklarında karşılaşılan panik atakları genellikle duruma bağlı ya da durumsal olarak yatkınlık gösterilen ataklar şeklindedir. Sözelimi sosyal fobide sosyal durumların etkisiyle; obsesif kompulsif bozuklukta obsesyon ile ilgili nesneye maruz kalınca; travma sonrası stres bozukluğunda ise stres kaynağını anımsatan uyaranların etkisiyle fobik ataklar ortaya çıkar (44).

### **3.1.9. EŞLİK EDEN BOZUKLUKLAR**

PB'lu hastaların çoğul tanı alma şansları yüksektir. Hastaların %57'sinde herhangi bir DSM IV birinci eksen bozukluğu, %42'sinde de en az bir ikinci eksen bozukluğu bulunmaktadır. Komorbid eksen I ve II tanıları tedaviyi olumsuz etkilemekte ve rölaps riskini arttırmaktadır (8,11,53). PB'un en sık birlikte görüldüğü psikiyatrik rahatsızlık agorafobidir ve bu iki bozukluk özgül bir tanı grubunu oluşturmaktadır. Agorafobili PB, daha inatçı bir form olarak kabul edilmektedir. Bazı araştırmalara göre agorafobili PB grubu, diğer psikopatolojilerle agorafobisiz gruba göre daha yüksek oranda birliktelik göstermektedir (11,24,54,55). Ülkemizde yapılan bir çalışmada PB'lu olan hastaların %36.8'inde major depresyon, %26.3'ünde ise distimi saptanmış ve geçirilmiş depresyonların %72'sinin PB'a ikincil olarak geliştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada PB'lu olan hastalarda obsesif kompulsif bozukluk %21, alkol kötüye kullanımı ise %15.8 olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalarda PB'lu hastalarda %40-65 oranında major depresyon bulunmuştur (49,55). PB ve depresyon

birlikteliği olan hasta grubunun erken yaşta hastalandıkları, anksiyete ve depresyon puanlarının, intihar riskinin, alkol bağımlılığının yüksek, kliniğin daha ağır seyrettiği gözlenmiştir(56-58). PB'un uzun seyri sırasında %20 oranında yaygınlaşmış anksiyete bozukluğu ile binişikliği görülmekte ve bunun %60'ında yaygınlaşmış anksiyete bozukluğu daha önce başlamaktadır. Agorafobinin varlığı yaygınlaşmış anksiyete bozukluğu görülme riskini arttırmaktadır (55). PB' u olanlarda %15-20 oranında sosyal fobi görülebilmekte ve agorafobinin varlığı ile korelasyon göstermektedir. Sosyal fobi birlikteliği hastalığın seyrini olumsuz etkilemekte ve major depresyon gelişimine yatkınlığı arttırmaktadır. Genellikle sosyal fobi daha erken başlamakta, bu hastalarda kişiyi tedavi arayışına iten etken panik belirtileri olmaktadır(55,59,60). PB'unda hipokondriyazisin sıklığı %25 olarak bildirilmiştir. Bu agorafobi sayılmazsa depresyondan sonraki en sık ikinci eşlik eden tanıdır. PB ve hipokondriyazis benzer özellikler taşımakta; epidemiyolojik ve fenomenolojik olarak bu iki bozukluğun ortak oluşumu, birbiriyle binişme olasılığı yüksektir. PB'lu hastalar organik bir hastalıktan korkarlar ve bilişsel çarpıtmalar arttıkça hipokondriyazis gelişme riski artmaktadır. Hipokondriyazis, PB'un başarılı tedavisini engelleyebilmektedir (61,62). PB'lu hastalarda %10-20 oranında obsesif kompulsif bozukluk görülmektedir. Obsesif kompulsif bozukluğun eşlik ettiği hastalar erken başlangıç yaşı, farmakoterapi dahil tüm tedavilere daha düşük oranda cevap vermekte ve yüksek depresyon riski göstermektedirler(55, 61,63). Somatizasyon bozukluğu kadınlarda %23, erkeklerde %5 eş tanı oranı ile, cinsiyet farklılığının en büyük olduğu grubu oluşturmaktadır (64). PB'unda tüm madde kullanım bozuklukları %32 olarak bildirilmişse de, alkol kullanım bozukluğu tek başına %19-23 oranında görülmektedir. Daha önceden alkol ve madde bağımlılığı olan hastalarda PB'un başlangıcı daha erken, eşlik eden depresif bozukluk ve intihar girişimleri daha sık görülmektedir (55,65,66).

### **3.1.10. PANİK BOZUKLUK ve KİŞİLİK**

Her kişilik yapısındaki insanda PB gelişebilmekte, ancak bazı kişilik yapılarında daha sık görülebilmektedir. Birçok kişilik örüntüsü iç içe bunabilmektedir. PB'lu hastalarda kişilik bozuklukları oranları kullanılan araştırma metodlarına göre farklılık göstermekte; %27-58 arasında oranlar bildirilmektedir (67,68). Çoğunlukla bağımlı,

çekingen, obsesif, kompulsif, pasif agresif kişilik bozukluklarını içeren C kümesi ve histrionik, borderline kişilik bozuklukları görülmektedir (11, 69, 70). Son zamanlarda kişilik özelliklerinin belirlenmesinde standart ölçeklerin kullanılmasıyla PB'unda en yaygın olarak C kümesi kişilik bozuklukları görüldüğü görüşü değişmeye başlamıştır (71,72). Kişilik bozuklukları hastaların tedavi işbirliğini ve seyrini olumsuz etkilemektedir. Tedaviye en az yanıtın çekingen ve histrionik kişilik bozukluklarının eşlik ettiği grupta olduğu ileri sürülmektedir (70).

### 3.1.11. TEDAVİ

Genel olarak anksiyete bozuklukları ve özellikle panik bozukluk, uzun süreli tedaviyi gerektirir. Uzun bir tedavi sürecinden sonra bile hastalık belirtileri ısrarla sürebilmektedir (1). Tedaviye başlamadan önce; hastadan ayrıntılı hikaye alınmalı, hasta hekim arasında ortak bir anamnezin oluşumu sağlanmalı, hastalık hakkında bilgi verilmeli, farmakolojik tedavi uygulanacaksa yan etkileri konusunda bilgilendirilmeli, tedavi başlangıcında yirmi dört saat boyunca hekime ulaşabilme olanağı verilmelidir (73). Başka bir psikiyatrik bozukluğa eşlik eden panik ataklarda öncelik primer bozukluk tedavisine verilmelidir (1,74). Anksiyeteyi uyaran; çay, kahve, kola gibi kafeinli içecekler diyetten çıkarılmalıdır. Ayrıca teofilin, fenilpropilamin içeren diyet ilaçları ve dekonjestanların kullanılmamasına özen gösterilmelidir (75).

Bu güne kadar yapılan araştırma verileri ve klinisyenlerin deneyimlerinden yararlanarak, duygulanım bozukluklarının tedavi evrelerine benzer bir biçimde panik bozukluğun psikofarmakolojik tedavi evreleri belirlenebilir. Buna göre;

1. Akut tedavi evresi
2. Stabilizasyon evresi
3. İdame evresi

1. Akut tedavi evresi: Panik atakların ortadan kaldırılması, anksiyetenin ve fobik yakınmaların belirgin biçimde azaltılması ve hastanın ulaşabileceği en üst iyilik durumuna gelmesi amaçlanmaktadır (74). Bu amaca ulaşmak için farmakoterapinin yanında davranışçı tedavi yöntemleri de uygulanmaktadır (75).

Akut tedavi evresinde;

a) oluşmuş panik atağı sonlandırmak

b) panik atağın tekrarlamasını önlemek şeklinde iki temel yaklaşım vardır.

Hastaya panik ataklarının başlangıcı sırasında oluşan katastrofik yaşantıları baskılaması ve atak başlar başlamaz gevşeme tekniği ile anksiyetesini azaltması öğretilir (1,75). Panik atağın tekrarlamasını engellemek için daha çok trisiklik, monoamino oksidaz inhibitörü (MAOI), selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRI) gibi antidepresanlar ve benzodiazepinler kullanılmaktadır (1,75).

2. Stabilizasyon evresi: Ortalama 2-6 ay sürer. Temel amaç hastanın panik atak oluşturabilecek ortam ve durumlardan kaçınma davranışını engellemektir. Sonuç olarak kişiyi hastalık öncesi sağlıklı yaşantısına kavuşturmak amaçlanmaktadır.

3. İdame evresi: Hasta akut tedaviye yanıt verdiği takdirde, tedavinin birkaç ay daha sürdürülmesi son derece önemlidir. Buna "idame tedavisi" denir. Bu tedavi akut tedavi sırasında elde edilen kazançların pekiştirilmesini, hastanın sosyal izolasyonunun veya kaçınma davranışının üstesinden gelmesini sağlar. Bugüne kadar yapılmış olan kontrollü çalışma verilerine dayanılarak, panik bozukluk tanılı hastalara en az 6-12 ay idame tedavisine devam edilmesi önerilmektedir. Panik bozukluk farmakoterapisinde etkili olduğu bilinen ilk üç ilaç grubu; Trisiklik Antidepresanlar (TAD), MAO İnhibitörleri ve Benzodiazepinlerdir (76). Bir çok klinisyen imipraminin panik bozuklukta, 10-20 mg/gün gibi antidepresan dozundan daha düşük dozda etkili olduğunu ve terapötik etki için 4 hafta gibi uzun bir dönem gerektiğini ileri sürmüştür (77,78). Ancak Zitrin ve ark.'nın (79) imipramin ve plasebo kullanarak yaptıkları bir çalışmada günde ortalama 204 mg imipramin kullanılmış ve çalışma sonucunda imipraminin panik atakların tedavisinde plasebodan belirgin olarak üstün olduğu bulunmuştur. Mavissakalian ve ark.'nın (80) 1989'da yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada, 32 hastaya 0.5, 3.0 mg/kg dozunda imipraminin vermişler ve iki haftalık tedavi sonunda belirgin antipanic ve antifobik etki saptamışlardır. Bu çalışmalar sonucunda imipramin için etkin doz 150-250 mg/gün olarak bulunmuştur. Klomipraminin farmakolojik etkisi, belirgin olarak serotonin ve daha az oranda noradrenalin geri emilimini engellemektir (74). Klomipraminin de en az imipramin kadar etkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır (81,82). Desipramin, nortriptilin

ve amitriptilin tedavide etkili diğerk trisikliklerdir. Bununla birlikte bu ilaçların da diğerk trisiklikler gibi bazı dezavantajları vardır. Etkinin başlaması 4-6 hafta sonrasına kadar gecikebilir ve yan etkilere rastlanmaktadır (77,83). Trisiklik antidepresan kullanan hastaların %20'sinde tedavinin ilk ve ikinci haftasında sinirlilik ve gerginlik hissi olur. Antikolinergic etkisi ile ağız kuruluğu, bulanık görme, hafıza bozuklukları görülebilir (77,84). Noyes ve ark. (41) panik bozukluklu 107 hastada yaptıkları çalışma sonucunda imipramin için etkin dozu 150-300 mg olarak belirlemişlerdir(83). Karşılaştırmalı çift kör plasebo kontrollü incelemeler klomipraminin en az imipramin kadar etkili olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmaların sonucunda günde 10-100 mg arasında değışen dozda klomipramin uygulaması ile oldukça etkin yanıt alınabileceğı bildirilmiştir (75,83). Bilindiğı gibi anksiyete sırasında santral ve periferik noradrenergik aktivite artmaktadır. Locus ceruleus bu noradrenergik nöronların %50'si bulunur ve anksiyete halinde locus ceruleus uyarılması artar. Anksiyolitik ilaçlar locus ceruleustaki bu uyarılmayı azaltırlar (84). Alprazolam kullanılmaya başlanana kadar panik bozukluk tedavisinde benzodiazepinler belirgin bir başarı olmaksızın yıllarca kullanılmışlardır. Alprazolam, triazolobenzodiazepin türevi bir anksiyolitikdir. Ayrıca antidepresan etkinlik de gösterir (85). 1982 yılında bazı araştırmacılar alprazolam ile panik bozukluk tedavisinde başarı sağlandığını fakat genelleşmiş anksiyete bozuklukları için önerilenlerden daha yüksek, günde 4 -6 mg arası dozun gerekli olduğunu bildirmişlerdir (77,86,87). Alprazolam, imipramin ve plasebo ile yapılan başka bir çalışmada alprazolamın spontan panik ataklarında daha erken düzelme yaptığı gözlenmiştir (88). Ayrıca klonazepam, diazepam ve lorazepam ile yapılan çalışmalar 4-6 mg/gün alprazolam eşdeğeri doza çıkıldığında antipanic etkinin görüleceğini göstermiştir (74,77,87). Panik bozuklukta MAO inhibitörlerinin atak önleyici etkisi kabul edilmiş olmakla birlikte bazı gıdalar ve ilaçlarla etkileşime girip hipertansif krize yol açtıklarından kullanımları oldukça sınırlıdır. Fenelzin bu grup ilaçlardan en çok kullanılanıdır (89). Ayrıca iproniazid ve traniliprominin panik bozuklukta etkili olduğunu gösteren bazı çalışmalardan bahsedilmiştir (89,90). Panik bozukluk tedavisinde kullanılan bir diğerk grup ilaç da selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)'dir (77). Fluvoksamin, fluoksetin, sertralın, paroksetin, sitalopram gibi SSRI'lar ilk günlerde sinirlilik, uykusuzluk, çarpıntı gibi yan etkiler yapabilir. Santral serotoninergic aktiviteyi artırmaları sonucu gelişebilen bu yan etkiler, kısa süre sonra ortadan kalkar. Kardiyak ve antikolinergic

yan etkilerinin az olması ve tek doz olarak verilebilme olanağı gibi trisiklik ilaçlara üstün olan özellikleri vardır (75). Avrupa’da bu grup ilaçlardan paroksetin, son yıllarda panik bozukluk tedavisinde sık kullanılmaktadır (91). A. Van Balkom tarafından yapılan 12 haftalık bir çalışmada fluvoksamin ile plasebo karşılaştırılmış ve fluvoksaminin panik bozukluk tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur(92). İlaç tedavisi yanında, panik bozukluk tanılı her hastanın mümkün olduğu kadar psikodinamik yönden de değerlendirilmesi gerekir. Bu değerlendirmede hasta için kısa (20-40 seans) veya uzun süreli psikoanalitik psikoterapinin hangisinin uygulanacağına karar verilir (74,93). Aniden ve beklenmedik bir panik atak geçiren hasta benliğinde yoğun ümitsizlik duyguları yaşar ve buna ikinci! olarak narsisistik çatışmalar ve sorunlar doğar. Psikoterapinin amacı, burada benlik değerine ilişkin dengeyi düzeltmektir (74). Davranışçı teknikler ise hastanın anksiyetesinin kontrol altına alınması ve belirtilerinin azaltılmasında oldukça yararlıdır. Hastanın kaçındığı durum ile karşı karşıya getirilmesi ttdivini ana prensibidir (1,94,95). Ayrıca panik bozuklukta fizik egzersiz, karbendioksit inbalasyonu hiperventilasyon gibi panik belirtilerini uyaran yöntemler de tedavide kullanılmıştır. Bunlara interoseptif alıştırma ismi verilir (1,96). Akut olarak ve beklenmedik biçimde ortaya çıkan panik atakları ile karakterize olan panik bozukluk tedavisine ilişkin yapılan çalışmalara dayanarak farmakoterapi ve psikoterapinin kombine kullanımının daha yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (77,96,97).

### **3.2. Kolesterol, Trigliserid, VLDL-K, LDL-K, HDL-K**

Günümüzün önemli bir sorunu, kolesterol yüksekliğinin bazı dolaşım sistemi hastalıklarına yol açmasıdır (98). Koroner arter hastalığı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde ve Batı Avrupa ülkelerinde önemli bir sağlık sorunu ve ölüm nedenidir. 1989 yılında ABD’de kalp hastalıklarına bağlı yaklaşık bir milyona yakın ölüm meydana gelmiştir (99). Koroner arter hastalığı Türkiye’de de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hızlı kentleşme süreci ve sanayileşmenin getirdiği stresin etkisi ile kalp hastalığı riski artmaktadır. Kalp hastalığını ortaya çıkaran en önemli etkenlerden biri de hiperlipidemidir. Yaşamın devamlılığı için gerekli olup, protein ve karbonhidratlarla birlikte organizmanın üç temel yapı taşından birini oluşturan lipitler. yapı ve işlev bakımından büyük farklar gösterirler. Lipitler, yağ asitleri ve kompleks

lipitlerden oluşur. Kompleks lipitler ise trigliseritler, fosfolipitler ve kolesterol olarak üç grupta toplanır. Trigliseritler, depo lipidi görevi yapar. karaciğer ve yağ dokusu hücrelerinde sentezlenir, ACTH, glukagon ve büyüme hormonu trigliserid biyosentezini etkiler. Kolesterol çekirdekli tüm hücrelerin, sitozol ve mikrozomlarında sentezlenir. Başlıca üretim karaciğer , deri ve ince bağırsaktır (100). Diyetle alınan kolesterol esterleri barsakta serbest kolesterole dönüşür. Serbest kolesterol ve enterohepatik dolaşım ile gelen kolesterol barsak mukoza hücresine alınır. Sentezlenen ve diyetle alınan kolesterolün yaklaşık yarısı safra tuzlarına dönüştürüldükten sonra feçesle atılır; bir kısmı da enterohepatik dolaşım ile karaciğere döner (100). İnsanda plazma total kolesterolü 200 mg/dl dolayında olup; bu oran yaş, beslenme, vücut ağırlığı gibi değişkenlerden etkilenmektedir. Kompleks lipitler, kanda lipoprotein olarak taşınır. Bu grup yağlardan en önemlileri şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL-K), orta dansiteli lipoproteinler (LDL-K), yüksek dansiteli lipoproteinlerden (HDL-K) oluşur (101). Araştırmalar doymuş yağ tüketiminin ortalama serum kolesterol düzeyleri ile ilişkili olduğunu ortaya koyarken; diğer taraftan bazı psikiyatrik bozukluklar ile yüksek kan kolesterol düzeyi arasında bir ilişkinin bulunabileceği konusu son yıllarda önem kazanmıştır (102,103). Kolesterol hücre yapısı ve fonksiyonunda önemli rol oynar ve serum düzeylerindeki değişiklikler santral sinir sistemi nörotransmisyonunu etkiler. 1990-1995 yılları arasında İngiltere’de yapılan bir çalışmada depresyon, anksiyete bozukluğu, şizofreni ve intihar girişimi olanlarda kolesterol düzeyleri incelenmiş ve bir kaç mekanizmadan bahsedilmiştir (104). Bunlardan birincisi serotonin (5HT) aktivitesindeki azalmanın, agresyon ve intihar davranışlarına yol açabileceğinden bahsedilmiş ve düşük kolesterol düzeylerinin 5HT aktivitesini azalttığı böylece bu tür davranışlarda artışa yol açabileceği söylenmiştir. Bir diğeri İnterlökin-2 (IL-2), T hücrelerini etkilerken serum kolesterolü ve özellikle HDL-K’de azalmaya, TG’de artmaya yol açar. Agresyon ve intihar davranışlarında bu sitokin etkilenmiş olduğu vurgulanmıştır.

Yapılan çalışmalarda, emosyonel uyarılma durumlarında kanda serbest yağ asitlerinin ve kolesterol düzeyinin arttığı bulunmuştur (105,106). Panik bozukluğu olan hastalarda adrenerjik uyarılma değişikliklerinin olduğu ve bu hastalarda yüksek kolesterol düzeylerinin noradrenerjik uyarılma artışından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Panik bozuklukta simpatik aktivasyon lipoprotein lipaz aktivitesini

artırmaktadır. Bu artış serumda serbest yağ asitlerinin artmasına ve lipid düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. Elde edilen bu bilgilerin ışığında panik bozukluğu olan hastalarda plazma lipid düzeylerinin yüksek olacağı ileri sürülmüştür (107,108).

### **3.3. GHRELİN**

Ghrelın, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormondur. Başlangıçta vücutta, büyüme hormonu salınımını arttırıcı bir hormon olarak görülse de, son yıllarda iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmektedir.

Ghrelın, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşlar (109) tarafından farelerin midesinde tanımlanmıştır. Ghrelın midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmekte ve 28 amino asit içermektedir (110,111). Daha az miktarda bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamus tarafından da üretilip dolaşıma verilmektedir(112,113). Enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsız olup santral sinir sisteminde hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır.

Ghrelın öncülü (preproghrelın) 117 aminoasit'den oluşur. Salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, üçüncü pozisyonundaki serin'e n-octanoyl eklenir ki bu da ghrelın'ın GH salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu post translasyonel değişim, ghrelın molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofiz'e geçişine imkan sağlamaktadır. Açıl grubu taşımayan ghrelın formu olan desoctanoyl- ghrelın'ın hipotalamik ve hipofizer reseptörlere bağlanmadığının görülmesi, noctanoyl grubunun moleküle kazandırdığı hidrofobik özelliğin, ghrelın'ın GHS-R ile bağlanmasında da çok önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (114). 14.pozisyonundaki glutamin' in olmadığı bir analog peptid daha vardır ve des-Gln(14)-ghrelın adını alır (115). Burada CAG kodonunda bir delesyon söz konusudur. Bu arada testis'e spesifik bir ghrelın kökenli transkript (GGDT) tanımlanmıştır (116).

#### **3.3.1. Ghrelın Sekresyon Mekanizması**

Ghrelin pozitif hücreler kapillerlere yakın yerleşimlidir ve oksintik bez lümeni ile irtibatı yoktur. Bu da salınımın gastrointestinal kanala değil, gastrik damarlara olduğunu göstermektedir. Böylelikle de tüm vücudu dolaşır (115). Gastrik ghrelin sekresyonu lokal veya merkezi uyarım ile düzenlenebilir. Bu da mekanik uyarı, mide lümenindeki sindirim ürünlerinin hareketi, sistemik dolaşımdaki maddeler ve merkezi sinir sisteminden gelen uyarıları kapsar. Ghrelin hipotalamusda lateral, arkuat (besin alımının düzenlendiği merkez), ventromedial, dorsomedial ve paraventriküler hipotalamik çekirdekler arasında bulunan bir takım nöronlardan da salınır. Hipotalamusdaki bu bölge, suprakiazmatik nukleusdan gelen uzantılarla içiçe girer (117). Liflerin bu şekilde karışmasının ghrelin'in sirkadyen ritminden sorumlu olduğu düşünülür. Ghrelin'in yarı ömrü 60 dakikadan kısadır (118) çünkü plazma esteraz'ı tarafından kolayca yıkılır ve des-octanoyl-ghrelin'e dönüşür ki bu molekül inaktiftir (119). Plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L'dir fakat %80'i deamide ghrelin'dir, yani biyolojik aktiviteden yoksundur.

### **3.3.2. Ghrelin ve Büyüme Hormonu**

Büyüme hormonu organizmanın büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(120,121). Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını artırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Farelere periferal veya intraventriküler olarak verildikten sonra büyüme hormonu düzeyleri 15-20 dakika içinde zirveye çıkmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir. İnsanlara sentetik ghrelin verilmesi sonrasında ise büyüme hormonu düzeyleri 30. dakikada zirveye çıkmakta, 180. dakikada normal düzeylerine inmektedir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon ghrelinin büyüme hormonu üzerine etkisini göstermesi için gereklidir. Ghrelin ve GHRH'nın birlikte verilmesi sinerjistik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmakta, GHRH antiserumu ile beraber ghrelin verildiğinde ise büyüme hormonu düzeylerinde artış gözlenmemektedir (122).

### **3.3.3. Ghrelin ve enerji dengesi**

Ekzojen ghrelin farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve

bunun, leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nörönlör tarafından düzenlendiği düşünölmektedir (123). İnsanlarda ghrelin düzeyleri obesite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (124,125). Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünölmektedir(126). Farelerde açlığın ghrelin salınımını uyardığı, karbonhidrat alımının ise bunu azalttığı gösterilmiştir (127). Vücudun metabolik dengesinin düzenlenmesinde görev alan santral sinir sistemindeki bölgelerin belirlenmesi, fare beyinlerinde bazı bölgelere zarar verilerek ortaya çıkan sonuçların gözlemi ile sağlanmıştır. Hipotalamusta ventromediyal çekirdek ile beraber paraventriküler ve dorsomediyal çekirdeklere zarar verilmesi sonucunda hiperfaji ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (128). Lateral çekirdeğe zarar verilmesi ise besin alımını azaltmaktadır (129). Nöropeptit Y (NPY), santral sinir sisteminde besin alımını uyarıcı başlıca peptittir (130). Besin alımını uyarıcı diğer peptitler melanin konsantr edici hormon (MCH) ve oreksinler olup, lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilmektedir (131,132). Son yıllarda bu aileye katılan diğer bir hormon ise NPY ile birlikte arkuat nükleusta üretilen “agouti-related protein” (AGRP) dir. Besin alımını baskılayan nöropeptitler ise arkuat nükleusun perikarya bölümünde üretilen propiomelanokortin (POMC) kökenli hormonlar ve alfa-melanosit uyarıcı hormondur (133). Ghrelin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşp büyüme hormonu salınımını uyarmakta ve enerji homeostazını düzenlenmektedir. Beyinde hipotalamik nükleusta, hipokampusta, substansia nigrada, ventral tegmental bölgede, dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghrelin reseptörleri bulunmaktadır (134). Son yıllarda santral enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ghrelinin de, leptin gibi yukarıda sözedilen hipotalamik peptiderjik sistemler içinde yer aldığı gösterilmiştir. Ghrelinin santral olarak verilmesi sonrasında hücrel aktiviteyi gösteren ve erken bir proto-onkogen olan c-fos’un NPY ve AGRP hücrelerinin bulunduğu mediyal arkuat çekirdekte aktivitesinin arttığı izlenmiştir (135). Ghrelinin santral sinir sisteminde iştah arttırıcı etkilerini esas olarak bu iki sistem üzerinden yaptığı düşünölmektedir (135). Nöropeptit Y, Y1 reseptör antagonistleri ile birlikte verilen ghrelinin iştahı arttırmaması bu görüşü desteklemektedir. Ancak son yıllarda NPY’den yoksun farelerde ghrelinin iştah üzerinde düzenleyici etkilerinin devam etmesi, ghrelinin enerji dengeleri üzerine

etkilerinin düzenlenmesinde AGRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir (123). İnsanlarda enerji alımı ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir (136). Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller (137). Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu artırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir. Wren ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 21-32 arasında değişen dokuz sağlıklı bireye verilen ghrelin infüzyonunun artırılması ile beraber büyüme hormonu salınımının da doza bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir (138). Serum fizyolojik infüzyonu yapılan kontrol grubuna göre ghrelin infüzyonu yapılan vakalarda enerji alımı %28 oranında artmıştır. Ghrelin infüzyonu yapılan bireylerde kalori alımı kontrol grubuna göre % 9-40 oranında artmıştır. Karbonhidrat, yağ ve proteinden alınan kalori dağılımında ise fark saptanmamıştır. Ayrıca bu bireylerde, günün ilerleyen saatlerinde kompensatuvar olarak kalori alımında azalma gözlenmemiştir (138). Vakalar tek başına değerlendirildiğinde ise hepsinde, özellikle sabah kahvaltısı ve öğle yemeği öncesinde ghrelin infüzyonu sonrası açlık hissi skorları serum fizyolojik verilen gruba göre fazla bulunmuştur. Erişkinlerde besin alımı ve glukoz infüzyonu ile ghrelin düzeyleri baskılanmasına rağmen, çocukluk çağında bu etki gözlenmemiştir. Büyüme hormonu tedavisi sırasında enerji alımının uzun süreli artışı, artan metabolik ihtiyaçlara cevap olarak ortaya çıkmakla birlikte ani olarak besin alımında artış bildirilmemiştir (139,140). Ghrelin ile uyarılmış kilo alımı, büyüme hormonu eksik olan farelerle normal fareler arasında fark göstermemektedir (137). Bütün bunlar göz önüne alındığında ghrelinin iştahı uyarıcı etkisinin büyüme hormonundan bağımsız olduğu açıktır.

Leptin, obez fare (ob) geninin pozisyonel klonlanmasıyla keşfedilmiş, adiposit kökenli anoreksijenik bir hormondur. Leptin'in periferik veya merkezi yolla uygulanımı sonucu enerji harcanımı artar ve iştah azalır. Ghrelin, leptin'in bu anoreksijenik etkisini hipotalamik nöropeptid Y/Y1 reseptör yoluyla antagonize eder (141). Dolayısıyla ghrelin ve leptin arasında, vücuttaki işlevleri açısından metabolik bir antagonizma bulunmaktadır. Doğumda leptin düzeyleri ne kadar düşükse kilo alımı da o kadar fazladır (142). Leptin direnci kilo alımı arttıkça ve yaş ilerledikçe ortaya çıkmaktadır (143). Yine obes bireylerde ghrelin düzeylerinin düşük olması, bu

bireylerdeki kilo alımının ghrelinden bağımsız olduğunu göstermektedir. Genç yaşlarda tokluk ve açlığı düzenleyen peptidlere karşı duyarlılık ileri yaşlara göre daha fazladır. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghrelinin öğün öncesi iştaktan çok, öğün sonrası açlığı daha fazla etkilediği gösterilmiştir (144). Son yıllarda yağ dokusundan kaynaklanan leptin hormonunun tanımlanması ile vücudun enerji homeostazının sürdürülmesinde karmaşık düzenleyici bir nöroendokrin ağın varlığı dikkati çekmiş ve araştırmalar bu yönde ivme kazanmıştır. Mideden beyne önemli bilgiler sağlayan, geniş bir spektrumda biyolojik aktivitesi olan ghrelinin bu konuda yeni keşfedilmiş dönüm noktası niteliğinde nöroendokrin bir sinyal olup halen bilinmeyen, araştırmaya açık birçok yönü bulunmaktadır.

#### **3.3.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Ghrelinin kardiyak kan atım miktarını arttırmaktadır ve bu etkisi sistemik vasküler direnci azaltmasına bağlı olduğu saptanmıştır (145). Ghrelinin endotel hücreleri ve kardiyomyositlerde apoptozis'i inhibe ettiği, bunu da ERK1/2 ve PI 3-kinaz yoluyla yaptığı gösterilmiştir (145,146). Wiley ve Davenport'a göre ghrelinin, endotelden bağımsız bir direkt vazodilatatör ajanıdır (147). Ghrelinin infüzyonu idrar hacmi, idrar Na<sup>+</sup> atılımı ve kreatinin klirensini değiştirmez. Yani ghrelinin kalp yetmezliği olan hastalarda böbrekler üzerinde etki oluşturmaksızın, hemodinamik bozukluğu düzeltebilmektedir.

#### **3.3.5. Ghrelinin ve Ruhsal Bozukluklardaki Önemi**

Beslenmenin kontrolünde aminojerik nörotransmitterlerin hipotalamik düzeydeki etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir (148). Bunlar leptin, TRH, kokain ve anfetaminle regüle edilen transkript (CART) peptid, oreksin A ve oreksin B gibi peptid yapılı yada nöropeptid hormonlardır. Bu hormonlar iştah düzenleyici aktiviteyi kısmen açıklayabilecek şekilde hipotalamik dopamin, NE ve serotoninin salınımını değişik düzeylerde etkilerler (149).

Aminojerik sistemin hipotalamik seviyedeki beslenme davranışını düzenleyici rolü halen tam olarak yerleştirilememiştir. Bir diğer taraftan hipotalamusa dopamin

uygulanması gıda alınımını baskılar (150). Anfetaminlerin iyi bilinen anorektik etkileri lateral hipotalamustaki dopamin gerilimlerinin inhibe edilmesi ile açıklanabilir(151). Diğer taraftan lateral hipotalamusa dopamin enjeksiyonu gıda alınımını uyarır ve obes kemirgenler yüksek hipotalamik dopamin düzeylerine sahiptirler ve gıda alınımındaki etkisi leptindeki azalmaya ihtiyaç göstermektedir (152). Oreksin A ve oreksin B gibi iştah uyarıcı peptitlerin hipotalamik sinaptozomlarda serotonin salgılanmasının baskılanmasında fizyolojik bir role sahiptir. Bu etki peptitlerin beslenmenin uyarılmasındaki rolünde katkı sağlar. Şuandaki sonuçlar depolarizasyonla uyarılan serotonin salınımının ghrelinle baskılandığını fakat amilin tarafından etkilenmediğini göstermektedir. Bu etki iştah uyarıcı peptidlerin akut hipotalamik etkilerinde serotonerjik uyarımın azalmasının bir rolü olduğunu ortaya koyar (153).

NE'nin alfa 2 adreno reseptörler aracılığıyla gıda alınımını uyardığı bulunmuştur ve hipotalamik sinaptozomlarda NE salınımını leptinin akut bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etki leptinin anorektik özelliklerinden kısmen sorumlu olabilir (149,154). Şuanki bulgular NE salınımına ghrelin ve amilinin etki etmediğini gösterirken bu peptidler hipotalamusta noradrenerjik düzenlemede rol oynarlar. Ghrelinin iştah uyarıcı etkisi serotonin salınımının baskılanması ve aynı zamanda amilince etkilenen hipotalamustaki dopamin salınımının baskılanması ile düzenleniyor olabilir (153).

Yeme bozukluklarında tıkanırçasına yeme ve kusma davranışlarının artmış ghrelin konsantrasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (155). MDB lu hastalarda leptin düzeylerindeki değişkenlik kaybolmuştur ve ghrelin artmıştır (156,157).

#### 4. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören DSM-IV tanı ölçütlerine göre panik bozukluk tanısı almış hastalardan, çalışma ölçütlerine uyanlar araştırmaya alındı. Yine çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

##### 4.1. Hasta Grupları

Hastalar için çalışmaya alma ölçütleri:

- 1- DSM-IV tanı ölçütlerine göre panik bozukluk
  - a-agarofobili panik bozukluk
  - b-agarafobisiz panik bozukluk
- 2- 18 yaşından büyük olma
- 3- Görüşmeyi engelleyecek sosyokültürel ve eğitim seviyesinin bulunmaması.

Hastalar için çalışmadan dışlama ölçütleri:

- 1- Hastada varolan psikiyatrik belirtilerin dağılımını etkileyecek bir bedensel patolojinin varlığı
- 2- Tanısal amaçlı görüşmeyi engelleyecek düzeyde eğitim ve dil problemi olması
- 3- Ağır bir fiziksel hastalığın varlığı
- 4- Alkol ve madde kötüye kullanımı ve bağımlılığın varlığı
- 5- Komorbid psikiyatrik tanı almış olma.

Kontrol grubu, Fırat Tıp Merkezinde sağlık personeli olarak çalışan, çalışma ölçütlerini karşılayan 12 sağlıklı kadın ve erkek bireylerden oluşturuldu.

Kontrol grubu için çalışmadan dışlama ölçütleri:

- 1-Bireysel ve ailesel psikiyatrik hastalık hikayesi.
- 2- Önceden geçirilmiş stresli yaşam olayı.

3- Son üç ay içerisinde tıbbi tedavi hikayesi olması.

## **4.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar**

### **4.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu**

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları gözönünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanan yer, ekonomik durum, aile yapısı gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık başlangıcında psikososyal stres etmeni gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

### **4.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders) (SCID-I)**

SCID-I, 1997 yılında DSM-IV'e yönelik olarak hazırlanan Spitzer ve ark. tarafından tanıtılan birinci eksen tanısı koymaya yönelik bir yapılandırılmış görüşme formudur (122). SCID-I, Çorapçıoğlu ve ark. (123) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemizdeki güvenilirlik araştırması tamamlanmıştır (124).

### **4.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)**

Klinisyen tarafından tanı konulduktan sonra depresyonun şiddetini ölçmek ya da belirti örüntüsünü saptamak için kullanılan görüşmeciler tarafından doldurulan bir ölçektir. Hamilton tarafından 17 itemli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı itemler eklenerek 21 ve 24 itemli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif mizaç, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt gruplar bulunmaktadır. HDDÖ'de 0-2 arası üçlü ve 0-4 arası beşli Likert tipi puanlandırma şekilleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada 17 maddeli şekli kullanılmıştır. HDDÖ'ye göre toplam skor puanlaması; 7 depresyon yok, 8-12 hafif düzeyde depresyon, 13-17 orta düzeyde depresyon, 18-29 majör depresyon ve 30-52 ağır majör depresyon şeklindedir (125). HDDÖ, depresyonlu hastaların depresyon

düzeyini ölçmede sıklıkla kullanılan ve ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (126) tarafından yapılmış bir ölçektir.

#### **4.2.4. Panik Agorafobi Ölçeği (PAÖ)**

Panik bozukluğu tanısı almış olan hastada panik ataklarını, fobik kaçınmayı, beklenti anksiyetesini, sosyal ilişkilerde kısıtlamayı, bedensel hastalık inancını göz önüne alarak alt bölümler halinde şiddet derecelendirir. Her bir alt bölüme ait puanlar panik bozukluğun bileşen puanlarını, bu puanların toplamı ise toplam şiddet puanını belirler. DSM-III-R, DSMIV veya ICD-10 gibi standart kabul edilen tanı aracıyla panik bozukluğu tanısı almış olan hastalara uygulanır. Ölçek özellikle ilaç veya psikolojik tedavilerin etkinliğinin araştırıldığı klinik çalışmaların haftalık değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Ayrıca diğer psikiyatrik hasta gruplarında panik bozukluğu ve agorafobi belirti örüntüsünü araştırmak amacıyla kullanılabilir.

#### **4.3. Biyokimyasal Analiz**

Ghrelinin düzeylerinin saptanması için, çalışma kriterlerine uyan hasta ve kontrol gruplarından kan örnekleri sabah 08.00-11.00 saatleri arasında alındı. Alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal parametrelerden Total kolesterol, trigliserid, LDL-K-kolesterol (LDL-K), HDL-K-kolesterol (HDL-K) düzeyleri olympus AU 600 otanalizörde olympus ticari kitleri ile ölçüldü.(Olympus AU 600, Olympus Corp, TOKYO-JAPAN)

**Ghrelinin düzeyleri ölçümü:** Kan ghrelinin düzeyleri RIA metoduna dayalı olarak çalışan ve I-125 ile işaretlenmiş bioaktif ghrelinin ve tam uzunlukta oktanoile insan ghrelinine karşı oluşturulmuş tavşan poliklonal antikorların kullanıldığı ticari kit (Human Ghrelinin Kiti (RIA) Phoenix Europe GmbH-GERMANY) ile çalışılarak, bir gama sayıcı (LKB-Wallac, Multigama 1261, FINLAND) ile Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

#### **4.4. Uygulama**

Çalışmaya başlamak için lokal etik kurul onayı alındı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın şekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatılarak imzalı onay alındı.

Çalışmaya alınan tüm bireylerle psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubunda SCID-I uygulanarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre, klinik görüşme ve aile anamnezi sonucunda tanısal değerlendirme yapıldı. Hasta grubuna HDDÖ ve Panik Agorafobi Ölçeği uygulandı. Uzman bir psikiyatrist tarafından hastalar ikinci defa değerlendirilerek tanıları pekiştirildi. Hasta gruplarında ilaç dozları çalışmadan bir ay önce stabilize edildi. Kontrol grubu ve hasta grubundan gecedен en az 12 saatlik bir açlık sonrası sabah 08.00-11.00 saatleri arası kan örnekleri alındı.

#### **4.5. İstatistiksel Değerlendirme**

Gruplarda elde edilen veriler ortalama ( $\pm$  SD) olarak gösterildi. Gruplar arasındaki parametrelerin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post ANOVA testleri olarak da Tukey B ve Scheefe testleri kullanıldı. Gruplardaki cinsiyetler arasındaki farkların değerlendirilmesinde ise student t testi kullanıldı. Gruplardaki ghrelin düzeylerinin yaş ve hastalık süreleriyle olan ilişkilerinin değerlendirmesinde korelasyon testleri Pearson spearman testleri kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

## 5. BULGULAR

### 5.1. Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 11' i erkek ve 21' i kadın olmak üzere toplam 32 hasta alındı. Hastaların yaşları 17-70 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması  $36.27 \pm 10.80$  yıl idi. Yaş ortalamaları panik bozukluk agarofobili grup  $39.90 \pm 11.47$ . panik bozukluk agarafobisiz grup  $34.90 \pm 10.76$  yıl olarak belirlendi. Kontrol grubu da 5'i erkek 7'si kadın toplam 12 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Kontrollerin yaş ortalaması  $31.16 \pm 7.48$  yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında ve hasta alt grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0.05$ ).

Sosyodemografik özellikler ele alındığında; kadın, evli, şehir yerleşimli, ortaöğrenim-lise mezunu, ev hanımı, orta ekonomik düzeyde olma ve tek atak geçirmiş olma önde gelen özelliklerdi. Hastaların sosyodemografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo1. Hasta grupları ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri**

	Kontrol (n=12)	Panik Bozukluk (n=32)	
		Agorafobi (n=21)	Agorafobisiz (n=11)
Yaş	31.16 ±7.48	39.90±1 1.47	34.90 ±10.76
Cins (E/K)	5/7	7/14	4/7
Atak sayısı(günde)			
0- 5	-	13	9
6-10	-	3	2
11 ve üzeri atak	-	5	-
Eğitim Durumu			
Okur yazar değil	-	4	-
İlkokul	2	3	1
Ortaöğrenim-Lise	7	10	7
Üniversite	3	4	3
Medeni Durum			
Evli	9	15	8
Bekar	3	6	3
Dul	-	-	-
Sosyoekonomik düzey			
İyi	8	3	1
Orta	4	17	9
Kötü	-	1	1
İkamet	9	18	10

İl	3	1	1
İlçe	-	2	-
Köy veyaKasaba			

## 5.2. Depresif Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Ghrelin Düzeyleri

Panik bozukluk agorafobili ve agorafobisiz alt tiplerinde belirlenen serum ghrelin düzeyleri sırasıyla  $158.28 \pm 37.60$ ,  $88.05 \pm 8.70$  ve  $124.8 \pm 25.52$  pg/mL idi. Kontrol grubunun ghrelin düzeyi ise  $99.75 \pm 9.25$  pg/mL olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla Panik bozukluk agorafobili hastalar arasında ( $F=14.26$ ;  $p<0.001$ ); kontrol grubuyla agorafobisiz hastalar arasında ( $F=8.47$ ;  $p<0.01$ ); agorafobili hastalar ve agorafobisiz hastalar arasında ( $F=7.89$ ;  $p<0.01$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi. Hasta ve kontrol gruplarının ghrelin düzeylerine ait veriler Tablo 2’de verilmiştir.”

**Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının Ghrelin düzeyleri**

	GRUPLAR		
	Kontrol (n=12)	Panik Bozukluk (n=32)	
		Agorafo bili (n=21)	Agora fobisiz (n=11)
Seru m ghrelin (pg/mL)	$99.75 \pm 9.25^{a,b}$	$158.28 \pm 37.60^{a,b}$	$124.48 \pm 25.52^b$

<sup>a</sup> $p<0.001$  Kontrol -Agorafobili grub ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup> $p<0.01$  Kontrol -Agorafobisiz grub,Agorafobisiz grub -Agorafobili grub ile karşılaştırıldığında

### 5.3. Panik bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Kolesterol Düzeyleri

Panik bozukluk agarafobili ve agarafobisiz alt tiplerinde belirlenen serum kolesterol düzeyleri sırasıyla 197,38±40,94, ve 188,72±31,37 mg/dl idi. Kontrol grubunun kolesterol düzeyi ise 177.00±12.1 mg/dl olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla agarafobili panik bozukluk arasında ((F=4.56;p<0.05) anlamlı farklılık gözlenirken; kontrol grubuyla agarafobisiz panik bozukluk hastalar arasında yakın bir ilişki (p=0.07) belirlendi. Agarafobili panik bozukluk hastalar ve agarafobisiz panik bozukluk hastalar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmedi (p>0.05). Hasta ve kontrol gruplarının kolesterol düzeylerine ait veriler Tablo 3 de verilmiştir.

**Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının kolesterol düzeyleri**

	GRUPLAR		
	Kontrol (n=12)	Panik Bozukluk (n=32)	
		Agora fobili (n=21)	Agorafobi siz (n=11)
Serum kolesterol (mg/dl)	177.00±12 .12 <sup>a,b</sup>	197.38 ±40.94 <sup>a</sup>	187.2±31.37 b

<sup>a</sup>p<0.05 Kontrol- Agorafobili grub ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup>p=0.07 Kontrol- Agorafobisiz grub ile karşılaştırıldığında

### 5.4. Panik bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin HDL-K Düzeyleri

Panik bozukluk agarafobili ve agarafobisiz alt tiplerinde belirlenen serum HDL-K düzeyleri sırasıyla 49.66±14.39 ve 48.63±11.67 mg/dl idi. Kontrol grubunun HDL-K düzeyi ise 45.75±6.19 mg/dl olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında,

hiçbir karşılaştırmada anlamlı farklılıklar belirlenmedi ( $p > 0.05$ ). Hasta ve kontrol gruplarının HDL-K düzeylerine ait veriler Tablo 4'de verilmiştir

**Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının HDL-K düzeyleri**

	GRUPLAR		
	Kontrol (n=12)	Panik Bozukluk (n=32)	
		Agora fobili (n=21)	Agora fobisiz (n=11)
Serum HDL-K (mg/dl)	46.75±6.19	49.66±14.39	48.63±11.67

**5.5. Panik bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin LDL-K Düzeyleri**

Panik bozukluk agarafobili ve agarafobisiz alt tiplerinde belirlenen serum LDL-K düzeyleri sırasıyla 122.38±27.83 ve 121.09±23.20 mg/dl idi. Kontrol grubunun LDL-K düzeyi ise 87.08±17.93 mg/dl olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla hem agarafobili panik bozukluk hem de agarafobisiz panik bozukluk arasında anlamlı farklılık gözlenirken ( $p < 0.01$ ); agarafobili panik bozukluklu hastalar ve agarafobisiz panik bozukluklu hastalar arasındaki farklılık ise anlamsızdı ( $p > 0.05$ ). Hasta ve kontrol gruplarının LDL-K düzeylerine ait veriler Tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının LDL-K düzeyleri**

	GRUPLAR		
	Kontrol (n=12)	Panik Bozukluk (n=32)	
		Agora fobili (n=21)	Agorafobi siz (n=11)

<b>LDL-K</b>	<b>Serum</b>	87.08±17.93	122.3	121.09±23
	(mg/dl)		8±27.83 <sup>a</sup>	,20 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>p<0.01 Kontrol- Agorafobili grub ile karşılaştırıldığında, Kontrol- Agorafobisiz grub ile karşılaştırıldığında

### 5.6. Panik bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin VLDL-K Düzeyleri

Panik bozukluk agorafobili ve agorafobisiz alt tiplerinde belirlenen serum VLDL-K düzeyleri sırasıyla 31.09±14.56 ve 23.63±6.39 mg/dl idi. Kontrol grubunun VLDL-K düzeyi ise 25.58±4.03 mg/dl olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla agorafobili panik bozukluk grubu arasında VLDL-K düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenirken (F=8.12; p<0.01); kontrol grubuyla agorafobisiz panik bozukluk hastalar arasında anlamlı farklılık belirlenmedi (p >0.05). Agorafobili-agorafobisiz gruplar arasındaki farklılıkta (p<0.001) istatistiksel olarak belirgin düzeyde anlamlıydı (F=9.19; p<0.01). Hasta ve kontrol gruplarının VLDL-K düzeylerine ait veriler Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının VLDL-K düzeyleri**

<b>GRUPLAR</b>			
	<b>Kontrol (n=12)</b>	<b>Panik Bozukluk (n=32)</b>	
		<b>Agora fobili (n=21)</b>	<b>Agora fobisiz (n=11)</b>
<b>SerumV</b>			
<b>LDL-K</b>	25.58±4.03 <sup>a</sup>	31.09	23.63
<b>(mg/dl)</b>		±14.56 <sup>a,b</sup>	±6.39 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>p<0.01 Kontrol- Agorafobili grub ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup>p<0.01Agorafobili grub- Agorafobisiz grub ile karşılaştırıldığında

### 5.7. Panik bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Trigliserid Düzeyleri

Panik bozukluk agorafobili ve agorafobisiz alt tiplerinde belirlenen serum Trigliserid düzeyleri sırasıyla 159.00±62.76 ve 145.36±21.41 mg/dl idi. Kontrol grubunun Trigliserid düzeyi ise 140.75±29.2mg/dl olarak belirlendi. Gruplar arası istatistiksel anlamlılığı gözden geçirdiğimizde; kontrol grubuyla hem agorafobili (F=14.72; p<0.001) hem de agorafobisiz grup arasında (F=4.08; p<0.05) farklılık gözlenirken; agorafobili ve agorafobisiz gruplar arasındaki farklılık da belirgindi (F=5.94; p<0.05). Hasta ve kontrol gruplarının Trigliserid düzeylerine ait veriler Tablo 7'da verilmiştir.

**Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının trigliserid düzeyleri**

	GRUPLAR		
	Kontrol (n=12)	Panik Bozukluk (n=32)	
		Agorafo bili (n=21)	Agorafobi siz (n=11)
Serum Trigliserid (mg/dl)	140.75± 29.20 <sup>a,b</sup>	159.00± 62.76 <sup>a,c</sup>	145.36±21 .41 <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>p<0.01 Kontrol -Agorafobili grup ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup>p<0.05 Kontrol-Agorafobisiz grup ile karşılaştırıldığında

<sup>c</sup>p<0.01 Agorafobili –Agorafobisiz grup ile karşılaştırıldığında

### 5.8. Ölçek Puanları

Agorafobili ve Agorafobisiz panik bozukluklu hastalarda belirlenen HDDÖ puanları sırasıyla  $19.3 \pm 6.3$ ,  $13.2 \pm 4.7$  ve  $11.3 \pm 4.9$  idi. Kontrol grubunun HDDÖ düzeyi ise  $5.9 \pm 2.4$  olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla Agorafobili panik bozukluklu hastalar arasında ( $p < 0.001$ ); kontrol grubuyla Agorafobisiz panik bozukluklu hastalar arasında ( $p < 0.01$ ); Agorafobili panik bozukluklu hastalarla Agorafobisiz panik bozukluklu hastalar arasında ( $p < 0.01$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi.

### **5.9. Grup İçi Korelasyon Analizleri**

Yapılan Spearman's korelasyon analizinde belirlenen anlamlı ilişkiler şu değişkenler arasındaydı: serum ghrelin düzeyleri ve yaş (agorafobili grupta) ( $r = 0.48$ ;  $p < 0.05$ ), serum ghrelin düzeyi ve hastalık süresi (agorafobili grupta,  $r = 0.58$ ;  $p < 0.05$ ; agorafobisiz grupta,  $r = 0.51$ ;  $p < 0.05$ ), serum ghrelin düzeyi ve PAS (agorafobili grupta,  $r = 0.64$ ;  $p < 0.01$ ; agorafobisiz grupta,  $r = 0.49$ ;  $p < 0.05$ ), serum ghrelin düzeyi ve HDDÖ (agorafobili grupta,  $r = 0.54$ ;  $p < 0.05$ ; agorafobisiz grupta,  $r = 0.46$ ;  $p < 0.05$ ), serum ghrelin düzeyi trigliserit (agorafobili grupta,  $r = 0.57$ ;  $p < 0.05$ ; agorafobisiz grupta,  $r = 0.50$ ;  $p < 0.05$ ; kontrol grubunda,  $r = 0.45$ ;  $p < 0.05$ ), serum ghrelin düzeyi total kolesterol (agorafobili grupta,  $r = 0.66$ ;  $p < 0.01$ ; agorafobisiz grupta,  $r = 0.56$ ;  $p < 0.05$ ; kontrol grubunda,  $r = 0.48$ ;  $p < 0.05$ ) ve serum ghrelin düzeyi ile VLDL arasında (agorafobili grupta,  $r = 0.55$ ;  $p < 0.05$ ; agorafobisiz grupta,  $r = 0.59$ ;  $p < 0.05$ )

## 6. TARTIŞMA

Gerçekleştirdiğimiz bu tez çalışmamız, ruhsal bozuklukların nörobiyolojisinde son yıllarda gündeme yeni girmiş moleküllerden olan ghrelinin, trigliserit, kolesterol ve alt tiplerinin düzeyleri klinik değişkenlerle ilişkisi ve panik bozukluk etyopatogenezindeki rolünü açıklaması açısından önemli bir adım olarak değerlendirilebilir. Tartışmaya başlamadan önce en belirgin bulguları vurgulamanın yararlı olacağını düşünmekteyiz:

- Sosyodemografik özellikler ele alındığında; kadın, evli, şehir yerleşimli, ortaöğrenim-lise mezunu, ev hanımı, orta ekonomik düzeyde olma ve tek atak geçirmiş olma önde gelen özelliklerdi.

- Agorafobili ve agorafobisiz alt tiplerde belirlenen serum ghrelin düzeyleri sırasıyla  $158.28 \pm 37.60$  ve  $124.48 \pm 25.52$  pg/mL idi. Kontrol grubunun ghrelin düzeyi ise  $99.75 \pm 9.25$  pg/mL olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla agorafobili hastalar arasında ( $p < 0.001$ ); kontrol grubuyla agorafobisiz hastalar arasında ( $p < 0.01$ ); agorafobili hastalar ve agorafobisiz hastalar arasında ( $p < 0.01$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi.

- Panik bozukluk agorafobili ve agorafobisiz alt tiplerinde belirlenen serum kolesterol düzeyleri sırasıyla  $197.38 \pm 40.94$  ve  $188.72 \pm 31.37$  mg/dl idi. Kontrol grubunun kolesterol düzeyi ise  $177.00 \pm 12.1$  mg/dl olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla agorafobili panik bozukluk arasında ( $F=4.56$ ;  $p < 0.05$ ) anlamlı farklılık gözlenirken; kontrol grubuyla agorafobisiz grup arasında anlamlılığa yakın bir ilişki ( $p=0.07$ ) belirlendi.

- Panik bozukluk agorafobili ve agorafobisiz alt tiplerinde belirlenen serum LDL-K düzeyleri sırasıyla  $122.38 \pm 27.83$  ve  $121.09 \pm 23.20$  mg/dl idi. Kontrol grubunun LDL-K düzeyi ise  $87.08 \pm 17.93$  mg/dl olarak belirlendi. Kontrol grubuyla hem agorafobili hem de agorafobisiz grup arasında anlamlı farklılık gözlendi ( $p < 0.01$ ).

- Agorafobili ve agorafobisiz alt tiplerinde belirlenen serum VLDL-K düzeyleri sırasıyla  $31.09 \pm 14.56$  ve  $23.63 \pm 6.39$  mg/dl idi. Kontrol grubunun VLDL-K düzeyi ise  $25.58 \pm 4.03$  mg/dl olarak belirlendi. Kontrol grubuyla agorafobili panik bozukluk grubu arasında VLDL-K düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenirken

( $p<0.01$ ); agorafobili-agorafobisiz gruplar arasındaki farklılık da istatistiksel olarak belirgin düzeyde anlamlıydı ( $p<0.01$ ). Hasta ve kontrol gruplarının VLDL-K düzeylerine ait veriler Tablo 6'da verilmiştir.

- Ortalama serum trigliserid düzeyleri agorafobili ve agorafobisiz alt gruplarda ve kontrollerde sırasıyla  $159.00\pm 62.76$ ,  $145.36\pm 21.41$  ve  $140.75\pm 29.20$  mg/dl olarak belirlendi. Gruplar arası istatistiksel anlamlılığı gözden geçirdiğimizde; kontrol grubuyla hem agorafobili ( $p<0.001$ ) hem de agorafobisiz grup arasında ( $p<0.05$ ) farklılık gözlenirken; agorafobili ve agorafobisiz gruplar arasındaki farklılık da belirgindi ( $p<0.05$ )

- Agorafobili ve agorafobisiz panik bozukluk alttiplerinde belirlenen serum LDL-K düzeyleri sırasıyla  $122.38\pm 27.83$ ,  $121.09\pm 23.20$  mg/dl idi. Kontrol grubunun LDL-K düzeyi ise  $87.08\pm 17.93$  mg/dl olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında; kontrol grubuyla agorafobili panik bozukluklu hastalar arasında ( $p<0.001$ ), kontrol grubuyla agorafobisiz panik bozukluk arasında ( $p<0.001$ ), agorafobili panik bozukluklu hastalar ile agorafobisiz panik bozukluklu hastalar arasında ( $p<0.001$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi.

- Pek çok değişken arasında korelasyonel ilişki vardı. Yapılan Spearman's korelasyon analizinde belirlenen anlamlı ilişkiler şu değişkenler arasındaydı: serum ghrelin düzeyleri ve yaş (agorafobili grupta) ( $r=0.48$ ;  $p<0.05$ ), serum ghrelin düzeyi ve hastalık süresi (agorafobili grupta,  $r=0.58$ ;  $p<0.05$ ; agorafobisiz grupta,  $r=0.51$ ;  $p<0.05$ ), serum ghrelin düzeyi ve PAS (agorafobili grupta,  $r=0.64$ ;  $p<0.01$ ; agorafobisiz grupta,  $r=0.49$ ;  $p<0.05$ ), serum ghrelin düzeyi ve HDDÖ (agorafobili grupta,  $r=0.54$ ;  $p<0.05$ ; agorafobisiz grupta,  $r=0.46$ ;  $p<0.05$ ), serum ghrelin düzeyi trigliserit (agorafobili grupta,  $r=0.57$ ;  $p<0.05$ ; agorafobisiz grupta,  $r=0.50$ ;  $p<0.05$ ; kontrol grubunda,  $r=0.45$ ;  $p<0.05$ ), serum ghrelin düzeyi total kolesterol (agorafobili grupta,  $r=0.66$ ;  $p<0.01$ ; agorafobisiz grupta,  $r=0.56$ ;  $p<0.05$ ; kontrol grubunda,  $r=0.48$ ;  $p<0.05$ ) ve serum ghrelin düzeyi ile VLDL-K arasında (agorafobili grupta,  $r=0.55$ ;  $p<0.05$ ; agorafobisiz grupta,  $r=0.59$ ;  $p<0.05$ ).

Bowers ve ark. in vitro şartlarda tirozin D-triptofan-glisin-fenilalanin-methionin-NH<sub>2</sub> yapısında, growth hormon (GH) salgılatıcı hormon (GHS) olarak

nitelendirdikleri aynı zamanda met-enkefalin opiyatı olan bir sentetik peptid analogunu çeyrek asır önce buldular (164,165). Daha sonra midede ve az miktarda da hipotalamusta beyin-bağırsak peptidlerinin yeni bir üyesi olan ghrelin keşfedilmiştir (166). Açlık durumunda seviyesi artmakta ve gıda alımı sonrasında azalmaktadır ve bu etkisiyle uzun vadede vücut ağırlığı üzerine düzenleyici etkisinin olduğu gözlenmiştir (167). Ghrelinin lateral hipotalamus, arküat nukleus (ARC), ventromediyal nukleus (VMN), dorsomediyal nukleus (DMN), paraventriküler nukleus (PVN) ve 3. ventrikülün ependimal tabakasındaki çekirdekler arası boşlukta eksprese olduğu gösterilmiştir (168). Açlık ghrelin düzeylerinin en çok insülin düzeyleri ve kolesterol düzeyleriyle korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (169).

Anksiyete bozukluklarında ghrelin pek çalışılmamıştır. Bir çalışmada, Emül ve ark. OKB ve MDB komorbitesinde saf OKB gurubuyla karşılaştırıldığında, yüksek ghrelin seviyeleri fakat düşük leptin seviyeleri saptamışlar ve bu eğilimin saf OKB'den çok depresif komorbiditeyle ilişkili olduğu yorumunu yapmışlardır (170). Serotonin salınımı, ghrelin düzeylerinden etkilenmekte ve salınımı azalmaktadır ve bu durum MSS'de ghrelin ve serotonerjik sistemlerin etkileşim içerisinde olduğunun bir göstergesidir (171). Diğer taraftan, hayvan çalışmaları da serotonin ve anksiyetenin birbiriyle ilişkili olduğunu göstermektedir (11). Serotonerjik aktivitede azalma, antisosyal kişilik bozukluğu olanlar ve dürtü kontrol bozukluklarında gösterildiği gibi, impulsivite ve suicidal davranışta rol oynamaktadır (172). Ghrelinin anksiyeteye bu ilişkisi dışında hipotalamo-hipofizer düzeyde, CRH ve ACTH üzerinden de anksiyeteye ilişkisi vardır. Kavite içi CRH enjeksiyonu hayvan deneylerinde gıda alımını baskılamakta ve anksiyete davranışına yol açmaktadır. CRH, stres etmenlerine karşı verilen nöroendokrin ve davranışsal yanıtları düzenlediği düşünülen bir nörohormondur. Akut ve kronik strese maruz bırakılmış sıçanlarda LC bölgesinde CRF konsantrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Buradan hareketle LC noradrenerjik sistemin aktivasyonu ile seyreden PB'un da CRH salınımındaki bir bozukluk ile ilişkili olduğu düşünülebilir (34). Ghrelin doğrudan bir etkiyle CRH'yı uyararak ACTH salınımını etkilemektedir (173). Ghrelinin ACTH salınımı üzerine ve dolayısıyla stres hormonu olarak da bilinen normal bireylere göre daha güçlü stimüle edici etkisi bulunmaktadır (174,175). Görüldüğü gibi, ghrelin, serotonin ve anksiyete ve dolayısıyla

panik bozukluk, ki anksiyetenin en yoğun yaşandığı bozukluklardan birisi, arasında oldukça komplike ilişkiler var gibi görünmektedir.

Serbest hareket eden farelere, 3 ile 12 nmol/kg ghrelinin intravenöz verilmesi doza-bağımlı olarak GH salınımını arttırmaktadır (176). Kaldı ki ghrelinin GH üzerine olan etkileri gönüllü sağlıklı insanlarda da çalışılmış ve doza bağımlı olarak stimüle ettiği belirlenmiştir (177). Diğer taraftan, PB'lu hastalarda santral noradrenerjik etkinliği değerlendirmek için alfa-2 adrenerjik bir agonist olan klonidin stimülasyonuna büyüme hormonu yanıtı ölçülmüştür. Normalde klonidin, büyüme hormonu salgılanmasını uyarmaktadır. PB'lu hastalarda ise klonidin uyarısına büyüme hormonu cevabında bir azalma gözlenmiş ve bu, bu hasta grubunda postsinaptik noradrenerjik reseptörlerdeki “down-regülasyon” ile bağlantılı bulunmuştur (33). Ama tartışılması gereken diğer bir konu da var: Agorafobili olanlarla olmayanlar arasında da ghrelin düzeyleri açısından agorafobili olanlar lehine anlamlı farklılık belirlenmiştir. Bu farklılığı da izah etmek çok önemlidir. Ancak öncelikle bulgularımızın yeni örneklerle desteklenmeye gereksinimi vardır. Kısıtlayıcı faktörler en aza indirgenerek bu desteklenme gerçekleşirse o noktadan sonra daha kararlı yorumlar getirilebilir. Ancak şu anki bulgularla bazı spekülasyonlar üretebiliriz: Hastalık alt grupları arasında ağırlık ve VKİ açısından anlamlı farklılık bulunmaması nedeniyle ghrelin farklılığını basit yolla iştah, yeme davranışı gibi nedenlerle izah edemeyiz. Yukarıda bahsettiğimiz fizyopatolojik ilişkilerin bu bağlamda agorafobili olanlarda daha belirgin olduğu vurgulanabilir. Bunun da ötesinde bu biyolojik değişken tarafından desteklenen diğer bir konu da, agorafobili ve agorafobisiz alt grup ayrımının klinik olarak ayrılaşmasıyla birlikte bazı önemli nörobiyolojik farklılıkları da içeriyor olabileceğini speküle edebiliriz.

Yüksek kan lipidleri ile bazı psikiyatrik bozukluklar arasında bir ilişki olabileceği son yıllarda araştırılmıştır. Nöronlardaki lipid konsantrasyonundaki değişiklikler, başta serotonerjik nöronlarda ve reseptör düzeyinde daha belirgin olmak üzere iletim işlevini bozmaktadır (178). Bu konudaki çalışmalar 1990'lı yıllara uzanmaktadır. Bu konu o dönemden itibaren gündeme gelmeye başlamış olup PB ve depresyon başta olmak üzere psikiyatrik bozukluklarda lipit profilleri değerlendirilmiştir. Bajwa ve ark. 1992'de panik bozukluğu, depresif bozukluğu olan hastalar ve sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada (179), Reifman ve Windle (1993) ve

Feder (1993) de PB olan hastaların sağlıklı kontrollere göre daha yüksek kan kolesterol düzeylerine sahip olduklarını bildirmişlerdir (180,181). Daha geniş çaplı ve genelleşmiş anksiyete bozukluğu tanılı 697 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, normal popülasyona göre total kolesterol düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (182). Yapılan bir başka çalışmada ise; yaygın anksiyete bozukluğunda kan kolesterol ve TG düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (183). Anksiyetenin neden olduğu katakolamin artışının lipoprotein lipazı aktive ettiği ve bunun sonucunda da kolesterol düzeylerinde artış gözlemlendiği şeklinde bir yorum getirilmektedir (184). Markovitz ve arkadaşlarının genç erişkinler üzerinde yaptıkları geniş çaplı bir çalışmada anksiyetenin şiddetiyle LDL-K-K düşüklüğü arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (185). Yamada ve arkadaşları ise, bu tez çalışmamızda olduğu gibi, doğrudan PB'lu hastaların kan lipitlerini değerlendirmişler ve bu grup hastalarda total kolesterol düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek oranlarda bildirmişlerdir (186). Bu bulgu hem total kolesterol hem de TG için yine PB'lu başka bir çalışma grubu tarafından da desteklenmiştir (102). Bu yayınlara son zamanlarda ilginç bir çalışma daha eklenmiştir. Ağargün ve ark nın gerçekleştirdikleri bu çalışmada, 33 OKB'li hasta ve 33 sağlıklı denek alınmış ve hasta grubunda panik atak varlığının serum lipit konsantrasyonlarındaki artışla ilişkili olduğu; panik atağın eşlik etmediği hastalardaki düzeylerin sağlıklı kontrollerinkinden farklı olmadığı bildirilmiştir (187). Shioiri ve ark da belirti temelinde lipit ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, “ölüm korkusunun” varlığının başlı başına total kolesterolü artmış olarak etkilediğini belirlemişlerdir (188).

Bizim bu tez çalışmamızda da, HDL-K'yi dışladığımızda, tüm lipit profillerinde yani TG, total kolesterol, LDL-K ve VLDL-K düzeylerinde hasta grubunda anlamlı yükseklikler belirlendi. Bu durum PB'lu hastaların kardiyovasküler hastalık riski açısından sağlıklı kontrollerden daha fazla risk altında olduklarını tek başına göstermeye yeter; kaldı ki sempatik aktivitede artışın da bu riski daha da artırabileceği zaten bilinmektedir. Bu açıdan PB'lu hastalarda kardiyovasküler hastalıklar açısından takip büyük önem arz edebilir. PB'lu hastaları agorafobili ve agorafobisiz olarak ayırdığımızda da agorafobili hastalar lehine tüm lipit profilleri düzeylerinde daha anlamlı artışlar dikkat çekmektedir. Bu durum hakkında yapabileceğimiz yorumları aşağıdaki hipotezlerden sonra sunmamız daha doğru gibi gözükmektedir. Panik bozukluklu hastalarda lipit profilindeki yüksekliği açıklayan bazı hipotezler vardır: En

fazla üzerinde durulan hipotez, sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi ile ilgili olup, PB'lu hastalarda yüksek kolesterol düzeylerinin noradrenerjik uyarılma artışına bağlı olduğu; çünkü bu artışın lipoprotein lipazın aktive olmasını sağlayarak, serumda serbest yağ asitlerinin artmasına ve lipit düzeylerinin yükselmesine neden olduğu ileri sürülmüştür (179). Kaplan ve ark. yağdan fakir diyet uygulanan primatlarda düşük serum kolesterol düzeyleri ve BOS'ta düşük 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) konsantrasyonları rapor etmişlerdir ve bunun sonucu serum kolesterolünün serotonin metabolizmasını etkileyebileceğini düşünmüşlerdir (189). Diğer taraftan, azalmış plazma kolesterolünün nöral membranlarda kolesterol/fosfolipid oranını baskılayabileceği ve bununla birlikte membran akışkanlığında, vizkozitede ve serotonin reseptörleriyle serotonerjik iletiyi içeren fonksiyonlarda önemli değişikliklere yol açabileceği öngörülmüş; kolesterol ile agresyon, şiddet yada suisid davranışı arasında ilişkiler olduğuna dair raporlar ortaya koymuştur (190). Ayrıca serotonin reseptörü (5HT<sub>2</sub>) gibi değişik reseptörlerin aktivasyonunda rol oynayan temel enzimlerden olan fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) ve yağ asidi, coenzimA, ligaz 4 (FACLs-4) lipit metabolizmasında rol alırlar ve bunlar hem şiddetin hemde suisid girişimlerinin patofizyolojisinde rol oynayabilirler (191). Dolayısıyla agresyon, anksiyete, ve tabiki anksiyetenin yoğun olarak görüldüğü panik bozukluk olmak üzere lipitler patofizyolojide çok önemli bir noktada durmakta ya da en azından fizyopatolojide bir kaskadı başlatacak bir yerde olduğu izlenimi vermektedir. Bu nedenle bu konuda çok yol almaya ve araştırma yapmaya ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Sonuç olarak, PB'lu hastalarda birbiriyle zaten etkileşim içerisinde olan ghrelin ve tüm lipit profilleri arasında patofizyolojik bir ilişki olabilir. Bu ilişkinin hem bulgular hem de tartışma bölümünde ayrıntılarıyla bahsedildiği üzere agorafobili olanlarda olmayanlara göre daha belirgin olduğunu ve böyle bir ayrımın klinik olmaktan öte nörobiyolojik bir ayrımı da içerebileceğini speküle edebiliriz. Ancak bu konuda çok fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Bütün bunların ötesinde de PB'lu hastaları ruhsal açıdan takip ederken kardiovasküler açıdan belki de bir risk grubu olarak ayrıca takip etmenin önemi ve gerekliliğini de vurgulamak gerekir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Atalay DN, Bayraktar E. Panik Atağı ve Panik Bozukluğu Anksiyete Monografları. Ankara: Medikomat 1995: 225-255.
2. Kaplan HI, Sadock BJ, Greeb JA. Panic Disorder and Agoraphobia: in Synopsis of Psychiatry. 7. baskı Giza: Mass Publishing CO, 1994; 582-592.
3. Işık Erdal. Panik Bozukluk: Nevrozlar. Ankara: Görsel Sanatlat Matbaacılık , 1996; 69-119.
4. Beck AT, Emery G, Greenberg L. Anxiety disorders and phobias a cognitive perspective. Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder. Newyork, Basic books, 1985; 107.
5. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition (DSM-III). Washington DC, American Psychiatric Association, 1980.
6. Gelder M, Gath D, Mayou R. Anxiety, obsessive-compulsive and dissociative disorders. Oxford Textbook of Psychiatry. 3.baskı. New York, Oxford University Press,1996;160-197.
7. Atalay DN, Bayraktar E. Panik Bozukluk. Izmir, Ege Üniversitesi Yayınları,1992.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
9. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IIIIR). Washington DC, American Psychiatric Association, 1987.
10. Öztürk MO. Uluğ B.Dünya Sağlık Örgütü: ICD-10, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, Ankara, Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.
11. Abby JF, Salvatore M, Jeremy DC. Anxiety Disorders in Comprehensive Textbook of Psychiatry. 6. baskı. Baltimore: Williams Wilkins, 1995; 1191-1204.
12. Repier DA, Narron WE, Rae DS. The Epidemiology of anxiety disorders: the Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. J Psychiatry Res 1990; 24:3-14.
13. Regier DA, Myers JK, Kramen M. The NIMH Epidemiologic Catchment Area Program: historical context, major objectives and study population characteristics. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 934-941.

14. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised (DSM III-R), Washington DC. American Psychiatric Association; 1987. Çeviren : Köroğlu E, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1989.
15. Katerndahl DA, Realini JP. Lifetime prevalence of panic states. Am J Psychiatry 1993; 150: 246-249.
16. Altınöz E. İstanbul'da bir gecekondu bölgesinde mizaç bozuklukları ve anksiyete bozukluklarının yaygınlığı üzerine bir epidemiyolojik çalışma. İstanbul: Bakırköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, 1992.
17. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu O. Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi. Sivas: Dilek Matbaası, 1995:33-37.
18. Andrews G. Panic and generalized anxiety disorders. Curr Opinion Psychiatry 1993; 6:191-194.
19. Weissman MM, Myers JK. Anxiety disorders: epidemiology and familial patterns. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 845-852.
20. Crowe RR, Noyes R, Pauls DL. A family study of panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1983; 40:1065-1069.
21. Barlow DH, Shear KM. Panic Disorder. in: Frances AJ, Hales RE (eds.). Review of Psychiatry. Washington DC: American Psychiatric Press, 1988:10-88.
22. Moreau DL, Weissman MM, Warner V. Panic disorder in children at high risk for depression. Am J Psychiatry 1989; 146: 1059-1060.
23. Vitiello B, Behar D, Volfson S. Panic disorder in prepubertal children. Am J Psychiatry 1987; 144:525-526.
24. Noyes R, Crowe RR, Harris EL. Relationship between panic disorder and agoraphobia. Arch Gen Psychiatry 1986; 43: 227-231.
25. Marks IM. Genetics of fear and anxiety. Br J Psychiatry 1986;149:406-418.
26. Papp LA, Klein DF, Martinez J. Diagnostic and substance specificity of carbon-dioxide induced panic. Am J Psychiatry 1993; 150:250-257.
27. Liebowitz MR, Gorman JM. Possible mechanism for lactate's induction of panic. Am J Psychiatry 1986; 143: 495-502.
28. Cowley DJ, Arana GW. The diagnostic utility of lactate sensitivity in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 277-284.

29. Reiman EM, Raichle ME, Robins E. Neuroanatomical correlates of a lactate induced anxiety attack. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 493-500.
30. Abraham HD, Duffy FH. Computed EEG abnormalities in panic disorder with and without premorbid drug abuse. *Biol Psychiatry* 1991; 29:687-698.
31. Lepola U, Nousiainen U, Puranen M. EEG and OT findings in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 23:721-727
32. Charney DS, Woods SW, Goodman WK. Neurobiological mechanism of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987;144: 1030-1036.
33. Nutt DJ. Altered central alfa-2 adrenoceptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 165-169.
34. Nemeroff 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.
35. Bradwejn J, Koszycki D, Payeur R. Replication of action cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder: clinical and behavioral findings. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 962-964.
36. Wang ZW, Crowe RR, Noyes RR. Adrenergic receptor genes as candidate genes for panic disorder: a linkage study. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 470-474.
37. Roy-Byrne PP, Cowley DS, Greenblatt DJ. Reduced benzodiazepine sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 534-538.
38. Frances A. Classification of anxiety disorders: From Freud to DSM-IV. *J Psychiatry Res* 1990; 24: 9-10.
39. Moreau DL, Weissman MM. Panic disorder in children and adolescents. A review. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1306-1314.
40. Ollendick TH, Mattis SG, King NJ. Panic disorder in child. *J Child Psychol Psychiatr* 1994; 35: 113-134.
41. Shear KM, Cooper AM, Klerman GL. A psychodynamic model of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 859-866.
42. Servant D, Bailly D, Allard C. Major depression in panic disorder: role of recent life events. *J Affect Disord* 1991; 22: 79-82.

43. Garvey MJ, Tuason VB. The relationship of panic disorder to agoraphobia. *Compr Psychiatry* 1984; 25: 529-531.
44. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 6. Basım, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1995: 266-278.
45. Weissman MM. Panic Disorder: impact on quality of life. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 6-8.
46. Appleby L. Panic and suicidal behavior. Risk of self-harm in patients who complain of panic. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 719-721.
47. Black B, Robbins DR. Panic disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 36-44.
48. Pecknold JC, Luthe L. Sleep studies and neurochemical correlates in panic disorder and agoraphobia. *Prog Neuro-Psychopharmacol* 1990; 14: 753-758.
49. Noyes R, Reich J, Christiansen J. Outcome of panic disorder: Relationship to diagnostic subtypes and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 809-818
50. Öztürk MO, Uluğ B. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması: Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları. Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993: 12-30.
51. Atalay ND, Bayraktar E. Panik Bozukluk. 1. Baskı, İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1992:17-29.
52. Savino M, Perugi G, Simonini E. Effective comorbidity in panic disorder: is there a bipolar connection ? *J Affect Disord* 1993;28:155-163.
53. Fieet RP, Dupvis G, Marchand A. Panic disorder in emergency department chest pain patients: prevalence, comorbidity, suicidal ideation and physician recognition. *JAMA* 1996; 101: 371-380.
54. Tükel MR. Panik bozukluklarında gelişim, klinik seyir ve panik atakları ile agorafobi ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1992; 3: 18-29.
55. Tükel MR. Panik bozukluğu ve eşlik eden psikopatolojiler. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992; 29: 93-101.
56. Klerman GL. Depression and panic, anxiety: The effect of depressive comorbidity on response to drug treatment of patients with panic disorder and agorafobia. *J Psychiatry Res* 1990; 24: 27-41.

57. Gorman JM, Coplan JD. Comorbidity of depression and panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 34-41.
58. Leon G, Atul P, Morton B. Clinical characteristics of patients with concurrent major depressive disorder and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 541-546.
59. Reiter SR, Otto MW, Pollack MH. Major depression in panic disorder patient with social phobia. *J Affect Disord* 1991; 22: 171-177.
60. Stein MB, Shea CA, Uhde TW. Social phobic symptoms in patients with panic disorder: practical and theoretical implications. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 235-238
61. Hoffart A, Thornes K, Hedley L. DSM III-R Axis I and II disorders in agoraphobic patients with and without panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89:186-191.
62. Barsky A, Barnett MC, Cleary PD. Hypochondriasis and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 918-925.
63. Breier A, Charney DS, Heninger GL. Agoraphobia with panic attacks: development, diagnostic stability and course of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 42:1029-1036.
64. Battaglia M, Bernardeschi L, Politi E. Comorbidity of panic and somatization disorder. *Compr Psychiatry* 1995; 36: 411-420.
65. Krystal JH, Leaf PJ, Bruce ML. Effects of age and alcoholism on the prevalence of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 95: 77-82.
66. Starcevic V, Uhlenhuth E, Keller R. Comorbidity in panic disorder: II Chronology of appearance and pathogenic comorbidity. *J Psychiatry Res* 1993; 46: 285-293.
67. Mavissakalian M, Hamann M. DSM III personality disorder and agoraphobia. *Compr Psychiatry* 1986; 27: 471-479.
68. Mark P, Michael O, Jerrold R. Personality disorder in patients with panic disorders. *Compr Psychiatry* 1992; 33:78-83.
69. Reich J, Noyes R, Troughton E. Dependant personality disorders associated with phobic avoidance in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144: 323-326.
70. Mavissakalian M, Hamann MS, Jones B. A comparison of DSM-III personality disorder in panic/agoraphobia and obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 1990; 31: 238-244.

71. Flick SN, Roy PP, Cowley DS. DSM-III R personality disorder in a mood and anxiety disorder clinic: prevalence, comorbidity and clinical correlates. *J Affect Disord* 1993; 27: 71-79.
72. Mauri M, Saurno VM, Rossi A. Personality disorders associated with generalized anxiety, panic and recurrent depressive disorders. *J Pers Disord* 1992; 6:162-167.
73. Fyer AI, Sandberg D. Pharmacologic treatment of panic disorder. in Frances AJ, Hales RE. *Review of Psychiatry Vol 7*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1988; 88-120
74. Atalay DN, Bayraktar E. *Panik Bozukluk*. Izmir, Ege Üniversitesi Yayınları 1992.
75. Bayraktar E, Atalay ND. *Panik Bozukluğu ve Agorafobi*. Güleç C, Köroğlu E' den *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1997; 46 1-479.
76. Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. Drug treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1992; 160:191-202.
77. Klerman GL. Treatments for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 14-19.
78. Cassano GB, Perugi G. Treatment of panic disorder and agoraphobia with tricyclic antidepressants. *Panic Anxiety States*. Köln, Deutscher Azte-Verlag Gmb H, 1989;33-39.
79. Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG. Treatment of agoraphobia with group exposure in vivo and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 63-72.
80. Mavissakalian M, Perel JM. Imipramine dose-response relationship in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 127-131.
81. Modigh K, Westberg P, Eriksson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: A placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 251-261.
82. Gogger S, Grunhaus L, Birmacher B. Treatment of spontaneous panic attacks with clomipramine. *Am J Psychiatry* 1981;138:9; 1215-1217.
83. Noyes R, Garvey MJ, Cook BL. Problems with tricyclic antidepressant use in patients with panic disorder of agoraphobia: Results of a naturalistic follow -up study. *Clin Psych* 1989; 50: 163-169.
84. Birsöz S. *Anksiyete ve uyku bozuklukları*. Birsöz S, Turgay A'dan *Psikiyatride İlaç Tedavisi*. Ankara, Medikomat 1994;8 1-121.

85. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 4. Baskı. Ankara, Feryal, 1988; cilt 2.
86. Schweizer E, Rickels K, Weiss S. Maintenance drug treatment of panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:51-60.
87. Noyes R, Anderson DJ, Clancy J. Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 287-292.
88. Albus M, Lecrubier Y, Maier W. Drug treatment of panic disorder: early response to treatment as a predictor of final outcome. Acta Psychiatr Scand 1990;82;359-365.
89. Lydiard RB, Ballenger JC. Antidepressants in panic disorder and agoraphobia. J Affect Disord 1987; 13: 153-168.
90. Bakish D. Reversible monoamine-A inhibitors in panic disorder. Clin Neuropharm 1992; 15: 432-433.
91. Westenberg HGM. Developments in the drug treatment of panic disorder: What is the place of the selective serotonin reuptake inhibitors? J Affect Disord 1996; 40: 85-93.
92. Beurs E, Van Balkom AJLM, Koele P. Treatment of panic disorder with agoraphobia comparison of fluvoxamin, placebo and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. Am J Psychiatry 1995; 52: 683-691
93. Shear MK, Cooper AM, Klerman GL. A psychodynamic model of panic disorder. Am J Psychiatry 1993; 150: 6: 859-866.
94. Greist JH, Jefferso JW. Anxiety disorders. in Goldman HH. Review of General Psychiatry (3<sup>rd</sup> ed). Connecticut, Appleton and Lange, 1992; 242-257.
95. Öztürk O. Nevrotik, stresle ilgili ve somatoform bozukluklar. Öztürk O'den Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara, Medikomat, 1994;457-507.
96. Black DW, Wesner R, Bowers W et al. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy and placebo in the treatment of panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1993;50: 44-50.
97. Pollack MH, Smoller JW. The longitudinal course and outcome of panic disorder. in Pollack MH, Michael WO (ed). The Psychiatric Clinics of North America Vol 18. Philadelphia. A Division of Harcourt Brace and Company, 1995; 785-801.
98. Müderrisoğlu H, Korkmaz ME. Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Bir Risk Faktörü Olarak Hiperlipidemi. Hiperlipidemi. Ankara, 1997; 39-63.

99. Mahley RW. Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması ( Gökdemir O, Palaoğlu). İstanbul, MSD, 1993; 3-11.
100. Adam B. Lipidlerin Biosentezi. Müderrisoğlu 11, Korkmaz ME' dan Hiperlipidemi. Ankara, Knoll, 1997; 23-37.
101. Adam B. Lipid, lipoprotein ve apolipoproteinlerin yapı ve işlevleri. Müderrisoğlu H, Korkmaz ME'dan Hiperlipidemi. Ankara, 1997; 9-21.
102. Ağargün MY, Kara H, Şekeroğlu R. Panik bozukluğu olan hastalarda plazma lipid düzeyleri. Türk Psikiyatri Dergisi 1996; 7: 198-200.
103. Sletten IW, Nilsen JA, Young RC. Blood lipids and behavior in mentalhospital patients. Psychosom Med 1964; 26: 3: 26 1-266.
104. Boston PF, Dursun SM, Reveley MA. Cholesterol and mental disorder. Br J of Psychiatry 1996; 682-689.
105. Hayward C, Taylor B, Roth WT. Plazma lipid levels in patients with panic disorder or agoraphobia. Am J Psychiatry 1989; 146:7: 917-919.
106. Dimsdale JE, Herd JA. Variability of plasma lipids in response to emotional arousal. Psychosom Med 1982; 44: 413-430.
107. Corveli W, Noyes R, Clancy J. Excess mortality in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1982; 39: 701-703.
108. Coryell W, Noyes R, House JD. Mortality among outpatients with anxiety disorders. Am J Psychiatry 1986; 143: 4: 508-510.
109. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402: 656-660.
110. Bowers CY. Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1464-1469.
111. Date Y, Kojima M, Hosoda H. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. Endocrinology 2000; 141: 4255-4261.
112. Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. Endocrine 2001; 14: 101-104.
113. Gualillo O, Caminos J, Blanco M. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. Endocrinology 2001; 142: 788-794.

114. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin; The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine Disorders*, 2002;3:325-338.
115. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem*,2000; 29: 1995-2000.
116. Tanaka M, Hayashida Y, Nakao N, Nakai N, Nakashima K. Testis-specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene-derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse. *Biochem Biophys Acta*, 2001;1522: 62- 65.
117. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschöp M. Ghrelin and the regulation of energy balance- a hypothalamic perspective (Review). *Endocrinology*, 2001;142: 4163-4169.
118. Tolle V, Bassant MH, Zizzari P. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation GH, feeding behaviour and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology*, 2002;143:1353 - 1361.
119. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T. Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001; 86: 4753- 4758.
120. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. In vivo and in vitro effects of ghrelin/ motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001; 73: 54-61.
121. Wren AM, Small CJ, Ward HL. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-4328.
122. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911.
123. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
124. Nakazato M, Murakami N, Date Y. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409:194-198.
125. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-709.

126. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144: 36-42.
127. Cummings E, Purnell JQ, Frayo SR. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50: 1714-1719.
128. Tokunaga K, Fukushima M, Kemnitz JW, Bray GA. Comparison of ventromedial and paraventricular lesions in rats that become obese. *Am J Physiol* 1986; 251:1121-1227.
129. van den Pol AN. Lateral hypothalamic damage and body weight regulation: a role of gender, diet and lesion placement. *Am J Physiol* 1982; 243: 265-274.
130. Clark JT, Karla PS, Crowley WR, Karla SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology* 1984; 115: 427-429.
131. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92:573-585.
132. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation feeding behavior. *Nature* 1996; 380:243-247.
133. Lu D, Willard D, Patel IR. Aou protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 1994; 371:799-802.
134. De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Med Sci Monit* 2003; 9: 217-224.
135. Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats, *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 1047-1049.
136. Schwartz MW, Woods SC, Porte D. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671.
137. Aneckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res* 2001; 50: 443-459.
138. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5995
139. Gregory JW, Greene SA, Jung RT. Metabolic effects of growth hormone treatment: an early predictor of growth hormone response? *Arch Dis Child* 1993; 68: 205-209.

140. Clark RG, Jansson JO, Isaksson O, Robinson IC. Intravenous growth hormone: growth responses to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 1985; 104: 53-61.
141. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001; 50:227-232.
142. Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1145-1148.
143. Wang J, Obici S, Morgan K. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 2786-2791.
144. Iniguez G, Ong K, Pena V. Fasting and postglucose ghrelin levels in small for gestational age infants: relationships with size and weight gain at one year of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5830-5833
145. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:1483-1487.
146. Ghigo E, Arvat E, Giordano R. Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. *Endocrine* 2001;14:87-93.
147. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery; ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol*, 2002; 136:1146-115
148. Kalra S.P, Dube M.G, Pu S, Xu B, Horvath T.L. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 68-100.
149. Brunetti L, Michelotto B, Orlando G, Vacca M. Leptin inhibits norepinephrine and dopamine release from rat hypothalamic neuronal endings. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 372 : 237-240.
150. Gillard E.R., Dang D.Q , Stanley B.G. . Evidence that neuropeptide Y and dopamine in the perifornical hypothalamus interact antagonistically in the control of food intake. *Brain Res.* 1993; 628: 128-136.
151. Samanin R, Garattini S. Neurochemical mechanisms of action of anorectic drugs. *Pharmacol Toxicol.* 1993; 73: 63-68.

152. Yang Z.J. Meguid. M.M. LHA dopamine activity in obese and Zucker rats. *NeuroReport* 1995;1191-1194.
153. Brunetti L, Recinella L, Orlando G, Michelotto B, Nisio C.D. Vacca M. Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus. *Eur J Pharmacol.* 2002; 454(2-3):189-92.
154. P.J. Wellman, B.T. Davies, A. Morien and L. McMahon . Modulation of feeding by hypothalamic paraventricular nucleus  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenergic receptors, 1993; 669-679.
155. M. Tanaka, T. Nakahara, S. Kojima, T. Nakano, T. Muranaga and N. Nagai .Effect of nutritional rehabilitation on circulating ghrelin and growth hormone levels in patients with anorexia nervosa, 2004; 122: 163-168.
156. O. Gecici, M. Kuloglu, M. Atmaca, A.E. Tezcan, H. Tunckol and H.M. Emul et al., High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features, *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;734-736.
157. O. Gecici, M. Serteser, M. Emül and R. Demirel, Serum ghrelin and leptin levels in major depressive disorders, *Neurol Psychiatry Brain Res*, 2005; 47-52.
158. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). American Psychiatric Press, Washington DC, 1997.
159. Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 1999.
160. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uygulanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavisi Dergisi*, 1999; 12: 233-236.
161. Hamilton M .A rating scale for depression. *J Neurosurg Psychiatry*, 1960; 23: 56-62.
162. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi*; 1996;4: 251-259.
163. Tural Ü, Fidaner H, Aklın T, Bandelow B. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2000; 11-1
164. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinology* 1980;106:663-7.

165. Momany FA, Bowers CY, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Newlander K. Design, synthesis, and biological activity of peptides which release growth hormone in vitro. *Endocrinology* 1981;108:31-9.
166. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
167. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001;24:19-21.
168. Cowley MA, Smith RG, Diano S. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003;37:649-61.
169. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5747-5752.
170. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B. Serum leptin levels in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;59(2):189-93
171. Brunetti L, Recinella L, Orlando G, Michelotto B, Di Nisio C, Vacca M. Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 2002;454:189-192.
172. Roy A, Linnoila M. Suicidal behavior, impulsiveness and serotonin. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:529-535.
173. Wren AM, Small CJ, Fribbens CV, Neary NM, Ward HI, Seal LJ. The hypothalamic mechanisms of the hypophysiotropic action of ghrelin. *Neuroendocrinology* 2002;76:316-324.
174. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin: a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:27-68.
175. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495-522.
176. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. In vivo and in vitro effects of Ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001;73:54-61.

177. Akamizu T, Takaya K, Irako T. Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 2004;150:447-55.
178. Davidson KW, Reddy S, McGrath P, Zitner D, MacKeen W. Increases in depression after cholesterol-lowering drug treatment.. *Behav Med.* 1996;22(2):82-4.
179. Bajwa WK, Gregory MA, Sanderson WC. High cholesterol levels in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:376-378.
180. Reifman A, Windle M. High cholesterol levels in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:527.
181. Fredman DS, Byers T, Barrett DH. plasma lipid levels and psychologic characteristics in man. *Am J Epidemiol* 1995;141:507 -517
182. Kuczmierczyk AR, Barbee JG, Bologna NA. Serum cholesterol levels in patients with generalized anxiety disorder (GAD) and with GAD and comorbid major depression. *Can J Psychiatry* 1996; 41:465-468.
183. Freedman DS, Byers T, Barrett DH, Stroup NE, Eaker E, Monroe-Blum H. Plasma lipid levels and psychologic characteristics in men. *Am J Epidemiol* 1995; 141:507-517.
184. Markovitz JH, Smith D, Raczynski JM Lack of relations of hostility, negative affect, and high-risk behavior with low plasma lipid levels in the coronary artery risk development in young adults study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1953- 1959.
185. Yamada K, Tsutsumi T, Fujii I. Serum cholesterol levels in patients with panic disorders: A comparison with major depression and schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:31-34
186. Agargun MY, Dulger H, Inci R, Kara H, Ozer OA, Sekeroglu MR, Besiroglu L. Serum lipid concentrations in obsessive-compulsive disorder patients with and without panic attacks. *Can J Psychiatry.* 2004; 49:776-778.
187. Shioiri T, Fujii K, Someya T, Takahashi S. Serum cholesterol levels and panic symptoms in patients with panic disorder: a preliminary study. *J Affect Disord* 2000; 58:167-170.
188. Kaplan J, Muldoon M, Manuck S, Mann JJ: Assessing the observed relationship between low cholesterol and violence related mortality. Implications for suicide risk. *Ann NY Acad Sci* 1997; 832: 57-59.

189. Hawton K, Cowen P, Owens D: Low serum cholesterol and suicide. *Br J Psychiatry* 1993;162:818-825.
190. Horrobin DF: Phospholipid metabolism and schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;30:105-106.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Kahramanmaraş'ın Elbistan ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elbistan'da tamamladım. 1998 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2002 Eylül TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD'da ihtisas eğitimime başladım.