



T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

PANİK BOZUKLUĞU VE YAYGIN ANKSİYETE
BOZUKLUĞUNDA HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL
EKSEN, SEROTONERJİK VE DOPAMİNERJİK
SİSTEMLERİN AKTİVİTELERİ VE BİRBİRLERİYLE
İLİŞKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. YUNUS HACİMUSALAR

KAYSERİ-2006



T. C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

PANİK BOZUKLUĞU VE YAYGIN ANKSİYETE
BOZUKLUĞUNDA HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL
EKSEN, SEROTONERJİK VE DOPAMİNERJİK
SİSTEMLERİN AKTİVİTELERİ VE BİRBİRLERİYLE
İLİŞKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. YUNUS HACİMUSALAR

Danışman

Doç. Dr. ERTUĞRUL EŞEL

KAYSERİ 2006

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
DENEKLER VE YÖNTEM	20
BULGULAR	25
TARTIŞMA.....	40
KAYNAKLAR	55
EKLER	73
TEZ ONAY SAYFASI	78

TEŞEKKÜR

BaŐta danışman hocam Doç.Dr. Ertuğrul EŞel olmak üzere uzmanlık eğitimimde katkısı olan bütun hocalarıma, desteklerinden dolayı çalışma arkadaşlarıma, eŐime ve aileme teşekkür ederim.

KISALTMALAR

5-HT	: 5 Hidroksitriptamin ya da serotonin
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AVP	: Arginin-vazopressin
BDZ	: Benzodiazepin
BKİ	: Beden kitle indeksi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CCK	: Kolesistokinin
CFIDS	: Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DST	: Deksametazon supresyon testi
GABA	: Gama amino butirik asit
GH	: Büyüme hormonu
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamo-pituiter-adrenal
HVA	: Homovanilik asit
KAS	: Klinik Anksiyete Skalası
L-dopa	: Levodopa
LC	: Lokus seruleus
mCPP	: Meta-klorofenilpiperazin
MHPG	: 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol
NE	: Norepinefrin
NMDA	: N-metil D-aspartat
PB	: Panik bozukluğu
POMC	: Pro-opiomelanokortin
PREG	: Pregnenolon

PRL	: Prolaktin
PROG	: Progesteron
THDOC	: Tetrahidrodeoksikortikosteron
THP	: Tetrahidroksiprogesteron
TSSB	: Travma sonrası stres bozukluğu
YAB	: Yaygın anksiyete bozukluğu

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri	26
Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının bazal, DST ve essitalopram sonu kortizol düzeyleri.....	27
Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının bazal, DST ve essitalopram sonu DHEA-S değerleri.....	28
Tablo 4: Cinsiyete göre bazal DHEA-S düzeyleri.....	29
Tablo 5: Cinsiyete göre DST sonu DHEA-S düzeyleri	29
Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının bazal PRL, Δ PRL-essitalopram ve Δ PRL-L-dopa değerleri	32
Tablo 7: Cinsiyete göre bazal PRL düzeyleri.....	32
Tablo 8: Cinsiyete göre bazal DHEA-S/bazal kortizol değerleri	35
Tablo 9: Cinsiyete göre DST sonu DHEA-S/DST sonu kortizol değerleri	35



ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Nörosteroidlerin sentezi.....	7
Şekil 2: Hastalarda ve kontrollerde essitaloprama kortizol cevabı	27
Şekil 3: Hastalarda ve kontrollerde essitaloprama DHEA-S cevabı	30
Şekil 4: Kadın ve erkeklerde essitaloprama DHEA-S cevabı	31
Şekil 5: Hastalarda ve kontrollerde essitaloprama PRL cevabı	33
Şekil 6: Hastalarda ve kontrollerde L-dopa'ya PRL cevabı	34
Şekil 7: Hastalarda ve kontrollerde L-dopa'ya GH cevabı	36

ÖZET

Amaç: Panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında hipotalamo-pituiter-adrenal eksen, serotonerjik ve dopaminerjik sisteminlerin aktivitelerini ve bunların birbirleriyle ilişkilerini inceleyerek bu sistemlerin panik bozukluğunun ve yaygın anksiyete bozukluğunun patofizyolojisiyle ilişkili olup olmadığını araştırmak.

Denekler ve Yöntem: Panik bozukluğu (n=25), yaygın anksiyete bozukluğu (n=23) ve kontrol grubunda (n=20) bazal kortizol, dehidroepiandrosteron-sülfat, prolaktin, büyüme hormonu konsantrasyonları ve deksametazon sonrası kortizol ve dehidroepiandrosteron-sülfatın, essitalopram sonrası kortizol, dehidroepiandrosteron-sülfat ve prolaktinin, levodopa sonrası prolaktin ve büyüme hormonun serum düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Yaygın anksiyete bozukluğu grubunun bazal kortizol düzeyleri ve deksametazonun kortizolu baskılaması kontrol ve panik bozukluğu grubuna göre düşük bulundu. Deksametazonla dehidroepiandrosteron-sülfat, panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu grubundaki kadınlarda erkeklere göre daha fazla baskılanmıştı. Kontrol grubunda dopaminerjik uyarı prolaktini baskılamazken, panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu grubunda baskılıyordu. Panik bozukluğu grubunda anksiyete düzeyi arttıkça, kortizol deksametazonla daha az baskılanıyordu.

Sonuç: Yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında bazal kortizol düzeyinin düşük olması kortikotropin salgılatıcı hormon aşırı aktivitesi sonucunda gelişen kortikotropin salgılatıcı hormon reseptör down regülasyonu ile beraber hipotalamo-pituiter-adrenal eksen hipoaktivitesini gösterebilirken, deksametazon supresyon testi ile kortizolün daha az baskılanması glukokortikoid reseptör down regülasyonunu düşündürmektedir. Panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında prolaktinin levodopa ile daha fazla baskılanması bu hastalarda dopaminerjik hipofonksiyona bağlı olarak gelişen bir dopamin reseptör aşırı duyarlılığına işaret ediyor olabilir.

Anahtar kelimeler: Panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, hipotalamo-pituiter-adrenal eksen, serotonerjik sistem, dopaminerjik sistem

HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENAL AXIS, SEROTONERGIC AND DOPAMINERGIC SYSTEM ACTIVITIES AND RELATIONS WITH EACH OTHER IN PATIENTS WITH PANIC DISORDER AND GENERALIZED ANXIETY DISORDER

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to examine hypothalamo-pituitary-adrenal axis, serotonergic and dopaminergic system activities and relations between each other in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder, and to investigate whether these systems are related to pathophysiology of panic and generalized anxiety disorders.

Subjects and Methods: Serum concentrations of basal cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, prolactin, growth hormone, and serum levels of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate after dexamethasone administration, and serum levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate and prolactin after escitalopram administration, and serum levels of prolactin and growth hormone after levodopa administration were measured in control group and patients with panic disorder and generalized anxiety disorder.

Results: Levels of basal cortisol and cortisol suppression with dexamethasone were lower in generalized anxiety disorder group than in panic disorder and control groups. In patients with panic disorder and generalized anxiety disorder, dehydroepiandrosterone sulfate was more suppressed with dexamethasone in women compared with men. Prolactin levels were not suppressed with dopaminergic stimulation in control group while suppressed in patients with panic and generalized anxiety disorders. In panic disorder group, cortisol levels with dexamethasone got less suppressed as levels of anxiety increased.

Conclusion: In patients with generalized anxiety disorder, decreased levels of cortisol may indicate that hypothalamo-pituitary-adrenal axis hypoactivity with corticotropin-releasing hormone receptor down regulation resulted from corticotropin-releasing hormone hyperactivity, and lesser suppression of cortisol levels with dexamethasone suppression test suggests glucocorticoid receptor down regulation. Greater suppression of prolactin levels with levodopa in panic and

generalized anxiety disorders may indicate that dopaminergic hypofunction which results in dopamine receptor downregulation.

Key words: Panic disorder, generalized anxiety disorder, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, serotonergic system, dopaminergic system



GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda biyolojik psikiyatri alanındaki çalışmalar psikiyatrik hastalıkların etiolojisinin ortaya çıkarılmasında önemli gelişmeler sağlamıştır. Bütün bu gelişmelere rağmen psikiyatrik hastalıkların birçoğunun etiolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Panik bozukluğu (PB) ve yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) anksiyete bozukluklarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. PB ve YAB'nin nörobiyolojisiyle ilgili araştırmalar, provokasyon çalışmalarının yanı sıra hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen ve özellikle de kortizol üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak bu konudaki çalışmaların çelişkili sonuçlar ortaya koyduğu görülmektedir. Diğer taraftan adrenal bezden salgılanan diğer steroid yapılı hormonların da anksiyete bozuklukları ile etiolojik olarak ilişkili olabileceğini gösteren bulgular vardır. Dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) bu hormonlardan birisidir. Ancak PB ve YAB'de DHEA-S ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır.

Serotonerjik sistemin çoğu psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi anksiyete bozukluklarında da önemli bir rolü vardır. PB ve YAB'nin tedavisinde kullanılan ilaçların birçoğunun etkilerini serotonerjik sistem üzerinden göstermesi bu sistemin hastalıkların etiolojisindeki rolünün bir kanıtı olabilir. Ancak burada rol oynayan

biyolojik mekanizmalar halen açıklığa kavuşturulamamıştır. Anksiyete bozukluklarında önemli olabileceğini düşündüğümüz ancak bu konuda çok az bilginin bulunduğu diğer bir sistem ise dopaminerjik sistemdir.

Biz de bu noktalardan hareketle PB ve YAB olan hastalarda bazal HPA eksen işlevleri (kortizol ve DHEA-S), deksametazona kortizol ve DHEAS cevaplarına bakılarak HPA ekseninde bozukluk olup olmadığını tespit etmek; essitaloprama kortizol, DHEA-S ve prolaktin (PRL) cevabı ile santral serotonerjik aktiviteyi, levodopa (L-dopa)'ya büyüme hormonu (GH) ve PRL cevabı ile santral dopaminerjik aktiviteyi araştırmak istedik.



GENEL BİLGİLER

ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

Anksiyete terimi iç sıkıntısı, endişe, korku veya kuruntunun yarattığı psişik gerilimle belirgin huzursuzluk hali olarak tanımlanmıştır (1). Anksiyete (anxiety) Latince ‘boğulma’, ‘tıkanma’, ‘sıkışma’ anlamına gelen ‘angere’ kökünden türetilmiştir. Türkçe’de can sıkıntısı, bunaltı veya hoş olmayan heyecansal bir endişe hali olarak da tanımlanabilir (2). Anksiyete gündelik yaşamın normal ve kaçınılmaz bir parçasıdır. Anksiyetenin ruhsal ve bedensel belirtileri vardır. Ruhsal belirtiler endişe, konsantrasyonda bozulma, heyecan, çabuk irkilme, kötü bir haber alacağı beklentisi, çıldırma hissi, ölüm korkusu gibi belirtilerden oluşurken, fiziksel belirtileri çarpıntı, tansiyon değişiklikleri, titreme, sarsılma, ağız kuruluğu, bulantı, yüzde kızarma, baş dönmesi, yerinde duramama, yutma güçlüğü ve uyku bozukluğudur (2, 3).

Normal ve patolojik anksiyete arasındaki sınırlar tartışmalı bir konudur. Normal anksiyete organizmayı koruyan sistemin bir parçasıdır ve tehdit edici olarak algılanan bir olayın varlığında organizmanın tehdit ediciyle savaşmasını veya ondan kaçmasını sağlamak için ortaya çıkar. Genel olarak süregelenmiş, kişiler arası ilişkilerde bozulmalara neden olan, kişinin verimini düşüren, günlük hayatı etkileyen,

fiziksel belirtilerin de eşlik ettiği durumlar patolojik anksiyete olarak değerlendirilmektedir (2-4).

Anksiyete bozuklukları genel toplumda psikiyatrik hastalıklar içinde en sık görülen grubu oluşturmakta ve büyük ölçüde fonksiyonel bozulma ve distresle sonuçlanmaktadır (5,6).

PANİK BOZUKLUĞU

Panik kelimesi mitolojide, korkunç görünümü ve çıkardığı çok yüksek sesle tüm varlıkları uykudan uyandıran, korkuya düşüren bir tanrı olan Pan'dan gelmektedir. PB uzun yıllardır bilinmesine karşı, ilk defa 1980 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği sınıflandırma sistemi olan ve günümüzde yaygın şekilde kullanılan Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı üçüncü baskı (DSM-III, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)'da ayrı bir bozukluk olarak sınıflandırılmıştır (7). Hastalık genellikle genç erişkinlik döneminde, özellikle üçüncü on yılda başlamasına rağmen her yaşta ortaya çıkabilmektedir (6,8). Dünyada yaşam boyu yaygınlığı %1.0-3.0 arasında değişmektedir (9). Kadınlar erkeklerden yaklaşık iki kat daha fazla etkilenmektedir (9,10).

Klinik görünüm

Hastalık aniden ortaya çıkan panik ataklarla kendisini gösterir. Ataklar 2-10 dakikada en şiddetli seviyeye ulaşır. Bu sırada hastalarda kalp çarpıntısı, nefes darlığı, ateş basması, titreme ya da sarsılma, baş dönmesi, sersemlik hissi, düşecekmiş ya da bayılacakmış gibi olma, derealizasyon (gerçek dışılık duyguları) ya da depersonalizasyon (benliğinden ayrılmış olma), kontrolünü kaybedeceği ya da çıldıracağı korkusu ve pareteziler olur. Hastalar sıklıkla kalp krizi geçirdiği korkusuyla acil servislere ve kardiyoloji bölümlerine başvururlar. Atakların geçtiği dönemde beklenti anksiyetesi, yani yeni bir panik atağı geçirme beklentisi ve korkusu yaşamaya başlarlar. Bazı hastalarda panik atağının ya da panik benzeri semptomlarının çıkması durumunda yardım sağlanamayacağı ya da kaçmanın zor olabileceği (ya da sıkıntı doğurabileceği) yerlerde ya da durumlarda bulunmaktan anksiyete duyma (agorafobi) görülür. Agorafobi olanlarda hastalık daha şiddetli, daha süregelen ve düzelleme oranları daha az olmaktadır (8).

DSM-IV'ün düzeltilmiş son baskısına (DSM-IV-TR) göre tanı konulabilmesi için; hastaların yineleyen beklenmedik panik atakları olmalı ve ataklardan en az birini, 1

ay süreyle başka atakların da olacağına ilişkin sürekli bir kaygı, atağın yol açabilecekleri ya da sonuçlarıyla ilgili olarak üzüntü duyma, ataklarla ilişkili olarak belirgin bir davranış değişikliği göstermenin olduğu üç özelliğinden biri gereklidir (11).

Seyir ve prognoz

Tedavi edilmeyen durumlarda hastalığın seyri oldukça değişkendir. Hastalık dalgalı bir seyir gösterir. Kendiliğinden iyileşmeler ve zaman içinde yeniden alevlenmeler de görülebilir. Panik atakların şiddetli olması, agorafobi, hastalığın uzun sürmesi, eş tanımlı majör depresif bozukluk, ölüm ya da boşanma nedeniyle aileden ayrılma, düşük sosyal sınıf, yalnız yaşama kötü seyirle ilişkilidir (6). Tedavi sonrasında bireylerin %30-40'ı iyileşir, %30-50'sinde bazı belirtilerin olmasına rağmen günlük yaşantılarını sürdürür, %10-20'sinde ise hastalık anlamlı derecede devam eder (12).

Panik Bozukluğunun Nörobiyolojisi

1. Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Eksen Anormallikleri:

İnsanların strese cevap sisteminin merkezinde HPA eksen rol oynamaktadır. Stres sistemi homeostazisi sağlamak için herhangi bir stresöre karşı adaptif cevapları düzenler. Stresle karşılaşmadan sonra dakikalar içinde hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) sentezi artar. CRH portal vasküler sistem yoluyla hipofize taşınır, orada adrenokortikotropik hormonun (ACTH) prekürsörü olan pro-opiomelanokortin (POMC) sentezini uyarır. Arjinin vazopressin de (AVP) ACTH salınımının uyarılmasında CRH ile sinerjistik rol oynar. ACTH sistemik dolaşımına adrenal korteksten kortizol salınımına yol açar. Kortizol organizmada strese cevap sürecine katılır. Kortizol hipotalamus ve hipofize negatif geri bildirim etkisi oluşturur, CRH ve ACTH'nin salınımını azaltır. Kortizol hipokampus yoluyla HPA eksene negatif geri bildirim etkisi gösterir. Negatif geri bildirim regülasyonu minerolokortikoid ve glukokortikoid reseptör sistemleri aracılığıyla meydana gelir (6,13-15).

Depresyonda (15), travma sonrası stres bozukluğunda (TSSB) (13,16), alkol yoksunluğunda (17) HPA ekseninde önemli değişiklikler olduğu bilinmektedir. Depresyon ve anksiyete bozuklukları fenomenolojik ve biyolojik olarak ortak özellikler taşımaktadır. Anksiyete bozukluklarında HPA eksenle ilgili bulgular depresyonla kıyaslandığında daha azdır. PB'de ise HPA eksenle ilgili bulgular tutarsızdır. Bazı çalışmalarda CRH'ye ACTH cevabında körleşme tespit edilirken bir

takım çalışmalarda ise bu gösterilememiştir. Deksametazon supresyon testine (DST) normal veya pozitif cevaplar olduğu bilinmektedir (13).

DST iki farklı şekilde uygulanabilir. Bunlardan birisi şu şekildedir:

İlk gün saat 09.00'da kortizol için kan örneği alınır. İki gün süresince saat 09.00, 15.00, 21.00, 03.00'de (yani 6'şar saat arayla 8 defa) 0.5 mg deksametazon verildikten sonra üçüncü gün 09.00'da kan örnekleri alınır ve serum kortizol düzeyleri ölçülür. Deksametazon sonrası serum kortizol düzeyleri 1.8 µg/dl'ye eşit veya daha fazla ise (bu değer daha çok Cushing Sendromunun ayırıcı tanısında kullanılmaktadır) testin anormal veya pozitif olduğu düşünülür (18). Bu, hipotalamustan adrenal kortekse kadar herhangi bir noktadaki hiperaktiviteyi gösterir.

2. CRH:

CRH strese cevapta en önemli araçlardan birisidir. Stres süresince oluşan davranışsal ve fizyolojik adaptif değişiklikleri düzenler. CRH santral sinir sisteminde heterojen olarak dağılmıştır. CRH içeren nöronlar hipotalamus dışında prefrontal ve singulat korteks, stria terminalisin bed nuklesu, nukleus akkumbens, lokus seruleus (LC) ve rafe çekirdeğinde de bulunur. Amigdalada bulunan CRH nöronlarının aktivitesindeki artış korkuyla ilişkili davranışları arttırmaktadır (13-15).

İki tip CRH reseptörü (CRH1 ve CRH2) vardır (19). CRH reseptörünü antagonize eden ajanların ratlarda anksiyolitik özellik göstermeleri, CRH1 reseptörü olmayan farelerin azalmış anksiyete benzeri davranışlar göstermesi ve stres cevaplarının bozulması CRH'nin anksiyojenik etkileri olduğunu göstermektedir (13,20). CRH2'nin anksiyete oluşturan etkilerinin daha çok CRH1 reseptörleri aracılığıyla ve amigdala üzerindeki etkilerinin bir sonucu olduğu varsayılmaktadır.

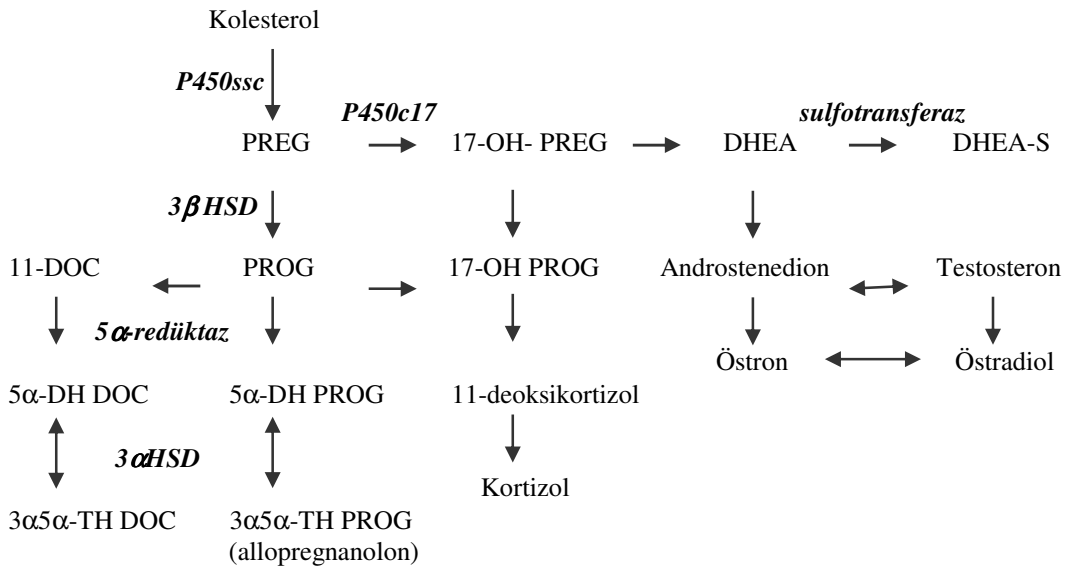
Benzodiazepin (BDZ)'lerin PB'deki etkileri bilinmektedir. Alprazolamın akut ve kronik verilmesinin LC'de CRH konsantrasyonlarında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (21). Yine alprazolamın kronik uygulanması HPA eksenin bazal aktivitesinde, amigdalanın santral nukleusunda CRH mRNA ifadesinde, bazolateral amigdalada reseptör bağlanması ve CRH1 mRNA ifadesinde azalmaya neden olmuştur (22). Alprazolam muhtemelen gama amino butirik asit (GABA)'erjik nöronların inhibitör etkilerini artırma yoluyla CRH salınımını azaltır. Alprazolamın anti panik etkisinin de bu yolla olabileceği belirtilmiştir (14).

3. Nörosteroidler:

Steroid hormonların hücre içi reseptörlere bağlanarak gen ifadesinin düzenlenmesinde transkripsiyon faktörleri gibi rol oynayarak nöronal fonksiyonu etkiledikleri bilinir (13,23). Bazı steroidlerin ise hücre yüzeyinde bulunan nörotransmitter reseptörleriyle etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirdikleri bulunmuştur. Bunlar için 'nöroaktif steroidler' terimi kullanılmaktadır (24). Nöroaktif steroidlerin düzenleyici etkileri steroidlere göre çok daha hızlı sürelerde meydana gelmektedir (25).

Nöroaktif steroidlerin sentezi

Nöroaktif steroidlerden bazıları; pregnanolon (PREG), dehidroepiandrosteron (DHEA) ve sülfat esteri (DHEA-S)'dir. Bunlar santral sinir sistemi veya periferik dokularda sentezlenen, lipofilik yapılarından dolayı kan beyin bariyerini kolayca geçebilen ve diğer nörotransmitter reseptörleri üzerinde allosterik modülasyon oluşturan maddelerdir (20,26,27). Beyinde kolesterolden oluşturulan bu steroidler nörosteroidler olarak da tanımlanmaktadır (27).



Şekil 1: Nörosteroidlerin sentezi: **DHEA:** dehidroepiandrosteron, **DHEA-S:** dehidroepiandrosteron sülfat, **DOC:** deoksikortikosteron, **HSD:** hidroksisteroid dehidrogenaz, **PREG:** pregnenolon, **PROG:** progesteron

Nörosteroidlerin önemi 1970'li yıllarda anlaşılmış ancak son zamanlara kadar psikiyatri alanında yeterince çalışılmamıştır. Nörosteroidler PB (28), YAB (20,29), depresyon (30,31), alkol etkileri (32), yeme bozuklukları (33), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (34), TSSB (16) gibi birçok durumda işe karışmaktadır.

Nörosteroidlerin anksiyolitik özellikleri ve anksiyete bozukluklarıyla ilişkileri

BDZ'ler gibi GABA_A reseptörlerinin pozitif allosterik modülasyonu etkisi gösteren maddeler etkin anksiyolitik ajanlardır. 3 α indirgenmiş nörosteroidlerin hayvan çalışmalarında etkili anksiyolitik özellikleri ortaya konmuştur. 3 α indirgenmiş nörosteroidlerin bir prekürsörü olan PROG'da GABA_A reseptörü yoluyla anksiyolitik etki gösterebilir. 3 α indirgenmiş nörosteroidlerin sentetik analoglarının anksiyolitik özellikleri gösterilmiştir (35,36). PB hastalarında yapılan bir çalışmada 3 α indirgenmiş nörosteroidlerin anksiyete üzerinde düzeltici bir etkisinin olabileceği belirtilmiştir. 3 α indirgenmiş nörosteroidler CRH gen ifadesini azaltarak ve CRH'nin anksiyojenik etkisini yok ederek anksiyolitik etki gösterebilir (37). PB hastalarında ve sağlıklı kontrollerde CCK-4 ve sodyum laktat gibi panik atak oluşturan ajanların uygulanması sonucunda, hastalarda 3 α ,5 α tetrahidroksiprogesteron (THP) (allopregnanolon) ve 3 α ,5 β THP (pregnanolon) azaldığı, 3 β ,5 α THP'nin arttığı ancak bu değişikliğin sağlıklılarda olmadığı gösterilmiştir (38). Nöroaktif steroidlerdeki bu değişimin PB hastalarındaki panik atakların patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen azalmış GABA'erjik tonun sonucu olabileceği düşünülmüştür. Bir çalışmada mikst anksiyete-depresyonu olan kadınlarda pregnanolon sülfatın plazma seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (39). Seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGI) gibi antidepresanların anti panik etkilerini endojen nöroaktif steroidlerin dengelerini stabilize ederek gösterebileceği ileri sürülmüştür.

Panik bozukluğunda provokasyon çalışmaları

Yineleyen beklenmedik panik ataklar PB'nin temel özelliklerinden birisidir (11). Panik atakların ne zaman ortaya çıkacağına önceden bilinmemesi nedeniyle doğal panik ataklar sırasında veri toplamak pratik olarak güçtür. Bu nedenle panik ataklara benzer ataklara neden olan ajanların kullanıldığı provokasyon çalışmaları gündeme gelmiştir. Provokasyon çalışmaları kontrol altına alınmış durumlarda farmakolojik ajanlarla deneysel olarak panik atakların ortaya çıkarılmasını içermektedir (40,41).

Bu çalışmalarla PB'nin etiolojisinde rol oynayan biyolojik faktörler ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır.

1. Metabolik ve solunumsal araştırmalar

a. Sodyum laktat ve bikarbonat

1950 yılında Cohen ve White'ın anksiyete bozukluğuyla yakın ilişki gösteren bir grup hastada egzersizle, sağlıklılara göre daha fazla kan laktat düzeyi tespit etmesi ve daha sonra Pitts ve McClure'nin anksiyete bozukluğu olan hastalarda intravenöz sodyum laktat uyguladığı çalışma sodyum laktatla provokasyon çalışmalarının başlangıç noktasını oluşturmuştur. Sodyum laktat infuzyonu sırasında anksiyete bozukluğu olan hastalar panik atak belirtileri yaşarken sağlıklı kontrollerde bunun gözlenmediği bildirilmiştir. Hastalar bu atakların spontane yaşadıkları ataklara çok benzediğini belirtmişlerdir (2,6).

Sodyum laktat, provokasyon çalışmalarında en çok kullanılan ajanlardan birisidir. PB olan hastalarda sodyum laktatın panik atak oluşturan etkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir (40-42). YAB'de ise PB'ye göre daha az oranda panik atak gözlenmiştir (29).

b. Hiperventilasyon ve karbon dioksit

PB çalışmalarında istemli hiperventilasyon hipokapniye yol aarak panik ataklara neden olurken, bunun zayıf bir panikojen etkisinin olduğu gözlenmiştir. Beklenenin aksine hiperkapninin panik atakları tetikleyebileceği öne sürülmüştür. %5 karbon dioksit (CO₂) ieren hava inhalasyonunun (%5 CO₂ provokasyon testi) PB hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla oranda panik ataklara yol aatığı, bu etkinin diğer anksiyete bozukluklarında gözlenmediği bildirilmiştir (43) . %35 CO₂- %65 oksijen (O₂) karışımının (%35 CO₂ provokasyon testi) da PB hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda panik ataklara yol aatığı gösterilmiştir (44,45). CO₂ ve plaseboyla yapılan bir çalışmada %35 CO₂- %65 O₂ karışımının PB hastalarında anksiyete reaksiyonu oluşturduğu, CO₂ reaktivitesinin PB'nin trait markeri olabileceği ileri sürülmüştür (46). CO₂'nin PB'de oluşturduğu etkiler obsesif kompulsif bozukluk (47,48) ve duygudurum bozukluklarında (49) gözlenmemiştir.

2. Serotonerjik araştırmalar

Serotonin, depresyon ve anksiyete bozuklukları başta olmak üzere bir takım psikiyatrik durumların etiyolojisinde rol oynamaktadır. Serotonerjik yollar ve reseptör alt tipleri depresyon, PB ve genelleşmiş anksiyete bozukluğu ile ilişkilidir (50). Farklı türlerdeki akut stres prefrontal korteks, nukleus akkumbens, amigdala ve lateral hipotalamusta serotonin döngüsünün artmasıyla sonuçlanır. Serotonin salınımı beyin bölgesine ve aktive olan reseptör alt tipine göre anksiyete oluşturan veya anksiyeteyi azaltan etkiler gösterebilir (13).

Serotonin nöronları beyin sapının dorsal ve median raphe çekirdeklerinden köken alır. Serotonerjik sistem duygudurum, dürtü kontrolü, uyku, iştah, enerji, libido ve kognitif işlevlerin düzenlenmesinden sorumludur (51).

Serotonin anksiyete bozukluklarındaki rolü oldukça karmaşıktır. Santral serotonerjik aktivitedeki azalmanın anksiyeteyi arttırdığı öne sürülmüştür. Buna kanıt olarak da serotonin geri alım inhibitörlerinin serotonerjik nörotransmisyonu artırarak PB'yi iyileştirmesi gösterilmektedir (52, 53). Anksiyetede ki artışın santral serotonin nöronlarındaki aktivite artışıyla ilişkili olduğu da öne sürülmüştür (54). BDZ'ler beyinde serotonin döngüsünü azaltmaktadır ve bunlar PB'nin tedavisinde etkili ajanlardır (55). Sonuç olarak serotonin artışının mı yoksa azalmasının mı anksiyeteye yol açtığı belli değildir. Bunun için bazı provokasyon çalışmaları yapılmıştır.

a. meta-klorofenilpiperazin

Bazı serotonerjik bileşikler anksiyete oluşturan etkiler gösterebilir. Bunlardan birisi de meta-klorofenilpiperazin (mCPP)'dir. mCPP serotonin parsiyel agonistidir ve beyin serotonin sistemi üzerine kompleks etkileri vardır. Serotonin reseptör alt gruplarına göre farklı etkiler göstermektedir.

mCPP ile yapılan provokasyon çalışmaları tutarlılık göstermemektedir. mCPP'nin oral yoldan uygulanması kontrollerle karşılaştırıldığında PB olan hastalarda anksiyete ve kortizol artışına yol açarken bu, intravenöz uygulamada görülmemiştir. Bu etki farklılığının uygulama yolu ve dozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. PB hastalarının normal bireylere göre mCPP'nin anksiyete oluşturan etkilerine daha duyarlı oldukları ve bunun postsinaptik 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptörlerinin duyarlılığındaki artışa bağlı olabileceği bildirilmiştir (13, 56).

b. Fenfluramin

Fenfluramin beyin serotonin fonksiyonu üzerinde belirgin etkisi olan bir feniletilamin türevidir. Akut uygulamada presinaptik serotonin salınımını artırır ve serotonin geri alımını inhibe eder. Zayıf postsinaptik 5-HT agonist etki gösterir.

Fenfluraminin oral uygulanması sonucunda PB olan hastalar sağlıklı kontrollere göre daha fazla anksiyete, PRL ve kortizol cevabı gösterirken depresyonlu hastalarda anksiyete cevabı gözlenmemiştir (57). Takip eden başka bir çalışmada sodyum laktat uygulamasından bir gün sonra fenfluramin uygulanmıştır. Sık panik atak yaşayan hastaların seyrek atak yaşayanlara göre her iki provokasyon testinde daha belirgin anksiyete cevabı verdiği gözlenmiştir. Araştırmacılar bunun panik hastalarının bazı özelliklerinden çok yakında olan sık panik ataklara bağlı artmış beklenti anksiyetesinin bir yansıması olduğu sonucuna varmıştır (58). Yine aynı çalışmada PB hastalarında fenfluramine artmış kortizol cevabı görülürken bu, kontrol grubunda ve laktat uygulanan hastalarda gözlenmemiştir. Sosyal fobide de fenfluramine kortizol cevabında artma bildirilmiştir (59).

c. Sitalopram provokasyonu

5-HT içeren rafe nukleusu hipotalamik bölgeyi inerve etmekte ve PRL, GH ve ACTH gibi ön hipofiz hormonlarının salınımını uyarmaktadır. Artan ACTH da kortizol salınımını arttırmaktadır. ACTH ve kortizol salınımına rafe-HPA yolağındaki 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörleri aracılık etmektedir (60, 61).

5-HT'yi uyaran bazı maddelerle kortizol, PRL, GH, ACTH gibi hormonal cevapların ölçülmesi hipotalamik bölgedeki santral 5-HT reseptör duyarlılığını değerlendirmede kullanılabilir (62,63,64). Artmış nöroendokrin cevap postsinaptik reseptörlerin aşırı duyarlılığını, azalmış cevap ise postsinaptik reseptörlerin azalmış duyarlılığını işaret edebilir. Serotonerjik uyarmam için buspiron, m-CPP, klomipramin, fenfluramin, 5-hidroksitriptofan gibi maddeler kullanılmıştır ancak bunlar serotonin dışında diğer nörotransmitter sistemlerini de etkilemektedir (63).

Sitalopram serotonin geri alım taşıyıcısına en seçici bağlanan bir selektif serotonin geri alım inhibitörüdür. Sitalopramın diğer nörotransmitter sistemlere ve 5-HT reseptör alt tiplerine karşı bilinen bir intrinsik aktivitesi yoktur (65). Çalışmalar sitalopramın nöroendokrin provokasyon testinde kullanılabileceğini göstermektedir (66,67).

İntravenöz sitaloprama PRL cevabı depresyon hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında körleşmiş bulunurken, kortizol cevabında fark bulunamamıştır (68). Sosyal anksiyete bozukluğu hastalarıyla kontrol grubunun sitaloprama PRL ve kortizol cevabında ise fark bulunamamıştır (69).

3. Dopaminerjik araştırmalar:

Dopamin ödöl ve şartlanma davranışının kontrolünde önemli rolü olan bir nörotransmitterdir. Santral dopaminerjik yolakların depresyon, madde kötüye kullanımı, şizofreni ve parkinson hastalığının patogenezindeki rolleri birçok defa çalışılmıştır (70). Anksiyete durumunda ve anksiyetenin modülasyonunda dopaminin rolüne 5-HT ve noradrenaline göre daha az ilgi gösterilmiştir. Klinik anksiyete bozukluklarıyla dopaminerjik iletimin ilişkisi karmaşıktır ve iyi bir şekilde anlaşılammıştır (71). Akut stres beynin bazı spesifik alanlarında dopaminin salınımı ve metabolizmasını arttırmaktadır (13).

PB olan hastaların depresyonlu hastalara göre dopamin agonisti olan apomorfine daha fazla büyüme hormonu cevabı verdiği bildirilmiştir. Bunun sonucunda araştırmacılar PB'de dopamin fonksiyonunun depresyona göre arttığını öne sürmüşlerdir (72). Ancak bu çalışmada bulgular kontrol grubuyla karşılaştırılmamıştır. Depresyon hastalarında da dopaminerjik ajanlara körleşmiş GH cevabı bildirilmiştir (73-75). Eşel ve arkadaşları depresyonlu hastalarda antidepresan tedavinin L-dopa'ya GH cevabını değiştirmediğini ve cinsiyetin GH cevabında etkisinin olmadığını bildirmiştir (76). Sosyal fobili hastalarda L-dopa'ya PRL cevabının kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir (59). L-dopa'ya GH cevabı genel olarak santral dopaminerjik aktiviteyi ve dopaminerjik reseptör duyarlılığını gösteren bir test olarak kabul edilir (59,77,78).

4. Noradrenerjik araştırmalar:

LC ponsun dorsal bölümünde yer alan ve santral sinir sistemine giren noradrenerjik nöronların %50 den fazlasını içeren bir çekirdektir. LC'den çıkan noradrenerjik yolaklar hipokampus, amigdala, limbik lob, serebral korteksi de içeren beynin geniş bir alanına uzanır (6).

LC/norepinefrin (NE) sistemi canlılarda strese cevap sisteminin en önemli parçalarından birisini oluşturmaktadır (14). LC'deki nöronların uyarılması korku ve anksiyete durumuyla ilişkilidir. Limbik ve kortikal bölgelerin LC tarafından

uyarılmasının strese uyum cevaplarının oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir (13).

NE etkilerini α_1 , α_2 , β_1 , β_2 reseptörleri aracılığıyla oluşturmaktadır. α_1 reseptörleri beyinde yalnızca postsinaptik yerleşim gösterirken α_2 reseptörleri daha çok presinaptik yerleşimlidir ve otoreseptör işlevi görürler. α_2 reseptörlerinin uyarılması NE'nin presinaptik aralığa salınımını inhibe eder. α_2 reseptörlerinin anksiyeteye ilişkinin daha fazla olduğu düşünülmektedir (51).

a. Yohimbin:

Yohimbin α_2 -adrenerjik reseptör antagonistidir. LC'deki NE nöronlarında presinaptik olarak yerleşen α_2 -adrenerjik otoreseptörleri bloke ederek NE fonksiyonunu artırır.

Bu etki nöronların aktivasyonu ile sonuçlanır.

Yohimbinin PB olan hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla panik ataklara neden olduğu bildirilmiştir (79). Ayrıca yohimbinle panik atağı geçirenlerde NE metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG)'un plazma konsantrasyonu panik atak geçirmeyenlere göre daha fazla artmıştır (79). Yohimbinin bu etkileri PB'ye spesifik değildir. Yohimbinin TSSB olan hastalarda da panik ataklara ve flashbacklere neden olduğu bildirilmiştir (80).

b. Klonidin:

Klonidin anksiyolitik özelliklere sahip olan bir α_2 -adrenerjik reseptör agonistidir. Klondin presinaptik otoreseptörleri uyararak LC'deki nöronal aktiviteyi azaltır ve sonuç olarak sempatik çıkışta bir azalma olur.

Klonidin PB olan hastalarda anksiyeteyi azaltmakta ve kontrollerle karşılaştırıldığında plazma MHPG düzeyinde belirgin bir azalmaya neden olmaktadır (13,56). Bu sonuçlar doğrultusunda PB olan hastalarda presinaptik α_2 - reseptör duyarlılığının arttığı ileri sürülmüştür.

Santral α_2 -adrenerjik reseptörlerin klondinle uyarılması normalde GH artışıyla sonuçlanır ancak bu cevabın PB hastalarında körleştiği bildirilmiştir (79,81,82). PB olan hastalarda postsinaptik reseptör duyarlılığında bir azalma olduğu, bunun da postsinaptik reseptör seviyesinde artmış NE miktarına telafi edici olarak ortaya çıktığı şeklinde açıklanmaya çalışılmıştır.

5. Peptiderjik araştırmalar:

Kolesistokinin:

Kolesistokinin (CCK) gastrointestinal kanalda ve beyinde yaygın bir şekilde bulunan, anksiyete oluşturucu özellikler gösteren bir nöropeptittir. CCK içeren nöronlar serebral korteks, amigdala ve hipokampusta yoğundur. CCK uyarıcı (eksitatör) etkilerini CCK-1 (CCK-A) ve CCK-2 (CCK-B) reseptörleri aracılığıyla gösterir. CCK'nin fonksiyonel önemi tam olarak anlaşılmamakla birlikte korku ve anksiyete durumuyla ilişkili olduğu bilinmektedir. CCK ile ilişkili yapılar monoaminerjik ve GABAerjik nöronlarla etkileşim içindedir (13, 71).

CCK-4 ve CCK-4 sentetik analogu pentagastrin gibi CCK-B reseptör agonistlerinin PB olan hastalarda panik benzeri semptomlara yol açtığı bildirilmiştir (83,84). PB hastalarının CCK-4 ve pentagastrinin anksiyete oluşturan etkilerine sağlıklı kontrollerden daha duyarlı oldukları ve bunun CCK antagonistleri tarafından engellendiği bulunmuştur (13). İmipramin de CCK-4'ün panikojen etkilerini antagonize etmektedir. Bu bulgular sonucunda CCK-B antagonistlerinin anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkili olabilecekleri düşünölmüş ancak yapılan çalışmalarda pek etkili olmadıkları bulunmuştur (85,86).

YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUğU

YAB ilk defa 1980 yılında DSM III'te ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır (7). Bu sınıflamada YAB güvenilirliği düşük, sınırları belirsiz ve kalıntı bir tanı grubunu oluşturmaktaydı. DSM III-R'de YAB ile ilgili tanı sorunları büyük ölçüde giderilmiştir. Uyum bozuklukları ve kısa süreli anksiyete durumlarından ayrılabilmesi için tanıda gerekli olan süre 1 aydan 6 aya çıkarılmıştır (87). DSM IV'te endişenin denetlenemez olduğu vurgulanmış, anksiyete ve kaygıya 6 somatik belirtiden en az 3'ünün eşlik etmesi gerektiği belirtilmiştir (88).

YAB hem psikolojik hem de fiziksel (somatik) semptomları olan bir bozukluktur. En temel özelliği aşırı ve kontrol edilemez endişenin bulunmasıdır. Psikolojik semptomlar; sürekli endişeli bekleyiş, günlük olaylar ve aktivitelerle ilgili aşırı kaygı, huzursuzluk, irritabilite, kolay yorulma, düşüncelerini yoğunlaştırmada zorluk çekme ve uyku bozukluğudur. Psikolojik belirtiler çoğu zaman tabloya hakim olan belirtilerdir. Fiziksel belirtiler iki sisteme bağlı olarak ortaya çıkar: kas gerginliği ve

otonomik aşırı uyarılmışlık. Kas gerginliği omuzlarda ve sırtta kas ağrılarına ve tremora neden olabilir. Özellikle frontal ve oksipital bölgelerde hissedilen gerilim baş ağrılarına yol açabilir. Otonomik aşırı uyarılmışlık tüm sistemleri etkileyebilir ve terleme, kalp çarpıntısı, göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı, hızlı soluk alıp verme, ağız kuruluğu gibi semptomlar oluşur (3,89,90).

YAB'nin yıllık insidansı yaklaşık olarak %3, hayat boyu prevalansı ise %5 civarındadır. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (6). YAB sıklıkla diğer psikiyatrik bozukluklarla komorbidite göstermektedir. Depresif bozukluklar, diğer anksiyete bozuklukları, alkol ve madde bağımlılıkları birlikte görülen diğer bozukluklardır (91).

YAB sıklıkla genç erişkin dönemde başlar. Bozukluk çoğunlukla kronik bir seyir gösterir ve zaman zaman alevlenmelerle gider. YAB yaşam kalitesinde önemli bozulmalara yol açar. YAB'nin gidişinin kronik, düzelme oranlarının düşük olması bu bozukluğun prognozunun kötü olabileceği sonucunu doğurur. Prognozu kötüleştiren diğer faktörler: komorbid psikiyatrik bozukluklar, hastalık süresinin uzun olması, birlikte bulunan kişilik bozuklukları ve kötü sosyal uyumdur (90,92).

YAB'nin Nörobiyolojisi:

YAB'nin nörobiyolojisi nöroendokrin, nörokimyasal, nörofizyolojik ve nöroanatomik alanlardaki çeşitli anormallikleri kapsar. Bu bozukluğun nörobiyolojisi diğer anksiyete bozukluklarına göre daha az çalışılmıştır (6,93). Son yıllarda bu konuya ilgi artmaya başlamıştır.

1. Gamma aminobütirik asit- Benzodiazepin reseptör kompleksi :

GABA beynin en önemli inhibitör nörotransmitterlerinden birisidir ve beynin bütün bölgelerine yaygın bir şekilde dağılır (6,94). GABA reseptörleriyle BDZ reseptörleri aynı yapının bir parçasını oluşturmaktadırlar. BDZ reseptörleri GABA reseptörleri ile ilişki içerisinde ve BDZ molekülünün gamma aminobütirik asit-benzodiazepin (GABA/BDZ) reseptör kompleksine bağlanması GABA etkinliğini arttırmaktadır (95,96). GABA/BDZ reseptör kompleksindeki anormalliklerin YAB ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. BDZ'ler YAB ve PB gibi anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkili ajanlardır (6). GABA reseptörlerinin bloke edilmesi anksiyeteyi arttırmaktadır. GABA/BDZ reseptör kompleksine ters agonist etki gösteren β -karbolinler insanlarda ve hayvanlarda anksiyete semptomları oluşturmaktadır (97).

YAB olan hastaların lenfositlerinde ve plateletlerinde BDZ reseptörlerinin düşük seviyede olduğu ve bunun BDZ tedavisiyle düzeldiği bildirilmiştir (98,99). Bu bulgu obsesif kompulsif bozuklukta görülürken PB'de bulunmamıştır. Bu bulgular doğrultusunda periferik lenfosit BDZ reseptör değişikliklerinin farklı anksiyete durumlarında farklı şekilde ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür. YAB olan hastaların sol temporal loblarında BDZ reseptör bağlanması sağlıklı kontrollere göre belirgin derecede azaldığı bildirilmiştir (100).

Sakkadik göz hareketlerinin ölçülmesi merkezi BDZ reseptörlerinin duyarlılığı değerlendirmede kullanılmaktadır. Seri göz hareketlerinin hızı BDZ etkisine duyarlıdır. YAB olan hastalarda sakkadik göz hareketlerinin azalması bu hastalarda GABA/BDZ reseptör kompleksi aktivitesindeki azalmayı destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (101).

Plazma GABA düzeyinin doğrudan ölçüldüğü çalışmalarda YAB'de GABA düzeyinin azaldığı bulunmuştur (102,103).

2. Serotonin:

YAB'de serotonerjik fonksiyonda bir bozukluğun olduğu bilinmektedir ancak bunun serotonerjik aktivitede artma şeklinde mi yoksa azalma şeklinde mi olduğu henüz bilinmemektedir (6,20).

Pre-sinaptik ve post-sinaptik olmak üzere çok sayıda serotonin reseptörü tanımlanmıştır. Bunlardan 5-HT1A ve 5HT2 gibi birkaçının YAB'de önemli olduğu belirtilmiştir (90). Hayvan deneylerinde 5-HT1A reseptörleri bulunmayan (5-HT1A knockout) farelerin artmış anksiyete belirtileri gösterdiği bulunmuştur (104). 5-HT1A parsiyel agonisti olan buspiron YAB'nin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (6). Serotoninin sinaptik aralıktan hücreye geri alınmasını engelleyen veya 5HT2A antagonizması özelliği olan antidepresan ilaçlar anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkili ajanlardır (105). Çelişkili yayınlar olmakla birlikte ondansetron gibi 5HT3 reseptör antagonistlerinin YAB, PB gibi anksiyete bozukluklarında olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir (106). Tedaviyle ilgili bu bilgiler serotoninin YAB'deki rolünü desteklemektedir.

mCPP YAB olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha fazla anksiyete cevabına neden olmaktadır (107). YAB'de serotoninin muhtemel rolünü gösteren bir bulgu da bu hastalarda azalmış platelet paroksetin bağlanmasıdır (108). PB'de YAB'den farklı

olarak lizozomal enzim olan N-asetil- β -glusozaminidaz'ın (N-acetyl- β -glusosaminidase) idrardaki seviyesi daha fazla bulunmuştur (109). N-asetil- β -glusozaminidaz'ın seviyesi serotonin aktivitesinin dolaylı bir belirteci olarak kabul edilmektedir.

YAB olan hastalarda artan anksiyete seviyesiyle 5-HT metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asitin idrarda miktarının arttığı ve bunun yüksek anksiyete seviyesinin bir belirteci olduğu bildirilmiştir (110). YAB'de beyin omurilik sıvısında 5-HT seviyesi düşük bulunmuştur (111).

3. Norepinefrin:

NE'nin YAB'nin patofizyolojisindeki rolü karmaşıktır. YAB tedavisinde etkili olan imipramin, venlafaksin gibi ilaçların noradrenerjik ekileri bu nörotransmitter sisteminin patofizyolojide rol oynadığını düşündüren bulgulardan birisidir (105,112,113).

YAB hastalarında platelet monoamin oksidaz aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (114). Diğer bir çalışmada YAB hastaları ile kontrol grubu arasında katekol-O-metil transferaz, dopamin β hidroksilaz ve monoamin oksidaz seviyeleri arasında fark bulunamamıştır (115). Başka bir çalışmada YAB olan hastaların idrarında NE metaboliti olan vanil mandelik asit miktarının arttığı bulunmuştur (110).

YAB, majör depresif bozukluk ve sağlıklı kontrolleri içeren bir çalışmada YAB hastalarında plazma NE ve metaboliti olan MHPG düzeyleri artmış olarak bulunsa da diğer çalışmalarda bu fark gösterilememiştir (116,117). YAB'de NE çalışmalarında odaklanılan bir diğer alan inhibitör α_2 -adrenerjik reseptörlerdir. Bu reseptörlerin presinaptik inhibisyonu NE aktivitesinde artışa ve hayvanlarda anksiyete davranışlarına yol açmaktadır (29)

YAB hastalarında platelet α_2 -adrenerjik reseptör bağlanma alanlarında azalma bulunmuştur (118). α_2 -adrenerjik antagonistlerin kullanıldığı bir çalışmada PB ve TSSB olan hastalarda genel anksiyete cevabında anormal duyarlılık varken, bu YAB hastalarında bulunamamıştır (119). Bu bulgu da YAB'deki noradrenerjik sistemdeki tutarsızlıkları göstermektedir.

YAB hastalarında klonidine GH cevabının körleştiği bulunmuştur, bunun presinaptik otoreseptörlerin artmış duyarlılığı veya postsinaptik azalmış duyarlılıktan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (120).

Stres sonrası deri iletkenliğinin ölçüldüğü çalışmalarda YAB olan hastalarda azalmış ve uzamış otonomik cevap gözlenmiştir (121).

4. HPA eksen ve nörosteroidler:

YAB'de HPA eksen aktivitesiyle ilgili çalışmalar oldukça az sayıdadır. Yapılan çalışmaların birinde YAB hastalarının yaklaşık %27'sinde (122), diğer çalışmada ise hastaların %38'inde (123) DST pozitifliği bildirilmiştir. Bu oran depresyondakinden az olmakla birlikte YAB hastalarında da strese anormal cevabın olduğu ve HPA eksenin düzenleyici geri bildirim düzeneklerinde bir bozukluğun olduğunu göstermektedir.

YAB ve kontrol grubu arasında plazma kortizol değeri açısından fark bulunmamıştır (124). Bir çalışmada ise kognitif davranışçı terapiyle kortizol seviyesinde değişiklik olduğu bildirilmiştir (125).

YAB olan hastalarda pregnanolon sülfat düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunurken, DHEA-S düzeyleri arasında fark bulunamamıştır (126).

5. CRH:

CRH'nin anksiyete ile ilişkisi bilinmesine rağmen YAB hastalarında veriler çok azdır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) CRH düzeylerinin TSSB ve obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda artarken bunun PB'li hastalarda görülmediği bildirilmiştir (127). Bununla birlikte başka bir çalışmada BOS CRH'nin baseline seviyesinde PB, obsesif kompulsif bozukluk ve YAB olan hastalarla kontroller arasında fark bulunamamıştır (128). Yine başka bir çalışmada YAB hastalarında BOS CRH düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmiştir (129).

6. Kolesistokinin (CCK):

CCK'nin anksiyete ile ilişkisi doğrudan etkilerle ya da dolaylı olarak 5-HT, NE veya GABA üzerindeki etkileri aracılığıyla olabilir (111). Pentagastrinin intravenöz uygulamasında YAB olan hastalar kontrollere göre daha fazla panik atak yaşamışlardır (130). Anksiyolitik ilaç geliştirme çabaları doğrultusunda yapılan klinik çalışmalarda ise CCK antagonistleri hayal kırıklığı yaratmıştır (86).

7. Laktat ve karbondioksit provokasyon çalışmaları:

Çalışmalarda %5 CO₂ solutulmasıyla PB olan hastalar panik atak yaşarken bu diğer anksiyete bozuklukları ve YAB hastalarında gözlenmemiştir (43,131). %35 CO₂

solutulmasıyla yapılan çalışmada YAB olan hastalar PB olan hastalara göre daha az anksiyete yaşamışlardır (132). Sodyum laktat uygulamasında YAB olan hastalar PB olan hastalara göre daha az sayıda hasta panik atak yaşarken, YAB olanlar kontrollere göre daha fazla anksiyete semptomları yaşadığını belirtmiştir (133).

8. Glutamat:

Glutamat memeli santral sinir sisteminin majör inhibitör nrotrasmittendir. Bilginin aktarılması, nöronal plastisitede, öğrenme ve hafızada önemli rol oynar. Glutamatın korku durumu ve anksiyetenin patogeneğinde de önemli olduğu düşünülmektedir. Stres kortikal ve limbik glutamaterjik sistemi aktive etmektedir. N-Metil D- Aspartat (NMDA) glutamatın anksiyete ile de ilişkili olan alt reseptörlerinden birisidir. Hayvanlarda NMDA reseptör antagonistlerinin anksiyeteyi azalttığı gözlenmiştir (29,71,134).

DENEKLER VE YÖNTEM

I. DENEKLER

Bu çalışmaya 20-48 yaş arası, Ocak 2005-Şubat 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV TR) (135) teşhis kriterlerine göre PB, YAB tanısı alan hastalar ve kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan sağlıklı bireyler dahil edildi. Tanı, birbirinden bağımsız olarak bir kıdemli psikiyatri asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından konuldu.

Dışlama kriterleri:

- Eş zamanlı veya geçmişte başka bir psikiyatrik hastalık öyküsü,
- Alkol ve madde bağımlılığı,
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalıklar,
- Endokrinolojik hastalıklar,
- Kadınlar için çalışma sırasında östrojen replasman tedavisi kullanımı,
- Diğer kronik ve metabolik hastalıklar,
- Son 6 ay içinde EKT yapılmış olması.

Kriterlere uyan 25 PB, 23 YAB olan hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu da aynı kriterlere uyan, şu anda veya geçmişte herhangi bir psikiyatrik hastalık hikayesi

bulunmayan 20 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubu çalışma boyunca hastanede kaldılar.

Hasta ve kontroller; fizik, psikiyatrik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri yapılarak seçildi.

Hasta ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri tablo 1’de sunulmuştur.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunca onaylandı. Hasta ve kontrollere, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onayları alındı.

II. YÖNTEM

Hastalar çalışmaya alınmadan önce varsa kullanmakta oldukları ilaçlar kesilerek iki haftalık ilaçtan arındırma süresi sonunda çalışmaya dahil edildiler. Hasta ve kontrollere depresyon düzeylerini değerlendirmek için Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) (136), anksiyete düzeylerini değerlendirmek için Klinik Anksiyete Skalası (KAS) (137) uygulandı (Ek 1-2). HDDÖ skorları 7’den aşağı olanlar çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubundan;

- 1.gün bazal kortizol, PRL, DHEA-S, GH düzeylerini ölçmek için antekübital vene yerleştirilen bir kateter vasıtasıyla sabah saat 09.00’da kan örnekleri alındı.
- 1. ve 2. gün hastalara DST uygulandı. İki gün süresince saat 09.00, 15.00, 21.00, 03.00’de 0.5 mg deksametazon verildikten sonra üçüncü gün 09.00’da kortizol ve DHEA-S düzeyleri için kan örnekleri alındı.
- 6. gün bazal kortizol, PRL, DHEA-S düzeylerini ölçmek için antekübital vene yerleştirilen bir kateter vasıtasıyla sabah saat 09.00’da kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alınır alınmaz oral yoldan 10 mg essitalopram (Cipralox®) verildi. Essitalopram sonrası 60, 90, 120. dakikalarda kortizol, PRL, DHEA-S düzeyleri için tekrar kan örnekleri alındı.
- 9. gün bazal GH ve PRL düzeylerini ölçmek için antekübital vene yerleştirilen bir kateter vasıtasıyla sabah saat 09.00’da kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alınır alınmaz oral yoldan 500 mg L-dopa/50 mg Carbidopa

(Sinemet®) verildi. L-dopa sonrası 60, 90, 120. dakikalarda GH ve PRL düzeyleri için tekrar kan örneği alındı.

Bütün kan örnekleri bir gecelik açlıktan sonra alındı. Kan örnekleri alınışından itibaren iki saat içinde santrifüj edildikten sonra serumları analiz edilinceye kadar – 70⁰C’de saklandı.

Biyokimyasal analiz:

Serum kortizol, DHEA-S düzeyleri radyoimmuno assay (RIA) yöntemi ile PRL ve GH düzeyleri ise immunoradyometrik assay (IRMA) yöntemi ile tayin edildi.

Serum kortizol düzeyi RIA (DSL-2100) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.3 µg/dl, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 19.21 µg/dl konsantrasyonda %5.3, 19.18 µg/dl konsantrasyonda %8.9 idi.

Serum DHEA-S düzeyi RIA (DSL-3500) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 1.7 µg/dl, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 14.5 µg/dl konsantrasyonda %7.8, 17.3 µg/dl konsantrasyonda %10.0 idi.

Serum PRL düzeyi IRMA (DSL-4500) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.1 ng/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 23.5 ng/ml konsantrasyonda %1.7, 22.2 ng/ml konsantrasyonda %6.8 idi.

Serum GH düzeyi IRMA (DSL-1900) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.03 µIU/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 0.66 µIU/ml konsantrasyonda %3.9, 1.74 µIU/ml konsantrasyonda %11.5 idi.

1. DST’ye hormonların cevabını değerlendirmek için deksametazon sonrası kortizol ve DHEA-S cevabındaki değişim (Δ değerleri) hesaplandı.

Δ kortizol : (DST sonrası kortizol değeri) – (bazal kortizol değeri)

Δ DHEA-S : (DST sonrası DHEA-S değeri) – (bazal DHEA-S değeri)

2. Essitaloprama hormonların cevabını değerlendirmek için essitalopram sonrası kortizol, DHEA-S ve PRL cevabındaki değişim (Δ değerleri) hesaplandı.

Δ kortizol-essitalopram : (essitalopram sonrası en büyük kortizol değeri) – (bazal kortizol değeri)

Δ DHEA-S - essitalopram : (essitalopram sonrası en büyük DHEA-S değeri) – (bazal DHEA-S değeri)

Δ PRL-essitalopram: (essitalopram sonrası en büyük PRL değeri) – (bazal PRL değeri)

3. L-dopa'ya hormonların cevabını değerlendirmek için L-dopa sonrası GH ve PRL cevabındaki değişim (Δ değerleri) hesaplandı.

Δ GH: (L-dopa sonrası en büyük GH değeri) – (bazal GH değeri)

Δ PRL-L-dopa: (L-dopa sonrası en küçük PRL değeri) – (bazal PRL değeri)

İSTATİSTİKİ ANALİZ

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Simironov testi ile değerlendirildi.

PB, YAB ve kontrol grubu arasında yaş, beden kitle indeksi (BKİ), günlük sigara sayısı gibi demografik özellikler açısından fark olup olmadığını değerlendirmek için tek yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni testi uygulandı.

Cinsiyetlerin PB, YAB ve kontrol grubu arasındaki farkı ki-kare (χ^2) testi kullanılarak değerlendirildi.

PB, YAB ve kontrol grubu arasındaki bazal kortizol, DST sonu kortizol, Δ kortizol, bazal DHEA-S, DST sonu DHEA-S, Δ DHEA-S, bazal PRL , Δ kortizol-essitalopram, Δ DHEA-S-essitalopram, Δ PRL-essitalopram, bazal DHEA-S/bazal kortizol, DST sonu DHEA-S/DST sonu kortizol değerlerinin değişimini araştırmak için iki yönlü ANOVA testi yapıldı. Cinsiyet ve tanı denekler arası faktörler olarak, yaş, BKİ, sigara sayısı ise kovariate (eş değişken) olarak alındı. Cinsiyet, yaş, BKİ kontrol edildiği halde gruplar arasında fark bulunduğu durumlarda, post-hoc olarak gruplar ikişer ikişer ele alınarak (kontrol-YAB, kontrol- PB, PB-YAB) bağımsız gruplar t – testi yapıldı.

Normal dağılım göstermeyen bazal GH, L-dopa öncesi bazal PRL, Δ PRL-L-dopa değerleri için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Gruplar arasında fark bulunduğu durumlarda, post-hoc olarak gruplar ikişer ikişer ele alınarak (kontrol-YAB, kontrol-PB, PB-YAB) Mann-Whitney U testi yapıldı.

Essitaloprama kortizol, DHEA-S ve PRL, L-dopa'ya PRL ve GH cevabının değerlendirilmesinde tekrarlayan ölçümler ANOVA testi kullanıldı. Ölçüm zamanları denekler içi faktörler olarak, tanı grubu ve cinsiyet denekler arası faktör olarak, yaş ve BKİ kovariate (eş değişken) olarak alındı. Greenhouse-Geisser düzeltmesi yapıldıktan sonra sonuçlar değerlendirildi.

Hastaların demografik verileri ve hormonal değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

I. Grupların sosyodemografik özellikleri

YAB ve kontrol grubu arasında yaş, BKİ gibi sosyodemografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $F=9.96$; $df=2,67$; $p>0.05$, $F=4.62$; $df=2,67$; $p>0.05$). PB grubunun yaşı, kontrol ve YAB grubundan daha büyüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($F=9.96$; $df=2,67$; $p<0.005$). PB grubunun BKİ kontrol grubundan daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($F=4.62$; $df=2,67$; $p<0.05$). Bu nedenle karşılaştırmalarda yaş ve BKİ kovariate (eş değişken) olarak alınarak yaş ve BKİ'nin etkileri kontrol altına alındı. PB ve YAB grubunun BKİ açısından farkı yoktu. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($\chi^2=2.26$, $p>0.05$) (Tablo 1).

PB ve YAB grubu arasında hastalık süresi açısından anlamlı bir fark yoktu ($F=0.70$; $df=2,47$; $p>0.05$).

Kontrol grubunun %55.0'i, PB grubunun %36.0'sı, YAB grubunun %52.2'si sigara içiyordu. Sigara içme oranları ve sayıları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $\chi^2=1.97$; $p>0.05$, $F=0.90$; $df=2,30$; $p>0.05$).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

Demografik veriler	Kontrol (n=20) Ort ± SS	PB (n=25) Ort ± SS	YAB (n=23) Ort ± SS
Yaş (yıl)	30.05±4.46	38.48±7.26 ^a	30.78±8.80
Cinsiyet (kadın/erkek)	10/10	11/14	15/8
BKİ (kg/m ²)	23.27±3.60	27.25±4.66 ^b	25.10±4.69
Hastalık süresi (ay)	-----	30.52±49.83	45.65±35.94
Sigara (%)	55.0	36.0	52.2

n: Denek sayısı, BKİ: Beden kitle indeksi

a: Kontrollerden ve YAB grubunununkinden yüksek (F=9.96; df=2,67; p<0.005).

b: Kontrol grubunununkinden yüksek (F=4.62; df=2,67; p<0.05).

II. Hasta ve kontrol gruplarının bazal, DST sonu kortizol ve essitaloprama kortizol cevaplarının karşılaştırması

Kontrol grubu ve PB grubu arasında bazal kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (F=5.19; df=2,64; t=0.64; p>0.05). YAB grubunun bazal kortizol düzeyleri kontrol grubu ve PB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla F=5.19; df=2,64; t=3.85; p<0.001, F=5.19; df=2,64; t=2.41; p<0.05) (Tablo 2).

DST sonu kortizol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (F=0.95; df=2,64; p>0.05).

Δ kortizol (DST sonrası kortizol değeri – bazal kortizol değeri) değeri açısından PB ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu (F=4.06; df=2,64; t=0.02; p>0.05). Ancak Δ kortizol değeri YAB grubunda PB ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla F=4.06; df=2,64; t=2.43; p<0.05, F=4.06; df=2,64; t=2.63; p<0.05) (Tablo 2). Yani deksametazonla kortizol YAB grubunda PB ve kontrol grubuna göre daha az baskılanmıştı.

Δ kortizol-essitalopram (essitalopram sonrası en büyük kortizol değeri – bazal kortizol değeri) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (F=0.01; df=2,64; p>0.05).

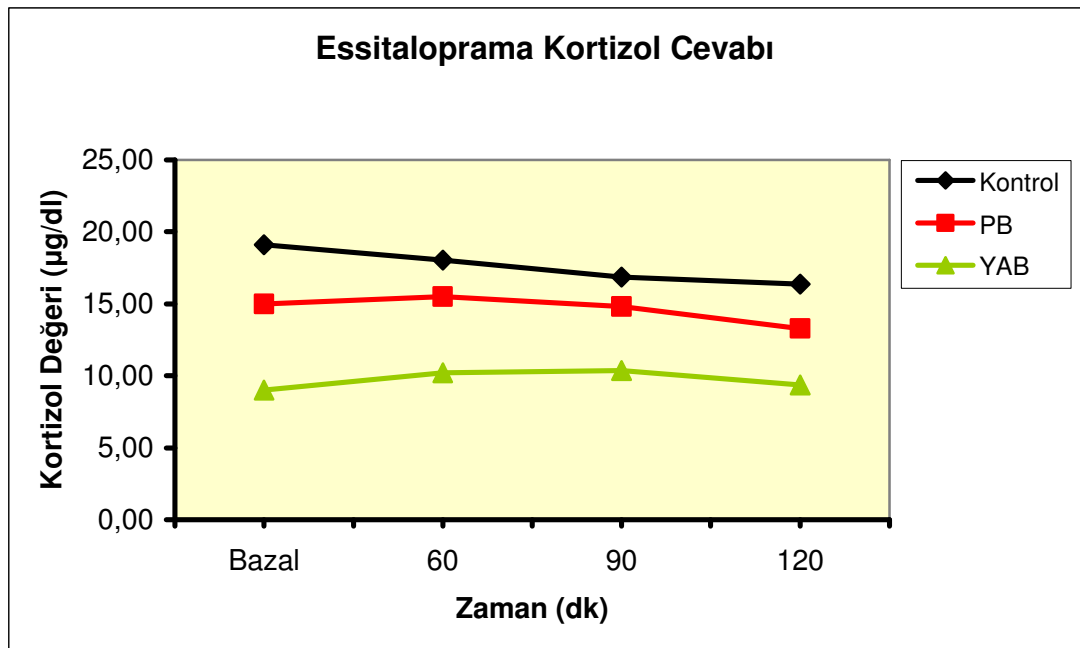
Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının bazal, DST ve essitalopram sonu kortizol düzeyleri

	Kontrol (n=20) Ort ± SS	PB (n=24) Ort ± SS	YAB (n=21) Ort ± SS
Bazal kortizol (µg/dl)	21.52±6.73	19.87±9.66	14.07±5.64 ^a
DST sonu kortizol	2.08±0.84	1.72±0.92	1.58±1.15
Δkortizol	-18.08±8.13	-18.14±9.44	-12.48±5.21 ^b
Δkortizol-essitalopram	2.53±6.72	2.51±5.16	2.62±3.86

a: Kontrollerinkinden ve PB grubununkinden düşük (sırasıyla F=5.19; df=2,64; t=3.85; p<0.001, F=5.19; df=2,64; t=2.41; p<0.05).

b: Kontrollerinkinden ve PB grubununkinden düşük (sırasıyla F=4.06; df=2,64; t=2.63; p<0.05, F=4.06; df=2,64; t=2.43; p<0.05).

Her üç grupta da essitaloprama kortizol cevabı anlamlı değildi (F=0.39; df=2,59; p>0.05). Yani essitalopram kortizol düzeylerinde anlamlı bir değişme oluşturmamıştı. Essitalopram öncesi ve essitalopram sonu kortizol düzeyleri YAB grubunda kontrol ve PB grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla F=10.26; df=2.59; p<0.001, F=10.26; df=2,59; p=0.006) (Şekil 2).



Şekil 2: Hastalarda ve kontrollerde essitaloprama kortizol cevabı

III. Hasta ve kontrol gruplarının bazal, DST sonu DHEA-S ve essitaloprama DHEA-S cevabının karşılaştırması

Bazal DHEA-S düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($F=1.47$; $df=2,64$; $p>0.05$). DST sonu DHEA-S düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($F=0.38$; $df=2,64$; $p>0.05$) (Tablo 3).

Gruplar arasında Δ DHEA-S (DST sonrası DHEA-S değeri – bazal DHEA-S değeri) değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($F=1.59$; $df=2,64$; $p>0.05$).

Gruplar arasında Δ DHEA-S-essitalopram (essitalopram sonrası en büyük DHEA-S değeri – bazal DHEA-S değeri) değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($F=0.86$; $df=2,64$; $p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının bazal, DST ve essitalopram sonu DHEA-S değerleri

	Kontrol (n=20) Ort ± SS	PB (n=24) Ort ± SS	YAB (n=21) Ort ± SS
Bazal DHEA-S (µg/dl)	381.65±241.03	290.20±158.97	252.80±190.74
DST sonu DHEA-S	140.20±99.55	111.41±79.69	100.33±100.48
ΔDHEA-S	-241.45±189.71	-178.79±103.88	-152.47±112.82
ΔDHEA-S- essitalopram	77.35±123.08	69.41±64.29	42.85±62.57

Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde bazal DHEA-S düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede düşüktü ($F=10.29$; $df=1,64$; $p<0.005$) (Tablo 4).

Kontrol grubunda bazal DHEA-S düzeyleri açısından kadınlarla erkekler arasında anlamlı fark yoktu ($t=1.80$; $p>0.05$).

PB ve YAB grubunda da bazal DHEA-S düzeyleri açısından kadınlarla erkekler arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $t=1.27$; $p>0.05$, $t=1.52$; $p>0.05$).

Tablo 4. Cinsiyete göre bazal DHEA-S düzeyleri

Bazal DHEA-S ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Kadın	Erkek	Karşılaştırma
	Ort \pm SS	Ort \pm SS	
Kontrol (n=10/10)	289.90 \pm 127.43	473.40 \pm 296.15	t=1.27 p>0.05
PB (n=10/14)	242.10 \pm 125.76	324.57 \pm 175.24	t=1.27 p>0.05
YAB (n=13/8)	194.76 \pm 82.46	347.12 \pm 275.44	t=1.52 p>0.05
Toplam (n=33/32)	237.93 \pm 114.77	376.71 \pm 244.83	F=10.29 p<0.005

Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde DST sonu DHEA-S düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede düşüktü (F=18.95; df=1,64; p<0.001) (Tablo 5).

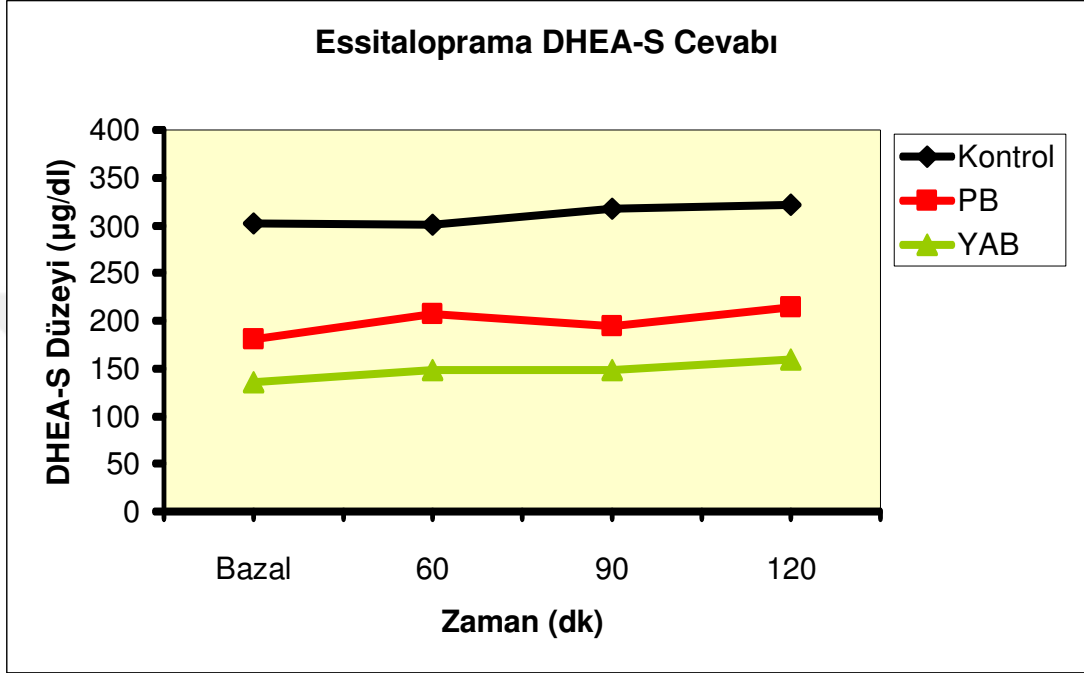
Kontrol grubunda DST sonu DHEA-S düzeyleri açısından kadınlarla erkekler arasında anlamlı fark yoktu (t=1.64; p>0.05).

PB ve YAB grubunda DST sonu DHEA-S düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla t=2.90; p<0.05, t=2.82; p<0.05) (Tablo 5). Yani deksametazonla DHEA-S PB ve YAB gruplarındaki kadınlarda erkeklere göre daha fazla baskılanmıştı.

Tablo 5. Cinsiyete göre DST sonu DHEA-S düzeyleri

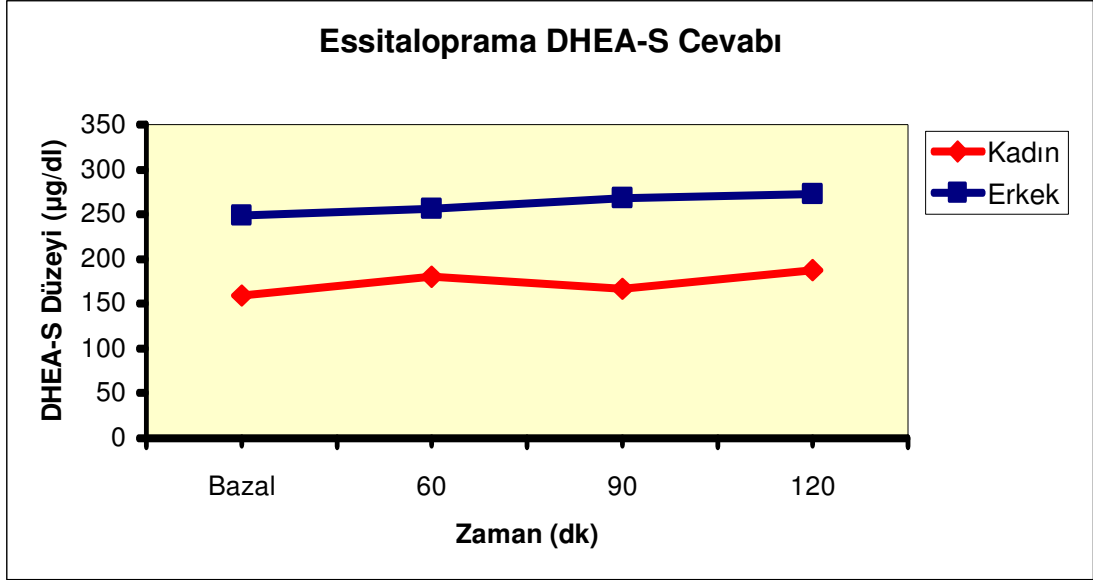
DST sonu DHEA-S ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Kadın	Erkek	Karşılaştırma
	Ort \pm SS	Ort \pm SS	
Kontrol (n=10/10)	105.20 \pm 65.61	175.20 \pm 117.87	t=1.64 p>0.05
PB (n=10/14)	62.80 \pm 40.06	146.14 \pm 83.72	t=2.90 p<0.05
YAB (n=13/8)	58.46 \pm 35.69	168.37 \pm 134.61	t=2.82 p<0.05
Toplam (n=33/32)	73.93 \pm 50.81	160.78 \pm 106.03	F=18.95 p<0.001

Her üç grupta da essitaloprama DHEA-S cevabı anlamlı değildi ($F=1.02$; $df=2,59$; $p>0.05$). YAB ve PB grubunun essitalopram öncesi ve essitalopram sonu DHEA-S düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $F=5.64$; $df=2,59$; $p=0.001$, $F=5.64$; $df=2,59$; $p<0.05$) (Şekil 3).



Şekil 3: Hastalarda ve kontrollerde essitaloprama DHEA-S cevabı

Her iki cinste de essitaloprama anlamlı DHEA-S cevabı yoktu ($F=0.65$; $df=1,59$; $p>0.05$). Essitalopram öncesi ve essitalopram sonu DHEA-S düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede düşüktü ($F=6.66$; $df=1,59$; $p<0.05$) (Şekil 4). Cinsiyetteki bu farklılık tanı gruplarına göre değişmiyordu ($p>0.05$). Yani her üç grup içinde essitalopram öncesi ve essitalopram sonu DHEA-S düzeyleri kadınlarda erkeklere göre düşüktü (Şekil 4).



Şekil 4: Kadın ve erkeklerde essitaloprama DHEA-S cevabı

IV. Hasta ve kontrol gruplarının bazal PRL ve essitalopram ve L-dopa'ya PRL cevaplarının karşılaştırması

Kontrol ve YAB grubu arasında bazal PRL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($F=4.20$; $df=2,64$; $p>0.05$).

PB grubunun bazal PRL düzeyleri kontrol ve YAB grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $F=4.20$; $df=2,64$; $t=3.29$; $p<0.005$, $F=4.20$; $df=2,64$; $t=3.28$; $p<0.001$) (Tablo 6).

Δ PRL-essitalopram (essitalopram sonrası en büyük PRL değeri – bazal PRL değeri) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($F=0.27$; $df=2,64$; $p>0.05$).

Δ PRL-L-dopa (L-dopa sonrası en küçük PRL değeri – bazal PRL değeri) açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı ($\chi^2=11.78$; $p<0.05$). YAB grubunda Δ PRL-L-dopa değerleri PB ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $Z=3.31$; $p=0.001$, $Z=2.16$; $p<0.05$). Yani L-dopa sonrası PRL değerindeki azalma YAB'de PB ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazlaydı.

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının bazal PRL, Δ PRL-essitalopram ve Δ PRL-L-dopa değerleri

	Kontrol (n=20) Ort \pm SS	PB (n=24) Ort \pm SS	YAB (n=21) Ort \pm SS
Bazal PRL (ng/ml)	24.78 \pm 14.01	13.54 \pm 6.53 ^a	24.92 \pm 11.86
ΔPRL-essitalopram	-3.95 \pm 24.05	0.24 \pm 6.94	-0.17 \pm 6.10
ΔPRL-L-dopa	-21.33 \pm 31.66	-17.31 \pm 30.83	-60.96 \pm 57.07 ^b

a: Kontrollerinkinden ve YAB grubununkinden dükük (sırasıyla F=4.20; df=2,64; t=3.29; p<0.005, F=4.20; df=2,64; t=3.28; p<0.001).

b: PB ve kontrollerinkinden yüksek (sırasıyla Z=3.31; p=0.001, Z=2.16; p<0.05).

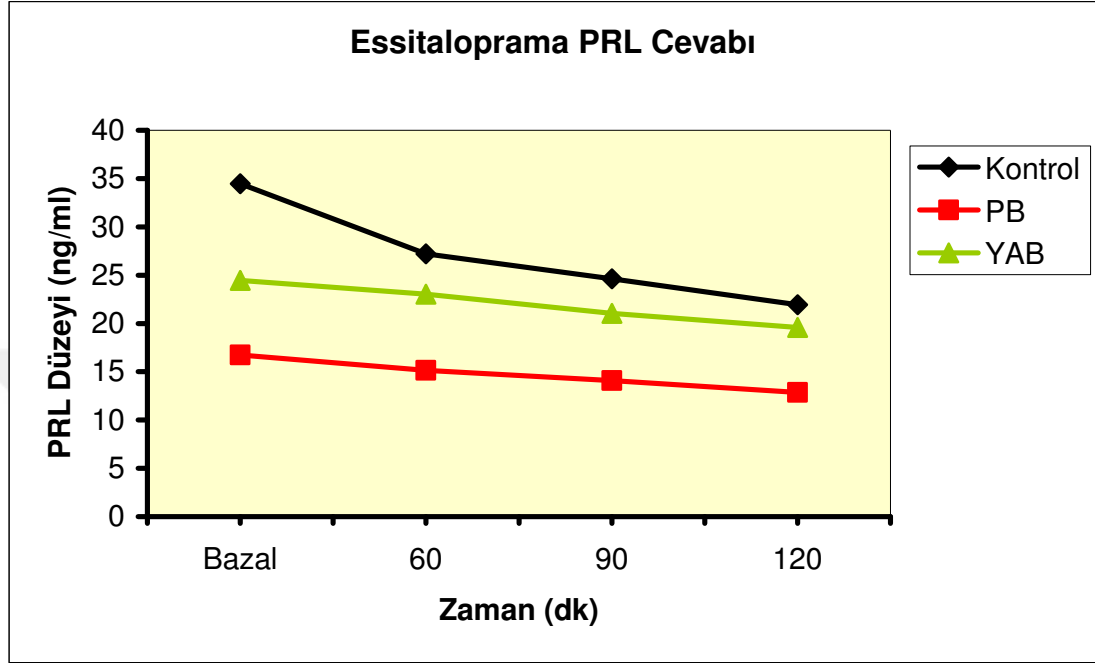
Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde bazal PRL düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksekti (F=6.95; df=1,64; p<0.05) (Tablo 7).

Bazal PRL düzeyleri kontrol ve YAB grubundaki kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla t=3.24; p<0.05, t=2.82; p<0.05). PB grubunda ise bazal PRL düzeyleri açısından cinsiyetler arasında fark yoktu (t=1.01; p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyete göre bazal PRL düzeyleri

Bazal PRL (ng/ml)	Kadın Ort \pm SS	Erkek Ort \pm SS	Karşılaştırma
Kontrol (n=10/10)	33.07 \pm 13.71	16.49 \pm 8.58	t=3.24 p<0.05
YAB (n=13/8)	29.13 \pm 9.49	18.07 \pm 12.69	t=2.82 p<0.05
PB (n=10/14)	11.94 \pm 6.42	14.69 \pm 6.59	t=1.01 p>0.05
Toplam (n=33/32)	25.12 \pm 13.37	16.10 \pm 8.83	F=6.95 p<0.05

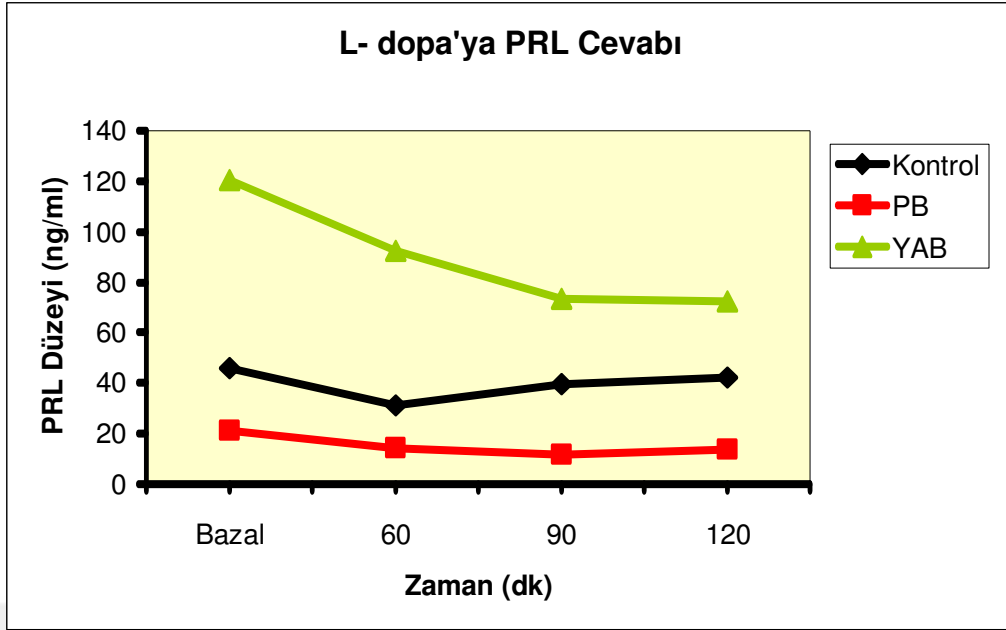
Her üç grupta da essitaloprana PRL cevabı anlamlı değildi ($F=0.79$; $df=2,59$; $p>0.05$). PB grubunda essitalopram öncesi ve essitalopram sonu PRL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($F=3.11$; $df=2,59$; $p<0.05$) (Şekil 5).



Şekil 5: Hastalarda ve kontrollerde essitaloprana PRL cevabı

Kontrol grubunda L-dopa'ya PRL cevabı anlamlı değildi ($F=0.22$; $df=1,21$; $p>0.05$). YAB ve PB grubunda ise L-dopa'ya PRL cevabı anlamlıydı (sırasıyla $F=3.43$; $df=0,14$; $p<0.05$, $F=6.44$; $df=0,17$; $p<0.05$). Yani PB ve YAB grubunda L-dopa PRL'yi azaltıyordu (şekil 6).

YAB'de L-dopa öncesi ve L-dopa sonrası PRL değerleri kontrol ve PB grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $F=8.18$; $df=2,42$; $p<0.05$, $F=8.18$; $df=2,42$; $p<0.001$).



Şekil 6: Hastalarda ve kontrollerde L-dopa'ya PRL cevabı

V. Hasta ve kontrol gruplarının DHEA-S/ kortizol oranlarının karşılaştırması

Gruplar arasında bazal DHEA-S/bazal kortizol oranı açısından anlamlı fark yoktu ($F=2.00$; $df=2,64$; $p>0.05$).

Gruplara genel olarak bakıldığında kadınlarda bazal DHEA-S/bazal kortizol değerleri erkeklere göre anlamlı derecede düşüktü ($F=7.97$; $df=1,64$; $p<0.05$) (Tablo 8).

Kontrol grubunda bazal DHEA-S/bazal kortizol değerleri kadınlarda erkeklere göre daha düşüktü ($t=2.36$; $p<0.05$). PB ve YAB grubunda ise bazal DHEA-S/bazal kortizol değerleri açısından cinsiyete göre anlamlı fark yoktu (sırasıyla $t=0.47$; $p>0.05$, $t=1.60$; $p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Cinsiyete göre bazal DHEA-S/bazal kortizol değerleri

bazal DHEA-S/ bazal kortizol	Kadın Ort ± SS	Erkek Ort ± SS	Karşılaştırma
Kontrol (n=10/10)	12.15 ±4.21	28.38 ±21.25	t=2.36 p<0.05
YAB (n=13/8)	15.87 ±9.02	32.04 ±27.57	t=0.47 p>0.05
PB (n=10/14)	16.16 ±7.34	14.81 ±6.63	t=1.60 p>0.05
Toplam (n=33/32)	14.83±7.34	23.36±19.54	F=7.97 p<0.05

Gruplar arasında DST sonu DHEA-S/ DST sonu kortizol değerleri açısından anlamlı fark yoktu (F=0.44; df=2,64; p>0.05)

Gruplara genel olarak bakıldığında kadınlarda DST sonu DHEA-S/DST sonu kortizol değerleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede dūşüktü (F=10.12; df=1,64; p<0.005) (Tablo 9).

Kontrol ve PB grubunda DST sonu DHEA-S/DST sonu kortizol değerleri ağısından cinsiyetler arası fark yoktu (t=0.85; p>0.05, t=0.99; p>0.05). YAB grubunda ise DST sonu DHEA-S/DST sonu kortizol değerleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede dūşüktü (t=2.57; p<0.05) (Tablo 9).

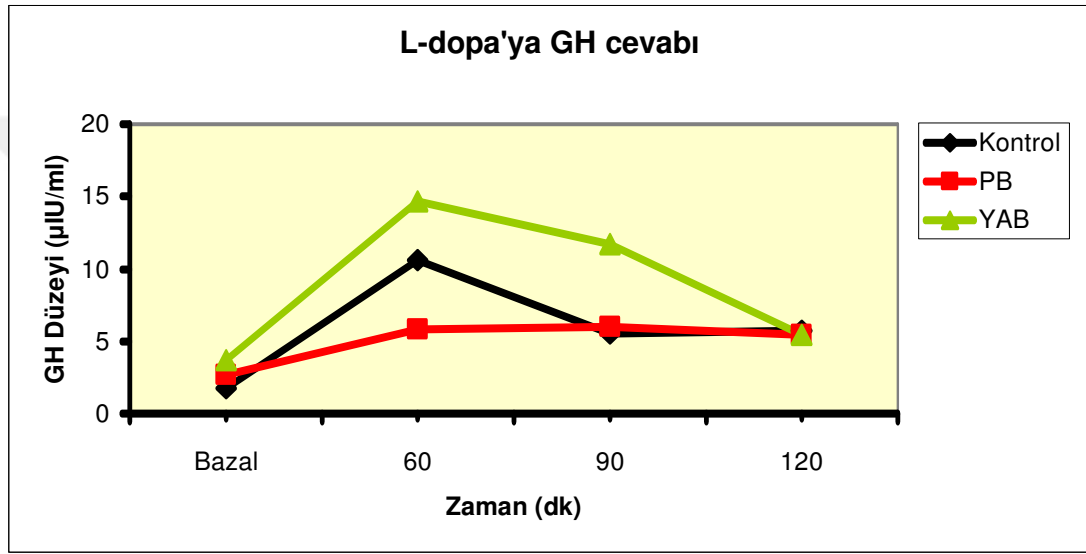
Tablo 9. Cinsiyete göre DST sonu DHEA-S/DST sonu kortizol değerleri

DST sonu DHEA-S/ DST sonu kortizol	Kadın (n=10) Ort ± SS	Erkek (n=10) Ort ± SS	Karşılaştırma
Kontrol (n=10/10)	64.11 ±35.42	88.26 ±82.62	t=0.85 p>0.05
YAB (n=13/8)	44.00 ±31.65	155.78 ±120.48	t=2.57 p<0.05
PB (n=10/14)	57.97 ±43.40	77.93 ±51.84	t=0.99 p>0.05
Toplam (n=33/32)	54.32±36.55	100.62±86.33	F=10.12 p<0.005

VI. Hasta ve kontrol gruplarının bazal GH ve L-dopa'ya GH cevabının karşılaştırması

Gruplar arasında bazal GH düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($\chi^2=2.82$; $p>0.05$). Gruplar arasında ΔGH (L-dopa sonrası en büyük GH değeri – bazal GH değeri) açısından da anlamlı fark yoktu ($F=1.28$; $df=2,51$; $p>0.05$).

Her üç grupta da L-dopa'ya GH cevabı anlamlıydı ($F=2.36$; $df=2,44$; $p<0.05$). Yani L-dopa GH düzeylerini arttırıyordu. Gruplar arasında L-dopa'ya GH cevabı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 7).



Şekil 7: Hastalarda ve kontrollerde L-dopa'ya GH cevabı

VII. Hasta gruplarında korelasyon incelemeleri

PB grubunda:

Bazal DHEA-S ve DST sonu DHEA-S arttıkça ΔGH artıyordu (sırasıyla $r=0.59$; $p<0.005$, $r=0.57$; $p=0.005$). DST sonu DHEA-S/kortizol oranı arttıkça ΔGH artıyordu ($r=0.62$; $p<0.005$). Essitalopram öncesi bazal DHEA-S değeri arttıkça ΔGH artıyordu ($r=0.59$; $p<0.005$). Yani DHEA-S değerleri arttıkça L-dopa'nın GH salınımını arttırıcı etkisi de artıyordu.

HDS arttıkça essitalopram öncesi bazal kortizol değeri artıyordu ($r=0.45$; $p<0.05$).

BKİ arttıkça DST sonu DHEA-S/ DST sonu kortizol oranı azalıyordu ($r=-0.44$; $p<0.05$)

DST sonu DHEA-S ile DST sonu kortizol pozitif yönde ilişkiliydi ($r=0.42$; $p<0.05$).

KAS arttıkça Δ kortizol değeri artıyordu ($r=0.45$; $p<0.05$). Yani anksiyetenin şiddeti arttıkça deksametazonla kortizol daha az baskılanıyordu. KAS arttıkça bazal DHEA-S/bazal kortizol değeri atıyordu ($r=0.58$; $p<0.005$).

Bazal DHEA-S arttıkça DST sonu DHEA-S artıyor, Δ DHEA-S ise azalıyordu (sırasıyla $r=0.82$; $p<0.001$, $r=-0.90$; $p<0.001$).

Bazal DHEA-S arttıkça bazal DHEA-S/ bazal kortizol değeri artıyordu ($r=0.70$; $p<0.001$).

Bazal DHEA-S/bazal kortizol değeri arttıkça DST sonu DHEA-S/ DST sonu kortizol değeri de artıyordu ($r=0.62$; $p=0.001$).

YAB grubunda:

YAB grubunda yaş arttıkça BKİ artıyordu ($r=0.50$; $p<0.05$). BKİ ile bazal kortizol negatif yönde ilişkiliyken, Δ kortizol pozitif yönde ilişkiliydi (sırasıyla $r=-0.58$; $p<0.05$, $r=0.55$; $p<0.05$).

Yaş arttıkça L-dopa öncesi bazal PRL ve GH değerleri azalıyordu (sırasıyla $r=-0.51$; $p<0.05$, $r=-0.49$; $p<0.05$). Yaş arttıkça Δ PRL-L-dopa artıyordu ($r=0.51$; $p<0.05$).

DST sonu kortizol değeri arttıkça Δ kortizol-essitalopram artıyordu ($r=0.66$; $p=0.001$).

Bazal PRL arttıkça Δ GH azalıyordu ($r=-0.49$; $p<0.05$).

KAS arttıkça essitalopram öncesi bazal kortizol değeri artıyor, Δ kortizol-essitalopram azalıyordu (sırasıyla $r=0.43$; $p=0.05$, $r=-0.44$; $p<0.05$).

Δ DHEA-S – essitalopram arttıkça Δ GH azalıyordu ($r=-0.69$; $p=0.001$). Essitalopram öncesi bazal DHEA-S değeri arttıkça Δ GH artıyordu ($r=0.63$; $p=0.005$). Δ PRL-

essitalopram arttıkça Δ GH artıyordu ($r=0.65$; $p<0.05$). Δ DHEA-S–essitalopram arttıkça Δ GH azalıyordu ($r=-0.69$; $p=0.001$).

KAS arttıkça DST sonu kortizol değeri azalıyordu ($r=-0.66$; $p=0.001$).

Bazal DHEA-S arttıkça DST sonu DHEA-S artmakta, Δ DHEA-S ise azalmaktaydı (sırasıyla $r=0.88$; $p<0.001$, $r=-0.90$; $p<0.001$).

Bazal DHEA-S ve DST sonu DHEA-S artarken DST sonu DHEA-S/ DST sonu kortizol değeri de artmaktaydı (sırasıyla $r=0.90$; $p<0.001$, $r=0.86$; $p<0.001$). Δ DHEA-S artarken DST sonu DHEA-S/ DST sonu kortizol değeri ise azalmaktaydı ($r=-0.76$; $p<0.001$)

Bazal DHEA-S/bazal kortizol değeri arttıkça DST sonu DHEA-S/ DST sonu kortizol değeri de artıyordu ($r=0.54$; $p=0.05$).

Bulguların Özeti

1. YAB grubunun bazal kortizol düzeyleri kontrol ve PB grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Deksametazonla kortizol YAB grubunda PB ve kontrol grubuna göre daha az baskılanmıştı.
2. PB ve YAB grubunda bazal DHEA-S düzeyleri açısından kadınlarla erkekler arasında anlamlı fark yoktu. DST sonu DHEA-S düzeyleri ise kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede düşüktü. Yani deksametazonla DHEA-S PB ve YAB olan kadınlarda erkeklere göre daha fazla baskılanmıştı.
3. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde bazal DHEA-S ve DST sonu DHEA-S düzeyleri kadınlarda erkeklere göre düşüktü. Kadınlarda bazal DHEA-S/bazal kortizol ve DST sonu DHEA-S/DST sonu kortizol değerleri de erkeklere göre anlamlı derecede düşüktü.
4. PB grubunun bazal PRL düzeyleri kontrol ve YAB grubuna göre anlamlı derecede düşüktü.
5. Essitalopram öncesi ve essitalopram sonu kortizol düzeyleri YAB grubunda kontrol ve PB grubuna göre anlamlı derecede düşüktü.

6. Essitalopram öncesi ve essitalopram sonu kortizol düzeyleri PB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü.
7. YAB ve PB grubunun essitalopram öncesi ve essitalopram sonu DHEA-S düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü.
8. Kontrol grubunda L-dopa'ya PRL cevabı anlamlı değildi. YAB ve PB grubunda ise L-dopa'ya PRL cevabı anlamlıydı. Yani PB ve YAB grubunda L-dopa PRL'yi azaltıyordu.
9. YAB grubunda Δ PRL-L-dopa değerleri PB ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Yani L-dopa sonrası PRL değerindeki azalma YAB'de PB ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazlaydı.
10. PB grubunda anksiyetenin şiddeti arttıkça, deksametazona kortizol baskılanma cevabı körleşiyordu.
11. YAB grubunda anksiyetenin şiddeti arttıkça deksametazon sonu kortizol değeri azalıyordu.
12. Essitalopram öncesi ve essitalopram sonu DHEA-S düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede düşüktü. Cinsiyetteki bu farklılık tanı gruplarına göre değişmiyordu. Yani her üç grup içinde essitalopram öncesi ve essitalopram sonu DHEA-S düzeyleri kadınlarda erkeklere göre düşüktü.
13. Her üç grupta da L-dopa'ya GH cevabı anlamlıydı Yani L-dopa GH düzeylerini arttırıyordu. Gruplar arasında L-dopa'ya GH cevabı açısından anlamlı fark yoktu.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana bulguları şunlardır:

- i) YAB grubunun bazal kortizol düzeyleri kontrol ve PB grubuna göre düşüktü. Ayrıca YAB grubunda deksametazonun kortizolü baskılaması kontrol ve PB grubuna göre düşüktü.
- ii) DST sonu DHEA-S düzeyleri PB ve YAB grubundaki kadınlarda erkeklere göre düşüktü. Yani deksametazonla DHEA-S, PB ve YAB grubundaki kadınlarda erkeklere göre daha fazla baskılanmıştı.
- iii) Kontrol grubunda dopaminerjik uyarıyla PRL baskılanmazken, YAB ve PB grubunda dopaminerjik uyarı PRL'yi baskılıyordu, bu baskılanma YAB'de PB'den de fazlaydı.
- iv) PB grubunda anksiyete düzeyi arttıkça, deksametazonla kortizol baskılanma cevabı körleşiyordu.
- v) PB ve YAB'de essitalopram öncesi DHEA-S ve essitalopram sonu DHEA-S düzeyleri kontrollerinkinden düşüktü.

1. HPA eksen

a. Bazal DHEA-S ve kortizol düzeyleri

Son yıllarda anksiyete bozukluklarında HPA eksen anormallikleri sık çalışılmaya başlamıştır. Ancak çalışmaların çoğu kortizol üzerine yoğunlaşmıştır. DHEA-S gibi steroid yapılı hormonların da anksiyete bozukluklarıyla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır (138,139). PB’de, özellikle de YAB’de DHEA-S çok daha az çalışılmıştır. Bizim de bu çalışmayı yapma amaçlarımızdan birisi PB ve YAB hastalarında kortizol ve DHEA-S düzeylerinin araştırılmasıydı.

DHEA-S başlıca adrenal bezlerden kaynaklanır, ayrıca beyinde de ‘de novo’ olarak sentezlenir. DHEA-S’nin beyin omurilik sıvısı ve serumdaki konsantrasyonunun yüksek derecede orantılı olması, serum düzeylerinin ölçülmesinin beyindeki düzeyinin bir göstergesi olacağını düşündürmektedir (30,140). DHEA-S’nin GABA’erjik reseptörlere etkisi iki yönlüdür. Düşük konsantrasyonlarda pozitif allosterik modülasyon, yüksek konsantrasyonda ise negatif allosterik modülasyon gösterir. DHEA anti stres özellikleri göstermektedir (141) ve DHEA ve DHEA-S’nin düşük seviyeleri algılanan stres ve trait anksiyetenin yüksek seviyeleri ile ilişkilidir (138). DHEA akut stres cevabında artarak bir marker gibi davranmaktadır.

DHEA-S kortizölü baskılayarak antiglukokortikoid etki gösterir (138). DHEA-S’nin kortizole karşı olan zıt etkisinin adrenal bezden sentez ve salınımındaki yarışmayla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (30). Büyük oranda adrenal bezden salgılandığı bilinmesine rağmen DHEA-S’nin düzenlenmesinde rol oynayan etmenler tam olarak bilinmemektedir. ACTH’nin adrenallerden DHEA yapımını uyardığı kabul edilirse de, belirli durumlarda kortizol ve DHEA’nin salınımı arasında bir takım farklılıklar olduğu bilinmektedir (140).

Bizim çalışmamızda PB ve YAB hastalarında bazal DHEA-S düzeyleri kontrollerden farklı değildi. Ancak PB ve YAB’de essitalopram öncesi bazal DHEA-S ve essitalopram sonu DHEA-S düzeyleri kontrollerinkinden düşüktü.

PB olanlarda bazal DHEA’nın normal (28) ve yüksek (139) olduğu şeklinde veriler vardır. YAB olan 8 erkek hastanın ve 8 sağlıklı kontrolün katıldığı bir çalışmada DHEA-S düzeyi kontrollerden farksız bulunmuştur (126). PB’de pentagastrinle yapay panik ataklar oluşturulmasının DHEA’yı arttırdığı bulunmuştur (142).

Yaygınlaşmış sosyal fobisi olan erkeklerde normal DHEA-S (143), TSSB’de artmış DHEA ve DHEA-S (144) düzeyleri bulunmuştur. Sosyal fobili hastalarda yapılan

başka bir çalışmada platelet DHEA, DHEA-S kontrollerden farklı bulunmamış (145).

Brambilla ve arkadaşlarının çalışmasında (2003) PB olan 29 kadın ve 11 sağlıklı kadın kontrol değerlendirilmiş (28). DHEA seviyeleri açısından fark bulunmamıştır. Bu şu şekilde açıklanmıştır: siklusun belirli dönemlerinde allopregnanolon (erken follikuler), PROG (midluteal), PREG, allopregnanolon ve 3α - 5α THDOC'nin (premenstrüel) yüksek oluşu her fazda DHEA'yı inhibe ederek normal seviyede kalmasına yol açmış olabilir. Brambilla ve arkadaşlarının daha sonraki çalışmasında (2005) PB olan erkeklerde DHEA kontrollerden yüksek bulunmuştur (139). DHEA ve DHEA-S'nin artmış konsantrasyonlarının anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Bizim çalışmamız PB ve YAB'de DHEA-S'nin kontrollere benzer bulunduğu çalışmalara (28,126) benzerdi. Ancak PB ve YAB'de essitalopram öncesi ve essitalopram sonrası tekrarlayan ölçümlerde DHEA-S'nin kontrollerinkinden düşük seyretmesi daha anlamlı bir bulgu olarak kabul edilebilir. DHEA'nın anti stres özelliğinin olduğu (141) ve DHEA-S'nin düşüklüğü ile algılanan stres ve trait anksiyetenin yüksek seviyelerinin ilişkisi (138) düşünüldüğünde, Brambilla ve arkadaşlarının hipotezinin (139) aksine DHEA-S'nin azalmış konsantrasyonlarının PB ve YAB'nin patofizyolojisiyle ilişkili olabileceği öne sürülebilir.

DHEA-S düzeyindeki farklı bulguların nedenleri şunlar olabilir; DHEA-S kişiler arasında değişkenlik gösterebilmekte ve aynı kişide yaşla birlikte azalabilmektedir (146,147). Kan örneklerinin alınma zamanı da DHEA-S düzeylerindeki değişikliğin diğer bir sebebi olabilir (148).

Bizim çalışmamızda PB grubuyla kontrol grubu arasında bazal kortizol düzeyleri açısından fark yok iken, YAB grubunda bazal kortizol düzeyleri PB ve kontrol grubundan düşüktü.

PB'de bazal kortizol düzeylerinin normal (149-156) ve artmış (157-159) olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

PB hastalarında 24 saat boyunca kortizol seviyelerinin takip edildiği bir çalışmada gece kortizol salınımının yüksek olduğu bulunmuştur (160). Bandelow ve arkadaşlarının çalışmasında (2000) 3 gün süreyle yapılan takipte PB hastalarında

tükürük kortizolü açısından kontrollerle arada bir fark yok iken, gece idrarla kortizol ekskresyonu kontrollerinkinden yüksek bulunmuştur (161).

Wedekind ve arkadaşlarının 47 PB ve 27 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği çalışmasında (2000) plazma total ve serbest kortizol ile tükürük kortizol seviyeleri ölçülmüş, her üçü de PB da yüksek bulunmuştur (157). Başka bir çalışmada doğal ataklar sırasında kortizol artışı olmuş (160) ancak deneysel olarak oluşturulan panik ataklara kortizol artışı eşlik etmemiştir (161).

Bizim bulgularımız PB'de kortizolün normal bulunduğu çalışmalarla (149-156) uyumluydu.

Plazma kortizolünün %95'i proteinlere bağlanmaktadır. Aktif olan kısım ise serbest kortizoldür. Çalışmalardaki serbest veya total kortizol değerlerinin ölçülmesi ve ölçüm zamanlarındaki farklılıklar sonuçlardaki farklılığa sebep olmuş olabilir. Diğer bir sebep eşlik eden depresif semptomlar ve anksiyete düzeyi olabilir. Nitekim Goldstein ve arkadaşlarının (1987) PB'de kortizolü yüksek bulduğu çalışmasında hastalarda 1/3 oranında eşlik eden depresyon vardı ve öğle sonu kortizol değerleri ölçülmüştü (158). Roy-Byrne ve arkadaşlarının çalışmasında (1986) sadece son 6 ay içindeki depresyon hikayesi olanlar dışlanmıştı, daha önceki dönemde depresyon hikayesiyle ilgili bilgi yoktu (159). Ayrıca burada da kortizol ölçümleri akşam yapılmıştı. Kathol ve arkadaşlarının çalışmasında da (1987) depresyon ve agorafobiyle komplike olmuş PB hastalarının idrar kortizol seviyeleri kontrollerinkinden yüksek iken, komplike olmayan PB hastalarının idrar kortizol düzeyleri kontrollerinkinden farksızdı (164). Bu çalışmalar da göstermektedir ki PB'ye eşlik eden depresyonun varlığı bazal kortizol düzeylerindeki yüksekliğin önemli bir sebebi olabilir. Kortizol yüksekliğinin bir diğer sebebi, ölçüm zamanlarının farklı olması olabilir. Bazı hastalarda faz gecikmesi gibi bir durumun varlığında kortizolün kronobiyolojik ritminde değişiklik olabileceği ileri sürülmüştür (152).

Bizim çalışmamızda kan örnekleri sabah alınmıştı, hastaların eşlik eden depresyonları yoktu ve anksiyete şiddetiyle bazal kortizol düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştı. Çalışmamızda total kortizol ölçülmüştü. Serbest kortizolün ölçülmesi daha hassas bir değerlendirme olabilirdi.

Çalışmamızda YAB grubunda kortizol düzeyleri PB ve kontrol grubundan düşüktü.

Önceki çalışmalarda YAB ve kontrol grubu arasında plazma bazal kortizol düzeyi açısından fark bulunmamıştır (124,165). YAB’de idrar kortizol seviyesinde de kontrollere göre fark bulunmamıştır (166).

Çalışmamızın sonuçları daha önce yapılan az sayıdaki çalışmanınkinden (154,165) farklıydı.

Anksiyete bozuklukları içerisinde kortizol düşüklüğü sıklıkla TSSB’de tespit edilmiştir (167,168). Kortizol düzeyinin düşüklüğü şunlarla açıklanmaya çalışılmıştır; TSSB’de HPA eksenin kortizol tarafından geri inhibisyonuna artmış duyarlılık olduğu ileri sürülmüştür (168). Bu hastalarda kortikosteroid bağlayan globulindeki bir azalmanın yanında hipofizer ve adrenal duyarlılıkta bir azalma da olabilir. Mevcut bulgulardaki kortizoldeki düşüklüğün, bir sonuç mu yoksa bu hastalığa yatkınlık oluşturan bir durum mu olduğunu açıklamak güçtür. Kortizol düzeylerinin düşük olduğu TSSB’de steroid tedavisinin semptomları azalttığı bildirilmiştir (169).

TSSB’nin yanı sıra, kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu (CFIDS), fibromyalji gibi stresle ilişkili bozukluklarda da hipokortizolemi sık görülen bir durumdur (170). Buradaki hipokortizoleminin olası nedenleri arasında şunlar ileri sürülmüştür: 1) HPA eksenin çeşitli seviyelerinde biyosentezin azalması veya salgılatıcı faktörlerde azalma (örneğin, hipotalamustan CRH, hipofizden ACTH ve adrenalden kortizol salınımında azalma), 2) Bir salgılatıcının aşırı salınımını takiben hedef reseptörlerde down regülasyon gelişmesi, 3) Glukokortikoidlerin negatif geri bildiriminde aşırı duyarlılık, 4) Serbest kortizolün oluşumunda azalma, 5) Kısmi kortizol direnci sonucunda kortizolün hedef dokudaki etkisinde azalmanın olması (170).

Erken yaşam stresörlerinin TSSB, YAB gibi bazı anksiyete bozukluklarının gelişmesine yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir (171,172). YAB’de yapılan bir çalışmada hastaların %94.8 gibi yüksek bir oranının herhangi bir travmaya maruz kaldığı bildirilmiştir (173). YAB bu yönüyle TSSB ile benzerlik gösterebilir.

Şiddetli travma ile ilişkili olan TSSB, CFIDS gibi hastalıklarda genellikle bir initial (başlangıç) aşırı CRH artışının olduğu, bunun sonucunda CRH reseptörlerinde down regülasyon ve HPA eksen hipoaktivitesi geliştiği kabul edilir (171,174,175). YAB’deki hipokortizolemi bulgumuz belki de bunların geçmişlerindeki travma ile

ilişkili olabilir. Ancak, biz çalışmamız sırasında hastaların geçmişte travma yaşayıp yaşamadıklarını sorgulamadığımız için bu ileri sürümümüz daha çok spekülasyon kalmaktadır.

b. Kortizol ve DHEA-S'nin DST'ye cevabı

Bizim çalışmamızda PB hastalarında deksametazonla kortizol cevabı kontrollerinkine benzerken YAB'de deksametazonla kortizol kontrol ve PB grubuna göre daha az baskılanmıştı.

PB'de deksametazonla kortizolün kontrollere benzer şekilde baskılandığını (149, 176-178) ve %12 (158,179), %27 (123) gibi oranlarda baskılanmadığını gösteren çalışmalar vardır. YAB'de yapılan bazı çalışmalarda %27 (122,179), %38 (123) gibi oranlarda deksametazonla kortizolün baskılanmadığı bulunmuştur.

Avery ve arkadaşlarının çalışmasında (1985) anksiyete bozukluğu olan hastalarla birlikte depresyon hastaları da değerlendirilmiştir (123). Depresyonu olanlarda DST pozitifliği %13 bulunurken bu oran YAB'de %38, PB olanlarda %27 olarak bulunmuştur. Anksiyete bozukluğu olanlarda DST nonsupresyonun depresyonlulardan daha yüksek olması şu şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. Anksiyete bozukluğu olan hastaların bir kısmının BDZ kullandığı ve 10 günlük ilaçtan arındırma süresi yeterli olmamış olabileceği, bazı hastalarda uyumsuzluk olabileceği, kan örneklerinin alınma saati ve ayaktan takip edilen depresyon hastalarında DST pozitifliğinin daha düşük olduğu öne sürülmüştür. Çalışmanın sonucunda DST'nin anksiyete bozukluklarıyla, özellikle de YAB ile ilişkisinin spesifikliğı vurgulanmıştır.

Tiller ve arkadaşlarının çalışmasında (1988) YAB'de deksametazonla kortizoldeki baskılanmamanın deksametazon kan düzeyiyle ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır (122). Deksametazonla kortizolün baskılanmadığı grupta deksametazon kan düzeyi de düşük bulunmuştur. DST'nin pozitif ve deksametazon kan düzeyinin düşük olduğu grupta ilacın kullanılmadığı davranışçı tedavi sonrasında DST pozitifliği ortadan kalkmış, ancak deksametazon kan düzeyleri yine düşük bulunmuştur. Bu grupta tedavi öncesi yüksek olan anksiyete düzeyinin tedavi sonrasında düştüğü ve bu nedenle yüksek düzeyde anksiyete varlığında deksametazon kan düzeyinin düşüklüğünün nonsupresyona duyarlılık oluşturabileceği ileri sürülmüştür.

Kellner ve arkadaşlarının çalışmasında (2004) PB ve kontrol grubuna kombine metirapon/düşük doz deksametazon testi uygulanmış ve deksametazonun inhibitör etkisi açısından PB ile kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır (154).

Bizim çalışmamızın bulguları PB'de deksametazona kortizol cevabının normal olduğu (149,176-178), YAB'de ise nonsupresyonun görüldüğü çalışmalarla (122,123,179) uyumluydu.

PB'de DST ile nonsupresyonda çelişkili veriler olsa da nonsupresyonun görüldüğü hastalarda da bu oran genellikle düşük seviyede gözlenmektedir. Ayrıca bu hastalarda depresyonun tam olarak dışlanmamış olması nonsupresyonun bir nedeni olabilir (158). Schreiber ve arkadaşlarının çalışmasında (1996) depresyonun dışlandığı PB hastalarında nonsupresyon oranı 1:12 gibi (yaklaşık %8) düşük oranlarda bulunmuştur (156). Nitekim sağlıklı kontrollerde de %13 kadar değişen oranlarda nonsupresyon olabilmektedir (30,158,180,181). Bizim çalışmamızda mevcut depresyonun varlığı yanında geçmişte depresyon hikayesi olan hastalar da dışlanmıştı. PB'ye eşlik eden agorafobi nonsupresyon oranlarındaki farklılığın bir diğer nedeni olabilir (123,180). Nonsupresyon oranlarını etkileyen bir diğer faktör de çalışmalardaki sınır değerlerdeki farklılıklar olabilir. Avery ve arkadaşlarının çalışmasında (1985) kortizolün sınır değeri 4 µg/dl alındığında PB hastalarında nonsupresyon oranı %27 iken, sınır değer 5 µg/dl alındığında nonsupresyon oranı %18'e düşmektedir (123).

YAB'de deksametazonun kortizolü baskılamasının düşük olması iki şekilde açıklanabilir. Kortizolün deksametazonla baskılanma değeri bazal kortizol düzeyinden DST sonu kortizol düzeyinin çıkarılmasıyla hesaplanmaktadır. Bu nedenle YAB hastalarında bazal kortizol düzeyleri zaten düşük olduğu için kortizol deksametazonla ne kadar baskılansa da kortizolün değişim farkı daha düşük kalacaktır. Ancak bazal kortizol düzeyi YAB grubunda düşük olmasına rağmen DST sonu kortizol düzeyi diğer gruplardan daha düşük değildi. Yani kortizol YAB grubunda diğer gruplardan daha fazla baskılanmamıştı. Bu durum sonuçta bir nonsupresyon olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda deksametazonla kortizolün baskılanmamasına yol açabilecek faktörlerden BDZ kullanımı, eşlik eden depresyon, kilo kaybı gibi potansiyel

nedenler bertaraf edilmişti. Hastalar test süresince hastanede kaldıkları için ilaç uyumsuzluğu da söz konusu değildi.

Çalışmamızda YAB hastalarında bazal kortizol düzeyleri düşük de olsa kortizolün deksametazonla değişim farkına bakıldığında sonuç endojen kortizolün deksametazonla yeterince baskılanmadığını gösteriyordu. Deksametazonla kortizolün baskılanmaması depresyonda da görülen bir bulgudur (15). Depresyonda nonsupresyonun sebebinin CRH hipersekresyonu olduğu sanılmaktadır (182). Sonuçta depresyonlu hastalardaki HPA eksen hiperaktivitesinin, presinaptik CRH hipersekresyonu, buna sekonder olarak gelişen hipofizer ve adrenal bez hipertrofisi ve postsinaptik CRH reseptör duyarlılık azalması ile birlikte olduğu bildirilmiştir (172). Hiperaktif HPA sonucunda beyin kortikosteroid reseptörlerinde değişiklik olabileceği, bunun glukokortikoid direncine yol açabileceği, bu nedenle glukokortikoid hormonların HPA eksenin değişik seviyelerinde yapmaları gereken geribildirim etkisini gösteremedikleri ve bunun da kalıcı HPA eksen hiperaktivasyonuna yol açacağı ileri sürülmüştür (15). Hipotalamik glukokortikoid reseptörlerinin kortizole duyarlılığı azaldığı için negatif geribildirim etkisi olmaz ve buna bağlı olarak hipotalamik CRH salınışı artar (183). Depresyonlu hastalarda kanda mononükleer hücrelerdeki glukokortikoid reseptör sayısının azaldığının gösterilmiş olması ve bunun tedaviyle normale dönmesi de glukokortikoid reseptör direncinin varlığını desteklemektedir (184). YAB'de de benzer mekanizmalar nedeniyle bir nonsupresyon oluşmuş olabilir. Ya da travma hipotezimiz doğru ise, initial CRH artışı, initial aşırı HPA eksen aktivitesine yol açarak beyindeki negatif geri bildirim sağlayan GR'de kalıcı down regülasyona neden olabilir. Sonuçta DST'de baskılanmama olabilir. Kalıcı CRH artışı da CRH reseptörlerinde down regülasyona neden olabileceği için kortizolü arttıramıyor olabilir. Nitekim TSSB'da artmış BOS CRH düzeyleri bildirilmiştir (185,186). Diğer taraftan depresyonlulardaki gibi YAB'de de GR down regülasyonu bir trait özellik ise (15) baskılanmama buna bağlı olabilir. Yani ister trait özellik olsun isterse travmanın kalıntısı olsun bir GR down regülasyonu var gibi görünmektedir. Deksametazonla kortizolün baskılanmaması buna bağlı olabilir. Buna rağmen kortizol düşük olabilir, çünkü burada hipofizer CRH reseptörleri, adrenaldeki ACTH reseptörleri gibi birçok etken devreye girmektedir.

Çalışmamız PB ve YAB hastalarında DST'ye DHEA-S cevabını değerlendirilmesi açısından bir ilkti. Çalışmamızda deksametazonla DHEA-S PB ve YAB grubundaki kadınlarda erkeklere göre daha fazla baskılanmıştı.

DHEA'nın salınımının nasıl düzenlendiği tam olarak bilinmese de ACTH'nin DHEA'nın salınımından kısmen sorumlu olduğu ve deksametazonun ACTH'den bağımsız bir mekanizmayla da DHEA seviyelerini baskılayabileceği ileri sürülmüştür (187). Nereden salgılandığını bilmediğimiz, ACTH'den bağımsız DHEA salgılatıcıları olabilir. Adrenal androjen salıverici hormon olarak adlandırılan ve hipofizden salıverilen böyle bir maddenin varlığı ileri sürülmüştür (30,188). PB ve YAB olan kadınlarda bu maddenin salınımı deksametazonla daha fazla baskılanıyor olabilir. Nitekim depresyonlu kadınlarda yapılan bir çalışmada da deksametazonla DHEA-S kontrol grubuna göre daha fazla baskılanmıştı (30).

2. Serotonerjik sistem:

a. Essitaloprama kortizol, DHEA-S, PRL cevabı

Serotonerjik yolaklar ve reseptör alt tipleri depresyon, PB ve YAB gibi bir takım psikiyatrik bozuklukla ile ilişkilidir (50). Serotoninin anksiyete bozukluklarındaki rolü oldukça karmaşıktır. Bunu değerlendirmek için serotonerjik sistemi uyaran çalışmalar yapılmıştır. Serotonerjik uyarım için buspiron, m-CPP, klomipramin, fenfluramin gibi maddeler kullanılmıştır. Ancak bunlar serotonin dışında diğer nörotransmitter sistemlerini de etkilemektedir.

Sitalopram serotonin geri alım taşıyıcısına en seçici bağlanan bir selektif serotonin geri alım inhibitörüdür. Sitalopramın diğer nörotransmitter sistemlere ve 5-HT reseptör alt tiplerine karşı bilinen bir intrinsik aktivitesi yoktur (65). Çalışmalar sitalopramın nöroendokrin provokasyon testinde kullanılabileceğini göstermektedir (66,67). Biz de çalışmamızda sitalopramın S-enantiomeri olan essitalopramı, sitaloprama eşdeğer dozda hücre dışı 5-HT'yi arttırmada daha etkin olduğu düşüncesiyle seçtik (189).

Çalışmamızda essitaloprama kortizol, DHEA-S ve PRL cevapları anlamlı değildi. Yani essitalopram kortizol, DHEA-S ve PRL düzeylerini değiştirmemişti.

Bazı çalışmalar sağlıklı insanlarda sitalopramın tek doz intravenöz ve oral uygulamasının kortizol ve PRL salınımını arttırdığını göstermektedir (61,66-68, 190,191). Ancak PRL ile ilgili sonuçlar kortizole göre daha tutarsızdır.

Serotonin reseptörlerini doğrudan ya da dolaylı olarak uyaran maddeler HPA eksen aktivitesini arttırmaları (192). Sitalopramın da akut oral uygulaması HPA eksen aktivitesini arttırmaktadır (61,67,191). Seçici serotonin gerilim inhibitörlerinin bu etkilerini hipotalamusun paraventriküler nükleusundan CRH salınımını arttırarak, hipofizden ACTH salınımını etkileme yoluyla gösterdikleri düşünülmektedir (61). Sonuçta adrenal bezden kortizol salınımı artmaktadır. DHEA-S salınımı da kısmen bu mekanizmayla olabilir.

Serotonine bağlı kortizol ve PRL salınımı muhtemelen 5-HT_{2A/2C} reseptörleri ile ilişkilidir (66). 5-HT_{1A} reseptörü de HPA eksenin uyarımında rol oynayabilir. PRL salınımına dorsal rafe nükleusu ve hipotalamik paraventriküler nükleus aracılık etmektedir.

Fenfluraminin PB'da PRL ve kortizölü arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (57, 193). mCPP uygulandığında PB'de kontrollere göre daha fazla kortizol artışı (56,194) yanında kontrollerden farklı olmayan kortizol, PRL ve ACTH cevabı da (195) bulunmuştur. PB'de 5-hidroksitriptofana kortizol cevabının normallerden farklı olmadığı bildirilmiştir (155).

Bu çalışmalardaki farklılıklar serotonerjik ajanların uygulama dozları ve yollarına (oral veya intravenöz) bağlı olabilir (194).

YAB ve PB'de sitalopram veya essitaloprama nöroendokrin cevabı değerlendiren bir çalışmaya rastlayamadık. Serotonerjik ajanlara DHEA-S cevabını değerlendiren bir çalışma da yoktu.

Serotonerjik ajanlardaki bu farklı nöroendokrin cevaplar bunların serotonin dışında diğer nörotransmitter sistemleri de etkilemesine ve uygulama yollarındaki farklılığa bağlı olabilir (56,63). Ayrıca seçici panikojen maddelerin (sodyum laktat, CO₂) HPA eksenini aktive etmediği, seçici olmayan maddelerin (mCPP, fenfluramin) ise gerçek panik ataktan çok beklenti anksiyetesini arttırarak stres hormonlarının salınımını arttırdığı belirtilmiştir (192). Bizim çalışmamızda essitaloprama kortizol, DHEA-S ve PRL'de değişiminin olmaması şu şekilde açıklanabilir: Essitalopramın oral uygulamasında kan örneklerinin alındığı 120 dakikalık süre nöroendokrin cevabın oluşması için yeterli olmamış olabilir. Ayrıca oral serotonerjik uyarımla PRL düzeylerindeki değişiklikler birçok çalışmada gösterilememiştir (67,191,194).

Nadeem ve arkadaşlarının sağlıklı kontrollerde sitalopram ve essitalopramı karşılaştırdığı çalışmasında (2004) kan örnekleri 240 dakika süresince alınmıştı (191). Essitalopram ve sitalopram kortizol düzeyini benzer ve anlamlı derecede arttırırken, PRL düzeylerinde değişiklik olmamıştı. İlaç kan düzeylerinin de ölçüldüğü çalışmada essitalopramın kan düzeyi 120. dakika civarında artmaya başlamıştı ve test sonunda bu artış hala devam etmekteydi (191). Ayrıca çalışmada essitalopramın nöroendokrin cevapta sitaloprama göre artmış bir etkisinin olmadığı belirtilmişti.

Hening ve arkadaşlarının sağlıklı kontrollerde yaptığı çalışmasında da (2002) 210. dakikaya kadar kan örnekleri alınmıştı ve oral sitaloprama peak kortizol cevabı sitalopramın uygulanmasından sonra 180. dakika civarında olmaktadır (67). Bu çalışmada da PRL düzeylerinde anlamlı değişiklik bulunmamıştı.

PB ve YAB'de sitalopram veya essitaloprama nöroendokrin cevabı değerlendiren bir çalışma yoktu. Shlik ve arkadaşlarının çalışmasında (2004) sosyal anksiyete bozukluğunda sitaloprama PRL ve kortizol cevabı kontrollerden farklı bulunmamıştı (69).

PB hastalarında serotonerjik ajanlarla anksiyete semptomlarının artması ve artmış nöroendokrin cevaplardan yola çıkılarak bu hastalarda postsinaptik 5-HT reseptörlerinde aşırı duyarlılık olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Ancak mevcut çalışmaların tamamı bu hipotezi destekler nitelikte değildir (196).

3. L-dopa'ya PRL ve GH cevabı

Dopamin PRL üzerinde inhibitör etki oluşturarak salınımını azaltmaktadır. Ancak dopaminerjik maddelerle yapılan provokasyon çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. Sağlıklı gönüllülerde L-dopa sonrası PRL salınımının azaldığını (197) ve değişmediğini (198,199) bildiren çalışmalar vardır.

Daha önce PB ve YAB'de L-dopa'ya PRL ve GH cevabını değerlendiren bir çalışma yapılmamıştı. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda L-dopa sonrası PRL düzeyleri değişmezken YAB ve PB grubunda PRL baskılanıyordu.

Çalışmalardaki bu farklılıklar L-dopa'nın dozu ile ilişkili olabilir. Sabbe ve arkadaşlarının 10 sağlıklı erkekte yaptığı çalışmasında (2004) L-dopa 250 mg

dozunda (198), McCann ve arkadaşlarının çalışmasında da (1995) L-dopa 100 mg dozunda kullanılmıştı (199). Bizim çalışmamızda ise L-dopa 500 mg dozunda kullanılmıştı. L-dopa düşük dozları hormonal cevabın oluşmasında yeterli olmazken yüksek dozları cevap oluşturabilir.

Genel olarak postsinaptik reseptörlerin uyarılmasıyla yapılan provokasyon çalışmalarında artmış cevap reseptör aşırı duyarlılığını gösterirken, kör cevaplar azalmış duyarlılığı göstermektedir (194). Çalışmamızda kontrol grubuna göre PB ve YAB grubunda PRL'nin daha fazla baskılanması artmış bir cevabı göstermektedir. Bu cevap PB ve YAB hastalarına dopaminerjik reseptörlerdeki aşırı duyarlılıkla ilişkili olabilir. Homovanilik asit (HVA) dopaminin majör metabolitidir ve BOS, idrar ve plazma seviyeleri sıklıkla santral sinir sistemi dopaminerjik aktivitesini değerlendirmede kullanılır. Gurguis ve arkadaşlarının çalışmasında (1991) PB hastalarında plazma HVA seviyesi düşük bulunmuştur (152). Wingerson ve arkadaşlarının çalışmasında da (1996) PB hastalarında bazal plazma HVA seviyeleri kontrollerinkinden düşük bulunmuştur (200). Sosyal fobinin eşlik ettiği panik bozukluk hastalarında plazma HVA seviyeleri kontrollerden farklı değilken, BOS HVA seviyelerinin düşük olduğu bildirilmiştir (201). Bu bulgular PB hastalarında azalmış santral dopaminerjik aktivitenin bir göstergesi olabilir. Azalmış dopaminerjik aktivite postsinaptik dopamin reseptörlerinde duyarlılık artışına yol açmış olabilir. Bu düşünceyi destekler biçimde dopaminerjik aktivitede azalmayla giden Parkinson hastalığında panik atakların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (202-204). Ancak PB hastalarında plazma dopamininde (205) ve dopamin metabolizmasında anormalliğin gösterilemediği çalışmalar da vardır (206). Bu çelişkili sonuçların sebebi olarak, anormal dopaminerjik fonksiyonun PB hastalarının yalnızca alt bir grubunda bulunabileceği veya komorbid duruma bağlı olan anormalliklerin PB'ye spesifik olan anormallikleri baskılamış olabileceği ileri sürülmüştür (201).

Dopaminin depresyon etiolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Dopaminin önemli olduğu diğer bir sistem de beyin ödüllendirme sistemidir. Depresyonun önemli bulgularından biri olan anhedoninin, beyin ödüllendirme sistemindeki bir bozukluktan kaynaklanabileceği ve bu sisteme yönelik tedavilerin depresyon semptomlarını gidermede rol oynayabileceği öne sürülmüştür (207,208). PB

hastaları, dopaminerjik aktivitedeki azalma yönünden depresyonla benzerlik gösterebilir. PB hastalarında da beyin ödül sistemindeki bir bozukluğun rolü olabilir.

L-dopa'ya GH cevabı da santral dopaminerjik sistemin disfonksiyonunu değerlendirmektedir (59,77,78). Dopaminerjik maddeler GH'yi arttırmaktadır (197,209) Bizim çalışmamızda L-dopa ile GH artmıştı ancak PB ve YAB'de sonuçlar kontrollerinkine benzerdi. Yani bazal GH ve L-dopa'ya GH cevabı açısından gruplar arasında fark yoktu.

PB da bazal GH salınım aktivitesinde defekt olup olmadığını tespit etmek için tam bir sirkadiyen ritm 24 saat süreyle değerlendirilmiş, PB hastalarında normal bir ritim gözlenmiştir (210). Abelson ve arkadaşlarının çalışmasında (1991) bazal GH düzeyleri açısından YAB hastaları ile kontroller arasında fark bulunmamıştır (120).

Pitchot ve arkadaşlarının çalışmasında (1992) PB hastaları majör ve minör depresyon hastalarıyla karşılaştırıldığında dopamin agonisti olan apomorfine daha fazla GH cevabı göstermiştir (72). Bu, PB hastalarında depresyona göre dopaminerjik fonksiyonda artma olarak yorumlanmıştı. Ancak burada sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırılmamıştı.

Depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda L-dopa'ya GH cevabı kör bulunmuştur (73-75). Bu bulgu depresyon hastalarında santral dopaminerjik sistemdeki disfonksiyonu göstermektedir. Depresyondaki HPA eksen aşırı aktivitesi dopaminerjik aktiviteyi artırarak dopamin reseptörlerinde down regülasyona neden olabilir.

Eşel ve arkadaşları depresyonlu hastalarda yaptıkları çalışmada (2004) L-dopa'ya GH cevabında körleşme bulmuştu. Kör cevabın tedaviyle değişmediği belirtilmişti. Ancak burada sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırılmamıştı (76).

L-dopa'ya PRL cevabı PB ve YAB grubunda anlamlı iken, GH cevabı açısından gruplar birbirine bezerdi. PRL salınımında dopaminerjik ajanlar daha önemli rol oynarken, GH salınımının dopaminerjik etki dışında birçok faktöre bağlı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

4. Anksiyete düzeyi ve kortizolün deksametazonla baskılanması

Çalışmamızda PB hastalarının anksiyete düzeyi arttıkça kortizolün deksametazonla baskılanması azalıyordu.

Akut stresörler beyinde neokorteks, allokorteks, hipokampus, nükleus akkumbens, lateral septum, hipotalamik çekirdekler, amigdala, dorsal rafe ve LC gibi yapıların aktive olmasına neden olur (211). Strese cevap olarak görülen temel endokrin reaksiyon ise HPA eksenin aktivasyonudur. HPA aktivasyonunda sonuç olarak kortizol salınımı artmaktadır (14, 212).

Coryell ve arkadaşlarının çalışmasında (1989), bizim bulgumuza benzer biçimde DST’de nonsupresyon görülen PB hastalarının anksiyete düzeyleri de yüksek bulunmuştur (181). Yine Coryell ve arkadaşlarının takip çalışmasında (1991) PB hastalarında 3 yılın sonunda yine nonsupresyon gösterenlerde anksiyete düzeyi yüksek bulunmuştur (213).

Ceulamans ve arkadaşlarının çalışmasında (1985) cerrahi öncesinde hastaların %47.5’inde deksametazona kortizol nonsupresyonu bildirilmiştir (214). Nonsupresyon olanlarda anksiyete düzeyleri kontrollerden yüksek bulunmuştur.

PB hastalarındaki nonsupresyonla ilişkili olan anksiyete semptomlarını hastaneye yatma ve uygulanan testlerinde arttırabileceği düşünülse de, PB hastalarının hastaneye yatmaktan dolayı daha fazla stres yaşayacağını gösteren bir bulgu yoktur. Casat ve arkadaşlarının çocuklarda hastaneye yatmanın oluşturduğu stresin HPA eksen üzerindeki etkilerinin araştıran çalışmasında (1994) depresyonu ve depresyon dışı; aşırı anksiyöz bozukluklar (overanxious disorder), ayrılma anksiyetesi, davranım bozukluğu gibi çeşitli psikiyatrik bozukları olan çocuklara hastaneye yatışlarında ve bir hafta sonra DST uygulanmış, kortizolün nonsupresyonu açısından anlamlı fark bulunmamıştır ve çocuklarda hastaneye yatma stresinin DST üzerinde etkilerinin olmadığı bildirilmiştir (215).

Çalışmamızın sonuçları anksiyete düzeyindeki artışın DST’de nonsupresyonla ilişkili olabileceği bilgisiyle uyumludur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmaya alınan denek sayısı daha fazla olabilirdi. Stimülatör ajanlara hormonal cevaplar daha uzun sürelerde bakılabilir ve provokasyon testleri arasındaki süreler daha uzun tutulabilirdi.

Sonuç:

YAB hastalarında bazal kortizol düzeyinin düşük olması CRH aşırı aktivitesi sonucunda gelişen CRH reseptör down regülasyonu ile beraber HPA eksen hipoaktivitesini gösterebilirken, DST ile kortizolün daha az baskılanması GR down regülasyonunu düşündürmektedir. PB ve YAB hastalarında PRL'nin L-dopa ile daha fazla baskılanması bu hastalarda dopaminerjik hipofonksiyona bağlı olarak gelişen bir dopamin reseptör aşırı duyarlılığını düşündürmektedir. Bu iki bozuklukta var olabilecek bir dopaminerjik hipofonksiyonun hastalıkların patofizyolojisiyle ilişkili olabileceği ve hastalıklarda var olan ödül eksikliği ve anhedoninin nedeni olabileceği göz önüne alınırsa, bu iki anksiyete bozukluğunun tedavisinde dopaminerjik ajanların kullanılabilmesi de gündeme gelebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Kocatürk U. Açıklamalı tıp terimleri sözlüğü (6. baskı). Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 1994.
2. Sürmeli A. Anksiyete Kavramı ve Anksiyete Bozukluklarına Genel Bir Bakış. İçinde: Güleç C, Köroğlu E (editörler), Psikiyatri Temel Kitabı 1. cilt. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1997, ss. 449-59.
3. Berksun OE. Anksiyete ve Anksiyete Bozuklukları (2. baskı). Turgut Yayıncılık, İstanbul 2003.
4. Yüksel N. Anksiyete Bozuklukları. İçinde: Yüksel N (editör), Ruhsal Hastalıklar (2. baskı). Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara 2001, ss. 168-207.
5. Charney DS. Anxiety Disorders: Introduction and Overview. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins, New York 2005, pp. 1718-9.
6. Hollander E, Simeon D. Anxiety Disorder. In: Hales RE, Yudofsky SC (eds), Textbook of Clinical Psychiatry (4th ed) American Psychiatric Publishing Inc, Washington DC 1995, pp.543-630.
7. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed). American Psychiatric Association Press, Washington DC 1980.
8. Aklın T, Albayrak Ö, Kaya B, Onur E. Panik bozukluğunda tedavi kılavuzu. İçinde: Tükel R (editör), Anksiyete Bozukluklarında Tedavi Kılavuzu. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara 2004, ss. 1-51.
9. McMahon FJ, Kasem L. Anxiety Disorders: Genetics. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins, New York 2005, pp. 1759-62.
10. Özmen E. Anksiyete Bozukluklarının Epidemiyolojisi. İçinde: Doğan O (editör), Psikiyatrik Epidemiyoloji. Ege Psikiyatri Yayınları, İzmir 2002, ss. 49-58.
11. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-

- IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2001.
12. Bayraktar E, Atalay ND. Panik Bozukluğu ve Agorafobi. İçinde: Güleç C, Köroğlu E (editörler), Psikiyatri Temel Kitabı 1. cilt. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1997, ss. 461-78.
 13. Neumeister A, Bonne O, Charney DS. Anxiety Disorders: Neurochemical Aspects. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins, New York 2005, pp. 1739-48.
 14. Kılıç C, Eşel E. Stres tepkisi süreci. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:41-8.
 15. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002;4:35-50.
 16. de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg HG. Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: Pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. J Psychiatr Res 2005 (baskıda).
 17. Hundt W, Zimmermann U, Pottig M, Spring K, Holsboer F. The combined dexamethasone-suppression/CRH-stimulation test in alcoholics during and after withdrawal. Alcohol Clin Exp Res 2001;25:687-91.
 18. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev 1998;19:647-72.
 19. Lovenberg TW, Liaw CW, Grigoriadis DE, et al. Cloning and characterization of a functionally distinct corticotropin-releasing factor receptor subtype from rat brain. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:836-40.
 20. Eşel E. Genelleşmiş anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:78-87.
 21. Skelton KH, Nemeroff CB, Knight DL, Owens MJ. Chronic administration of the triazolobenzodiazepine alprazolam produces opposite effects on corticotropin-releasing factor and urocortin neuronal systems. J Neurosci 2000;20:1240-8.

22. Owens MJ, Nemeroff CB. The role of the corticotropin-releasing factor in pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies. *Ciba Found Symp* 1993;172:296-308.
23. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci* 1999;22:410-6.
24. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J* 1992;6:2311-22.
25. McEwen BS. Non-genomic and genomic effects of steroids on neuronal activity. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:141-7.
26. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol* 2001;145:669-79.
27. Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:963-87.
28. Brambilla F, Biggio G, Pisu MG, et al. Neurosteroid secretion in panic disorder. *Psychiatry Res* 2003;118:107-16.
29. Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001;24:75-97.
30. Kartalçı Ş. Depresyonlu Kadınlarda Nörosteroidler ile Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki, Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Kayseri 2004.
31. Kartalçı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;14:38-49.
32. Khisti RT, Penland SN, VanDoren MJ, Grobin AC, Marrow AL. GABAergic neurosteroid modulation of ethanol actions. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:87-95.
33. Monteleone P, Luisi M, Colurcio B, et al. Plasma levels of neuroactive steroids are increased in untreated women with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Psychosom Med* 2001;63:62-8.
34. Strous RD, Spivak B, Yoran-Hegesh R, et al. Analysis of neurosteroid levels in attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:259-64.
35. Vanover KE, Rosenzweig-Lipson S, Hawkinson JE, et al. Characterization of the anxiolytic properties of a novel neuroactive steroid, Co 2-6749 (GMA-839; WAY-141839; 3 α , 21-dihydroxy-3 β -trifluoromethyl-19-nor-5 β -

- pregnan-20-one), a selective modulator of gamma-aminobutyric acid(A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295:337-45.
36. Bitran D, Shiekh M, McLeod M. Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABA_A receptors. *J Neuroendocrinol* 1995;7:171-7.
 37. Patchev VK, Shoaib M, Holsboer F, Almeida OF. The neurosteroid tetrahydroprogesterone counteracts corticotropin-releasing hormone-induced anxiety and alters the release and gene expression of corticotropin-releasing hormone in the rat hypothalamus. *Neuroscience* 1994;62:265-71.
 38. Strohle A, Romeo E, di Michele F, et al. Induced panic attacks shift gamma-aminobutyric acid type A receptor modulatory neuroactive steroid composition in patients with panic disorder: preliminary results. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:161-8.
 39. Bicikova M, Tallova J, Hill M, Krausova Z, Hampl R. Serum concentrations of some neuroactive steroids in women suffering from mixed anxiety-depressive disorder. *Neurochem Res* 2000;25:1623-7.
 40. Griez E, Schruers K. Experimental pathophysiology of panic. *J Psychosom Res* 1998;45:493-503.
 41. Roth WT. Physiological markers for anxiety: Panic disorder and phobias. *Int J Psychophysiol* 2005;58:190-8.
 42. Topçuoğlu V, Karabekiroğlu A, Yazgan Ç. Panik bozukluğu provokasyon çalışmaları ve provokasyon ajanlarının farklılıkları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005;6:197-205.
 43. Gorman JM, Fyer MR, Goetz R, et al. Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:31-9.
 44. Fyer MR, Uy J, Martinez J, et al. CO₂ challenge of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:1080-2.
 45. **Griez E, Lousberg H, van den Hout MA, van der Molen GM. Carbon dioxide vulnerability in panic disorder. *Psychiatry Res* 1987;20:87-95.**
 46. Perna G, Battaglia M, Garberi A, Arancio C, Bertani A, Bellodi L. Carbon dioxide/oxygen challenge test in panic disorder. *Psychiatry Res* 1994;52:159-71.

47. Perna G, Bertani A, Arancio C, Ronchi P, Bellodi L. Laboratory response of patients with panic and obsessive-compulsive disorders to 35% CO₂ challenges. *Am J Psychiatry* 1995;152:85-9.
48. Griez E, de Loof C, Pols H, Zandbergen J, Lousberg H. Specific sensitivity of patients with panic attacks to carbon dioxide inhalation. *Psychiatry Res* 1990;31:193-9.
49. Perna G, Barbini B, Cocchi S, Bertani A, Gasperini M. 35%CO₂ challenge in panic and mood disorders. *J Affect Disord* 1995;33:189-94.
50. Graeff FG, Guimaraes FS, De Andrade TG, Deakin JF. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;54:129-141.
51. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 2nd ed. Cambridge University Press, Cambridge 2000.
52. Eriksson E. Brain neurotransmission in panic disorder. *Acta Psychiatrica Scand Suppl* 1987;335:31-7.
53. Coplan JD, Lyriard RB. Brain circuits in panic Disorder. *Biol Psychiatry* 1998;44:1264-76.
54. Iversen SD. 5-HT and anxiety. *Neuropharmacology* 1984;23:1353-60.
55. Sheehan DV, Raj BA, Knapp EL. Serotonin in panic disorder and social phobia. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:63-77.
56. Bourin M, Baker GB, Bradwejn J. Neurobiology of panic disorder. *J Psychosom Res* 1998;44:163-180.
57. Targum SD, Marshall LE. Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 1989;28:295-306.
58. Targum SD. Cortisol response during different anxiogenic challenges in panic disorder patients. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:453-8.
59. Tancer ME, Mailman RB, Stein MB, Mason GA, Carson SW, Golden RN. Neuroendocrine responsivity to monoaminergic system probes in generalized social phobia. *Anxiety* 1994;1:216-23.
60. Cowen PJ. Psychopharmacology of 5-HT_{1A} receptors. *Nucl Med Biol* 2000;27:437- 9.
61. Raap DK, Van der Kar LD. Minireview: selective serotonin reuptake inhibitor and neuroendocrine function. *Life Sci* 1999;65:1217-35.
62. Graeff FG. Serotonergic systems. *Psychiat Clin N Am* 1997;20:723-39.

63. Van Praag HM, Lemus C, Kahn R. Hormonal probes of central serotonin activity: do they really exist? *Biol Psychiatry* 1987;22:86-98.
64. Lewis DA, Sherman BM. Serotonergic regulation of prolactin and growth hormone secretion in man. *Acta Endocrinologica* 1985;110:152-7.
65. Hyttel J. Citalopram--pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1982;6:277-95.
66. Attenburrow MJ, Mitter PR, Whale R, Terao T, Cowen PJ. Low-dose citalopram as a 5-HT neuroendocrine probe. *Psychopharmacology* 2001;155:323-6.
67. Hennig J, Netter P. Oral application of citalopram (20mg) and its usefulness for neuroendocrine challenge tests. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:67-71.
68. Kapitany T, Schindl M, Schindler SD, et al. The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls. *Psychiatry Res* 1999;88:75-88.
69. Shlik J, Maron E, Toru I, Aluoja A, Vasar V. Citalopram challenge in social anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:177-82.
70. Marsden CA. Dopamine: the rewarding years. *Br J Pharmacol* 2006;147:136-44.
71. Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Progress in Neurobiology* 2003;70:83-244.
72. Pitchot W, Ansseau M, Moreno AG, Hansenne M, von Frenckell R. Dopaminergic function in panic disorder: comparison with major and minor depression. *Biol Psychiatry* 1992;32:1004-11.
73. Sofuoglu S, Yucesoy M, Basturk M, Koc A. Growth hormone responses to L-dopa in dysthymic patients. *Nöroloji, Nöroşirurji, Psikiyatri Dergisi* 1987;2:79-83.
74. Sofuoglu S, Besim T, Kelestimur F, Basturk M, Esendemir C. Growth hormone responses to L-dopa in depression and anxiety disorder. *Clin Neuropharmacol* 1992;15(Suppl):34-B.
75. Ansseau M, von Frenckell R, Cerfontaine JL, et al. Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br J Psychiatry* 1988;153:65-71.

76. Esel E, Kartalci S, Tutus A, Turan T, Sofuoglu S. Effects of antidepressant treatment on thyrotropin-releasing hormone stimulation, growth hormone response to L-dopa, and dexamethasone suppression tests in major depressive patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:303-9.
77. Ferrari C, Caldara R, Barbieri C, et al. Central nervous system and pituitary mechanisms in dopaminergic stimulation of growth hormone release in women. *Neuroendocrinology* 1981;32:213-6.
78. McDougle CJ, Price LH, Palumbo JM, Kosten TR, Heninger GR, Kleber HD. Dopaminergic responsivity during cocaine abstinence: a pilot study. *Psychiatry Res* 1992;43:77-85.
79. Charney DS, Woods SW, Krystal JH, Nagy LM, Heninger GR. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:273-82.
80. Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, et al. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:266-74.
81. Uhde TW, Vittone BJ, Siever LJ, Kaye WH, Post RM. Blunted growth hormone response to clonidine in panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 1986;21:1081-5.
82. Tancer ME, Stein MB, Black B, Uhde TW. Blunted growth hormone response to growth hormone-releasing factor and to clonidine in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:336-7.
83. Bradwejn J, Koszycki D, Shriqui C. Enhanced sensitivity to cholecystokinin-tetrapeptide in panic disorder: Clinical and behavioral findings. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48: 603–10.
84. Abelson JL, Nesse RM. Pentagastrin infusions in patients with panic disorder I. Symptoms and cardiovascular responses. *Biol Psychiatry* 1994;36:73–83.
85. Kramer MS, Cutler NR, Ballenger JC, et al. A placebo-controlled trial of L-365,260, a CCK-B antagonist, in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1995;37:462-6.
86. Adams JB, Pyke RE, Costa J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of a CCK-B receptor antagonist, CI-988, in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:428-34.

87. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed, revised). American Psychiatric Association Press, Washington DC 1987.
88. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1998.
89. Aklın T. Yaygın anksiyete bozukluğu. İçinde: Güleç C, Köroğlu E (editörler), Psikiyatri Temel Kitabı (1. cilt) Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1997, ss. 517-26.
90. Kırılı S, Sivrioğlu Y (çev. editörleri). Yaygın Anksiyete Bozukluğu: Tanı, Tedavi ve Diğer Anksiyete Bozuklukları ile ilişkisi. Özsan Matbaacılık, Bursa 2000.
91. Lieb R, Becker E, Altamura C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:445-52.
92. Merikangas KR. Anxiety Disorders: Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins, New York 2005, pp. 1720-8.
93. Dugas MJ. Generalized anxiety disorder publications: so where do we stand? *J Anxiety Disord* 2000;14:31-40.
94. Uzbay İT. Anksiyetenin nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002;5 :5-13.
95. Korpi ER, Grunder G, Luddens H. Drug interactions at GABA(a) receptors. *Prog Neurobiol* 2002;67:113-59.
96. Malizia AL. Receptor binding and drug modulation in anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:567-74.
97. Dorow R, Horowski R, Paschelke G, Amin M. Severe anxiety induced by FG 7142, a beta carboline ligand for benzodiazepine receptors. *Lancet* 1983;2:98-9.
98. Ferrarese C, Appollonio I, Frigo M, et al. Decreased density of benzodiazepine receptors in lymphocytes of anxious patients: reversal after chronic diazepam treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:169-73.
99. Weizman R, Tanne Z, Granek M, et al. Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients. *Eur J Pharmacol* 1987;138:289-92.

100. Tiihonen J, Kuikka J, Rasanen P, et al. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Mol Psychiatry* 1997;2:463-71.
101. Cowley DS, Roy-Byrne PP, Hommer DW, Greenblatt DJ, Nemeroff C, Ritchie J. Benzodiazepine sensitivity in anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1991;29 (Suppl 1): 57A.
102. Eşel E, Turan MT, Köse K, ve ark. Genelleşmiş anksiyete bozukluğunda plazma GABA düzeyi ve sigara içme ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2001;2:21-8.
103. Roy-Byrne PP, Cowley DS, Hommer D, Greenblatt DJ, Kramer GL, Petty F. Effect of acute and chronic benzodiazepines on plasma GABA in anxious patients and controls. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;109:153-6.
104. Ramboz S, Oosting R, Amara DA, et al. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety related disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14476-14481.
105. Argyropoulos SV, Sandford JJ, Nutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drugs Part 2: pharmacological treatments of anxiety. *Pharmacol Ther* 2000;88:213-27.
106. Olivier B, van Wijngaarden I, Soudijn W. 5-HT₃ receptor antagonists and anxiety; a preclinical and clinical review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:77-95.
107. Germine M, Goddard AW, Woods SW, Charney DS, Heninger GR. Anger and anxiety responses to *m*-Chlorophenylpiperazine in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1992;32:457-61.
108. Iny LJ, Pecknold J, Suranyi-Cadotte BE, et al. Studies of a neurochemical link between depression, anxiety, and stress from [³H] imipramine and [³H] paroxetine binding on human platelets. *Biol Psychiatry* 1994;36:281-91.
109. Garvey MJ, Noyes R Jr, Woodman C, Laukes C. A biological difference between panic disorder and generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1993;34:572-5.
110. Garvey MJ, Noyes R Jr, Woodman C, Laukes C. Relationship of generalized anxiety symptoms to urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and vanillylmandelic acid. *Psychiatry Res* 1995;57:1-5.

111. Connor KM, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol Psychiatry* 1998;44:1286-94.
112. Rickels K, Pollack MH, Seehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:968-74.
113. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:884-95.
114. Mathew RJ, Ho BT, Kralik P, Taylor DL, Claghorn JL. Catecholamines and monoamine oxidase activity in anxiety. *Acta Psychiatr Scand* 1981;63:245-52.
115. Khan A, Lee E, Drager S, et al. Platelet MAO-B activity in anxiety and depression. *Biol Psychiatry* 1986;21:847-9.
116. Mathew RJ, Ho BT, Francis DJ, Taylor DL, Weinman ML. Catecholamines and anxiety. *Acta Psychiatr Scand* 1982;65:142-7.
117. Munjack DJ, Baltazar PL, DeQuattro V, et al. Generalized anxiety disorder: some biochemical aspects. *Psychiatry Res* 1990;32:35-43.
118. Cameron OG, Smith CB, Lee MA, Hollingsworth PJ, Hill EM, Curtis GC. Adrenergic status in anxiety disorders: platelet alpha 2-adrenergic receptor binding, blood pressure, pulse, and plasma catecholamines in panic and generalized anxiety disorder patients and in normal subjects. *Biol Psychiatry* 1990;28:3-20.
119. Charney DS, Woods SW, Heninger GR. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 1989;27:173-82.
120. Abelson JL, Glitz D, Cameron OG, Lee MA, Bronzo M, Curtis OC. Blunted growth hormone response to clonidine in patients with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:157-62.
121. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Somatic manifestation in women with generalized anxiety disorder: Psychophysiological responses to psychological stress. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1113-1119.
122. Tiller JW, Biddle N, Maguire KP, Davies BM. The dexamethasone suppression test and plasma dexamethasone in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1988;23:261-70.

123. Avery DH, Osgood TB, Ishiki DM, Wilson LG, Kenny M, Dunner DL. The DST in psychiatric outpatients with generalized anxiety disorder, panic disorder, or primary affective disorder. *Am J Psychiatry* 1985;142:844-8.
124. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Lee YB, Zimmerli WD. Cortisol levels in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 1991;38:313-5.
125. Tafet GE, Feder DJ, Abulafia DP, Roffman SS. Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal activity in response to cognitive therapy in patients with generalized anxiety disorder. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2005;5:37-40.
126. Semeniuk T, Jhangri GS, Le Mellédo JM. Neuroactive steroid levels in patients with generalized anxiety disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:396-8.
127. Jolkkonen J, Lepola U, Bisette G, Nemeroff C, Reikkinen P. CSF corticotropin-releasing factor is not affected in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1993;33:136-8.
128. Fossey MD, Lydiard RB, Ballenger JC, Laraia MT, Bisette G, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentrations in patients with anxiety disorder and normal comparison subjects. *Biol Psychiatry* 1996;39:703-7.
129. Fossey MD, Lydiard LB, Laraja MT. CSF corticotropin-releasing factor (CRF) in patients with anxiety disorder. Society of Biological Psychiatry Annual Meeting, New York May 12, 1990.
130. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Bradwejn J, et al. Effects of the cholestykinin agonist pentagastrin in patients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:700-2.
131. Holt PE, Andrews G. Hyperventilation and anxiety in panic disorder, social phobia, GAD and normal controls. *Behav Res Ther* 1989;27:453-60.
132. Verburg C, Griez E, Meijer J. A %35 carbon dioxide challenge in simple phobias. *Acta Psychiatry Scand* 1994;90:420-3.
133. Lapierre Y, Knott V, Gray R. Psychophysiological correlates of sodium lactate. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:50-7.
134. Bergink V, van Megen HJ, Westenberg HG. Glutamate and anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:175-83.
135. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-

- IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1998.
136. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-61.
 137. Snaith RP, Baugh SJ, Clayden AD, Husain A, Sipple MA. The Clinical Anxiety Scale: an instrument derived from the Hamilton Anxiety Scale. *Br J Psychiatry* 1982;141:518-23.
 138. Strous RD, Maayan R, Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:155-69.
 139. Brambilla F, Mellado C, Alciati A, et al. Plasma concentration of anxiolytic neuroactive steroids in man with panic disorder. *Psychiatry Res* 2005;135:185-90.
 140. Wolf OT, Kirschbaum C. Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Rev* 1999;30:264-288.
 141. Hu Y, Cardounel A, GURSOY E, Anderson P, Kalimi M. Anti-stress effects of dehydroepiandrosterone: protection of rats against repeated immobilization stress-induced weight loss, glucocorticoid receptor production, and lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 2000;59:753-62.
 142. Tait GR, McManus K, Bellavance F, Lara N, Chrapo W, Le Melledo JM. Neuroactive steroid changes in response to challenge with the panicogenic agent pentagastrin. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:417-29.
 143. Heydari B, Melledo JM. Low pregnanolone sulphate plasma concentrations in patients with generalized social phobia. *Psychol Med* 2002;32:929-33.
 144. Spivak B, Maayan R, Kotler M, et al. Elevated circulatory level of GABA(A)-antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* 2000;30:1227-31.
 145. Laufer N, Mayan R, Hermesh H et al. Involvement of GABA_A receptor modulating neuroactive steroids in patients with social phobia. *Psychiatry Res* 2005;137:131-6.
 146. Ferrari E, Cravello L, Muzzoni B, et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. *Eur J Endocrinol* 2001;144:319-29.

147. Legrain S, Berr C, Frenoy N, Gourlet V, Debuire B, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone sulfate in a long-term care aged population. *Gerontology* 1995;41:343-51.
148. van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology* 2003;165:97-110.
149. Curtis GC, Cameron OG, Nese RM. The dexamethasone suppression test in panic disorder and agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1043-6.
150. Brambilla F, Bellodi L, Perna G, et al. Psychoimmunoendocrine aspects of panic disorder. *Neuropsychobiology* 1992;26:12-22.
151. Brambilla F, Perna G, Garberi A, Nobile P, Bellodi L. Alpha 2-adrenergic receptor sensitivity in panic disorder. I. GH response to GHRH and clonidine stimulation in panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:1-9.
152. Gurguis GN, Mefford IN, Uhde TW. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in panic disorder: relationship to plasma catecholamine metabolites. *Biol Psychiatry* 1991;30:502-6.
153. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, et al. Lactate provocation of panic attacks. II. Biochemical and physiological findings. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:709-19.
154. Kellner M, Schick M, Yassouridis A, Struttman T, Wiedemann K, Alm B. Metyrapone tests in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56:898-900.
155. den Boer JA, Westenberg HG. Behavioral neuroendocrine and biochemical effects of 5-hydroxytryptophan administration in panic disorder. *Psychiatry Res* 1990;31:267-78.
156. Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacol* 1996;15:7-15.
157. Wedekind D, Bandelow B, Broocks A, Hajak G, Rüther E. Salivary, total plasma free cortisol in panic disorder. *J Neural Transm* 2000;107:831-7.
158. Goldstein S, Halbreich U, Asnis G, Endicott J, Alvir J. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:1320-3.
159. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM, Gallucci W, Chrousos GP, Gold PW. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:896-9.

160. Abelson JL, Curtis GC. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder. 24-hour secretion of corticotropin and cortisol. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:323-31.
161. Bandelow B, Wedekind D, Sandvoss V, et al. Diurnal variation of cortisol in panic disorder. *Psychiatry Res* 2000;95:245-50.
162. Bandelow B, Wedeking D, Pauls J, Broocks A, Hajak G, Rüther E. Salivatory cortisol in panic attacks. *Am J Psychiatry* 2000;157:454-6.
163. Woods SW, Charney DS, McPherson CA, Gradman AH, Heninger GR. Situational panic attacks. Behavior, physiologic, and biochemical characterization. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:365-75.
164. Kathol RG, Noyes R, Lopez AL, Reich JH. Relationship of urinary free cortisol levels in patients with panic disorder to symptoms of depression and agoraphobia. *Psychiatry Res* 1988;24:211-21.
165. Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, et al. Neuroendocrine responses to psychological stress in adolescents with anxiety disorder. *Neuropsychobiology* 2000;42:82-92.
166. Rosenbaum AH, Schatzberg AF, Jost FA 3rd, et al. Urinary free cortisol levels in anxiety. *Psychosomatics* 1983;24:835-7.
167. Kanter ED, Wilkinson CW, Radant AD, et al. Glucocorticoid feedback sensitivity and adrenocortical responsiveness in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001;50:238-45.
168. Yehuda R. Sensitization of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1997;821:57-75.
169. Aerni A, Traber R, Hock C, et al. Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:1488-90.
170. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:1010-6.
171. Heim C, Nemeroff CB. The impact of early adverse experience on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry* 1999;46:1509-22.
172. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999;160:1-12.

173. Brawman-Mintzer O, Monnier J, Wolitzky KB, Falsetti SA. Patients with generalized anxiety disorder: Somatic symptom endorsement. *J Psychiatr Pract* 2005;11:212-5.
174. Kasckow JW, Baker D, Geraciotti TD. Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides* 2001;22:845-51.
175. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24:236-52.
176. Lieberman JA, Brenner R, Lesser M, Coccaro E, Borenstein M, Kane JM. Dexamethasone suppression tests in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1983;140:917-9.
177. Roy-Byrne PP, Bierer LM, Uhde TW. The dexamethasone suppression test in panic disorder: comparison with normal controls. *Biol Psychiatry* 1985;20:1237-40
178. Bridges M, Yeragani VK, Rainey JM, Pohl R. Dexamethasone suppression test in patients with panic attacks. *Biol Psychiatry* 1986;21:853-5.
179. Schweizer EE, Swenson CM, Winokur A, Rickels K, Maislin G. The dexamethasone suppression test in generalized anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1986;149:320-2.
180. Westberg P, Modigh K, Lisjö P, Eriksson E. Higher postdexamethasone serum cortisol levels in agoraphobic than in nonagoraphobic panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 1991;30:247-56.
181. Coryell W, Noyes R, Schlechte J. The significance of HPA axis disturbance in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1989;25:989-1002.
182. Hatzinger M. Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:105-11.
183. van Praag HM. Can stress cause depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:891-907.
184. Calfa G, Kademian S, Ceschin D, Vega G, Rabinovich GA, Volosin M. Characterization and functional significance of glucocorticoid receptors in patients with major depression: modulation by antidepressant treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:687-701.

185. Bremner JD, Licinio J, Darnell A, et al. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:624-9.
186. Baker DG, West SA, Nicholson WE, et al. Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:585-8.
187. Osran H, Reist C, Chen CC, Lifrak ET, Chicz-DeMet A, Parker LN. Adrenal androgens and cortisol in major depression. *Am J Psychiatry* 1993;150:806-9.
188. Parker LN, Odell WD. Control of adrenal androgen secretion. *Endocr Rev* 1980;1:392-410.
189. Mork A, Kreilgaard M, Sanchez C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* 2003;45:167-73.
190. Seifritz E, Baumann P, Muller MJ, et al. Neuroendocrine effects of a 20-mg citalopram infusion in healthy males. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:253-63.
191. Nadeem HS, Attenburrow MJ, Cowen PJ. Comparison of the effects of citalopram and escitalopram on 5-HT-mediated neuroendocrine responses. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1699-1703.
192. Graeff FG, Garcia-Leal C, Del-Ben CM, Guimarães FS. Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *An Acad Bras Cienc* 2005;77:477-91.
193. Judd FK, Apostolopoulos M, Burrows GD, Norman TR. Serotonergic function in panic disorder: endocrine responses to D-fenfluramine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:329-337.
194. Kahn RS, Wetzler S. m-Chlorophenylpiperazine as a probe of serotonin function. *Biol Psychiatry* 1991;30:1139-66.
195. Broocks A, Bandelow B, George A, et al. Increased psychological responses and divergent neuroendocrine responses to m-CPP and ipsapirone in patients with panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:153-161.
196. Maron E, Shlik J. Serotonin function in panic disorder: Important, but why? *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1-11.
197. Boyd AE, Angoff G, Long A, Mager M. L-Dopa absorption and pituitary-hypothalamic axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1341-7.

198. Sabbe B, Hulstijn W, Maes M, Pier M, Scharpé S, Zitman F. Psychomotor, neuroendocrine and behavioural effects after oral administration of levodopa in normal volunteers. *Psychiatry Res* 2004;128:103-6.
199. McCann UD, Thorne D, Hall M, et al. The effects of L-dihydroxyphenylalanine on alertness and mood in α -methyl-para-tyrosine-treated healthy humans. Further evidence for the role of catecholamines in arousal and anxiety. *Neuropsychopharmacology* 1995;13:41-52.
200. Wingerson DK, Cowley DS, Kramer GL, Petty F, Roy-Byrne PP. Effect of benzodiazepine on plasma levels of homovanillic acid in anxious patients and control subjects. *Psychiatry Res* 1996;65:53-9.
201. Johnson MR, Lydiard RB, Zealberg JJ, Fossey MD, Ballenger JC. Plasma and CSF HVA levels in panic patients with comorbid social phobia. *Biol Psychiatry* 1994;36:426-7.
202. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorder in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1990;147:217-20.
203. Lieberman A. Managing the neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:33-8.
204. Lauterbach EC. The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:801-25.
205. Schneider P, Evans L, Ross-Lee L, et al. Plasma biogenic amine levels in agoraphobia with panic attacks. *Pharmacopsychiatry* 1987;20:102-4.
206. Eriksson E, Westberg P, Alling C, Thuresson K, Modigh K. Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites in panic disorder. *Psychiatry Res* 1991;36:243-51.
207. Naranjo CA, Tremblay LK, Busto UE. The role of the brain reward system in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:781-823.
208. Soysal AŞ, Uzbay İT. Beyin ödüllendirme sistemi majör depresyon tedavisinde yani bir hedef olabilir mi? *New Symposium Journal* 2006;44:3-13.
209. Ferrari C, Caldara R, Barbieri C, et al. Central nervous system and pituitary mechanisms in dopaminergic stimulation of growth hormone release in women. *Neuroendocrinology* 1981;32:213-6.
210. Abelson JL, Curtis GC, Uhde TW. Twenty-four hour growth hormone secretion in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:72-9.

211. Dubrovsky B. The specificity of stress responses to different nocuous stimuli: neurosteroids and depression. *Brain Res Bull* 2000;51:443-55.
212. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol* 2003;463:235-72.
213. Coryell W, Noyes R, Reich J. The prognostic significance of HPA-axis disturbance in panic disorder: A three-year follow-up. *Biol Psychiatry* 1991;29:96-102.
214. Ceulemans DL, Westenberg HG, van Prag HM. The effect of stress on the dexamethasone suppression test. *Psychiatry Res* 1985;14:189-95.
215. Casat CD, Pearson D, Ruiz-Nazario Javier, Rhoades H. Serial dexamethasone suppression tests (DST) in recently hospitalized children. *Biol Psychiatry* 1994;36:203-5.

Ek 1.

HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HDDÖ)

1. Depresif Ruh Hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0= Yok.

1= Bu duygularımı ancak sorulduğunda gösteriyor.

2= Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

3= Bu duygularını sözleriyle değil, yüz ifadesi, duruşu, sesi ve ağlama eğilimi ile gösteriyor.

4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk Duygusu

0= Yok.

1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü sanıyor.

2= Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor.

3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor ve suçluluk hezeyanları gösteriyor.

4= Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

0= Yok.

1= Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

2= Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.

3= intiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.

4= intihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir).

4. Uykuya Dalamamak

0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.

1= Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.

2= Her gece uyuma güçlüğü çekiyor.

5. Geceyarısı Uyanmak

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yalanıyor.

2= Gece yarısı uyanıyor. Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir.

6. Sabah Erken Uyanmak

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Sabah erkenden uyanıyor fakat tekrar uykuya dalıyor.

2= Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. İş ve Aktiviteler

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarda meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2= Aktivite, hobi veya işe duyulan ilginin kaybolması; hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir. Kendini iş veya aktiviteler için zorlaması gerektiğini hisseder.

3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastanedeki değerlendirmesinde, eğer hasta en az 3 saatini aktivitelerine (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verin.

4= Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalar servisteki işlerin dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa ya da servis işlerini yardım almadan yapıyorsa 4 puan ile değerlendirin.

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

0= Normal konuşma ve düşünce.

1= Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3= Görüşme yapmakta güdük çekiyor.

4= Tam stupor.

9. Ajitasyon

0= Yok

1= Yerde duramama.

2= Eller, saçlar v.b. ile oynama.

3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama.

4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. Psikik Anksiyete

0= Güçlük yok.

1= Sübjektif gerilim ve irritabilite.

2= Küçük şeylerden kaygı duyma.

3= Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4= Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik Anksiyete

0= Yok.

1= Hafif

2= Orta

3= Şiddetli

4= Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz çıkarma, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare. Kardiyovasküler: Palpitasyon, bas ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme. Sık idrara çıkma. Terleme.

12. Somatik Semptomlar - Gastrointestinal

0= Yok.

1= İştahsız, ama hastane personelinin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gastrointestinal semptomlar için ilaç veya bağırsaklar için laksatif ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13. Somatik Semptomlar-Genel

0= Yok.

1= Ekstremitelerinde, sırtında ya da basında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, bas ağrısı, kaslarda ağrı. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.

2= Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

14. Genital Semptomlar (libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar)

0=Yok.

1=Hafif

2= Şiddetli

15. Hipokondriasis

0= Yok.

1= Evhamlılık

2= Sağlıkla ilgili evhamlar

3= Sık sık yakınmalar, yardım isteği vb.

4= Hipokondriak delüzyonlar.

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

A. Anamneze göre değerlendirirken:

0= Kilo kaybı yok.

1= Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.

2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde.

0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.

1= Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

2= Haftada 1 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

17. Durumu Hakkında Görüşü

0= Hasta ve depresyonda olduğunun farkında.

1= Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, asın çalışmaya, istirahatı ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2= Hasta olduğunu kabul etmiyor.