

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ
ANABİLİM DALI

**PANİK BOZUKLUĞU VE YETİŞKİN AYRILMA
ANKSİYETESİ BOZUKLUĞU HASTALARINDA
CO₂ DUYARLILIĞI**

Dr. ÖZGÜR ATLI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ
ANABİLİM DALI

**PANİK BOZUKLUĞU VE YETİŞKİN AYRILMA
ANKSİYETESİ BOZUKLUĞU HASTALARINDA
CO₂ DUYARLILIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZGÜR ATLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. TUNÇ ALKIN

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER	i
II. TABLO LİSTESİ	iii
III. ŞEKİL LİSTESİ	iv
IV. KISALTMALAR	v
V. TEŞEKKÜR	vi
VI. ÖZET	1
VII. ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu	5
2.2. Panik Bozukluğu	9
2.3. yAAB ile PB İlişkisi	12
2.4. PB ve CO₂ Duyarlılığı	14
2.4.1. Boğulma Yanlış Alarm Teorisi	16
2.4.2. Bilişsel Kuram	17
2.5. AAB ve CO₂ İlişkisi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma Örnekleme	20
3.1.1. Çalışmaya dâhil edilme ölçütleri	20
3.1.2. Dışlama ölçütleri	20
3.2. Ölçüm Araçları	22
3.3. CO₂ Uygulama İşlemi	23
3.4. İstatistik Analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1. Demografik ve Klinik Veriler	26
4.1.1. PB, yAAB ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Verileri	26
4.1.2. PB Grubunun Klinik Verileri	31
4.1.3. yAAB Ek Tanısı Olan ve Olmayan PB, yAAB ve Kontrol Grupları	33
5. TARTIŞMA	38
5.1. Panik Atağı Oranları	38
5.2. CO₂ Duyarlılığının Oluşma Düzenegi	39

5.3. yAAB'de CO ₂ Aşırı Duyarlılığı.....	42
5.4. çAAB ve yAAB Karşılaştırmaları	45
5.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR.....	47
8. EKLER	54
8.1. Ek-1. Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Onayı.....	54
8.2. Ek-2. Gönüllü Olur Formları.....	55

II. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ayrılma anksiyetesi bozukluğu için DSM-IV TR tanı ölçütleri	6
Tablo 2. yAAB'nin en sık saptanan klinik belirtileri ve oranları	9
Tablo 3. Panik atağı için DSM-IV tanı ölçütleri	11
Tablo 4. Agorafobi için DSM-IV tanı ölçütleri	12
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri.....	26
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri.....	28
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun APE'ye göre atak oranları.....	29
Tablo 8. Tüm örnekleme APE'ye göre panik atağı geçirmeye ilişkin lojistik regresyon sonuçları	30
Tablo 9. PB, yAAB ve kontrol gruplarında APE'ye göre panik atağı geçirmeye ilişkin lojistik regresyon sonuçları.....	31
Tablo 10. PB grubunun klinik verileri	32
Tablo 11. PB grubunda APE'ye göre panik atağı geçirmeye ilişkin lojistik regresyon sonuçları	32
Tablo 12. Hasta altgrupları ve kontrol grubunun demografik özellikleri	33
Tablo 13. Hasta altgrupları ve kontrol grubunun klinik özellikleri	35
Tablo 14. Gruplar arasında APE ve GAÖ'ye göre panik atağı geçirme oranlarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 15. çAAB'si olan ve olmayan yAAB hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması	37

III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. AAB'nin yaşam boyu görülme sıklığı.	7
Şekil 2. Agorafobili ve agorafobisiz panik atağı ve PB yaşam boyu görülme sıklığı.....	10

IV. KISALTMALAR

AAB	Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu
AABE	Ayrılma Anksiyetesi Belirti Envanteri
AAB-YKG	Ayrılma Anksiyetesi Belirtileri için Yapılandırılmış Klinik Görüşme
AD	Anksiyete Duyarlılığı
ADİ-3	Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3
APE	Akut Panik Envanteri
çAAB	Çocukluk Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu
GAÖ	Görsel Analog Ölçek
PB	Panik Bozukluğu
PB Ag+	Agorafobili Panik Bozukluğu
PB Ag-	Agorafobisiz Panik Bozukluğu
PBŞÖ	Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği
PB+yAAB	Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu ektanısı olan Panik Bozukluğu
Saf PB	Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu ektanısı olmayan Panik Bozukluğu
YAA	Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Ölçeği
yAAB	Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu
YAB	Yaygın Anksiyete Bozukluğu

V. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamdaki değerli katkıları için tez danışmanım Prof. Dr. Tunç Alkın'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın yazımı aşamasında yardım eden Dr. Mehmet Bayın ve Dr. Sibel Kocaaslan'a teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan psikiyatri hocalarım Prof. Dr. Zeliha Tunca, Prof. Dr. Hasan Can Cimilli, Prof. Dr. Köksal Alptekin, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem, Prof. Dr. Ayşegül Yıldız, Doç. Dr. Berna Binnur Akdede, Doç. Dr. Behice Elif Onur ve Uzm. Dr. Halis Ulaş'a teşekkür ederim.

Nöroloji hocalarım Prof. Dr. Egemen İdiman, Prof. Dr. Fethi İdiman, Prof. Dr. M. Kürşat Kutluk, Prof. Dr. Ahmet Ali Genç, Prof. Dr. Barış Baklan, Prof. Dr. Raif Çakmur, Prof. Dr. Görsev Yener, Prof. Dr. Gülden Akdal, Prof. Dr. Vesile Öztürk, Prof. Dr. Serkan Özakbaş, Doç. Dr. Beril Çolakoğlu, Doç. Dr. İ. Şükrü Şengün, Doç. Dr. İbrahim Öztura'ya teşekkür ederim.

Çocuk ve ergen psikiyatrisi hocalarım Prof. Dr. Süha Miral, Doç. Dr. Aynur Akay, Doç. Dr. Şahbal Aras, Doç. Dr. Özlem Gencer, Doç. Dr. Neslihan Emiroğlu, Yard. Doç. Dr. Taner Güvenir, Yard. Doç. Dr. Aylin Özbek, Yard. Doç. Dr. Burak Baykara'ya teşekkür ederim.

Göğüs hastalıklarından Prof. Dr. A. Hikmet Çımrın ve tez çalışmamda kullandığım solutma düzeneği kuran Barış Yücel'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamın istatistiklerinde yardımcı olan Dr. Sinem Doğanay'a teşekkür ederim.

Mehmet, Ahmet Yiğit, Neşe, Seda, Deniz, Selçuk, Sinem, Levent, Zeliha, Enis, Fatma, Gonca, Ayşen, Bilge, Ayşegül ve tüm dostlarıma teşekkür ederim.

Anneme, babama, kardeşlerim Azize ve Hüseyin'e teşekkür ederim.

Canım karım Sibel'e sonsuz teşekkür ederim...

Özgür ATLI - 2011

VI. ÖZET

PANİK BOZUKLUĞU VE YETİŞKİN AYRILMA ANKSİYETESİ BOZUKLUĞU HASTALARINDA CO₂ DUYARLILIĞI

Dr. Özgür ATLI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tunç ALKIN

Amaç: Panik bozukluğu (PB) hastalarının CO₂ kışkırtması ile panik atak geçirme sıklığının kontrollerden yüksek olduğu bilinmektedir. Çocuklardaki ayrılma anksiyetesi bozukluğunun (çAAB) da hem CO₂ duyarlılığıyla ve hem de yetişkinlikte ortaya çıkan PB'yle ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada, PB ve/veya ayrılma anksiyetesi bozukluğu (AAB) olan yetişkin hastalarda ve sağlıklı bireylerde CO₂ duyarlılığının ve ilişkili olabilecek klinik özelliklerin, karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza PB tanısı almış 38 hasta, yetişkin ayrılma anksiyetesi bozukluğu (yAAB) tanısı almış 31 hasta ve 40 sağlıklı birey katılmıştır. Katılımcılar ağız ve burunlarını kapatan bir maske ile %35 CO₂-%65 O₂'den oluşan bir gaz karışımını, vital kapasitelerinin en az %80'i kadarlık hacimde ve iki kez solumuşlardır. CO₂ uyarımından hemen önce ve sonra akut panik envanteri (APE) ve görsel analog ölçeği (GAÖ) katılımcılar tarafından puanlanmıştır. Bu puanlar temelinde CO₂ ile tetiklenmiş panik atağının olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Bulgular: CO₂ kışkırtması ile panik atağı geçirme oranları APE'ye ve GAÖ'ye göre PB ve yAAB grupları arasında anlamlı farklılık göstermezken, her iki grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Anksiyete duyarlılığı indeksi-3 (ADİ-3) toplam puanları da PB ve yAAB gruplarında benzer bulunurken, her ikisinde de kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. ADİ fiziksel alt ölçeği ise diğer iki alt ölçekten farklı olarak PB grubunda yAAB grubundan yüksek bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda PB'de CO₂ duyarlılığı olduğu bir kez daha doğrulanırken, yAAB'de de CO₂ duyarlılığı olduğu bulunmuştur. Bulgularımız iki hastalığın oluşumundan ortak patofizyolojik süreçlerin sorumlu olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Panik bozukluğu, yetişkin ayrılma anksiyetesi bozukluğu, CO₂ duyarlılığı, anksiyete duyarlılığı

VII. ABSTRACT

CO₂ SENSITIVITY IN PATIENTS WITH PANIC DISORDER AND ADULT SEPERATION ANXIETY DISORDER

Dr. Özgür ATLI

Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry
Supervisor: Prof. Dr. Tunç ALKIN

Aim: It is known that panic disorder (PD) patients have higher probability for panic attacks via CO₂ challenge. There are studies which notify the relationship between childhood separation anxiety disorder (CSAD) and CO₂ sensitivity and, adult PD. In the present study, it is aimed to comparatively assess the CO₂ sensitivity and possible related clinical features in PD and/or separation anxiety disorder (SAD) in adult patients and healthy subjects.

Method: 38 PD patients, 31 adult separation anxiety disorder (ASAD) patients and 40 healthy subjects have participated to the study. The participants were challenged two times with at least 80% vital capacity inhalations of 35% CO₂ -65% O₂ through a mask which covers the mouth and the nose. Immediately before and after inhalations, acute panic inventory (API) and visual analog scale (VAS) were scored by participants. The presence of the CO₂ induced of panic attacks were assessed based on these scores.

Results: There was no significant difference between PD and ASAD groups, whereas these two groups were both found to be significantly higher than the control group in terms of CO₂ induced panic attack rates according to API and VAS scores. Similarly, while anxiety sensitivity index-3 (ASI-3) total scores did not differ between PD and ASAD groups, they had both significantly higher scores than controls. Furthermore, ASI-3 physical subscale were separated from the other two subscales by having higher scores in PD group than ASAD group.

Conclusion: In our study, we not only confirm that there is a CO₂ sensitivity in PD, but also found a CO₂ sensitivity in ASAD. Our findings support the view of a common pathophysiological processes might be responsible for the development of these two disorders.

Key Words: Panic disorder, adult separation anxiety disorder, CO₂ sensitivity, anxiety sensitivity

1. GİRİŞ VE AMAC

Panik bozukluğu (PB) nefes almada güçlük, çarpıntı, baş dönmesi gibi çeşitli bedensel ve bilişsel belirtilerin ön planda olduğu, yineleyici ve beklenmedik panik ataklarıyla belirlenen yaygın bir bozukluktur¹. PB'nin patofizyolojisi hala belirsizlikler içerdiğinden bu konudaki araştırmalar sürmektedir. PB'nin en belirgin bileşeni olan panik ataklarının, laboratuvar ortamında özgül kimyasal kışkırtıcılar ile ortaya çıkartılabilmesi araştırmacılar için özel bir önem taşır. Bunlardan en yaygın kullanılan yöntem CO₂ ile kışkırtma çalışmalarıdır. PB'nin oluşumunda boğulma yanlış alarm teorisininin kurucusu olan Klein'a göre, beyinde artan CO₂ ve laktat seviyeleri 'potansiyel bir boğulmanın habercileri' olarak değerlendirilir ve yanlış boğulma duyumuna yanıt olarak ortaya çıkacak hiperventilasyonu tam bir panik atağı izleyebilir².

Ayrılma anksiyetesi bozukluğu (AAB) çocuklukta veya erken adolesan dönemde görülen, bağlanma figüründen -genellikle anne- ayrılmayla ilgili yaşanan aşırı zorlanma ile karakterize, yaygın bir psikiyatrik bozukluktur³.

DSM-IV-TR'de AAB'nin bir çocukluk çağı bozukluğu olarak sınıflandırılmasına ve 'belirtilerin 18 yaşından önce başlamış olması' koşuluna rağmen Manicavasagar ve Silove (1997) benzer belirtilerin daha sonraki yaşamda da devam edebileceğini hatta ilk kez yetişkinlikte ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir^{4,5}.

AAB ve PB arasında klinik açıdan çeşitli farklılıklar bulunmasına karşın Klein'a göre bu iki bozukluk altlarında yatan nörofizyolojik düzenekler aracılığıyla bağlantılı olabilirler².

Çocukluktaki ayrılma anksiyetesi bozukluğunun (çAAB), yetişkin PB ve agorafobisinin etiyopatogezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bandelow ve arkadaşları (2001), PB tanısı almış 115 hasta ve 124 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, PB hastalarının özgeçmişinde sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla çAAB görüldüğünü bulmuşlardır⁶. Benzer şekilde bir anksiyete polikliniğinde tedavi gören 136 yetişkin kadında ayrılma anksiyetesi belirtileri envanteri (AABE) ile geriye dönük çAAB belirtileri değerlendirilmiş ve AABE puanının agorafobili PB olan kadınlarda, yaygın anksiyete bozukluğu ya da fobik bozukluk olanlara göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur⁷.

Roberson-Nay ve arkadaşları (2010), ebeveynlerinde PB olan çAAB'li çocukların %5 CO₂ solutulmasından daha fazla etkilendiğini bulmuşlar ve “ayrılma anksiyetesi ile CO₂ duyarlılığının” panik belirtilerinin oluşumunda rol oynayan “ortak bir düzenek” olabileceği sonucuna varmışlardır⁸.

Biz bu çalışmamızda yetişkin PB hastalarına, yetişkin ayrılma anksiyetesi bozukluğu (yAAB) hastalarına ve sağlıklı kontrollere %35 CO₂ - %65 O₂ karışımını solutularak CO₂ duyarlılıklarını inceledik. Tüm çalışma grubumuzda klinik görüşmeler ve öz bildirim ölçekleriyle yAAB'nin varlığını ve belirtilerinin şiddetini, geriye dönük olarak da çAAB'nin varlığını ve belirtilerinin şiddetini kaydettik. Çalışmanın temel varsayımı yAAB'si olan hastalarda CO₂ duyarlılığının -PB'de olduğu gibi- sağlıklı kontrollerden daha fazla bulunacağı idi. Bunun yanında PB hastalarındaki ayrılma anksiyetesi düzeylerinin de kontrollerden yüksek olacağını varsaydık. Ayrıca çalışmamızda CO₂ ile tetiklenen panik ataklarının bir yordayıcısı olduğu öne sürülen anksiyete duyarlılığı indeksi-3 (ADİ-3) puanlarının panik atağı oluşumundaki olası rolü de araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu

Bağlanma kuramına göre, çocuktaki ayrılma anksiyetesi bağlanma figüründen ayrılmaya karşı ortaya çıkan doğal bir yanıttır; Altı ay ile üç yaş arası dönemde normal gelişimsel bir tepkidir⁹.

Ayrılma ile ilgili anksiyete aşırıysa, yaşla uyumsuz davranışlara ya da kişinin sosyal, ailesel veya akademik işlevlerinde aksamaya neden oluyorsa klinik olarak anlamlıdır. AAB çocuklukta veya erken adolesan dönemde görülen, bağlanma figüründen -genellikle anne- ayrılma ile ilgili yaşanan, aşırı zorlanma ile karakterize bir psikiyatrik bozukluktur³. AAB ilk kez DSM III'de tanımlanmıştır¹⁰. DSM III R'de tanı ölçütleri aynıken¹¹, DSM IV TR'de tanı koyabilmek için gereken asgari süre iki haftadan dört haftaya çıkarılmıştır¹².

DSM-IV-TR'de¹² (Tablo 1) AAB bir çocukluk çağı bozukluğu olarak sınıflandırılmasına ve 'belirtilerin 18 yaşından önce başlamış olması' koşuluna rağmen Manicavasagar ve Silove (1997) benzer belirtilerin daha sonraki yaşamda da devam edebileceğini öne sürmüşlerdir⁴. Ortaya attıkları "*Devamlılık Hipotezine*" göre çocuklukta oluşan ayrılma anksiyetesi ergenlikten sonra da devam ederek, bozukluğun bir yetişkinlik formunu ortaya çıkarmaktadır⁴,
13, 14

AAB'nin yetişkin formu oldukça yakın bir zamanda tanımlanmıştır⁴. yAAB'nin, çAAB'ye benzer belirtilerle, yaşamın daha geç döneminde de görülebilen bir anksiyete bozukluğu olduğu öne sürülmektedir⁴. Buna göre etkilenen yetişkinler, bağlanma figürünün başına kötü şeyler gelmesi konusunda yoğun korkular yaşarlar ve onlarla yakın temaslarını korumaya çalışırlar. Gerçek ayrılma olayı ya da ayrılma endişesi yaşadıklarında, panik atağı geçirme riski taşırlar⁴. Yetişkinlikteki ayrılma anksiyetesi belirtilerinin, ebeveynlerden olduğu kadar "*eşten veya çocuklardan ayrılmaya*" ya da "*başlarına bir zarar geleceğine*" ilişkin aşırı anksiyete duymaya dönüşebildiği belirtilmektedir⁵.

Tablo 1. Ayrılma anksiyetesi bozukluğu için DSM-IV TR tanı ölçütleri

A. Aşağıdakilerden üçünün (ya da daha fazlasının) olması ile belirli, kişinin evden ya da bağlandığı insanlardan ayrılmasıyla ilgili, gelişimsel olarak uygunsuz ve aşırı anksiyetenin olması:

1. Evden ya da bağlandığı başlıca kişilerden ayrıldığında ya da böyle bir ayrılma beklendiğinde yineleyici biçimde aşırı sıkıntı duyma
2. Bağlandığı başlıca kişileri yitireceğine ya da onların başına bir iş geleceğine ilişkin sürekli ve aşırı bir kaygı duyma
3. Kötü bir olayın, bağlandığı başlıca kişiden ayrılmasına yol açacağına ilişkin sürekli ve aşırı bir kaygı duyma
4. Ayrılma korkusundan ötürü, sürekli olarak, okula ya da başka bir yere gitmek istememe ya da gitmeyi reddetme
5. Tek başına kalma, evde bağlandığı kişiler olmaksızın kalma ya da kendi için önemli yetişkin insanlar olmadan diğer ortamlarda bulunma konusunda isteksizlik gösterme ya da bu konuda sürekli ve aşırı bir korku duyma
6. Bağlandığı kişilerin yakınında olmadan ya da evin dışında uyuma konusunda sürekli bir isteksizlik gösterme ya da uyumayı reddetme
7. Ayrılma konusunda sürekli kâbuslar görme
8. Bağlandığı başlıca kişilerden ayrıldığında ya da böyle bir ayrılık beklendiğinde yineleyici bir biçimde fiziksel belirti yakınmaları getirme (baş ağrıları, karın ağrıları, bulantı ya da kusma gibi)

B. Bu bozukluğun süresi en az dört haftadır

C. Başlangıcı 18 yaşından önce olur

D. Bu bozukluk klinik açıdan önemli bir sıkıntıya ya da toplumsal, okulda (mesleki) ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

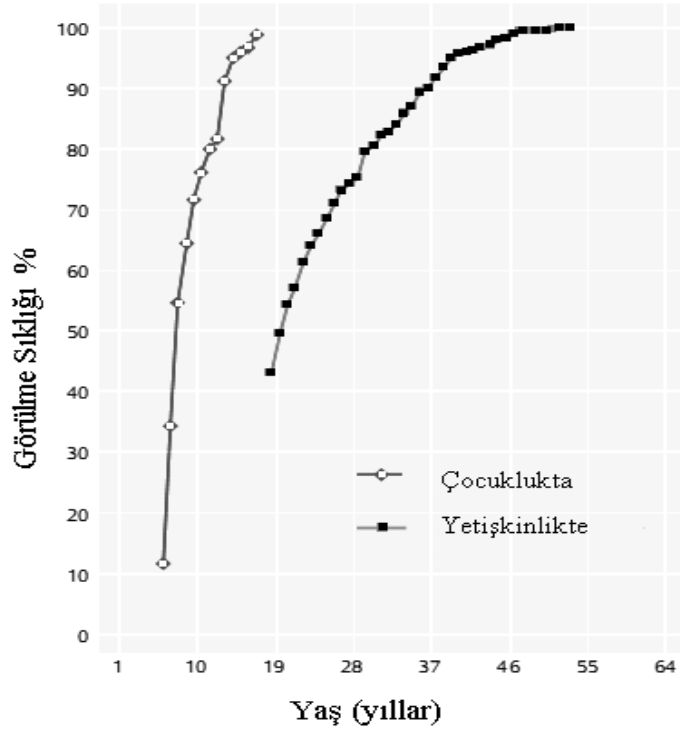
E. Bu bozukluk sadece Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni ya da diğer bir Psikotik Bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve agorafobi ile giden PB ile daha iyi açıklanamaz.

Varsa belirtiniz:

Erken başlangıçlı: Başlangıcı altı yaşından önce olursa

çAAB'nin sıklığı DSM-IV'de çocukluk dönemi için %4, ergenlerde %2-4 olarak verilmiştir¹².

Shear ve arkadaşlarının (2006), 2001-2003 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde 9282 yetişkinle yüzyüze görüşerek yaptıkları ulusal eştanı çalışması replikasyonu (NCS-R) yAAB tanısını da içeren geniş çaplı ilk epidemiyolojik çalışmadır ve yAAB'nin genel toplumdaki yaşam boyu görülme sıklığını %6.6 olarak vermektedir¹⁵. Bu çalışmada genel toplumda çAAB'nin sıklığı %4.1 olarak belirlenmiş olup bunlardan %36'sının yakınmalarının yetişkinlikte de devam ettiği ve yAAB tanısı alanların %77.5'inin ise *yakınmalarının ilk kez yetişkinlik döneminde başlamış olduğu* bulunmuştur¹⁵.



Şekil 1. AAB'nin yaşam boyu görülme sıklığı. (Kaynak 15'ten uyarlanmıştır.)

çAAB 6-7 yaşlarında başlayabilir ve en sık olarak 7-9 yaşları arasında görülür¹⁶. AAB, çocuklarda ve ergenlerde farklı belirtilerle tanımlanmıştır. Çocuklarda ergenlere göre daha çeşitli AAB belirtileri görüldüğü ve ayrılık temalı kâbuslar olduğu rapor edilmiştir. Ayrılmayla ilgili zorlanma çocuklarda daha açık bir biçimde görülürken, ergenlerde fiziksel yakınmalar daha sıklıkla bildirilmiştir¹⁶. Bazı çalışmalarda kızlarda daha fazla oranda AAB görüldüğü bildirilirken, bazılarında ise cinsiyete göre görülme sıklığının eşit olduğunu bildirilmiştir¹⁷⁻¹⁹.

Pini ve arkadaşlarının (2009) 508 anksiyete ve duygudurum bozukluğu hastasında yapılandırılmış görüşme ile yAAB sıklığını değerlendirdikleri bir çalışmada, 105 hastada (%20.7) çocukluk AAB öyküsü olmaksızın yetişkinlik AAB'si, 110 hastada (%21.7) ise hem çocukluk hem de yetişkinlik AAB'si olduğunu gösterilmiştir²⁰. Yazarlar, yAAB'nin düşünülen çok daha yaygın olduğunu ve bireylerin işlevsellikleri üzerinde anlamlı etkileri olduğunu vurgulamışlardır²⁰. Bu çalışma yAAB'nin önemli yeti yitimi yattığını gösteren ilk bildiri olmasıyla önem taşımaktadır.

Biederman ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları bir çalışmada, 151 aileden 233 çocuğun beş yıllık izleminden elde edilen sonuçlara göre çocuklukta agorafobinin ileri dönemde yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) gelişimi ile ilgili olduğu bulunurken, çAAB'nin ise özgül fobi (OR: 4.7, p=0.007), agorafobi (OR: 9.1, p=0.003), PB (OR: 9.2, p=0.002) ve major depresif bozukluk (OR: 3.2, p=0.004) gelişimi için öncülük ettiği bulunmuştur²¹.

Manicavasagar ve arkadaşları (1997) tarafından yayımlanan ve AAB'nin yetişkinlikte tanımlanabilir olup olmadığının araştırıldığı çalışmada, bir medya kampanyasıyla ulaşılan 44 bireyle yapılandırılmış görüşmeler yapılmıştır⁵. Bunlara yetişkin ayrılma anksiyetesi ölçeği (YAA) (Adult Separation Anxiety Questionnaire; ASA) uygulanmış ve ayrılma anksiyetesi belirti envanteri (AABE) (Separation Anxiety Symptoms Inventory; SASI) ile geriye dönük olarak çocukluk ayrılma anksiyetesi belirtileri değerlendirilmiştir. Major depresif bozukluk, PB, agorafobi ve bağımlı kişilik bozukluğunun SCID-P ve SCID-II kullanılarak tarandığı bu çalışmada, 36 katılımcıda yAAB ölçütlerinin karşılandığı bulunmuştur. Bu katılımcıların çoğunluğunda AAB belirtilerinin çocukluk döneminde başladığı, 1/3'ünde ise ilk belirtilerin yetişkinlikte yaşandığı bildirilmiştir⁵. Bulgular, AAB'nin çocukluk dönemiyle sınırlandırılmasının doğru olmadığını göstermesi açısından çok önemlidir. Yaşam boyu anksiyete bozuklukları ve depresif bozukluk ek tanıları oldukça yaygın olmasına karşın, katılımcıların çoğu ayrılma anksiyetesi belirtilerinin diğer Eksen I bozukluklarından daha önce başladığını bildirmişlerdir⁵. Bu grupta sadece altı birey (%17) bağımlı kişilik bozukluğu tanısı almıştır. Bu çalışmada yAAB'nin en sık saptanan klinik belirtileri ve oranları Tablo 2'de sunulmuştur⁵.

Tablo 2. yAAB'nin en sık saptanan klinik belirtileri ve oranları (Kaynak 5'den alınmıştır).

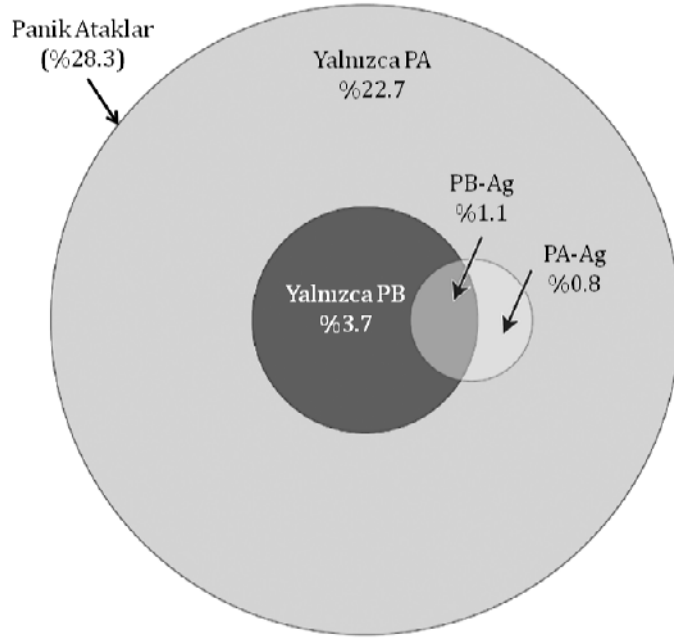
yAAB'nin en sık saptanan klinik belirtileri	Oranları (%)
Bağlandığı biri terk ederse bununla başa çıkamayacağını düşünme	81
Bağlandığı kişilere ciddi bir zarar geleceği endişesi	81
Gece tek başına uyumakta güçlük çekme	72
Evde, ancak yakınlarıyla beraberken kendini güvende hissetme	72
Bağlı olduğu kişilerin terk etmesiyle ilgili aşırı endişe	69
Yakınlarından ayrılmayla ya da onların kendisini bıraktığını düşünmekle panik atağı geçirme	67
Yakınlarının uzakta olduğunu düşünmenin zorlanmaya yol açması	64
Bağlanmalarıyla olan ilişkilerinin yoğunluğundan endişe duyma	64
Günlük işlerde yakınlarıyla görüşmesini bozacak aksamalar olduğunda aşırı sıkıntı yaşama	58
Yakınlarını kendisinden ayıracak olası olaylar hakkında endişelenme	58
Yakınlarıyla düzenli telefon görüşmesi yapmazsa sıkıntı yaşama	58
Yakınlarıyla olan ilişkisinin başka sorunlar yaratacağından endişelenme	53
Yakından bağlandığı kişileri çevresinde tutabilmek için çok konuşma	50

yAAB'si olan kişilerin, diğer anksiyete bozukluklarında da olduğu gibi çocukluk dönemlerinde ebeveynlerinin aşırı koruyucu tutumlarına maruz kaldıkları bildirilmiştir²². Anksiyete bozukluğu tanısı almış 54 çocuk ve ebeveynlerinin katıldığı bir çalışmada, çAAB tanısı olan çocukların %63'ünün ebeveynlerinden en az birisinde yAAB olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, AAB'nin bazı ailelerde kümelenme gösteriyor olabileceği şeklinde yorumlanmıştır²³.

2.2. Panik Bozukluğu

PB nefes almada güçlük, çarpıntı, baş dönmesi gibi çeşitli bedensel ve bilişsel belirtilerin ön planda olduğu, yineleyici ve beklenmedik panik ataklarıyla belirlenen yaygın bir bozukluktur¹. Kessler ve arkadaşlarının (2006) yayımladığı ulusal eştanı çalışması replikasyonu (NCS-R; n=9282) bulgularına göre, PB ölçütlerini karşılamayan ve de agorafobinin eşlik etmediği panik ataklarının yaşam boyu sıklığı %22.7 bulunurken, agorafobili panik atakların yaşam boyu sıklığı %0.8 olarak bulunmuştur²⁴. Agorafobisiz

PB'nin yaşam boyu sıklığının %3.7 olarak bulunduğu çalışmada, Agorafobili PB sıklığı ise %1.1 olarak bulunmuştur²⁴.



Şekil 2. Agorafobili ve agorafobisiz DSM-IV panik atağı ve PB yaşam boyu görülme sıklığı. Yalnızca PA: PB veya agorafobi olmayan panik atakları; Yalnızca PB: Agorafobi olmayan PB; PA-Ag: Agorafobili panik atakları fakat PB yok; PB-Ag: Agorafobili PB. Yalnızca PB (%3.7) ve PB-Ag (%1.1) prevalans toplamlarının bütün PB prevalansı olan %4.7'den büyük olmasının nedeni yuvarlama hatasıdır (Kaynak 24'den uyarlanmıştır).

1993'te yayımlanan bir Dünya Sağlık Örgütü çalışmasında, Türkiye'de birinci basamak sağlık hizmetlerinde panik atağı yaygınlığı %3.4 ve PB yaygınlığı ise %0.2 olarak verilmiştir²⁵.

PB tanısı, DSM-III'te anksiyete bozuklukları grubunun anksiyete nevrozları alt başlığı altında yer almıştır¹⁰; Oniki adet bedensel belirti tanımlanmakla birlikte, hastalığın bilişsel yönleri daha az vurgulanmıştır. PB agorafobi ile birlikte bulunduğu tanının yine anksiyete bozuklukları grubunda bulunan 'fobik bozukluklar' alt başlığı kapsamında 'agorafobi, panik ataklarıyla beraber' olarak kodlanması önerilmekteydi¹⁰. İlk olarak DSM-III-R'de 'PB, agorafobi olmaksızın' ve 'PB, agorafobi ile birlikte' olarak değerlendirilmeye başlamıştır¹¹. DSM-IV'de bilişsel belirtiler daha ön plana çıkmaktadır ve panik atakların başka hastalıklarda

da görülebileceği belirtilerek, PB'nin farklı bir klinik durum olduğu vurgulanmaktadır¹² (Tablo 3).

Tablo 3. Panik atağı için DSM-IV tanı ölçütleri

Aşağıdaki belirtilerden dördünün (ya da daha fazlasının) birden başladığı ve 10 dakika içinde en yüksek düzeyine ulaştığı, ayrı bir yoğun korku ya da huzursuzluk döneminin olması:

1. Çarpıntı, kalp atımlarını duyumsama ya da kalp hızında artma olması
2. Terleme
3. Titreme ya da sarsılma
4. Nefes darlığı ya da boğuluyor gibi olma duyuları
5. Soluğun kesilmesi
6. Göğüs ağrısı ya da göğüste sıkıntı hissi
7. Bulantı ya da karın ağrısı
8. Baş dönmesi, sersemlik hissi, düşecekmiş ya da bayılacakmış gibi olma
9. Derealizasyon (gerçek dışılık duyguları) ya da depersonalizasyon (benliğinden ayrılmış olma)
10. Kontrolünü yitireceği ya da çıldıracağı korkusu
11. Ölüm korkusu
12. Paresteziler (uyuşma ya da karıncalanma duyuları)
13. Üşüme, ürperme ya da ateş basmaları

Tablo 4. Agorafobi için DSM-IV tanı ölçütleri

<p>A. Beklenmedik bir biçimde ortaya çıkabilecek ya da durumsal olarak yatkınlık gösteren bir panik atağının ya da panik benzeri belirtilerin çıkması durumunda yardım sağlanamayabileceği ya da kaçmanın zor olabileceği (ya da sıkıntı doğurabileceği) yerlerde ya da durumlarda bulunmaktan anksiyete duyma. Agorafobik korkular arasında özel bir takım durumlar vardır ki, bunlar arasında tek başına evin dışında olma, kalabalık bir ortamda bulunma ya da sırada bekleme, köprü üzerinde olma ve otobüs, tren ya da otomobille geziye çıkma sayılabilir.</p> <p>B. Bu durumlardan kaçınılır (örn. geziler kısıtlanır) ya da panik atağı ya da panik benzeri belirtiler olacak anksiyetesiyle ya da yoğun bir sıkıntıyla bu durumlara katlanılır ya da eşlik eden birinin varlığına gereksinim duyulur.</p> <p>C. Bu anksiyete ya da fobik kaçınma, sosyal fobi (örn. utanacak olma korkusuyla giden toplumsal durumlarla sınırlı kaçınma), özgül fobi (örn. asansör gibi tek bir durumla sınırlı kaçınma), obsesif-kompulsif bozukluk (örn. bulaşma ile ilgili obsesyonu olan birinin kir ve pislikten kaçınması), travma sonrası stres bozukluğu (örn. ağır bir stres etkenine eşlik eden uyarılardan kaçınma) ya da AAB (örn. evden ya da akrabalarından ayrılmaktan kaçınma) gibi başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.</p>

2.3. yAAB ile PB İlişkisi

Bu yöndeki gözlemler çok eskidir. Klein ve Fink 1962’de yatarak tedavi gören agorafobik hastaların %50’sinde şiddetli erken ayrılma anksiyetesi ve okul devamsızlığı olduğunu gözlemlemişler ve “ayrılma anksiyetesi”, “PB” ve “agorafobi” arasında patofizyolojik bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir²⁶.

Bu ilişkinin doğası bilinmemektedir. Ancak Klein’a (1993) göre çAAB ve PB arasında tanısasal olarak önemli farklılıklar bulunmasına karşın, bu iki bozukluk altlarında yatan nörofizyolojik mekanizmalar aracılığıyla bağlantılı olabilirler². Silove ve arkadaşlarının (2007) AABE ile geriye dönük olarak çAAB’yi taradıkları çalışmalarında, çocukluktaki

AAB'nin yetişkinlik döneminde ortaya çıkan anksiyete bozuklukları ile özellikle de Agorafobili PB ile ilişkili olduğu bulunmuştur²⁷.

Benzer şekilde bir anksiyete bozuklukları polikliniğinde tedavi gören 136 yetişkin kadında AABE ile geriye dönük çAAB belirtileri sorgulandığında, agorafobili PB olan kadınlarda AABE puanının, yaygın anksiyete bozukluğu ya da fobik bozukluk olan kadınlara göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur⁷.

Silove ve arkadaşları (1996), bu konuda yapılan benzer çalışmaların, çAAB ve yetişkin PB arasında bir ilişki olduğunu gösterdiğini ve AAB'nin agorafobik belirtilerden ziyade PB ile ilişkili olduğunu fakat “özellikle diğer anksiyete ve depresyon bozuklukları ile ilgili olarak” bu ilişkinin özgül olup olmadığının hala çözülememiş olduğunu belirtmişlerdir²⁸.

Battaglia ve arkadaşlarının (1995) PB olan yetişkin poliklinik hastalarının özgeçmişlerindeki çAAB'yi inceledikleri çalışmalarında, 231 PB ve 131 cerrahi poliklinik hastasının demografik değişkenleri ile ailesel psikiyatrik bozuklukları kıyaslanmış ve PB hastalarında, cerrahi poliklinik hastalarından anlamlı ölçüde daha yüksek oranlarda çAAB olduğu bulunmuştur²⁹. Ayrıca, PB olan bireylerin ailelerinde agorafobili PB, agorafobisiz PB ve alkol bağımlılığı öyküsünün daha sık olduğu saptanmıştır. “*Ailede agorafobili PB öyküsünün*” ve “*çocukluğunda çAAB varlığının*” PB başlangıç yaşını etkilediği gösterilmiştir²⁹. çAAB'yi “*erken başlangıçlı PB*” ile ilişkili bulan bu çalışmada, çAAB'nin agorafobili PB'ye olan ailesel yatkınlığın bir göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır.

Lipsitz ve arkadaşları (1994) anksiyete bozukluğu polikliniğine başvuran 252 hastada geriye dönük olarak çAAB'yi araştırmışlardır³⁰. Elde ettikleri sonuçlara göre, yetişkinlik döneminde iki ya da daha fazla sayıda “yaşam boyu anksiyete bozukluğu tanısı” almış olan hastalarda, tek bir anksiyete bozukluğu tanısı almış olanlara göre çAAB anlamlı ölçüde daha fazla bulunmuştur. Fakat bu çalışmada, çAAB ve PB arasında özgül bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlar, çAAB'nin PB ile ilişkisinin özgül olmayabileceği, fakat yetişkinlikte çoklu anksiyete bozukluğu sendromlarının gelişimi için *bir risk faktörü* olabileceği yönünde yorumlanmıştır³⁰.

Çelişkili araştırma verilerine karşın çocukluktaki AAB'nin yetişkinlikteki PB ve agorafobi etiyojisinde önemli bir rol oynadığı hep düşünülmüştür. Çocukluk dönemindeki gerçek ayrılma olaylarının AAB'yi tetikleyebileceği hipotezini araştıran Bandelow ve arkadaşları (2001), PB olan 115 kişilik hasta ve 124 kişilik sağlıklı kontrol

grubunda, 0-15 yaş arası dönemde meydana gelen gerçek ayrılma deneyimlerini ve çAAB'yi (geriye dönük olarak DSM-IV ve ICD-10 ölçütleri ve AABE'ye göre) değerlendirmişlerdir⁶. Bu çalışmada, PB olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık çAAB öyküsü bulunduğu gösterilmiştir. PB hastalarının çocuklukta "gerçek ayrılık deneyimlerinin" de sağlıklı bireylerden daha fazla bulunmasına rağmen, çAAB ve gerçek ayrılık deneyimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır⁶.

Bandelow ve arkadaşlarının (2002) bir anksiyete kliniğine başvuran 520 hastayı inceledikleri bir başka araştırmada ise çocuklukta yaşanan travmatik olayların ve ayrılma deneyimlerinin PB hastalarında herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsü olmayan kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur³¹. Bu çalışma, büyük sayıda PB hastasında travmatik çocukluk deneyimlerini araştıran ilk çalışmadır. Sonuçlar çocuklukta yaşanan travmatik olayların veya istenmeyen ebeveyn tavırlarının, daha sonra anksiyete bozukluğu gelişimine sebep olabileceği şeklindeki klasik görüşü destekler niteliktedir. Fakat PB hastalarının üçte biri herhangi bir şiddetli travmatik olay ya da ayrılma olayı yaşamadıklarını bildirmişlerdir. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, PB oluşumunun travmatik çocukluk deneyimleri gibi tek bir etkene bağlanamayacağı yorumu yapılmıştır³¹.

Aaronson ve arkadaşları (2008), PB ile ek tanıli yAAB bulunan hastaların, tek başına PB bulunan hastalara kıyasla bilişsel davranışçı terapiye yanıtlarının 3.7 kat daha zayıf olduğunu bildirmişlerdir³².

Sonuç olarak, çAAB ile yetişkin PB arasında doğası henüz tam olarak anlaşılammış bir ilişki mevcuttur. Eldeki bulgulara göre çAAB sanki PB'nin öncülü ya da risk etkeni gibidir. Yine de çAAB ile olan bu ilişki PB'ye özgül değildir. Başta anksiyete bozuklukları olmak üzere diğer ruhsal bozuklukların gelişimine de yatkınlık yaratmaktadır. Dolayısıyla çAAB, PB için basit bir ek tanı değildir ve yalnızca bir özgeçmiş ya da soygeçmiş özelliği olarak değerlendirilmemelidir. Saydığımız özelliklerinden ötürü bu ilişkinin olası biyolojik altyapısının araştırılması için CO₂ duyarlılığının iyi bir başlangıç olacağı düşünülebilir.

2.4. PB ve CO₂ Duyarlılığı

PB'nin etiyolojisi ve belirtilerinin patofizyolojisiyle ilgili biyolojik araştırmalar çok çeşitli kanallardan halen sürdürülmektedir. PB, en belirgin bileşeni olan panik ataklarının laboratuvar ortamında özgül kimyasal kışkırtıcılarla ortaya çıkartılabilmesi ve bu atakların

anti-panik araçlarla (örn. imipramin, alprazolam vb.) özgül olarak engellenebilmesi özelliğiyle diğer psikiyatrik bozukluklardan ayrılmaktadır.

Hiperventilasyon ve hipokapninin PB'deki olası rolünün araştırıldığı erken dönem çalışmalarda, PB hastalarına hiperventilasyon yaptırılırken, kontrol grubu olarak kullanılan bireylere hiperkapnik karışımlar solutulmuştur. Bu çalışmalarda, beklenenin aksine hiperkapninin panik atağı oluşturduğunun gösterilmesi CO₂'in bir kışkırtma (challenge) aracı olarak kullanılmasını gündeme getirmiştir³³. PB hastalarında laboratuvar ortamında panik atağını ortaya çıkarabilmek için çok sayıda farklı farmakolojik aracı kullanılmaktadır. Kısaca “panikojen” olarak adlandırılan bu araçlar arasında CO₂, sodyum-laktat, sodyum-bikarbonat, kolesistokinin, yohimbin, kafein, m-klorofenilpiperazin, fenfluramin ve isoprotorenol sayılabilir. Bunların panik atağını oluşturma yolları birbirinden farklıdır³⁴.

Yüksek yoğunlukta CO₂'ye maruz kalmanın PB hastalarında, sağlıklı kontrollere ya da majör depresyon, OKB, yaygın anksiyete bozukluğu, yeme bozukluğu, hayvan fobisi gibi diğer psikiyatrik bozuklukları olanlara göre daha sık ve şiddetli reaksiyonlar ve panik atakları oluşturduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir³⁵⁻³⁷. Tedavi almamış PB hastalarının sağlıklı kontrollere ve diğer psikiyatrik hastalıkları olan bireylere göre %35 CO₂'nin bir ya da iki defa solutulmasıyla panik atağı geçirme olasılığının daha yüksek olduğu birçok araştırmada tutarlı biçimde gösterilmiştir³⁸⁻⁴¹. PB hastalarında %35 CO₂ solutulmasıyla tetiklenen paniğin şiddeti homojen değildir. Bu hastaların %50'si yüksek reaksiyon gösterirken, diğerleri çok az ya da hiç reaksiyon göstermemişlerdir⁴². Farklı çalışmalarda CO₂ kışkırtmasıyla oluşturulan panik belirtilerin yoğunluğunun verilen CO₂ dozuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. %7'lik CO₂ solutma, %5'lik CO₂ solutma ve “*sadece hiperventilasyon*” ile yapılan kışkırtmaları karşılaştıran bir çalışmada, CO₂ solutulmasıyla oluşan panik atağı yanıtı oranlarının, hiperventilasyona karşı oluşanlardan daha yüksek olduğu ve %7 CO₂'ye olan panik atağı yanıtı oranının da %5 CO₂'ye olandan daha yüksek olduğu görülmüştür^{43, 44}.

PB bulunan bireylerin akrabalarında da CO₂ solutma sonrası, kontrol grubuna göre daha yüksek oranlarda anksiyete belirtileri geliştiği gösterilmiştir^{39, 40, 45-47}. %35 CO₂ kışkırtmasıyla yapılan bir ikiz çalışmasında, panik atağı yaşanma oranlarının monozigot ikizlerde (%55.6) dizogot ikizlerden (%12.5) anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir⁴⁸. Tüm bu bulgular “*CO₂ duyarlılığının*”, PB geliştirmeye olan “*ailesel-genetik yatkınlıkla*” yakından ilişkili

olan durumsal bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Artık CO₂ duyarlılığı PB için bir biyolojik marker (işaretçi) olarak kabul görmüştür.

2.4.1. Boğulma Yanlış Alarm Teorisi

Farklı metabolik nedenlerle solunumun hızı ve derinliği değişebilir özelliktedir. Kandaki pO₂, pCO₂ ve pH düzeyleri, solunumun hızını ve derinliğini değiştirerek alveolar ventilasyonu etkileyebilirler. Bu üç parametre arasında solunumu en güçlü uyaran pCO₂'dir. Bu parametrelerdeki değişimleri saptamak için "*santral kemoreseptör*" (medullada yerleşmiş olan ve sadece beyin omurilik sıvısındaki değişimlerini monitorize eden) ve "*periferik kemoreseptörler*" (karotid ve aortik cisimlerde yerleşmiş, arteryel O₂ ve CO₂ parsiyel basınçlarını ve pH değişimlerini monitorize eden) adı verilen iki kemoreseptör kümesi bulunmaktadır³⁵.

PB oluşumunda boğulma yanlış alarm teorisininin kurucusu olan Klein'a göre (1993) beyinde artan CO₂ ve laktat seviyesi 'potansiyel boğulmanın habercileri' olarak değerlendirilir ve boğulma duyumuna yanıt olarak ortaya çıkacak hiperventilasyonu tam bir panik atağı izleyebilir². Bu veriler temelinde günümüzde PB'nin etiolojisiyle ilgili üzerinde en fazla çalışılmış olan teori, Klein'in "boğulma yanlış alarmı" teorisidir².

Klein'ın (1993) yanlış boğulma alarmı teorisine göre, panik atağı belirtilerinden kan-beyin bariyerini geçen CO₂ sorumludur². PB hastalarında beyin sapı kemoreseptörlerinin CO₂'ye aşırı duyarlı olmaları nedeniyle bir "boğulma yanlış alarmı" ortaya çıkar. CO₂ düzeyinin (pCO₂) yükselmesi, boğulmanın habercisi olarak algılanır ve kompanse edilebilir olarak "hiperventilasyon" ortaya çıkar. Boğulma korkusu, birçok normal bireyde de görülebilen şiddetli bir korku, aynı zamanda bir adaptasyon göstergesidir. Panik atağı sırasında nefes darlığının ön planda olması, yaşananın sıradan bir korku ya da anksiyete değil "*boğulma anksiyetesi*" olduğu şeklinde yorumlanır. Klein'a göre, PB'deki CO₂ aşırı duyarlılığı, daha genel bir boğulma aşırı duyarlılığının bir yönünü göstermektedir. Ayrıca PB hastalarında sık görülen kronik hiperventilasyon, hem düşük pCO₂ hem de düşük bikarbonat düzeylerine yol açmakta ve boğulma alarmını tetiklenme eşiğinin altında tutmaktadır².

Bozulmuş boğulma alarmı, çok sayıda laboratuvar bulgusu ve klinik gözlemi açıklamakla beraber, bazı noktalarının deneysel desteğe gereksinimi vardır.

Griez ve arkadaşları (2007), CO₂ solutmasının doza bağlı olarak, sağlıklı bireylerde de panik benzeri bir etki yaratabildiğini, sağlıklı grubun %37'sinin %35 CO₂ solutmaya panik ile yanıt verdiğini bildirmişlerdir⁴⁹. Bu bulguyu da CO₂'ye verilen yanıtın, boğulma için evrimsel olarak ortaya çıkmış bir koruma düzeneği olabileceği ve CO₂ solutmanın, PB olan ve olmayan bireylerde aynı fizyolojik olaylar zincirini tetiklediği şeklinde yorumlamışlardır⁴⁹.

PB hastalarının sadece CO₂ solutmaya değil normokapnik hipoksiye karşı da artmış panik belirtileri ile yanıt verdikleri gösterilmiştir. Spontan panik atakları sırasında belirgin solunumsal belirtiler gösteren hastalar, kışkırtma sırasında ve sonrasında ise tidal hacimde büyük dalgalanmalar gösterirler⁵⁰.

Bouwer ve Stein (1997) travmatik boğulma deneyimlerini sorguladıkları çalışmalarında PB hastalarında kıyaslanan diğer psikiyatrik hastalardan daha yüksek oranlar bulmuşlardır⁵¹. Yazarlar ayrıca, travmatik boğulma öyküsü olan PB hastalarının, belirgin solunumsal belirtileri ve noktürnal panik atakları yaşadıklarını bildirmişlerdir⁵¹. Boğulma tehlikesi atlatma, boğulmalara tanık olma, boğaza kaçan yabancı cisim öyküsü de PB hastalarında daha sıktır⁵².

Rassovsky ve arkadaşları (2006), PB hastalarının CO₂ solutma testi sırasında sağlıklı kontrollere göre daha fazla boğulma hissi yaşadıklarını göstermişlerdir⁵³. Bu bulgu da yine CO₂ ile tetiklenmiş paniğin, boğulmanın artmış algısıyla karakterize olabileceği şeklinde yorumlanmıştır⁵³.

PB hastalarında saptanan solunumsal düzensizliklerin süreklilik göstermesi, tidal hacim düzensizliklerinin ve iç çekmelerin pCO₂'den bağımsız olarak sürmesi gibi veriler ise temel sorunun beyin sapıyla bağlantılı olan daha üst beyin merkezlerinde aranması gerektiğini düşündürmüştür⁵⁴⁻⁵⁵.

2.4.2. Bilişsel Kuram

Aşırı duyarlı boğulma alarm sistemiyle ilgili tüm bu görüşlerin yanı sıra PB hastalarının, normal bireylerden ayrıldığı noktanın özgül biyolojik duyarlılıklarında değil, "*farklı vücut duyularını potansiyel zararlı olarak yorumlayan bilişsel durumlarında*" olabileceğiyle ilgili görüşler de vardır. Bu görüşler PB'nin bilişsel kuramına temel oluşturmaktadırlar. Bu modele göre, düzensizleşmiş bilişsel ve duygusal süreçlere kıyasla

solunumsal disregülasyon ikincildir ve bilişsel müdahalelerin birçok aracıya karşı ortaya çıkan panik yanıtını azalttığını gösteren çalışmalar bunu desteklemektedir⁵⁴.

Anksiyete duyarlılığı (AD), anksiyeteye bağlı duyum ve belirtilerin “zararlı fiziksel ve/veya toplumsal sonuçları” olduğuna dair aşırı bir korku olarak nitelendirilmiştir. Yazarlara göre, AD “korkmaktan korkmak” ya da “anksiyeteden korkmak” olarak tanımlanan, bireysel değişken ve bilişsel bir yapıdır⁵⁶. AD’yi ölçen ADİ üç alt ölçekten oluşmaktadır; bunlar fiziksel, sosyal ve bilişsel alt ölçekleridir. Fiziksel alt ölçek, kalp çarpıntısı ya da nefes darlığı hissetmekten korkma gibi anksiyeteden kaynaklanan “bedensel belirtilerden korkmayı” ölçmektedir.

PB hastalarında yapılan hiperventilasyon ve %5.5’lik CO₂ zorlama çalışmalarında, açığa çıkan korku yanıtı ile yalnızca AD’nin fiziksel boyutunun ilişkili olduğu, bilişsel boyutun ise depresif duygulanımla daha güçlü bir ilişki gösterdiği saptanmıştır^{57, 58}. AD kavramı klinik olarak PB’deki beklenti anksiyetesiyle kısmen örtüşmektedir. Fakat beklenti anksiyetesi, AD’den farklı olarak, panik ataklarından sonra edinilmiş olup yeniden ve kaçınılmaz olan bir panik atağı oluşacağına dair bir anksiyetedir. AD ise kişinin yapısında bulunan ve süreklilik gösteren temel bir korkudur. AD düzeyi yüksek olan kişiler anksiyete yaşadıklarında hemen korkularına yönelik alarm durumuna geçmekte ve bu onların anksiyetesini şiddetlendirmektedir⁵⁹. Genç erişkinlerden oluşan geniş bir grubun beş haftalık temel askerlik eğitimi süresince incelendiği ileriye dönük bir araştırmada, bu stresli dönem süresince yüksek AD düzeyine sahip olanların AD’si düşük olanlara göre panik atağı yaşama riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir⁶⁰. AD’nin ileride oluşabilecek PB, depresyon ve sosyal anksiyete bozukluğu için bir yordayıcı olup olmadığının araştırıldığı bir yıllık bir izlem çalışmasında, fiziksel alt boyutun panik ve depresif belirtileri yordadığı, buna karşılık bilişsel ve sosyal boyutların bir yordayıcılığının olmadığı saptanmıştır⁶¹.

2.5. AAB ve CO₂ İlişkisi

Çocukluk döneminde AAB bulunmasının, yetişkin dönemde PB riskini arttırdığı gösterilmiştir²⁹.

Pine ve arkadaşları (2000), 57’si anksiyete bozukluğu tanısı almış olan 104 çocukta, çocukluk çağı anksiyete bozuklukları ve CO₂ duyarlılığı arasındaki ilişkiyi incelemişler ve çAAB’de yüksek düzeyde CO₂ duyarlılığı olduğunu bulmuşlardır⁶². Başka çalışmalarda da

çAAB ile CO₂ duyarlılığının ilişkili olduğu gösterilmiştir^{8, 63, 64}. PB ve premenstruel disforik bozukluk dışında CO₂ duyarlılığı olduğu bildirilen tek ruhsal bozukluk çAAB'dir.

Battaglia ve arkadaşlarının (2009), 349 monozigotik ve 363 dizigotik ikizde yaptıkları bir çalışmada "*paylaşılmış genetik belirleyicilerin*" çAAB'nin yetişkin dönemde PB'ye dönüşmesinde ve her iki hastalıkta da CO₂ duyarlılığının yüksek olmasında "*güçlü bir faktör*" olduğu bildirilmiştir⁶⁴. Başka deyişle, çocuklukta CO₂ duyarlılığı ve çAAB varlığının yetişkinlikte PB gelişimini yordadığı da söylenebilir. Ancak tüm bu çıkarımların ileri istatistiksel modellemeler temelinde yapıldığı akılda tutulmalıdır. Bu verileri doğrulayacak uzunlamasına izlem çalışmalarına gerek vardır.

PB'si olan yetişkinlerin ve AAB'si olan çocukların CO₂ solutmasından benzer şekilde etkilenmeleri bu iki durumdan sorumlu olan benzer etyopatogenetik süreçlerin olabileceği fikrini desteklemektedir. Roberson-Nay ve arkadaşları (2010) ebeveynlerinde PB olan veya olmayan 9-20 yaşlarındaki 220 çocuğa kendi ev ortamlarında %5'lik CO₂ solutmuşlardır⁸. "*Ayrılma anksiyetesi olan ve ebeveynlerinde PB olan*" çocukların, diğer 3 gruptaki ("*ayrılma anksiyetesi olan fakat ebeveyni PB olmayan*", "*ayrılma anksiyetesi olmayan fakat ebeveyni PB olan*" ve "*ne ayrılma anksiyetesi olan ne de ebeveyni PB olan*") çocuklara göre üç kat daha fazla panik atağı geçirdikleri saptanmıştır. Ayrıca bu çocukların daha fazla anksiyete belirtisi sergiledikleri ve diğer gruplardan daha büyük solunumsal değişiklikler gösterdikleri bulunmuştur⁸.

Bu bilgiler ışığında ayrılma anksiyetesi ile CO₂ duyarlılığının, panik belirtilerinin oluşumunda rol oynayan ortak bir düzenekten köken alması olasıdır. Bu görüşe temel oluşturan ve yukarıda aktardığımız tüm araştırmalar yalnızca çocuklarda yapılmıştır. CO₂ duyarlılığı da çocukluk ayrılma anksiyetesinin yetişkinlikte süreklilik göstermesinde olduğu gibi, psikopatolojilere paralel olarak yetişkinliğe aktarılabilir mi? Bunu yanıtlayacak uzun yılları kapsayan ileriye-dönük tasarımlanmış izlem çalışmaları maalesef literatürde yoktur. Yetişkin AAB'si olan hastaların CO₂ kışkırtmasına nasıl yanıt verecekleri de bilinmemektedir. Dolayısıyla yetişkin AAB hastalarında CO₂ aşırı duyarlılığının olup olmadığı -ki kuvvetle muhtemeldir- ve eğer CO₂ aşırı duyarlılığı varsa, bu hasta grubunda saptanacak panik atağı oranlarının PB'de saptanan oranlara yakın olup olmayacağı gerçekten de araştırılmaya değer görünmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Örneklemi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre agorafobili ya da agorafobisiz PB tanısı almış olan ve ilaç kullanmayan tüm hastalar araştırmacıya (ÖA) yönlendirildi. Araştırmacı tarafından yapılan DSM-IV yapılandırılmış klinik görüşmeye (SCID-I) göre, agorafobili ya da agorafobisiz PB tanısı doğrulanan hastalar çalışmaya alındı. Ayrıca yAAB ön tanısıyla gönderilen ve ayrılma anksiyesi belirtileri için yapılandırılmış klinik görüşmeye (AAB-YKG) göre yAAB tanısı alan hastalar da çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu DSM-IV ölçütlerine göre her hangi bir Eksen I tanısı olmayan, AAB-YKG'yle yAAB tanısı dışlanan ve çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerden oluşturuldu. Tüm denekler aşağıdaki çalışmaya dâhil edilme ölçütleri gözden geçirilerek gruplara alınmıştır.

3.1.1. Çalışmaya dâhil edilme ölçütleri:

- a) DSM-IV'e göre agorafobili ya da agorafobisiz PB tanısı almış olmak ya da AAB-YKG ile yAAB tanısı almış olmak
- b) Eşlik eden ciddi kalp, dolaşım, endokrin ya da solunum sistemi hastalığı bulunmamak
- c) Çalışmaya alınmadan önceki 15 gün içinde hiç psikotrop ilaç (antidepresan, antipsikotik, duygudurum düzenleyici ve bitkisel maddeler) kullanmıyor olmak, son 48 saatte alkol ya da benzodiazepin almamış olmak
- d) Son altı ay içinde alkol ve madde kullanım bozukluğu bulunmamak
- e) PB tanısı alanlarda hastalığın aktif olduğunu gösterecek şekilde, çalışmaya alınmadan önceki dört hafta içinde en az bir panik atağının olması
- f) 18-65 yaş aralığında olmak

3.1.2. Dışlama ölçütleri:

- a) PB hasta grubu için; DSM-IV ölçütlerine göre yaşam boyu majör depresyon (ikincil nitelikte ve şiddetli olmayan depresyon hastaları [HAM-D puanı < 20 olanlar] hariç),

siklotimik bozukluk, tip I veya II bipolar bozukluk, YAB ve yAAB dışında bir anksiyete bozukluğu ek tanısı, şizofreni veya başka psikotik hastalığı ve son altı ay içinde madde bağımlılığı olması

b) yAAB tanısı olan hastalarda yukarıdakilere ek olarak agorafobili ya da agorafobisiz PB ek tanısının bulunması

c) Son 15 günde psikotrop ilaç (antidepresan, antipsikotik, duygudurum düzenleyici ve bitkisel maddeler) kullanımının olması

d) Endokrin hastalıklar (hipo/hipertiroidi, adrenel yetmezlik, Cushing gibi), eşlik eden ciddi hematopoetik, kardiyovasküler, respiratuar sistem (astım, KOAH gibi) hastalıklarının olması, mental retardasyon, epilepsi, demans ve anlamlı nörolojik hastalık öyküsünün olması

e) Gebelik olması veya laktasyon döneminde olunması

f) Başvuru sırasındaki rutin işlemlerde saptanan anormal fizik muayene, laboratuvar veya EKG sonuçlarının varlığı

g) Çalışmaya katılmayı kabul etmeme

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulunun 04.06.2009 tarihli onayı ile yapıldı (Ek-1). Çalışmaya katılan tüm katılımcılara çalışmayla ilgili ayrıntılı sözlü bilgi verilerek, yazılı bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya CO₂ solutma işlemleri için yazılı bilgilendirilmiş olur veren, SCID ile DSM-IV ölçütlerine göre *agorafobili ya da agorafobisiz PB tanısı almış olan 38 hasta*, AAB-YKG'ye (Structured Clinical Interview For Separation Anxiety Symptoms; SCI-SAS) göre *yAAB tanısı alan 31 hasta* alınmıştır. Hastaların ziyaretçileri, hastane personeli, öğrenciler ya da diğer gönüllülerden oluşan, yaş ve cinsiyet yönünden hasta grubu ile benzer demografik özellikler gösteren *40 sağlıklı birey* kontrol grubunu oluşturdu. Bu bireylerin daha önce hiç psikiyatrik tedavi görmemesi, halen herhangi bir fiziksel hastalığı olmaması, SCID ile herhangi bir ruhsal bozukluk tanısı almamış olması ve de CO₂ solutulması için yazılı bilgilendirilmiş olur vermesi gerekiyordu. Böylece tüm örneklem 109 kişiden oluşmuştur.

3.2. Ölçüm Araçları

1. **DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme, (Structured Clinical Interview For DSM-IV; SCID):** Hastalığın bulgularını açık uçlu sorularla araştırır ve klinisyen hastasıyla yaptığı bu "yapılandırılmış görüşme" sürecinde bazı bulguların olup olmamasına göre standardize biçimde tanısal bir sonuca ulaştırılmaktadır⁶⁵. Türkçe çevirisi ve uyarlaması yapılmıştır⁶⁶. Çalışmanın başlangıcında tanı koymak için yalnızca bir kez uygulanmıştır.
2. **Ayrılma Anksiyesi Belirtileri için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (AAB-YKG), (Structured Clinical Interview For Separation Anxiety Symptoms; SCI-SAS):** Cyranowski ve arkadaşları (2002), DSM'de yetişkinlikte yer almayan ayrılma anksiyesi bozukluğuna tanı koymak amacı ile ayrılma anksiyesi belirtileri için yapılandırılmış klinik görüşmeyi geliştirmişlerdir⁶⁷. Bu görüşme hem çocukluk hem de yetişkinlik dönemi için AAB'nin sekiz tanı ölçütünü sorgulamaktadır. Türkçe geçerlik güvenilirliği yapılmış olup ve iyi psikometrik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir⁶⁸.
3. **Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği (PBSÖ):** Bu ölçek yedi itemden oluşmaktadır. PB'nin şiddetini, panik atakların sıklığını, sınırlı belirtili epizodları, beklenti anksiyetesinin şiddetini, fobik kaçınmayı ve işlevsel bozulmayı ölçmektedir⁶⁹. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır⁷⁰.
4. **Akut Panik Envanteri (APE):** Dillon ve arkadaşları (2001) tarafından geliştirilmiştir⁷¹. Araç, Likert tipi toplam 17 maddeden oluşur ve kişilerin panik atağı sırasında yaşadıkları belirtileri sorgular. Maddeler 0-3 arasında puanlanırlar (0=hiç, 3=şiddetli). Toplam puan tüm puanların toplamı ile elde edilir.
5. **Görsel Analog Ölçek (GAÖ):** On üç panik atağı belirtisinin her biri için, 1 cm. aralarla, eşit olarak bölünmüş ve 10'a kadar numaralandırılmış bir doğru üzerinde hasta tarafından işaretlenen ölçüm aracıdır. CO₂ solutulması öncesinde ve sonrasında uygulanmış ve böylece belirtilerdeki değişikliğin niceliği ölçülmüştür.
6. **Anksiyete Duvarlılığı İndeksi-3 (ADI-3):** Anksiyete duyarlılığını çok boyutlu olarak değerlendiren bu ölçek fiziksel, bilişsel ve sosyal olmak üzere üç alt

faktörden ve toplam 18 maddeden oluşmaktadır⁷². ADİ-3 Türkçe'ye uyarlanmış olup, geçerlik ve güvenilirliğinin oldukça iyi olduğu gösterilmiştir⁷³.

7. **Ayrılma Anksiyetesi Belirti Envanteri (AABE), (Seperation Anxiety Symptom Inventory; SASI):** Ayrılma anksiyetesini değerlendirmek amacıyla Silove ve arkadaşları (1993) tarafından geliştirilmiştir⁷⁴. AABE yetişkinlerde, çocukluk döneminde yaşamış oldukları ayrılma anksiyetesi belirtilerini geçmişe yönelik olarak sorgulayan 15 itemli bir öz bildirim ölçeğidir. Türkçe'ye uyarlanması ve geçerlik - güvenilirlik çalışmaları Diriöz ve arkadaşları (2010) tarafından yapılmıştır⁷⁵.
8. **Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Ölçeği (YAA), (Adult Seperation Anxiety Checklist; ASA)** Manicavasagar ve arkadaşları (2003) yetişkinlik döneminde var olan ayrılma anksiyetesi belirtilerini sorgulayan 27 maddeli öz bildirim niteliğindeki yetişkin ayrılma anksiyetesi ölçeğini geliştirmişlerdir⁷⁶. Türkçe'ye uyarlanmış olup, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır⁷⁵.

3.3. CO₂ Uygulama İşlemi

CO₂ kışkırtma işlemi uygulanmazdan önce, PB ve/veya yAAB tanısı alan hastalar ve sağlıklı gönüllülerin sosyo-demografik verileri kaydedildi. Deneklerle yapılan ilk görüşmede DSM-IV yapılandırılmış klinik görüşmenin ardından AAB-YKG, PBŞÖ, ADİ-3, AABE ve YAA uygulandı.

Benzer çalışmalarda ortaya çıkan, deneyin olası sonuçları ile ilgili beklentiler nedeniyle özellikle bazı PB hastalarının diğerlerinden daha az CO₂ soluyor olabilecekleriyle ilgili kısıtlılığı ortadan kaldırmak için soluttuğumuz gaz karışımı miktarının ölçülmesi planlandı. Çalışmaya katılanların soludukları %35 CO₂ - %65 O₂ karışımının miktarını ölçebilmek için bir düzenek hazırlandı. Bu düzenek karışımın bulunduğu tüpe hortumla bağladığımız ve işlem öncesi doldurduğumuz plastik bir torba, bu torbanın bağlı olduğu ve içinden geçen hava hacmini ölçen dosimeter cihazı (DEÜTF Göğüs Hastalıkları AD'den alınmıştır) ve cihazın çıkışına eklediğimiz hava maskesinden oluşuyordu. Bizimkinde olduğu gibi, 'tek veya iki solutma' yönteminin kullanıldığı pek çok çalışmada 'vital kapasite ya da en az bunun %80'i kadarlık gaz karışımı' solutulmuştur^{29, 39, 42}. Çalışmamızda vital kapasite değerleri için (Türkiye'de de standart olarak kullanılan) Amerikan Toraks Derneği'nin 'spirometri için

beklenen değerleri tablosu' kullanıldı⁷⁷. Bu tablo beyaz ırkta yaşı, cinsiyet ve boya göre beklenen vital kapasite değerlerini içeriordu.

Psikiyatri servisinde yapılacak olan CO₂ uyarımı için gönüllülerin randevudan en az 48 saat öncesinde alkol ve benzodiyazepin ve en az üç saat öncesinde çay, kahve, sigara kullanmamaları sağlandı. CO₂ uyarımından hemen önce ve hemen sonra tüm deneklerin tansiyon, nabız ve solunum sayısı ölçüldü. Katılımcılara işlemden önce %35 CO₂ - %65 O₂ karışımı soluyacakları, bu işlem sonucunda bazı basit ve tamamen zararsız fiziksel belirtilerden, kesin bunaltı algısına kadar değişebilecek bir rahatsızlık hissi duyabilecekleri tekrar açıklandı. İşlemin hemen öncesinde tüpün içindeki karışım plastik torbaya dolduruldu ve tüpün vanası kapatıldı. Solutma işlemi gerçekleştirilirken tüpten torbaya gaz akımı ve bunun yol açtığı gürültü kesilmiş bir halde, katılımcının sandalyede rahat oturur pozisyon alması sağlandı. Katılımcının kendi tuttuğu, ağız ve burunu kapatan bir maske ile verebileceği kadar nefesi dışarı verdikten sonra alabildiği en derin nefesi alarak, torbadan gelen gaz karışımını soluması istendi. Bu miktarın beklenen vital kapasitenin en az %80'i kadar olması için araştırmacı tarafından solunum boyunca yönlendirildi. İlk seferde bu miktarı soluyamayan katılımcıların solumaları beklenen hava miktarı belirtilerek, hazır olduklarında tekrar denemeleri istendi. Uygun miktarda hava solutulduktan sonra katılımcının beş saniye süreyle (alveolar değişimi artırmak amacıyla) nefesini tutması istendi. Gerekli sürenin sonunda maskeyi yüzünden ayırarak nefesini dışarı veren katılımcının aynı işlemi bir kez daha tekrarlaması istendi. Böylece katılımcılara, *vital kapasiteleri ya da buna yakın bir miktarda gaz karışımı iki kez solutulmuş* oldu.

CO₂ uyarımından 10 dakika önce gönüllülere APE ve GAÖ verildi. Solutmadan 15 saniye sonra ya da kişi kendini hazır hissettiğinde APE ve GAÖ tekrar verilerek itemleri puanlamaları istendi. Daha sonra bu puanlar temelinde CO₂ ile tetiklenmiş panik atağının olup olmadığı belirlendi.

GAÖ göre CO₂ ile tetiklenmiş panik atağı, ölçekteki panik atağı belirtilerinden, biri bilişsel olmak koşuluyla en az dört tanesinde %25'lik artış varlığıyla değerlendirildi.

APE'ye göre CO₂ ile tetiklenmiş panik atağının ortaya çıkması, biri bilişsel olmak koşuluyla en az dört panik atağı belirtisinde, en az birer puan artış varlığıyla tanımlandı. Bu tanım literatürdeki CO₂ çalışmalarındaki '*Tetiklenmiş Panik Atağı*' tanımına uygundur⁷⁸.

İşlem sonrasında gönüllülerin genel tıbbi ve ruhsal durumları tekrar değerlendirildi. Panik belirtileri uzun ve katlanılmaz düzeyde süren hasta olmadığı için benzodiazepin kullanımı gerekmedi. İşlem tamamen zararsız olduğu için bunların dışında ek bir önlem alınmadı. Araştırmanın farklı aşamalarında ayrılmak isteyen dört katılımcının işlemleri diledikleri anda hemen sonlandırıldı. İşlem sonrası araştırmayı tamamlayan ya da ayrılan tüm hastaların naturalistik ilaç tedavileri başlandı ve poliklinik izlemine alındı.

3.4. İstatistik Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi ‘SPSS for Windows (Release 15.0)’ kullanılarak yapıldı. Bağımsız gruplarda, kategorik/ikili değişkenler için χ^2 testi, sayısal/sürekli değişkenler için grup sayısı iki olduğunda t testi, grup sayısı ikiden daha fazla olduğunda tek yönlü ANOVA testi uygulandı. Bağımsız gruplarda tek yönlü ANOVA testinde fark anlamlı olduğunda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için post hoc Bonferroni ve Tukey HSD testleri uygulandı. Girişim öncesi ve girişim sonrası grup içi değişimler için “yineleyen ölçümlerde t testi” uygulandı. CO₂ kışkırtması ile panik atağı geçirmeyi yordayabilecek değişkenler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Tüm verilerin istatistiksel analizinde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Veriler

Bu tez çalışması, CO₂ duyarlılığını değerlendirmek amacıyla PB ve yAAB tanısı alan hastalar ve sağlıklı bireylerle yapıldı. Ayrıca PB hastaları, yAAB ek tanısı ve agorafobi bulunup bulunmamasına göre altgruplara ayrılarak da değerlendirildi.

4.1.1. PB, yAAB ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Verileri

Üç PB ve bir yAAB hastası CO₂ solutma işlemi kabul etmeyerek, solutma öncesi çalışmadan ayrıldı. Bu dört hastanın da cinsiyeti kadındı.

PB grubu, 38 hastadan (26 kadın, 12 erkek) oluştu ve yaş ortalaması 30.2±9.9 idi. yAAB grubu, 31 hastadan (25 kadın, 6 erkek) oluştu ve yaş ortalaması 31.0±10.0 idi. Sağlıklı kontrol grubu, 40 bireyden (24 kadın, 16 erkek) oluştu ve yaş ortalaması 40.0±9.2 idi. PB grubu, yAAB grubu ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılmaları ve istatistiksel değerleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

PB, yAAB ve sağlıklı kontrol grupları yaş, cinsiyet, eğitim yılı ve evlilik durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	PB	yAAB	Kontrol	İstatistik *
Cinsiyet (N, kadın/erkek)	26/12	25/6	24/16	$\chi^2=0.472$, df=2, p=0.176
Yaş (yıl)	30.2±9.9	31.0±10.0	29.2±9.2	F=0.306, df=2, p=0.737
Eğitim düzeyi (yıl)	12.1±3.3	10.4±3.4	12.4±3.9	F=2.922, df=2, p=0.058
Medeni Hal (N, evli/bekar)	16/22	20/11	19/21	$\chi^2=1.736$, df=2, p=0.420

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

N: Kişi sayısı, PB: Panik Bozukluğu, yAAB: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu

*Bağımsız gruplarda, kategorik/ikili değişkenler için χ^2 testi, sayısal/sürekli değişkenler için bağımsız gruplarda tek yönlü ANOVA testi uygulanmıştır.

PB grubu, yAAB grubu ve kontrol gruplarına ait klinik veriler Tablo 6’de sunulmuştur.

PB, yAAB ve kontrol grupları arasında AABE ve YAA ölçekleri puanlarında anlamlı farklılıklar olduğu saptandı. Yapılan ileri analizlerde; yAAB grubunun, PB ve kontrol grubuna göre, PB grubunun ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek puanlara sahip olduğu saptandı ($yAAB > PB > Kontrol$).

Üç grup arasında ADİ-3 toplam puanı ortalaması tek yönlü ANOVA testinde anlamlı farklılık gösterdi. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için yapılan post hoc Bonferroni ve Tukey testlerinde, PB ve yAAB grupları arasında anlamlı fark olmadığı ve her iki hasta grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ADİ-3 toplam puanına sahip oldukları saptandı ($PB = yAAB > Kontrol$). ADİ-3 alt ölçekleri de aynı istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı. ADİ-3 fiziksel alt ölçeğinde; PB grubunun hem yAAB hem de kontrol grubuna göre, yAAB grubunun da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek puanlara sahip olduğu saptandı ($PB > yAAB > Kontrol$). ADİ-3 bilişsel ve sosyal alt ölçeklerinde ise; PB ve yAAB arasında anlamlı farkın olmadığı buna karşılık her iki grubun kontrol grubuna göre daha yüksek puan ortalamalarına sahip olduğu bulundu ($PB = yAAB > Kontrol$).

PB, yAAB ve kontrol grupları arasında CO₂ solutulması öncesi ölçülen APE puanlarında anlamlı fark saptandı. Yapılan ileri analizlerde, PB grubunun, hem yAAB hem de kontrol grubuna göre, yAAB grubunun ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek puana sahip olduğu saptandı ($PB > yAAB > Kontrol$). PB, yAAB ve kontrol grupları arasında CO₂ sonrası ölçülen APE puanlarında da anlamlı farklılıklar olduğu saptandı. Yapılan ileri analizlerde; PB grubunun yAAB ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek puana sahip olduğu, yAAB grubunun ise kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($PB > yAAB = Kontrol$).

PB, yAAB ve sağlıklı kontrol gruplarında CO₂ solutulması öncesi ve sonrası APE puanlarında “*bağımlı gruplarda t testi*” uygulandı ve her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı artışlar olduğu saptandı.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri

	PB	yAAB	Kontrol	İstatistik*
ADİ-3 toplam puanı	1.7±0.8	1.3±0.7	0.6±0.6	F=20.064, df=2, p<0.001 PB = yAAB > Kontrol
ADİ-3 fiziksel puanı	2.1±0.9	1.4±0.9	0.5±0.6	F=33.319, df=2, p<0.001 PB > yAAB > Kontrol
ADİ-3 bilişsel puanı	1.4±1.0	1.2±0.8	0.6±0.5	F=10.818, df=2, p<0.001 PB = yAAB > Kontrol
ADİ-3 sosyal puanı	1.6±0.9	1.6±0.8	0.7±0.7	F=12.208, df=2, p<0.001 PB = yAAB > Kontrol
AABE puanı**	3.3 ±1.3	4.0±1.2	2.1±0.8	F=26.563, df=2, p<0.001 yAAB > PB > Kontrol
YAA puanı	26.0±15.7	35.6±10.9	8.6±7.1	F=48.651, df=2, p<0.001 yAAB > PB > Kontrol
APE puanı, CO₂ öncesi	6.8±5.6	3.4±3.1	0.6±1.1	F= 26.623, df=2, p<0.001 PB > yAAB > Kontrol
APE puanı, CO₂ sonrası	15.0±9.1	8.5±5.9	5.0±5.5	F= 19.497, df=2, p<0.001 PB > yAAB = Kontrol
GAÖ puanı, CO₂ öncesi	12.8±11.1	3.6±4.4	0.8±1.8	F=30.082, df=2, p<0.001 PB > yAAB > Kontrol
GAÖ puanı, CO₂ sonrası	34.9±24.2	20.0±15.3	12.8±15.3	F=13.742, df=2, p<0.001 PB > yAAB > Kontrol

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

PB: Panik Bozukluğu, yAAB: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu, ADİ-3: Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3, AABE: Ayrılma Anksiyetesi Belirtileri Envanteri, YAA: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Ölçeği, APE: Akut Panik Envanteri, GAÖ: Görsel Analog Ölçek.

*Bağımsız gruplarda ANOVA'ya göre üç grup arasında fark anlamlı olduğunda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Post Hoc Bonferroni ve Tukey HSD testleri uygulanmıştır.

**AABE değerlerine karekök transformasyonu uygulanmıştır.

Tüm örnekleme panik atağı geçirme oranları kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0.062).

Üç ana grupta APE'ye göre panik atağı geçirme oranları; PB grubu için %52.6, yAAB grubu için %48.4 ve sağlıklı kontrol grubu için %20 olarak saptandı (Tablo 7). Gruplar arasında APE'ye göre panik atağı geçirme sıklıkları istatistiksel anlamlılığı olan farklılıklar gösterdi. Yapılan post hoc Bonferroni ve Tukey HSD testlerinde farkın kontrol grubundan kaynaklandığı, PB ve yAAB hasta grupları arasında panik atağı geçirme oranlarının anlamlı

farklılık göstermediği saptandı (PB = yAAB > Kontrol). Bu üç grupta APE yerine GAÖ kullanılarak belirlenen panik atağı oranları ile ilgili de benzer sonuçlar elde edildi. (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun APE'ye göre atak oranları

	PB	yAAB	Kontrol	İstatistik *
APE'ye göre atak varlığı, N (%)	20 (52.6)	15 (48.4)	8 (20.0)	$\chi^2=10.136$, df=2, p=0.006 PB = yAAB > Kontrol
GAÖ'ye göre atak varlığı, N (%)	21 (55.3)	16 (51.6)	7 (17.5)	$\chi^2=13.820$, df=2, p=0.001 PB = yAAB > Kontrol

N: Kişi sayısı, PB: Panik Bozukluğu, yAAB: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu, APE: Akut Panik Envanteri, GAÖ: Görsel Analog Ölçek.

*Bağımsız gruplarda χ^2 'ye göre üç grup arasında fark anlamlı olduğunda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için bir grup çıkarıldıktan sonra kalan gruplarda yapılan χ^2 testi sonucuna göre farkın hangi gruptan kaynaklandığı saptandı.

Solutma işlemi öncesinde ve sonrasında uygulanan iki ölçeğin (APE ve GAÖ) her ikisi de panik atağı belirtilerini sorguluyordu. Bu iki ölçek için tanımlanmış panik atağı ölçütlerine göre 109 katılımcıdan 62 (%56.9) kişi her ikisine göre panik atak geçirmemiş, 40 (%36.7) kişi her ikisine göre panik atak geçirmiş, 4 (%3.7) kişi sadece GAÖ'ye göre, 3 (%2.8) kişi sadece APE'ye göre panik atak geçirmiş olarak bulundu. Hasta ve kontrol gruplarında, hem APE'ye hem de GAÖ'ye göre yapılan istatistiksel analizlerde benzer sonuçlar bulundu. Solutmadan önceki ve sonraki APE ve GAÖ puanları arasındaki ilişkiyi hesaplamak için pearson bağıntı analizi yapıldı. Solutmadan önceki APE ve GAÖ puanları arasındaki bağıntı katsayısı 0.795, CO₂ sonrasındaki ise 0.918 yani '*çok iyi derecede ilişkili*' olarak bulundular. Çalışmamızın bulgularını ortaya koyarken, benzer sonuçları olan iki ölçekten doğabilecek veri kalabalığını engellemek için son zamanlarda daha sık kullanılan APE'yi esas aldık.

Tüm örneklemden YAA, AABE, CO₂ solutulması öncesi APE ve ADİ-3 puanlarının APE'ye göre panik atağı geçirme ile ilişkileri lojistik regresyon analizi ile incelendi. Bu analize göre tüm örneklemden bu değişkenlerden herhangi biriyle APE'ye göre PA geçirme arasında yordayıcı bir ilişki saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Tüm örneklemede APE'ye göre panik atağı geçirmeyele ilişkili lojistik regresyon sonuçları

Değişkenler	β	S.E	Wald	P değeri	Exp (β)	Exp (β) için %95 alt güven sınırı	Exp (β) için %95 üst güven sınırı
Sabit değer	-1.648	0.545	9.130	0.003	0.192		
AABE	0.020	0.219	0.008	0.928	1.020	0.665	1.565
YAA	0.027	0.019	2.015	0.156	1.028	0.990	1.067
APE önce	0.037	0.051	0.539	0.463	1.038	0.940	1.147
ADİ-3	0.306	0.320	0.910	0.340	1.358	0.724	2.544

PB: Panik Bozukluğu, yAAB: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu, ADİ-3: Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3, AABE: Ayrılma Anksiyetesi Belirtileri Envanteri, YAA: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Ölçeği, APE: Akut Panik Envanteri.

PB, yAAB ve kontrol gruplarında hem APE'ye hem de GAÖ'ye göre panik atağı geçirme ile ADİ-3, YAA, AABE ve CO₂ solutulması öncesi APE puanları arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile incelendi. Her iki panik atağı tanımlama ölçütüne göre YAA, AABE, CO₂ solutulması öncesi APE puanları ve ADİ-3'ün panik atağını öngördürücü bir faktör olmadığı saptandı. Tablo 9'da sadece APE'ye göre yapılan lojistik regresyon sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 9. PB, yAAB ve kontrol gruplarında APE'ye göre panik atağı geçirmeye ilişkin lojistik regresyon sonuçları

Grup	Değişkenler	β	S.E	Wald	P değeri	Exp (β)	Exp (β) için %95 alt güven sınırı	Exp (β) için %95 üst güven sınırı
PB	Sabit değer	-0.939	1.003	0.876	0.349	0.391		
	AABE	0.039	0.346	0.012	0.911	1.039	0.528	2.047
	YAA	0.061	0.032	3.591	0.058	1.063	0.998	1.133
	APE önce	0.014	0.066	0.048	0.827	1.015	0.891	1.155
	ADİ-3	-0.440	0.532	0.682	0.409	0.644	0.227	1.828
yAAB	Sabit değer	0.458	1.527	0.090	0.764	1.580		
	AABE	-0.100	0.364	0.075	0.784	0.905	0.443	1.848
	YAA	-0.033	0.043	0.583	0.445	0.968	0.890	1.053
	APE önce	0.108	0.138	0.614	0.433	1.114	0.857	1.461
	ADİ-3	0.486	0.599	0.656	0.418	1.625	0.502	5.262
Kontrol	Sabit değer	-3.976	1.693	5.513	0.019	0.019		
	AABE	1.119	0.875	1.633	0.201	3.061	0.550	17.0
	YAA	-0.099	0.094	1.101	0.294	0.906	0.753	1.089
	APE önce	0.082	0.380	0.046	0.830	1.085	0.516	2.284
	ADİ-3	1.233	0.804	2.349	0.125	3.430	0.709	16.589

PB: Panik Bozukluğu, yAAB: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu, ADİ-3: Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3, AABE: Ayrılma Anksiyetesi Belirtileri Envanteri, YAA: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Ölçeği, APE: Akut Panik Envanteri.

4.1.2. PB Grubunun Klinik Verileri

PB grubu 22'si (%57.9) agorafobili, 16'sı (%42.1) agorafobisiz olmak üzere toplam 38 hastadan oluşmuştu. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 27.9 ± 9.3 idi. PB hastalarının 13'ünde (%34.2) yAAB ek tanısı vardı. PB hastalarının PBSÖ puan ortalaması 11.1 ± 3.6 idi (Tablo 10).

Tablo 10. PB grubunun klinik verileri

Tanı	
PB Ag+, N (%)	22 (57.9)
PB Ag-, N (%)	16 (42.1)
Hastalığın başlangıç yaşı (yıl)	27.9 ± 9.3
yAAB ek tanı varlığı, N (%)	13 (34.2)
PBŞÖ puanı	11.1 ± 3.6

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

N: Kişi sayısı, PB Ag+: Panik Bozukluğu Agorafobili, PB Ag-: Panik Bozukluğu Agorafobisiz, yAAB: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu, PBŞÖ: Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği

PB grubunda CO₂ kışkırtması ile panik atağı geçirmenin (APE'ye göre atak) PBŞÖ, PB başlangıç yaşı ve agorafobinin varlığı ile ilişkisi lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi. Sonuçlara göre "CO₂ kışkırtmasıyla panik atağı geçirmek" ile PBŞÖ puanı ve agorafobi varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Değerlendirilen üç klinik veri arasında, CO₂ kışkırtması ile panik atağı geçirmeyi yordayan tek bulgu, PB başlangıç yaşıdır. Buna göre PB'nin daha ileri yaşta başlamış olması CO₂ ile atak geçirmeyi öngörmeye başarılıdır. Tablo 11'de APE'ye göre yapılan lojistik regresyon sonuçları sunulmuştur.

Tablo 11. PB grubunda APE'ye göre panik atağı geçirmeye ilişkili lojistik regresyon sonuçları

Değişkenler	β	S.E	Wald	P değeri	Exp (β)	Exp (β) için %95 alt güven sınırı	Exp (β) için %95 üst güven sınırı
Sabit değer	-1.992	1.573	1.603	0.205	0.136		
PBŞÖ	-0.044	0.097	0.206	0.650	0.957	0.791	1.157
PB başlangıç yaşı	0.083	0.042	4.011	0.045	1.087	1.002	1.179
Agoragobi varlığı	0.136	0.713	0.037	0.848	1.146	0.283	4.635

PB: Panik Bozukluğu Agorafobili, PBŞÖ: Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği

4.1.3. yAAB Ek Tanısı Olan ve Olmayan PB, yAAB ve Kontrol Grupları

PB hastaları ek tanı olarak yAAB'nin bulunup bulunmamasına göre ikiye ayrıldı. Oluşan iki alt PB grubuyla birlikte yAAB ve kontrol grupları, CO₂ duyarlılığı bakımından tekrar değerlendirildi. İkili/kategorik değişkenler için χ^2 testi kullanıldı. Gruplar arası anlamlı fark bulunduğu durumlarda, gruplardan biri işleminden çıkarılarak tekrar değerlendirildi. Kalan gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması halinde, farkın çıkarılan gruptan kaynaklandığı saptandı.

yAAB ek tanısı olmayan PB grubu (saf PB) 25 hastadan (14 kadın, 11 erkek) oluştu ve yaş ortalaması 29.5±10.1 idi. yAAB ek tanısı olan PB grubu (PB+yAAB) 13 hastadan (12 kadın, 1 erkek) oluştu ve yaş ortalaması 31.5±9.8 idi. yAAB grubu ise 31 hastadan (25 kadın, 6 erkek) oluştu ve yaş ortalaması 31.0±10.0 idi. Kontrol grubu 40 bireyden (24 kadın, 16 erkek) oluştu ve ortalama yaş 29.2±9.2 idi. Saf PB, PB+AAB, yAAB grubu ve sağlıklı kontrol gruplarının demografik ve klinik verileri istatistiksel analiz sonuçlarıyla beraber Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hasta altgrupları ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Saf PB	PB+yAAB	yAAB	Kontrol	İstatistik*
Cinsiyet (kadın/erkek)	14/11	12/1	25/6	24/16	$\chi^2=8.725$ df=3, p<0.033
Yaş (yıl)	29.5±10.1	31.5±9.8	31.0±10.0	29.2±9.2	F=0.319, df=3, p=0.812
Eğitim (yıl)	12.0±3.4	12.3±3.2	10.4±3.4	12.4±3.9	F=1.941, df=3, p=0.127
Evlilik durumu (evli/bekar)	16/22	20/11	19/21	19/21	$\chi^2=1.960$, df=3, p=0.581

Değerler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

N: Kişi sayısı, Saf PB: Sadece Panik Bozukluğu, yAAB: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu, PB+yAAB: PB ve yAAB ek tanısı

*Bağımsız gruplarda, kategorik/ikili değişkenler için χ^2 testi, sayısal/sürekli değişkenler için bağımsız gruplarda tek yönlü ANOVA testi uygulanmıştır.

Saf PB, PB+yAAB, yAAB ve kontrol grupları yaş, eğitim yılı ve evlilik durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Ancak saf PB, PB+yAAB, yAAB ve sağlıklı kontrol grupları cinsiyet bakımından anlamlı farklılık göstermektedir. Farkın kadın/erkek

oranı 12/1 olan PB+yAAB grubundan kaynaklandığı, diğer gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadığı saptandı (Tablo 12).

Ek tanıya göre belirlenen hasta alt gruplarının klinik özellikleri istatistik sonuçlarıyla beraber Tablo 13’de sunulmuştur. Saf PB, PB+yAAB, yAAB ve kontrol grupları arasında AABE ve YAA puanlarında anlamlı farklılıklar olduğu saptandı. Yapılan ileri analizlerde AABE ve YAA puanları açısından PB+yAAB ve yAAB grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadığı ve bu iki grubun saf PB ve kontrol gruplarından anlamlı olarak daha yüksek puanlara sahip oldukları saptandı. AABE ve YAA puanlarıyla ilgili olarak Saf PB ve kontrol grupları arasında da anlamlı fark bulunmadı ($PB+yAAB = yAAB > saf PB = kontrol$).

Dört grup arasında ADİ-3 toplam puanı ortalamaları tek yönlü ANOVA testinde anlamlı farklılık göstermiştir. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için yapılan post hoc testlerde saf PB ve yAAB hasta grupları arasında fark olmadığı, her ikisinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, PB+yAAB grubuna göre ise daha düşük ADİ-3 toplam puanına sahip oldukları saptanmıştır ($PB+yAAB > saf PB = yAAB > kontrol$). ADİ-3 fiziksel, bilişsel ve sosyal alt ölçeklerinde de ADİ-3 toplam puan bulgularına benzer sonuçlar elde edildi ($PB+yAAB > saf PB = yAAB > kontrol$).

Saf PB, PB+yAAB, yAAB ve sağlıklı kontrol grupları CO₂ solutulması öncesi ve sonrasında ölçülen APE puanları açısından karşılaştırıldıklarında, gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptandı. Yapılan ileri analizlerde CO₂ solutulması öncesi APE puanlarının PB+yAAB ve saf PB gruplarında benzer olduğu saptanırken, bu iki grubun puan ortalamalarının yAAB ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. yAAB grubunun CO₂ solutulması öncesi APE puanlarının ise kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulundu ($PB+yAAB = saf PB > yAAB > kontrol$). CO₂ solutulması sonrası APE puanları açısından da yine dört grup arasında birbiriyle anlamlı derecede fark bulundu ve en yüksek değerlere sahip olan PB+yAAB grubunu sırasıyla saf PB, yAAB ve kontrol grubu takip etti ($PB+yAAB > saf PB > yAAB > kontrol$) (Tablo 13).

Saf PB, PB+yAAB, yAAB ve sağlıklı kontrol gruplarında CO₂ solutulması öncesi ve sonrasında ölçülen APE puanları için bağımlı gruplarda t testi uygulandı ve tüm gruplarda anlamlı artış saptandı ($P<0.001$).

Tablo 13. Hasta altgrupları ve kontrol grubunun klinik özellikleri

	Saf PB	PB+yAAB	yAAB	Kontrol	İstatistik*
ADİ-3 toplam puanı	1.4±0.8	2.2±0.7	1.3±0.7	0.6±0.6	F=18.622, df=3, p<0.001 PB+yAAB > saf PB = yAAB > kontrol
ADİ-3 fiziksel puanı	1.8±0.9	2.6±0.7	1.4±0.9	0.5±0.6	F=26.531, df=3, p<0.001 PB+yAAB > saf PB = yAAB > kontrol
ADİ-3 bilişsel puanı	1.2±1.0	1.9±0.9	1.2±0.8	0.6±0.5	F=9.411, df=3, p<0.001 PB+yAAB > saf PB = yAAB > kontrol
ADİ-3 sosyal puanı	1.4±0.8	1.9±1.1	1.6±0.8	0.7±0.7	F=9.375, df=3, p<0.001 PB+yAAB > saf PB = yAAB > kontrol
AABE puanı	10.4±7.3	18.1±8.9	17.7±9.8	5.1±3.6	F=21.890, df=3, p<0.001 PB+yAAB = yAAB > safPB = kontrol
YAA puanı	17.1±8.5	43.2±11.6	8.6±7.1	35.6±10.5	F=75.629, df=3, p<0.001 PB+yAAB = yAAB > saf PB > kontrol
APE puanı, CO₂ öncesi	6.5±6.0	7.5±4.8	3.4±3.1	0.6±1.1	F=17.865, df=3, p<0.001 PB+yAAB = safPB > yAAB > kontrol
APE puanı, CO₂ sonrası	12.7±8.5	19.3±9.1	8.5±5.9	5.0±5.5	F=16.391, df=3, p<0.001 PB+yAAB > safPB > yAAB > kontrol

Değerler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Saf PB: Sadece Panik Bozukluğu, yAAB: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu, PB+yAAB: PB ve yAAB ek tanısı, ADİ-3: Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3, AABE: Ayrılma Anksiyetesi Belirtileri Envanteri, YAA: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Ölçeği, APE: Akut Panik Envanteri.

* Bağımsız gruplarda ANOVA'ya göre üç grup arasında fark anlamlı olduğunda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Post Hoc Bonferroni ve Tukey HSD testleri uygulanmıştır

APE'ye göre panik atağı geçirme oranları saf PB grubu için %44.0, PB+yAAB grubu için %69.6, yAAB grubu için %48.4 ve kontrol grubu için %20 olarak saptandı (Tablo 14). Dört grup arasında APE'ye göre CO₂ kışkırtması ile panik atağı geçirme oranları açısından anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.006). Yapılan ileri analizlerde farkın kontrol grubunun oranlarından kaynaklandığı bulunmuştur. Saf PB, PB+yAAB, yAAB hasta grupları arasında APE'ye göre panik atağı geçirme açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptanmıştır (PB+yAAB = yAAB = saf PB > kontrol).

Dört denek grubu arasında GAÖ'ye göre belirlenen panik atağı geçirme oranları açısından da anlamlı farklılıklar olduğu bulunmuştur (p=0.001). Yapılan ileri istatistiksel analizlerde bu farkın kontrol grubundan kaynaklandığı bulunmuştur. Ayrıca saf PB, PB+yAAB, yAAB hasta grupları arasında APE'ye panik atağı geçirme oranlarına benzer

biçimde GAÖ'ye göre panik atağı geçirme açısından anlamlı farklılık bulunmadığı saptanmıştır (PB+yAAB = yAAB = saf PB > kontrol).

Tablo 14. Gruplar arasında APE ve GAÖ'ye göre panik atağı geçirme oranlarının karşılaştırılması

	Saf PB	PB+yAAB	yAAB	Kontrol	İstatistik*
APE'ye göre atak varlığı, N (%)	11 (44.0)	9 (69.6)	15 (48.4)	8 (20.0)	$\chi^2=12.415$, df=3, p=0.006 PB+yAAB = yAAB = saf PB > K
GAÖ'ye göre atak varlığı, N (%)	12 (48.0)	9 (69.2)	16 (51.6)	7 (17.5)	$\chi^2=15.422$, df=3, p=0.001 PB+yAAB = yAAB = saf PB > K

N: Kişi sayısı, Saf PB: Sadece Panik Bozukluğu, yAAB: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu, PB+yAAB: PB ve yAAB ek tanısı, APE: Akut Panik Envanteri, GAÖ: Görsel Analog Ölçek.

* Bağımsız gruplarda χ^2 'ye göre üç grup arasında fark anlamlı olduğunda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için bir grup çıkarıldıktan sonra kalan gruplarda yapılan χ^2 testi sonucuna göre farkın hangi gruptan kaynaklandığı saptandı.

PB+yAAB grubunda sekizinde çocukluğundan beri AAB bulunan 13 yAAB'li hasta bulunmaktaydı. yAAB grubunda ise 18'inde çocukluğundan beri AAB bulunan 31 hasta vardı. Tüm örneklemdaki 44 yAAB'li hastanın (PB eşlik etsin ya da etmesin) 18'inde (%40) çAAB bulunurken, 26'sında (%60) sadece yAAB tespit edildi. Bunların %59'unda hem çocukluk hem de erişkinlik AAB varken, %41'inde AAB yetişkinlik döneminde başlamıştı. Çocukluk çağından beri AAB bulunanlar ile yetişkinlikte başlayanlar arasında APE'ye göre panik atağı geçirme durumu açısından yapılan χ^2 analizinde anlamlı farklılık bulunmadı. Bağımsız gruplarda t testi ile değerlendirdiğimiz YAA puanlarında ve solutma sonrası APE puanlarında da iki grup arasında yine anlamlı farklılık bulunmadı. Fakat çocukluktan beri AAB'si bulunan grupta, APE bazal puanı ile ADİ-3 ve bunun üç alt ölçeğinin puanları, AAB'si yetişkinlikte başlayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Tablo 15. çAAB'si olan ve olmayan yAAB hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	çAAB- yAAB+	çAAB+ yAAB+	İstatistik*
YAA puanı	5.9±0.9	6.2±0.9	t=-1.035, df=42, p=0.307
APE puanı CO₂ öncesi	2.9±2.8	5.9±4.6	t=-2.434, df=42, p=0.019
APE puanı CO₂ sonrası	9.7±8.0	13.1±8.8	t=-1.293, df=42, p=0.203
ADİ-3 Toplam puanı	1.2±0.6	1.9±0.9	t=-2.841, df=42, p=0.007
ADİ-3 Fiziksel puanı	1.3±0.9	2.1±0.9	t=-2.995, df=42, p=0.05
ADİ-3 Bilişsel puanı	1.0±0.6	1.8±0.9	t=-2.995, df=42, p=0.05
ADİ-3 Sosyal puanı	1.3±0.7	2.0±1.0	t=-2.400, df=42, p=0.021

Değerler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

çAAB-yAAB+: çAAB'si olmayan yAAB, çAAB+ yAAB+: çAAB'si olan yAAB

YAA: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Ölçeği, APE: Akut Panik Envanteri. ADİ-3:Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3

*Bağımsız gruplarda t testi.

5. TARTIŞMA

Öncelikle, CO₂ çalışmalarının çoğunlukla 20'li sayılarda olan hasta gruplarında yapıldığı göz önünde tutulursa yeterli sayıda hasta (n=69) değerlendirildiği söylenebilir.

Bu çalışmada PB ve PB ile etyopatogenetik açıdan yakından ilişkili olabileceği düşünülen yAAB hastalarında CO₂ duyarlılığı incelenmiş olup, çalışmamızın en temel bulgusu, başlangıçta varsaydığımız gibi yAAB hastalarının da PB hastalarına benzer oranlarda CO₂ duyarlılığına sahip olmalarıdır. Çalışmamız yAAB ve CO₂ ilişkisini araştıran ve yAAB'de CO₂ aşırı duyarlılığı olduğunu gösteren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Yine varsaydığımız gibi, hem AABE hem de YAA puanlarının PB hastalarında kontrollerden yüksektir. Bundan PB grubunda yüksek ayrılma anksiyetesi ek tanısının olması sorumludur.

5.1. Panik Atağı Oranları

PB, yAAB ve sağlıklı kontrollerin CO₂ kışkırtması ile panik atağı geçirme oranları APE'ye göre sırasıyla %52.6, %48.4 ve %20; GAÖ'ye göre ise %55.3, %51.6 ve %17.5 olarak saptanmıştır.

PB hastalarında yapılan CO₂ kışkırtma çalışmalarında anksiyete ve panik atağının belirlenmesinde bazı araştırmacılar APE'yi kullanırken diğerleri GAÖ'yi yeğlemektedir. Nadiren her ikisini birlikte kullanan çalışmalar da mevcuttur. Biz çalışmamızda iki ölçek türünü de (APE ve GAÖ) kullandık ve iki farklı ölçeğin ölçütlerine göre tanımlanan panik atağı geçirme oranlarının PB ve yAAB gruplarında benzer olduğunu gördük. Ayrıca CO₂ kışkırtması öncesinde ve sonrasında, tüm örnekleme iki ölçeğin puanları pearson bağıntı analizine göre '*çok iyi derecede ilişkili*' idi. Literatürde CO₂'ye global anksiyete yanıtını ölçen GAÖ'nün PB hastalarını kontrollerden ayırmada, belirti ölçen ölçeklere göre daha özgül ve daha duyarlı olduğu bildirilmiştir²⁹. Biz global anksiyete yanıtından çok panik atağı geçirme yanıtına odaklanmayı yeğledik. Farklı panik atağı geçirme ölçütlerini bir arada kullanmamızın nedeni, APE ve GAÖ temelinde elde edilen verilerin birbirlerinin sağlaması amacına yöneliktir.

Literatürde CO₂ ile yapılan kışkırtma çalışmalarında panik atağı geçirme oranları PB hastaları için %30-77, kontrol grubunda ise %0-23.5 gibi geniş aralıklarda bildirilmiştir^{47, 79, 80}. Bununla birlikte bu çalışmalarda farklı CO₂ oranları ve uygulama yöntemleri kullanılmıştır. Çalışmalar %7 CO₂'nin %5 CO₂'e ve iki solutmanın bir solutmaya göre, panik atağı oranlarını belirgin olarak arttırdığını bildirmektedir^{35, 81, 82}. Çalışmamızdaki benzer CO₂ oranı ve yöntemi (%35 CO₂-%65 O₂ karışımı ve vital kapasitenin en az %80'ini solutma) kullanan kışkırtma çalışmaları, PB hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarındaki panik atağı ortaya çıkma oranlarını sırasıyla %77-%2, %45-%0 ve %46.9-%23.5 olarak bildirmişlerdir^{47, 79, 80}. Aynı kışkırtma yönteminin kullanılmasına rağmen heterojenitenin devam etmesi, farklı kışkırtma yöntemleri yanında panik atağını tanımlama ölçütlerinin farklı olması, hasta grupları arasındaki farklılıklar vb. gibi başka etkenlere bağlı olabilir. Bu koşullar altında çalışmamızdan elde edilen bulguları literatürdeki CO₂ kışkırtma çalışmalarıyla doğrudan karşılaştırmak, Rassovsky ve Kushner'in de belirttiği gibi yöntemsel standardizasyonun olmaması ve laboratuvar ortamındaki panik atağını tanımlayacak ölçütlerin farklılıklar göstermesi nedeniyle oldukça zordur³⁵.

Bizim çalışmamızda en yaygın olarak kullanılan “%35 CO₂ -%65 O₂ karışımı vital kapasitenin en az %80'i kadar miktarda ve ardışık olarak iki kez solutulması” yöntemi yeğlenmiştir. %35 CO₂ ile hasta ve kontrol gruplarında saptadığımız panik atağı geçirme oranları, literatürde belirtilen sınırlar içindedir. Tarafımızdan saptanan, PB hastalarının sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla panik atağı geçirdiği bulgusu, beklenen bir bulgudur. Çalışmalar arasındaki belirgin oransal farklılıklar bir yana, literatürdeki benzer çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur^{35, 79, 80, 83}.

5.2. CO₂ Duyarlılığının Oluşma Düzenegi

PB'de CO₂ duyarlılığını destekleyen kanıtların çokluğunun aksine, altta yatan mekanizmayla ilgili bilgiler kısıtlıdır. CO₂ duyarlılığını açıklamaya çalışan iki görüş vardır. Bunlardan biri yukarıda sözünü ettiğimiz Klein'in teorisidir ve beyin CO₂ düzeylerini monitörize eden fizyolojik düzenekteki bir bozukluğu işaret eder. Panik ataklarının oluşumunu düzenegiyle ilgili çok tartışılan Klein'in (1993) boğulma yanlış alarmı teorisi, PB hastalarında yükselen CO₂ düzeylerinin, boğulma duyumuna yol açtığı ve maladaptif bir düzenegin devreye girerek CO₂ düzeyini düşürmeye yönelik olarak hiperventilasyon ve bununla ilişkili fiziksel belirtileri ortaya çıkarttığını savunur².

Çalışmamızın bulguları Klein'in (1993) görüşünü desteklemekle beraber, boğulma yanlış alarmı kuramının PB'nin altında yatan tek düzenek olmadığını düşünüyoruz. PB hastalarında CO₂ aşırı duyarlılığının olması, CO₂'in doğal olarak gelişen panik ataklarında merkezi bir rol oynadığını söylemek için yeterli değildir. Örneğin CO₂ dışında sodyum-laktat, kafein ve yohimbin gibi kimyasal panikojenler bulunmaktadır⁸³. Ayrıca boğulma yanlış alarmı görüşü hem hipokapniye yol açan hiperventilasyonun, hem de hiperkapni ve hipoksinin nasıl panik atağı ortaya çıkarabildiğini tam olarak açıklayamamaktadır. Ayrıca bazı çalışmalarda premenstrüel disforik bozuklukta da CO₂'ye panikle yanıt saptanması, CO₂ duyarlılığının PB'ye özgül olmadığı tartışmalarına yol açmıştır⁸⁰.

Boğulma yanlış alarmı teorisiyle ilgili bu kısıtlılıklar, CO₂ bulgularını açıklamak için daha çok bilişsel odaklı olan diğer bir görüşün ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bilişsel görüşe göre, PB hastalarının bazı bedensel duyuları bedensel bir felaketin (örn kalp krizi, boğulma vb.) habercisi olarak, yanlış yorumlamayla ilgili kalıtılmış olabilecek bir eğilimleri vardır. Bu olasılığa göre CO₂ kışkırtması, bu şekilde yanlış yorumlanan "interoseptif duyulara" yol açmaktadır. Alternatif olarak, CO₂ ile tetiklenen belirtiler fiziksel, psikolojik ve sosyal bakımdan zararlı sonuçlarla ilişkili daha önceden var olan yüksek AD'yle ilişkili inançları aktive etmektedir. Bu tarz katastrofik düşünceler veya aktive olmuş inançlar "boğulma hissine" yol açarak, durumu daha da kötüleştirmektedir. Bu görüşe göre panik atağı bir "interoseptif fobiden" kaynaklanmaktadır³⁷.

AD, anksiyeteye bağlı duyum ve belirtilerin zararlı fiziksel ve/veya toplumsal sonuçları olduğuna dair aşırı bir korku olarak nitelendirilmiştir. AD diğer anksiyete bozukluklarının yanı sıra özellikle PB'de yükselmiştir. Bazı yazarlara göre, AD "korkmaktan korkmak" ya da "anksiyeteden korkmak" olarak tanımlanan *bilişsel* bir yapıdır⁵⁶. Bazı araştırmacılar AD'si yüksek olanların CO₂ kışkırtması ile daha fazla panik atağı geliştirmeleri temelinde, aynen PB'de olduğu gibi CO₂ aşırı duyarlılığının da AD tarafından yordanabileceğini göstermektedir^{84, 85}.

Çalışmamızda hasta ve kontrollerdeki AD düzeyleri de ölçüldü ve ADİ-3 toplam puanı ortalamasının PB ve yAAB gruplarında yüksek olduğu belirlendi (PB = yAAB > Kontrol). ADİ-3 fiziksel alt ölçeğinde bundan farklı olarak "PB > yAAB > Kontrol" puan sıralaması belirlendi. Fiziksel alt ölçek, kalp çarpıntısı ya da nefes darlığı hissetmekten korkmak gibi anksiyeteden kaynaklanan "bedensel belirtilerden korkmayı" ölçmektedir. Bu bulgumuz ADİ

fiziksel alt ölçeğinin PB’de yüksek olduğunu bildiren klinik araştırmalarla uyumludur^{86, 87} ve bilişsel görüşleri destekler niteliktedir. Diğer taraftan AD’nin yüksek olmasının PB’ye özgü olmadığı ve birçok başka ruhsal bozuklukta da görülebildiği bilgisi de doğrulanmıştır^{88, 89}. Bulgularımız ışığında AD’nin yüksek olarak saptandığı ruhsal bozukluklar listesine yAAB’nin de eklenmesi uygun olacaktır.

PB hastalarında yAAB ek tanısının olup olmamasına göre yapılan karşılaştırmalarda ADİ-3 toplam puanı ortalaması dizilimi “PB+yAAB > saf PB = yAAB > kontrol” biçiminde tezahür etmiştir. ADİ-3 fiziksel, bilişsel ve sosyal alt ölçeklerinde de yine ADİ-3 toplam puan bulgularına benzer sonuçlar elde edilmiştir (PB+yAAB > saf PB = yAAB > kontrol). Bu dizilimler, klinik tabloya yAAB eklenmesinin PB hastalarında AD’nin şiddetini oldukça attırdığını göstermektedir (Tablo 13). Psikopatolojinin daha şiddetli olmasının özellikle PB tedavisinde ek sorunlar yaratabileceği akılda tutulmalıdır.

Kuramsal olarak AD, panik ataklarının oluşumu için yapısal bir risk etkeni olarak kabul edilmektedir. Yüksek ADİ puanlarının, başta CO₂ olmak üzere zorlama çalışmalarında tanıya bakılmaksızın panik atağı belirtileri oluşumunu yordayabildiği vurgulanmaktadır⁹⁰. Bizim çalışmamızda panik atağı geçirmeye ilişkin lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre PB’de ADİ-3’ün CO₂ ile panik atağı geçirmeyi yordayan bir etken olmadığı gözlemlenmiştir. Bu bulgumuz, AD’nin CO₂ zorlamasıyla panik atağı yaşayan ve yaşamayan hastaları ayırt etmede başarısız olduğunu gösteren birçok başka klinik çalışmayla^{36, 47, 91, 92} uyumludur. Analizlerimizde yalnızca “PB başlama yaşının” hastalarda panik atağı geçirmeyi yordayabildiği bulgusunun açıklanması güçtür. Nardi ve arkadaşlarının (2004), 88 PB hastasında hiperventilasyon ile panik atağı kışkırtması yaptıkları çalışmada da daha geç başlangıçlı PB hastalarının CO₂ ile daha fazla panik atağı geçirdikleri bulunmuştur⁹³. Hasta grubunda yaş dışı başka etkenlerin de bu sonuca yol açmaları olasıdır.

Öte yandan, kadınların erkeklere göre daha yüksek AD puanlarına sahip olduğu ve AD puanları daha yüksek olan kadınların panik atağı geliştirme olasılıklarının erkeklerden daha fazla olduğunu belirten çalışmalar^{94, 95} olmasına karşılık, bizim çalışmamızda ADİ puanlarında cinsiyetler arasında farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç ADİ puanları ile cinsiyet arasında bir ilişkinin saptanmadığı yönündeki diğer yayınlarla benzerdir^{96, 97}.

Sonuç olarak bulgularımız CO₂ oluşma düzenekleri açısından değerlendirildiğinde, boğulma yanlış alarmı görüşünü destekler niteliktedir (CO₂ kışkırtmasıyla APE ve GAÖ

toplam puanlarındaki artış, yüksek panik atağı geçirme oranı ve AD'nin atak oluşumunu yordamaması). Bilişsel görüş yalnızca zayıf bir destek (fiziksel alt ölçek puanlarının yüksekliği) bulabilmiştir. Ancak, CO₂ kışkırtması sırasında yapılan fizyolojik ölçümlerin, hastalarca doldurulan öz bildirim ölçümleriyle her zaman uyumlu olmadığını bildiren çalışmalar da vardır^{98, 99}. Fizyolojik ve psikolojik etkenlerin rolünün belirlenmesi için ileri çalışmaların bu konuya odaklanması gerekmektedir. CO₂ aşırı duyarlılığı, genetik etkenlerin de etkisi altında olan ve beyin CO₂ düzeylerini monitörize eden fizyolojik düzeneklerde bozulmanın bir göstergesi olabileceği gibi bazı bedensel duyuların bir felaketin (örn kalp krizi, boğulma vb.) habercisi olarak yanlış yorumlanması eğilimiyle de ilişkili olabilir. Çalışma desenimiz fizyolojik ve psikolojik etkenleri kesin bir biçimde ayırt etme konusunda daha fazla yorum yapmaya izin vermemektedir.

5.3. yAAB'de CO₂ Aşırı Duyarlılığı

Çalışmamızın diğer bir amacı PB ile ortak nörofizyolojik düzeneğe sahip olduğu öne sürülen^{2, 4, 29} AAB hastalarında CO₂ duyarlılığının olup olmadığını değerlendirmektir.

Çocuklukta AAB bulunması, kişilerde yetişkin dönemdeki PB ve agorafobi riskini arttırmaktadır^{2, 100}. çAAB ayrıca PB'nin daha erken başlaması ve daha fazla ailesel olmasıyla ilişkili bulunmuştur²⁹. Literatürde çocuklarda AAB ve CO₂ duyarlılığını araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır. İlk kez Pine ve arkadaşları (2000), AAB'si olan çocukların, PB olan çocuklar kadar CO₂'ye aşırı duyarlılık gösterdiğini ve bu yanıtın sosyal fobisi olan çocuklarda görülmediğini bildirmişlerdir⁶². Bunu izleyen başka çalışmalar da çocukluk dönemindeki AAB ile bu hastalardaki CO₂ duyarlılığını ve solunumsal düzensizlikleri ilişkili bulmuşlardır^{8, 63, 64, 101}.

Battaglia ve arkadaşlarının (2009) 349 monozigotik ve 363 dizigotik ikizde yaptıkları bir çalışmada, çAAB'den yetişkin dönemdeki PB'ye doğru olan gelişimsel süreklilikte ve her iki hastalıkta saptanan artmış CO₂ duyarlılığında, büyük oranda (%89) "genetik etkenlerin" rol oynadığı belirlenmiştir⁶⁴. Bu oldukça güçlü bir etkidir. Yazarlar "çAAB", "yetişkin PB" ve "CO₂'ye panik atağıyla yanıt verme" fenotiplerinin altta yatan paylaşılmış tek bir latent değişkenle (genetik) etkilendiğini öne sürmüşlerdir. Daha sonraki yaşamlarında PB geliştirmeleri açısından "yüksek riskli" bir grubu temsil eden çocuklar da incelenmiştir. Roberson-Nay ve arkadaşları (2010), çAAB'si olan çocuklardan ebeveynlerinde PB olanların %5 CO₂ solutulmasıyla daha fazla anksiyete belirtileri gösterdiklerini ve daha fazla panik

atağı geçirdiklerini bildirmişlerdir⁸. Bu çalışmaların sonuçları da CO₂ aşırı duyarlılığının, çocukluk AAB'sinin ve yetişkinlikteki PB'nin "*paylaşılmış bir genetik temeli*" olabileceğini düşündürmektedir.

Klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda, PB gelişimi için risk etkeni olduğu gösterilmiş olan birçok değişkenin, genel toplumdan alınmış örneklerde de CO₂'ye panik atağı yanıtıyla yakından ilişkili oldukları gösterilmiştir. CO₂'ye yanıtı etkileyen bu belirteçler arasında çocukken ebeveyn kaybı yaşama, çocukluk ayrılma anksiyetesi, major yaşam olayları, boğulma deneyimleri ve kadın cinsiyet sayılabilir¹⁰². Bu yaşam olaylarının CO₂ duyarlılığını nasıl etkilediği, gen-çevre etkileşimi ilkeleri çerçevesinde anlaşılabilir. Nitekim aynı araştırmacı grubu gen-çevre etkileşimini açığa çıkaracak modellemelerle genetik yatkınlığı olan bireylerde erken yaşam olaylarının kemosepsiyonu değiştirmesi ve bu değişikliğin gelişimsel yılların ötesine sarkarak PB'ye ve daha özel olarak CO₂ duyarlılığına giden patogenetik rotayı oluşturduğu kanaatine varmışlardır¹⁰³.

Görüldüğü gibi "*çAAB*", "*yetişkin PB*" ve "*CO₂'ye panik atağıyla yanıt verme*" arasında ilişkiyi destekleyen yeterli miktarda ve oldukça tutarlı bir veri yığını vardır. İç içe geçmiş olan bu üç olgunun bir bütünün parçaları olduğu izlenimi doğmaktadır. Bize göre aradaki eksik halka yAAB'de CO₂ duyarlılığın olup olmadığıdır.

Bizim verilerimiz yukarıda aktarılan araştırma sonuçlarına ek olarak AAB'si olan yetişkinlerde de aynen çAAB'de olduğu gibi artmış bir CO₂ duyarlılığı olduğunu göstererek, "*AAB, PB ve CO₂ duyarlılığının*" *her yaş grubunda özel bir birliktelik olma* olasılığını güçlendirmiştir.

Özetle, PB ve yetişkin AAB hastalarının CO₂ kışkırtmasına benzer oranlarda panik yanıtları vermesi, PB grubunda yüksek AAB ek tanısının olması ve ADİ-3 ölçeğinde iki hastalık grubunda benzer yüksek puanların bulunması etiyolojik önemi olan ortak bir patofizyolojik sürece işaret etmektedir. PB için bir endofenotip kabul edilen CO₂ duyarlılığının yAAB'de de bulunduğu gösterilmesi sınıflama, tanı, ek tanı ve tedavi konularında yeni araştırma sorularının doğmasına neden olacaktır.

İncelediğimiz örnekte, 31 yAAB hastasının yanı sıra PB grubundaki 38 hastadan 13'ünde yAAB ek tanısı vardı. CO₂ kışkırtması sonrası APE'ye göre ortaya çıkan panik atağı oranları "PB ve yAAB" birlikteliği olan hastalarda %69, yAAB eştanısı olmayan PB grubunda %44, yAAB grubunda %48.4 ve kontrol grubunda %20 olarak saptandı.

“PB+yAAB’si olan hastalar” diğerk iki hasta grubuna göre (saf PB ve yAAB) daha yüksek oranda panik atağı geçirmiştir. Ancak bu farklılık her üç hasta grubu arasında (PB+yAAB, saf PB ve yAAB) panik atağı geçirme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Her üç grubun da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda panik atağı geçirdiğı saptanmıştır (PB+AAB = yAAB = saf PB > kontrol). PB ve yAAB grubunun daha fazla panik atağı geçirmiş olması, kadınların CO₂’ye daha fazla yanıt vermeleriyle alakalı olabilir¹⁰³. Çalışmamızda PB ve yAAB birlikteliğı olan hastaların, sadece PB ve sadece yAAB tanısı olan hastalardan istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, CO₂ ile daha yüksek oranda panik atağı geçirdikleri bulgumuz eğer kadın hasta çoğunluğunun yarattığı bir artefakt değilse klinik açıdan önemlidir. Çünkü o zaman bulgumuz, iki hastalığın ortak patofizyolojiye sahip olabileceğı fikrini daha güçlü bir biçimde desteklemekte ve iki hastalık bir arada olduğunda CO₂ duyarlılığının daha belirgin olmasıyla kendini gösteren nörobiyolojik bileşenlerin hastalığın etyopatogenezinde daha önemli rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Bu bulgu için farklı açıklamalar da bulunabilir. Bu “PB ve yAAB birlikteliğı” bir anksiyete bozuklukları spektrumunda yer alıyor olabilir. Panik ve agorafobiyle ilgili de boyutsal yaklaşımlar bu iki hastalığın spektrum ilişkisi sergilediğini öngörmektedir¹⁰⁴. AAB’nin de kategorik olmaktan çok boyutsal bir yapı olabileceğı de tartışılmaktadır²⁷.

Diğerk taraftan bu birlikteliğinin bir PB ya da yAAB alt tipi olma olasılığından da söz edilebilir. Buna göre PB ve yAAB’deki anlamlı olmasa da yüksek CO₂ duyarlılığı ile yüksek AD’nin olması daha ağır psikopatoloji sergileyen bir alt tip ya da bir fenotip olarak düşünülebilir. Böylesi bir bakış, anksiyete bozuklukları olan geniş hasta gruplarında yapılan araştırmalarda, yAAB hastalarında, “*daha yüksek düzeylerde nevroitiklik*” ile daha fazla anksiyete ve depresif belirtiler saptanması, ayrıca “*hastaların rol işlevleri ile sosyal ilişkilerde önemli yeti yitimi*” olduğunun belirlenmesi verileriyle uyumludur^{14, 20}. PB’ye yAAB’nin eşlik etmesi durumunda, hastaların bilişsel davranışçı tedaviye daha az yanıt vermesi de yukarıdaki görüşleri destekler niteliktedir³². En azından PB ve yAAB birlikteliğı olduğunda standart BDT paketlerinin yetersiz kalabileceğı ve belki de dinamik yaklaşımların BDT’ye eklenmesinin gerekebileceğı düşünülmelidir.

5.4. çAAB ve yAAB Karşılaştırmaları

çAAB ile yAAB'nin aynı bozukluğun farklı biçimleri olup olmadığı belirsizdir. Süreklilik varsayımının güçlü temelleri olmakla birlikte yAAB hastaların %30-50'sinde “*ilk kez yetişkinlikte*” kendini göstermektedir^{4, 5, 15, 20}. Çalışmamızdaki AAB hastaları, hastalıkları çocuklukta veya yetişkinlikte başlayan olmak üzere iki alt gruba ayrılarak da incelenmiştir (Tablo 15). Çocukluk çağından beri AAB bulunanlar ile AAB'si yetişkinlikte başlayanlar arasında YAA puanları, solutma sonrası APE puanları ve en önemlisi APE'ye göre panik atağı geçirme oranları açısından farklılık bulunmamıştır. Fakat çocuklukta beri AAB'si bulunan hastalarda CO₂ öncesi APE bazal puanı, ADİ-3 toplam ile üç alt ölçek puanları, erişkinlikte başlayan yAAB grubunda göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Bu iki grupta YAA puanlarının benzer olması, AAB ister çocuklukta ister yetişkinlikte başlasın, yetişkin hastalarda birbirine benzer düzeylerde “*belirti şiddeti*” sergilediğinin göstergesidir.

ADİ-3 ve tüm alt ölçeklerinin, çAAB'si bulunan grupta belirgin olarak daha yüksek bulunması incelenmeye değerdir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bu konuda bir çalışma bulunmamaktadır. AD düzeyinin yüksek olması erken gelişim dönemlerinde başlayan ve uzun süre devam eden anksiyete belirtilerine karşı kişinin daha duyarlı olması ya da bu kişilerin genetik yüklülüğü ile açıklanabilir.

5.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırmanın tasarımında körleme yapılmamıştır. Araştırmacıların tanıya kör olmaması (uygulayıcı ile değerlendiricinin aynı kişi olması) nedeniyle çift kör çalışma koşullarının oluşturulamamış olması en önemli kısıtlılıktır.

Çalışmamızın plasebo (başka bir tüpten hava solutulması) kolunun olmaması bir diğer kısıtlılığımızdır. Bu nedenlerden ötürü hastalar randomize ve çapraz geçişli bir tasarımla incelenmemiştir.

Yalnızca çAAB'ye sahip olan hasta sayısının düşük olması nedeniyle bunun bir değişken olarak CO₂ kışkırtması ile ilişkili istatistiksel analizlere katılamaması da ek bir kısıtlılık olarak sayılabilir.

Her ne kadar incelenen üç grup arasında istatistiksel farklılık yoksa da yAAB grubunda kadın sayısının görece fazla olması araştırma sırasında daha iyi kontrol edilebilirdi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PB ve yAAB'de sağlıklı bireylere göre CO₂ aşırı duyarlılığı bulunmaktadır. Bu bulgu her iki bozukluğun ortak patofizyolojik süreçlere sahip olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu bulgumuz başka araştırmacılar tarafından replike edilirse, PB'de nasıl derinlemesine incelendiyse, CO₂ duyarlılığının yAAB'deki yeri ve önemi alanında birçok araştırmanın yapılması gerekecektir. yAAB'deki atakların ilaçlarla engellenip engellenemeyeceği, duyarlılığa etki eden genetik etkenlerin neler olabileceği, PB ve yAAB'nin etiolojisinde oksitosinin rolü ilk akla gelenler arasındadır.

PB'nin patofizyolojisini açıklamada, solunumsal süreçlerin tek başına yeterli olmadığı açıktır. CO₂ aşırı duyarlılığı çalışmalarında hasta gruplarının daha homojen hastalık alt tiplerinden ya da endofenotiplerden oluşturulmasıyla (Örn. solunumsal alt tip) PB'nin altında yatan etiolojik etkenlerin anlaşılması kolaylaşabilir. Diğer taraftan CO₂ kışkırtmasının nasıl bir düzenele panik atağına yol açtığı halen bilinmemektedir. Çalışma sonuçları fizyolojik etkenlerin yanında psikolojik etkenlerin de CO₂'nin tetiklediği panik ataklarının oluşumuna karıştığını düşündürmektedir. Gelecekteki CO₂ kışkırtma çalışmalarında fizyolojik ve psikolojik etkenlerin birlikte değerlendirecek şekilde tasarlanması CO₂ duyarlılığının düzeneğini daha açık bir şekilde ortaya koyabilir. Çalışmalar arasındaki tutarsızlıkların temel nedenlerinden biri "*CO₂ kışkırtmasıyla oluşan panik atağı*" tanımında özbildirime dayalı ölçeklerin kullanılmasıdır. Özbildirim ölçeklerinin yanında nesnel ölçümleri ve değerlendiricinin gözlemini de kapsayan yeni bir atak tanımı kullanılması önem taşımaktadır. Bundan da önce, çalışmalar arasında CO₂ kışkırtma yöntemiyle ilgili farklılıkların ortadan kaldırılarak bir standart belirlenmesi gerekli görülmektedir. İlerideki çalışmaların daha geniş örneklemeler kapsayan ve plasebo kontrollü randomize tasarıma sahip olması, bulguların güvenilirliğini arttıracaktır.

Çalışmalarda yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilen fakat psikiyatri pratiğinde gözden kaçırıldığı anlaşılan yAAB'nin bir anksiyete bozukluğu olarak tanınması için tanı ölçütlerinin daha net şekilde belirlenmesine ve daha fazla klinik ve epidemiyolojik veriye gereksinim vardır. Tarafımızdan yAAB'de CO₂ duyarlılığı olduğunun gösterilmesi bu tanının dış geçerliliğini dolaylı da olsa güçlendirecektir. DSM-V'i izleyen dönemde çıkacak olan sınıflandırmaların,, anksiyete bozuklukları başlığı altında yAAB'ye yer verecekleri kuşkusuzdur.

7. KAYNAKLAR

1. Pine SD, McClure EB. Anksiyete bozuklukları: Klinik özellikleri. İçinde: Sadock BJ, Sadock VA, editörler. Aydın H, Bozkurt A, çeviri editörleri. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Sekizinci baskı, Ankara: Güneş Kitabevi; 2007. sf. 1768-79.
2. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 1993; 50: 306–17.
3. Niederhauser A, Silverman WK. Separation anxiety disorder. In: Fisher JE, O'Donohue WT, editors. *Practitioner's Guide to Evidence-Based Psychotherapy*. New York: Springer; 2006. p. 627-33.
4. Manicavasagar V, Silove D. Is there an adult form of separation anxiety disorder? A brief clinical report. *Aust NZ J Psychiatry*, 1997; 31: 299–303.
5. Manicavasagar V, Silove D, Curtis J. Separation anxiety in adulthood: A phenomenological investigation. *Compr Psychiatry*, 1997; 38: 274–82.
6. Bandelow B, Tichauer GA, Spath C, Broocks A, ve ark. Separation anxiety and actual separation experiences during childhood in patients with panic disorder. *Can J Psychiatry*, 2001; 948-52.
7. Silove D, Harris M, Morgan A, Boyee P ve ark. Is early separation anxiety a specific precursor of panic disorder-agoraphobia? A community study. *Psychol Med*, 1995; 25: 405-11.
8. Roberson-Nay R, Klein DF, Klein RG, Mannuzza S ve ark. Carbon dioxide hypersensitivity in separation-anxious offspring of parents with panic disorder. *Biol Psychiatry*, 2010. doi:10.1016/j.biopsych.2009.12.014.
9. Bernstein GA, Layne AE. Ayrılık anksiyetesi bozukluğu ve diğer anksiyete bozuklukları. İçinde: Sadock BJ, Sadock VA, editörler. Aydın H, Bozkurt A, çeviri editörleri. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Sekizinci baskı, Ankara: Güneş Kitabevi; 2007. sf. 3292-301.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd Ed. (DSM-III). Washington, DC: American Psychiatric Association. 1980.
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd Ed, Revised (DSM-III-R). Washington, DC: American Psychiatric Association. 1987.
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th Ed. (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association. 1994.
13. Manicavasagar V, Silove D, Curtis J, Wagner R. Continuities of separation anxiety from early life into adulthood. *J Anxiety Disord*, 2000; 14(1): 1-18.
14. Silove DM, Marnane CL, Wagner R, Manicavasagar VL, ve ark. The prevalence and correlates of adult separation anxiety disorder in an anxiety clinic. *BMC Psychiatry*, 2010; 10: 21. doi: 10.1186/1471-244X-10-21.
15. Shear K, Jin R, Ruscio AM, Walters EE, Kessler RC. Prevalence and correlates of estimated DSM-IV child and adult separation anxiety disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 2006; 163(6): 1074-83.

16. Suveg C, Aschenbrand SG, Kendall PC. Separation anxiety disorder, panic disorder, and school refusal. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 2005; 14: 773–95.
17. Compton SN, Nelson AH, March JS. Social phobia and separation anxiety symptoms in community and clinical samples of children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000; 39: 1040–6.
18. Sheikh JI, Leskin GA, Klein DF. Gender differences in panic disorder: findings from the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 55–8.
19. Allen JL, Lavalley KL, Herren C, Ruhe K, Schneider S. DSM-IV criteria for childhood separation anxiety disorder: Informant, age, and sex differences. *J Anxiety Disord*, 2010; 24: 946–52.
20. Pini S, Abelli M, Shear KM, Cardini A ve ark. Frequency and clinical correlates of adult separation anxiety in a sample of 508 outpatients with mood and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 2009; 1–7.
21. Biederman J, Petty CR, Hirshfeld-Becker DR ve ark. Developmental trajectories of anxiety disorders in offspring at high risk for panic disorder and major depression. *Psychiatry Res*, 2007; 153: 245-52.
22. Manicavasagar V, Silove D, Wagner R, Hadzi-Pavlovic D. Parental representations associated with adult separation anxiety and panic disorder-agoraphobia. *Aust NZ J Psychiatry*, 1999; 33(3): 422-428.
23. Manicavasagar V, Silove D, Rapee R, Waters F, Momartin S. Parent–child concordance for separation anxiety: A clinical study. *J Affect Disord*, 2000; 65(201): 81–4.
24. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM ve ark. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2006; 63(4): 415–24.
25. Onur E, Monkul S, Alkın T. Panik bozukluğunun fenomenolojisi. İçinde: *Anksiyete Bozuklukları*. Tükel R, Alkın T, editörler. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2006. sf. 41-68.
26. Klein DF, Fink M. Psychiatric reaction patterns to imipramine. *Am J Psychiatry*, 1962; 119: 432–8.
27. Silove D, Slade T, Marnane C, Wagner R ve ark. Separation anxiety in adulthood: dimensional or categorical? *Compr Psychiatry*, 2007; 48(6): 546–53.
28. Silove D, Manicavasagar V, Curtis J, Blaszczynski A. Is early separation anxiety a risk factor for adult panic disorder?: A critical review. *Compr Psychiatry*, 1996; 37(3): 167-79.
29. Battaglia M, Bertella S, Politi E, Bernardeschi L ve ark. Age at onset of panic disorder: Influence of familial liability to the disease and of childhood separation anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 1995; 152(9): 1362-4.
30. Lipsitz JD, Marin LY, Mannuzza S, Chapman TF ve ark. Childhood separation anxiety disorder in patients with adult anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 927–9.
31. Bandelow B, Späth C, Tichauer GA, Broocks A ve ark. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Compr Psychiatry*, 2002; 43(4): 269-78.

32. Aaronson CJ, Shear MK, Goetz RR, Allen LB ve ark. Predictors and time course of response among panic disorder patients treated with cognitive-behavioral therapy. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69(3): 418-24.
33. Tural Ü. Panik bozukluğu ve solunum sistemi düzensizlikleri. *Klinik Psikiyatri*, 2008; 11(2): 12-5.
34. Sasaki I, Akiyoshi J, Sakurai R, Tsutsumi T ve ark. Carbon dioxide induced panic attack in panic disorder in Japan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1996; 20: 1145–57.
35. Rassovsky Y, Kushner MG. Carbon dioxide in the study of panic disorder: issues of definition, methodology, and outcome. *J Anxiety Disord*, 2003; 17: 1–32.
36. Perna G, Caldirola D, Namia C, Cucchi M ve ark. Language of dyspnea in panic disorder. *Depress Anxiety*, 2004; 20: 32–8.
37. Griez E, Schruers K. Mechanisms of CO₂ challenges. *J Psychopharmacology*, 2003; 17(3): 260–62.
38. Caldirola D, Perna G, Arancio C, Bertani A ve ark. The 35% CO₂ challenge test in patients with social phobia. *Psychiatry Res*, 1997; 71: 41–8.
39. Perna G, Gabrielle A, Caldirola D, Bellodi L. Hypersensitivity to inhalation of carbon dioxide and panic attacks. *Psychiatry Res*, 1995; 57: 267–73.
40. van Beek N, Griez E. Reactivity to a 35% CO₂ challenge in healthy first-degree relatives of patients with panic disorder. *Biol Psychiatry*, 2000; 47: 830–5.
41. Perna G, Bussi R, Allevi L, Bellodi L. Sensitivity to 35% carbon dioxide in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60: 379–84.
42. Perna G, Battaglia M, Garberi A, Arancio C ve ark. Carbon dioxide/oxygen challenge test in panic disorder. *Psychiatry Research*, 1994; 52: 159–71.
43. Gorman JM, Papp LA, Coplan JD, Martinez JM ve ark. Anxiogenic effects of CO₂ and hyperventilation in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 547-53.
44. Papp LA, Martinez JM, Klein DF, Coplan JD ve ark. Respiratory psychophysiology of panic disorder: three respiratory challenges in 98 subjects. *Am J Psychiatry*, 1997; 154: 1557-65.
45. Coryell W. Hypersensitivity to carbon dioxide as a disease-specific trait marker. *Biol Psychiatry*, 1997; 41: 259–63.
46. Coryell W, Dindo L, Fyer A, Pine DS. Onset of spontaneous panic attacks: A prospective study of risk factors. *Psychosom Med*, 2006; 68: 754–57.
47. Monkul ES, Onur E, Tural Ü, Hatch JP ve ark. History of suffocation, state-trait anxiety, and anxiety sensitivity in predicting 35% carbon dioxide-induced panic. *Psychiatry Res*, 2010; 179: 194–97.
48. Bellodi L, Perna G, Caldirola D, Arancio C ve ark. CO₂-induced panic attacks: A twin study. *Am J Psychiatry*, 1998; 155: 1184–188.
49. Griez EJ, Colasanti A, van Diest R, Salamon E ve ark. Carbon dioxide inhalation induces dose-dependent and age-related negative affectivity. *PloS ONE*, 2007; 2(10): e987.

50. Preter M, Klein DF. Panic, suffocation false alarms, separation anxiety and endogenous opioids. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*, 2008; 32: 603–12.
51. Bouwer C, Stein DJ. Association of panic disorder with a history of traumatic suffocation. *Am J Psychiatry*, 1997; 154: 1566–70.
52. Alkin T. Near-drowning experiences and panic disorder (letter and reply). *Am J Psychiatry*, 1999; 156 (4): 667.
53. Rassovsky Y, Abrams K, Kushner MG. Suffocation and respiratory responses to carbon dioxide and breath holding challenges in individuals with panic disorder. *J Psychosom Res*, 2006; 60: 291–8.
54. Abelson JL, Weg JG, Nesse RM, Curtis GC. Persistent respiratory irregularity in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry*, 2001; 49: 588–95.
55. Wilhelm FH, Trabert W, Roth WT. Characteristics of sighing in panic disorder. *Biol Psychiatry*, 2001; 49: 606–14.
56. Starcevic V, Berle D. Cognitive specificity of anxiety disorders: A review of selected key construct. *Depress Anxiety*, 2006; 23: 51-61.
57. Zinbarg RE, Brown TA, Barlow DH ve ark. Anxiety sensitivity, panic, and depressed mood: A reanalysis teasing apart the contributions of the two levels in the hierarchical structure of the Anxiety Sensitivity Index. *J Abnorm Psychol*, 2001; 110: 372-7.
58. Brown M, Smits JAJ, Powers MA ve ark. Differential sensitivity of the three ASI factors in predicting panic disorder patients' subjective and behavioral response to hyperventilation challenge. *Anxiety Disord*, 2003; 17: 583-91.
59. Reiss S, McNally RJ. Expectancy model of fear. In: *Theoretical Issues in Behavior Therapy*. Reiss S, Bootzin RR, Editors. San Diego, CA: Academic Press; 1985. p. 107-121.
60. Schmidt NB, Lerew DR, Jackson RJ. The role of anxiety sensitivity in the pathogenesis of panic: Prospective evaluation of spontaneous panic attacks during acute stress. *J Abnorm Psychol*, 1997; 106: 355-64.
61. Grant DM, Beck JG, Davila J. Does anxiety sensitivity predict symptoms of panic, depression, and social anxiety? *Behav Res Ther*, 2007; 45: 2247-55.
62. Pine DS, Klein RG, Coplan JD, Papp LA ve ark. Differential carbon dioxide sensitivity in childhood anxiety disorders and nonill comparison group. *Arch Gen Psychiatry*, 2000; 57: 960–7.
63. Battaglia M, Pesenti-Gritti P, Spatola CA, Ogliari A ve ark. A twin study of the common vulnerability between heightened sensitivity to hypercapnia and panic disorder. *Int Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008; 147B: 586–93.
64. Battaglia M, Pesenti-Gritti P, Medland SE, Ogliari A ve ark. A genetically informed study of the association between childhood separation anxiety, sensitivity to carbon dioxide, panic disorder, and the effect of childhood parental loss. *Arch Gen Psychiatry*, 2009; 66: 64–71.
65. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams GB. *Structured Clinical Interview for DSM–IV Clinical Version (SCID/CV)*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1997.

66. Çorapçioğlu A. SCID-I Klinik versiyon. Ankara: Hekimler Yayın Birliği Matbaası; 1999.
67. Cyranowski JM, Shear MK, Rucci P, Fagiolini A ve ark. Adult separation anxiety: Psychometric properties of a new structured clinical interview. *J Psychiatric Res*, 2002; 36: 77–86.
68. Diriöz M. Ayrılma Anksiyetesi için Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Çocukluk ve Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Ölçekleri'nin Geçerlilik ve Güvenilirliği. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Sinirbilimleri AD, İzmir. 2010.
69. Shear MK, Rucci P, Williams J, Frank E ve ark. Reliability and validity of the panic disorder severity scale: Replication and extension. *J Psychol Res*, 2001; 35: 293–96.
70. Monkul ES, Tural Ü, Onur E, Fidaner H ve ark. Panic disorder severity scale: Reliability and validity of the Turkish version. *Depress Anxiety*, 2004; 20: 8–16.
71. Dillon DJ, Gorman JM, Liebowitz MR ve ark. Measurement of lactate-induced panic and anxiety. *Psychiatry Res*, 2001; 20: 97-105.
72. Taylor S, Zvolensky MJ, Cox BJ, Deacon B ve ark. Robust dimensions of anxiety sensitivity: Development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychol Assess*, 2007; 19(2): 176-88.
73. Mantar A, Yemez B, Alkın T. The validity and reliability of the Turkish version of the anxiety sensitivity index-3. *Turk J Psychiatry*, 2010; 21: 1-9.
74. Silove D, Manicavasagar V, O'Connell D, Blaszczyński A ve ark. The development of the Separation Anxiety Symptom Inventory (SASI). *Aust NZ J Psychiatry*, 1993; 27(3): 477-88
75. Diriöz M, Alkın T, Yemez B, Onur E ve ark. The validity and reliability of Turkish version of separation anxiety symptoms inventory and adult separation anxiety questionnaire. *Turk J Psychiatry*, 2011; baskıda.
76. Manicavasagar V, Silove D, Wagner R, Drobny J. A self-report questionnaire for measuring separation anxiety in adulthood. *Compr Psychiatry*, 2003; 44(2): 146-53.
77. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population division of respiratory disease studies, national institute for occupational safety and health, centers for disease control and prevention, morgantown, west virginia. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 159: 179–87.
78. Coryell W, Arndt S. The 35% CO₂ inhalation procedure: Test–retest reliability. *Biol Psychiatry*, 1999; 45: 923-7.
79. Perna G, Bertani A, Caldirola D, Bellodi L. Family history of panic disorder and hypersensitivity to CO₂ in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 1996; 153: 1060-4.
80. Blechert J, Wilhelm FH, Meuret AE, Wilhelm EM ve ark. Respiratory, autonomic, and experiential responses to repeated inhalations of 20% CO₂ enriched air in panic disorder, social phobia, and healthy controls. *Biol Psychology*, 2010; 84: 104–11.
81. Gorman JM, Cohen BS, Liebowitz MR, Fyer AJ ve ark. Blood gas changes and hypophosphatemia in lactate induced panic. *Arch Gen Psychiatry*, 1986; 43: 1067-75.

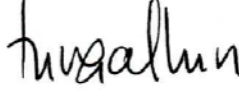
82. Papp LA, Martinez JM, Klein DF, Coplan JD ve ark. Respiratory psychophysiology of panic disorder: three respiratory challenges in 98 subjects. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1557–65.
83. Rassovsky Y, Abrams TK, Kushner MG. Suffocation and respiratory responses to carbon dioxide and breatholding challenges in individuals with panic disorder. *J Psychosom Res*, 2006; 60: 291-98.
84. Schmidt NB, Zvolensky MJ, Maner JK. Anxiety sensitivity: prospective prediction of panic attacks and axis I pathology. *J Psychiatr Res*, 2006; 40: 691-9.
85. Schmidt NB, Zvolensky MJ. Anxiety sensitivity and CO₂ challenge reactivity as unique and interactive prospective predictors of anxiety pathology. *Depress Anxiety*, 2007; 24: 527-36.
86. Zinbarg RE, Barlow DH, Brown TA. Hierarchical structure and general factor saturation of the Anxiety Sensitivity Index: Evidence and implications. *Psychol Assess*, 1997; 9: 277-84.
87. Benítez CI, Shea MT, Raffa S ve ark. Anxiety sensitivity as a predictor of the clinical course of panic disorder: A 1-year follow-up study. *Depress Anxiety*, 2009; 26: 335-42.
88. Asmundson GJ, Norton GR, Wilson KG ve ark. Subjective symptoms and cardiac reactivity to brief hyperventilation in individuals with high anxiety sensitivity. *Behav Res Ther*, 1994; 32: 237-41.
89. Jakupcak M, Osborne T, Michael S ve ark. Anxiety sensitivity and depression: Mechanisms for understanding somatic complaints in veterans with posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*, 2006; 19: 471-9.
90. McNally RJ. Anxiety sensitivity and panic disorder. *Biol Psychiatry*, 2002; 15(52): 938-46.
91. Koszycki D, Bradwejn J. Anxiety sensitivity does not predict fearful responding to 35% carbon dioxide in patients with panic disorder. *Psychiatry Res*, 2001; 101: 137-43.
92. Struzik L, Vermani M, Duffin J ve ark. Anxiety sensitivity as a predictor of panic attacks. *Psychiatry Res*, 2004; 129: 273-8.
93. Nardi AE, Valenca AM, Lopes FL, Nascimento I ve ark.. Clinical features of panic patients sensitive to hyperventilation or breath-holding methods for inducing panic attacks. *Braz J Med Biol Res*, 2004; 37: 251–7.
94. Reiss S, Peterson RA, Gursky DM ve ark. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther*, 1986; 24: 1-8.
95. Stewart SH, Karp J, Pihl RO ve ark. Anxiety sensitivity and self-reported reasons for drug use. *J Subst Abuse*, 1997; 9: 223-40.
96. Ayvaşık HB. Kaygı duyarlılığı indeksi: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi*, 2000; 15: 43-57.
97. Cox BJ, Endler NS, Swinson RP. Clinical and nonclinical panic attacks: An empirical test of a panic anxiety continuum. *J Anxiety Disord*, 1991; 5: 21-34.
98. Craske MG, Barlow DH. Nocturnal panic: Response to hyperventilation and carbon dioxide challenges. *J Abnorm Psychol*, 1990; 99: 302–7.

99. McNally RJ, Eke M. Anxiety sensitivity, suffocation fear, and breathholding duration as predictors of response to carbon dioxide challenge. *J Abnorm Psychol*, 1996; 105: 146–9.
100. Klein RG. Is panic disorder associated with childhood separation anxiety disorder? *Clin Neuropsychopharmacology*, 1995; 18(2): 7–14.
101. Pine DS, Klein RG, Roberson-Nay R, Mannuzza S, ve ark. Response to 5% carbon dioxide in children and adolescents: relationship to panic disorder in parents and anxiety disorders in subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 73–80.
102. Ogliari A, Tambs K, Harris RJ, Scaini S ve ark. The Relationships between Adverse Events, Early Antecedents, and Carbon Dioxide Reactivity as an Intermediate Phenotype of Panic Disorder: A General Population Study. *Psychother Psychosom*, 2010; 79(1): 48-55.
103. Spatola AM, Scaini S, Pesenti-Gritti P, Medland SE ve ark. Gene-environment interactions in panic disorder and CO₂ sensitivity: Effects of events occurring early in life. *Am J Med Genet Part B* 2011; 156: 79-88
104. Onur E, Alkin T, Monkul ES, Fidaner H. Panic-agoraphobic spectrum. *Turk Psikiyatri Derg.* 2004; 15(3): 215-23.

8. EKLER

8.1. Ek-1. Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

<p>Etik Kurul Üyeleri Prof.Dr.A.Arzu SAYINER Prof.Dr.Tunç ALKIN Prof.Dr.Mustafa SEÇİL Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK Doç.Dr.Murat DUMAN Doç.Dr.Güven ASLAN Doç.Dr.Servet AKAR Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN Yunus KARSLI</p> <p>Etik Kurul Sekreteri Hatice İĞCİ</p>	<p>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,</p> <p>Etik Kurulumuzun 02 Temmuz 2009 tarih ve 07/16/2008 no.lu toplantısında; 170/2009 Protokol numaralı Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Tunç ALKIN'ın proje yöneticisi Dr.Özgür ATLI'nın sorumlusu olduğu, "Panik bozukluğu hastalarında ayrılık anksiyetesi ve CO2 Duyarlılığı ilişkisi" isimli projede; gönderilen belgeler incelenerek bilgi edinilmiştir.</p> <p>Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.</p> <p> Prof. Dr.Tunç ALKIN Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkan Yard.</p>
---	---

Tel: 0232 412 22 54

8.2. Ek-2. Gönüllü Olur Formları

SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Panik bozukluğu nefes almada güçlük, çarpıntı, baş dönmesi gibi çeşitli belirtilerin ön planda olduğu, yineleyici ve beklenmedik panik ataklarıyla belirlenen yaygın bir bozukluktur. Panik bozukluğunun nasıl ortaya çıktığıyla ilgili araştırmalar halen sürmektedir. Laboratuvar ortamlarında panik bozukluğu hastalarında, panik atağını ortaya çıkarabilmek için kullanılan yöntemlerden biri de % 35 karbondioksit % 65 oksijen içeren bir karışımın solutulmasıdır.

Ayrılma anksiyetesi hem normal ruhsal gelişme sürecinde görülebilen olağan bir durum, hem de çocukluk döneminde görülebilen bir anksiyete bozukluğu hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Ayrılma anksiyetesi bozukluğunun panik bozukluğu oluşumunda rolü olabileceği düşünülmektedir.

Sizde bilinen bir ruhsal bozukluk bulunmadığından, bu çalışmaya sağlıklı gönüllü olarak katılmanızı talep ediyoruz.

Bu çalışmada sizin gibi 40 panik bozukluğu hastası ve 30 sağlıklı katılımcıda karbondioksit ve hava karışımına duyarlılık ve eğer varsa ayrılık anksiyetesi arasındaki ilişki araştırılacaktır. Bu çalışmada yapılan işlemlerin doğrudan size herhangi bir katkısı bulunmamakla birlikte elde edilen sonuçlar, panik bozukluğu rahatsızlığının nasıl ortaya çıktığını anlamamıza yardımcı olabilecektir.

Bu çalışmaya katıldığınızda panik bozukluğu ve ayrılık anksiyetesi ile ilgili bazı ölçekler uygulanacak ve karbondioksit uyarımı bir hafta içinde yapılmak üzere randevu verilecektir. Yaklaşık 1 saat sürecek olan ölçek uygulaması ve psikiyatrik görüşmeler ile sizde olası bir çocukluk ya da erişkinlik çağındaki ayrılma anksiyetesi bozukluğunun olup olmadığı, panik bozukluğunuzun şiddeti araştırılacaktır. Psikiyatri servisinde yapılacak olan karbondioksit solunması işlemi öncesinde tansiyon, nabız ve solunum sayınız ölçülecek ve dinlendikten sonra bir hava maskesi yardımıyla tamamen zararsız olduğu bilinen %35 Karbondioksit -%65 Oksijen karışımını derin olarak 2 kez soluyacaksınız. Bunlar yaklaşık 15 dakikanızı alacaktır. Bunun sonucunda bazı basit fiziksel belirtilerden kesin bunaltı algısına kadar değişebilecek oranda rahatsızlık duyabilirsiniz. İşlem sonrası da 5-10 dakika süren bazı psikiyatrik değerlendirme ölçekleri uygulandıktan sonra araştırma işlemi tamamlanacaktır. Bu çalışmaya katıldığınız için size bir ücret ödenmeyecek, size ya da bağlı olduğunuz sağlık kurumuna hiçbir ücret ödetilmeyecektir.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir.

Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılmayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Sağlıklı gönüllünün

Adı Soyadı :
Tarih :
Adres:
Telefon Numarası :
İmza :

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı Soyadı :
Tarih :
Telefon Numarası :
İmza :

Araştırma Yapan Araştırmacının

Adı Soyadı :
Tarih :
Telefon Numarası :
İmza :

PANİK BOZUKLUĞU HASTALARI İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Panik bozukluğu nefes almada güçlük, çarpıntı, baş dönmesi gibi çeœitli belirtilerin ön planda olduğu, yineleyici ve beklenmedik panik ataklarıyla belirlenen yaygın bir bozukluktur. Panik bozukluğunun nasıl ortaya çıktığıyla ilgili araœtırmalar halen sürmektedir. Laboratuvar ortamlarında panik bozukluğu hastalarında, panik atağını ortaya çıkarabilmek için kullanılan yöntemlerden biri de % 35 karbondioksit % 65 oksijen içeren bir karışımın solutulmasıdır.

Ayrılma anksiyetesi hem normal ruhsal gelişme sürecinde görülebilen olağan bir durum, hem de çocukluk döneminde görülebilen bir anksiyete bozukluğu hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Ayrılma anksiyetesi bozukluğunun panik bozukluğu oluşumunda rolü olabileceği düşünölmektedir.

Size panik bozukluğu tanısı konulduğu için bu çalışmaya gönüllü olarak katılmanızı talep ediyoruz.

Bu çalışmada sizin gibi 40 panik bozukluğu hastası ve 30 sağlıklı katılımcıda karbondioksit ve hava karışımına duyarlılık ve eğer varsa ayrılık anksiyetesi arasındaki ilişki araœtırılacaktır. Bu çalışmada yapılan işlemlerin doğrudan sizin tedavinize herhangi bir katkısı bulunmamakla birlikte elde edilen sonuçlar, panik bozukluğu rahatsızlığının nasıl ortaya çıktığını anlamamıza yardımcı olabilecektir.

Bu çalışmaya katıldığınızda panik bozukluğu ve ayrılık anksiyetesi ile ilgili bazı ölçekler uygulanacak ve karbondioksit uyarımı bir hafta içinde yapılmak üzere randevu verilecektir. Yaklaşık 1 saat sürecek olan ölçek uygulaması ve psikiyatrik görüşmeler ile sizde olası bir çocukluk ya da erişkinlik çağındaki ayrılma anksiyetesi bozukluğunun olup olmadığı, panik bozukluğunuzun şiddeti araœtırılacaktır. Psikiyatri servisinde yapılacak olan karbondioksit solunması işlemi öncesinde tansiyon, nabız ve solunum sayınız ölçülecek ve dinlendikten sonra bir hava maskesi yardımıyla tamamen zararsız olduğu bilinen %35 Karbondioksit -%65 Oksijen karışımını derin olarak 2 kez soluyacaksınız. Bunlar yaklaşık 15 dakikanızı alacaktır. Bunun sonucunda bazı basit fiziksel belirtilerden kesin bunaltı algısına kadar değişebilecek oranda rahatsızlık duyabilirsiniz. İşlem sonrası da 5-10 dakika süren bazı psikiyatrik değerlendirme ölçekleri uygulandıktan sonra araœtırma işlemi tamamlanacaktır. Bu araœtırma tamamlandıktan sonra olağan ilaç tedaviniz başlanarak poliklinik takiplerine gelmek üzere izleme alınacaksınız.

Bu çalışmaya katıldığınız için size bir ücret ödenmeyecek, size ya da bağlı olduğunuz sağlık kurumuna hiçbir ücret ödetilmeyecektir.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araœtırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araœtırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araœtırma dıœı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araœtırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araœtırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koœullarla söz konusu klinik araœtırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın

Adı Soyadı :
Tarih :
Adres:
Telefon Numarası :
İmza :

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kurulus Görevlisinin

Adı Soyadı :
Tarih :
Telefon Numarası :
İmza :

Araœtırma Yapan Araœtırmacının

Adı Soyadı :
Tarih :
Telefon Numarası :
İmza :