

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

**YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
SERUM 8-OHdG, S100B, TOTAL OKSİDAN VE TOTAL
ANTIOKSİDAN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Meltem GÖBELEK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU

ŞANLIURFA

2020

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

**YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
SERUM 8-OHdG, S100B, TOTAL OKSİDAN VE TOTAL
ANTIOKSİDAN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Meltem GÖBELEK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörü tarafından 24.01.2019 tarih ve 19018 protokol numarasıyla desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2020

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

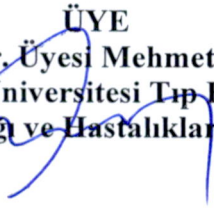
JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Dr. Meltem GÖBELEK'in hazırladığı "Yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Serum 8-OHdG, S100B, Total Oksidan ve Total Antioksidan Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışması 20/12/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN
Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



ÜYE
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet GÜNEŞ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



ÜYE
Dr. Öğr. Üyesi Alparslan CANSIZ
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 26./12./2019 tarih ve 2019/56./.. sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ONAY
24./12./2019

DEKAN
Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde görev yaptığım sürede bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkânı bulduğum tüm hocalarıma saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince ve tezimin gerçekleştirilmesi aşamasında desteğini esirgemeyen, her zaman yapıcı katkılarda bulunan ve aynı zamanda tez danışmanım olan kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU' na teşekkürü borç bilirim.

Asistanlığım süresinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, destek ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Alparslan CANSIZ' a ve bu süreci birlikte tamamladığımız ve beraber çalışmaktan keyif aldığım bölümümüzdeki asistan arkadaşlarıma saygı ve sevgilerimi sunarım.

Tezimin oluşturulmasında ve örneklerin çalışılıp değerlendirilmesinde büyük katkısı olan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Adnan KİRMİT ve ekibine, tez çalışmamın istatistiksel değerlendirmesindeki katkılarından dolayı sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Hakim ÇELİK' e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında destek ve katkılarını gördüğüm Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. Başkanı değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hamza AYAYDIN' a ve ekibindeki asistan arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Nöroloji rotasyon eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocalarım Doç. Dr. Özlem ETHEMOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Halil AY, Dr. Öğr. Üyesi Özcan KOCATÜRK, Uzm. Dr. Mehtap KOCATÜRK, Dr. Öğr. Üyesi Hasan BAYINDIR ve ekipteki asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Uzun eğitim yolculuğumun tüm safhalarında desteklerini esirgemeyen sevgili hemşirelerimize, sekreterlerimize ve kıymetli bütün personellerimize, bu teze ve eğitim yaşamıma katkısı olan tüm hastalarımıza sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Beni ben yapan değerlerle bugüne gelmemi sağlayan, hayatımın her döneminde desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili annem Ayşe GÖBELEK, babam Mazlum GÖBELEK ve kardeşim Mehmet GÖBELEK' e teşekkürü bir borç bilirim.

Ve son olarak da asistanlık eğitimim boyunca desteğini ve sevgisini esirgemeyen, varlığını hep yanımda hissettiren Uzm. Dr. Veysel OKTAY' a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Meltem GÖBELEK



TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anksiyete Kavramı ve Anksiyete Bozuklukları	3
2.2. Yaygın Anksiyete Bozukluğu	4
2.2.1. Tarihçe	4
2.2.2. Tanım	6
2.2.3. Epidemiyoloji	6
2.2.4. Etiyoloji	8
2.2.4.1. Genetik Etkenler	8
2.2.4.2. Nörokimyasal Etkenler	9
2.2.4.3. Endokrin Etkenler	14
2.2.4.4. Nörofizyoloji	14
2.2.4.5. Farmakolojik Zorlama Çalışmaları	15
2.2.4.6. Beyin Görüntüleme Çalışmaları	15
2.2.4.7. Psikojenik Etkenler	16
2.2.5. Klinik	17
2.2.6. Tanı	18
2.2.7. Eştanı	21
2.2.8. Ayırıcı Tanı	21
2.3. S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein Ailesi ve S100B	25
2.3.1. Protein S100B	28
2.4. Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Sistem	31
2.4.1. Serbest Oksijen Radikalleri	32
2.4.1.1. Süperoksit Radikal (O ₂ ⁻)	33

2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	33
2.4.1.3. Hidroksil Radikali (OH ⁻)	34
2.4.1.4. Singlet Oksijen	34
2.4.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri	34
2.4.2.1. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	35
2.4.2.2. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri	36
2.4.2.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkiler	36
2.4.2.4. Serbest Radikallerin DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri	36
2.4.3. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları	38
2.4.3.1. Antioksidan Sistemler	38
2.4.3.2. Total Antioksidan Sistem (TAS)	41
2.4.4. Oksidatif Stres	41
2.4.5. Total Oksidan Durumun Ölçülmesi	42
2.4.6. Total Antioksidan Durumun Ölçülmesi	42
2.4.7. Psikiyatrik Bozukluklarda Oksidatif Metabolizma	42
2.4.8. Anksiyete Bozukluklarında Oksidatif Metabolizma	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Araştırmanın Tipi	45
3.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi	45
3.2.1. Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri	45
3.2.2. Hasta Grubu İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri	46
3.2.3. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterler	46
3.2.4. Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri	47
3.3. Araştırmanın Yürütülmesi	47
3.4. Veri Toplama Araçları	47
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu	47
3.4.2. Beck Anksiyete Ölçeği	48
3.4.3. DSM-IV TR Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Görüşme Formu (SCID I / Klinik Versiyon)	48
3.5. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Çalışması	48
3.5.1. 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümü	49
3.5.2. Protein-100B (S-100B) Ölçümü	49
3.5.3. Total Oksidan Seviyesi (TOS)	50
3.5.4. Total Antioksidan Seviyesi (TAS)	51

3.5.5. Oksidatif Stres İndeks (OSİ) Tayini	52
3.6. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	53
4.1. Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	53
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması	56
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	69
7. KAYNAKLAR	70
8. EKLER	91
EK-1: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Kararı	91
EK-2: Gönüllü Bilgilendirme Onam Formu	92
EK-3: Sosyodemografik Veri Formu	94
EK-4: Beck Anksiyete Ölçeği	95
EK-5: Turnitin Raporu	96

Tablo-1: YAB' de DSM V-TR Tanı Kriterleri	19
Tablo-2: YAB' in ICD-10 Tanı Kriterleri	20
Tablo-3: Anksiyete Belirtilerini Ortaya Çıkarabilecek İlaçlar	22
Tablo-4: YAB' in Psikiyatrik Olmayan Tıbbi Hastalıklarla Ayırıcı Tanısı	23
Tablo-5: YAB' in Diğer Psikiyatrik Hastalıklarla Ayırıcı Tanısı	24
Tablo-6: S100 Proteinlerinin Hedef Proteinlerle Fonksiyonel İlişkileri	28
Tablo-7: Serbest Radikal Kaynakları	32
Tablo-8: Endojen ve Ekzojen Kaynaklı Antioksidanlar	38
Tablo-9: YAB Hastalarının ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması	53
Tablo-10: YAB Hastalarının Bazı Klinik Verileri	55
Tablo-11: Hasta ve Kontrollerin TAS, TOS ve OSİ değerleri	57
Tablo-12: Hasta ve Kontrol Grubunun S100B Değerleri	57
Tablo-13: Hasta ve Kontrol Grubunun 8-OHdG (DNA HASARI) Değerleri	58
Tablo-14: Hastaların Anksiyete Şiddeti ile 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması	58
Tablo-15: Hasta Grubunun Yaşı ile Serum 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin Korelasyon Açısından İncelenmesi	59
Tablo-16: Hasta Grubunda Cinsiyete Göre Serum 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması	59
Tablo-17: Hasta Grubunda Hastalık Süresinin Serum 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ Düzeyleri ile İlişkisi	60

Şekil-1: YAB' de EŞtanıların Dağılımlı	21
Şekil-2: S100 Proteinlerinin Sekonder Yapısı. Kalsiyum Bağlama Bölgeleri (L1-L2) ve Tersiyer Yapıda Katlanacak Olan Heliksler	25
Şekil-3: S100 Proteini ve Hedef Protein İlişkisi	27
Şekil-4: S100 Proteini ile İnteraksiyona Girmiş Olan Hedef Proteinler	27



KISALTMALAR

5-HT	: Serotonin
8-OHdG	: 8-Hidroksi Deoksi Guanozin
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ATP	: Adenosin Trifosfat
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BZ	: Benzodiazepin
CAT	: Katalaz
CCK	: Kolesistokinin
COMT	: Katekol-O-Metiltransferaz
CRF	: Kortikotropin Salınım Faktörü
CRH	: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanı ve İstatistiksel El Kitabı
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
EEG	: Elektroensefalografi
EKT	: Elektrokonvulzif Tedavi
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GAP43	: Nöromodilin
GFAP	: Glial Fibriller Asidik Protein
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Reduktaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon S-Transferaz
H2O2	: Hidrojen Peroksit
HO·	: Hidroksil Radikali
HOCl	: Hipokloröz Asit

HÜBAK	: Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü
ICD	: International Clasification of Diseases
LC	: Lokus Seruleus
MDA	: Malondialdehit
MHPG	: 3-Metoksi 4-Hidroksifenilglükol
MR	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NE	: Norepinefrin
NK	: Nörokinin
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
NPY	: Nöropeptid Y
O2⁻	: Süperoksit Radikali
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PB	: Panik Bozukluk
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RAGE	: İleri Reseptör Glikasyon Ürünü
REM	: Rapid Eye Movement
ROT	: Reaktif Oksijen Türevleri
SCID-I	: DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SPECT	: Tek Foton Emisyon bilgisayarlı Tomografi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TAS	: Total Antioksidan Seviyesi
TOS	: Total Oksidan Seviyesi
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
Zn	: Çinko

ÖZET

Yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Serum 8-OHdG, S100B, Total Oksidan ve Total Antioksidan Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Dr. Meltem GÖBELEK

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve Amaç: Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) , en az altı ay devam eden, kontrol etmenin oldukça zor olduğu, aşırı ve sürekli kaygı ile karakterize olup, belirgin sıkıntı ve işlev bozukluğuna yol açan, kronik seyirli bir rahatsızlıktır. YAB etiyojisinde biyolojik ve psikolojik birçok nedenin rolü olabileceği düşünülmektedir. Fakat diğer tüm psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi herhangi bir etken kesin olarak sorumlu tutulamamıştır. Biz bu çalışmada Yaygın Anksiyete Bozukluğu tanılı hastalarda 8-OHdG, S100B Total Oksidan ve Total Antioksidan düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmasını ve bu markerların YAB’da biyolojik bir marker olup olmayacağını görmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmaya Ekim 2018 ile Nisan 2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikiyatri Polikliniği’ ne başvuran 18-65 yaş arası DSM-5 tanı kriterlerine göre Yaygın Anksiyete Bozukluğu tanısı almış 44 tane hasta ve 44 tane sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 88 kişi dâhil edildi. Çalışmaya alınan YAB tanılı hastalara sosyodemografik veri formu, DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) formu, Beck Anksiyete Ölçeği, kontrol grubuna ise sosyodemografik veri formu dolduruldu. Vaka ve kontrol gruplarından, 8 saatlik gece açlığından sonra 1 kez 10cc venöz kan alınmış ve kanlar 3000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar eppendorf tüplerine konularak çalışma zamanına kadar -80°C derin dondurucuda saklanmıştır. Alınan serumlarda 8-OHdG, S100B, Total Oksidan Seviyesi (TOS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) düzeyleri araştırılmıştır.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında sosyodemografik veriler açısından sadece medeni durum ($p=0,031$) ve eğitim düzeyi ($p=0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Medeni duruma bakıldığında hastaların 37'si evli(%84,1), 7'si bekâr(%15,9) , kontrol grubununun 27'si evli (%61,4), 17'si bekârdır(%38,6). Her iki grupta da evli olanların sayısı fazladır. Eğitim düzeyine baktığımızda ise hasta grubunda ilkokul mezunu ($n=22$, %50) fazla iken, kontrol grubunda lise mezunu ($n=20$, %45,5) olanların fazla olduğu görülmektedir. Hasta grubu ile kontrol grubunun S100B, TAS, TOS ve OSİ değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Hastalar ve kontrol gruplarının 8-OHdG düzeyleri karşılaştırılmış ve her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p=0,028$). 8-OHdG değeri hasta grubunda daha yüksek seviyede saptanmıştır.

Sonuç: Psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stresin etkilerine ilişkin çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır. YAB ile ilgili bu konuda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Araştırmamızın sonuçları, YAB olan hastalarda S100B, TOS, TAS ve OSİ düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığı fakat oksidatif stresin biyogöstergesi olarak kabul edilen 8-OHdG düzeyinin hasta grubunda kontrollerden yüksek olduğu ve bunun sonucunda oksidatif DNA hasarının YAB olan hastalarda arttığını göstermektedir. Bu sonuca göre 8-OHdG' nin YAB' da biyolojik bir marker olmaya aday olabileceği söylenebilir. Bu alanda özgül alt oksidatif parametrelerin değerlendirilebileceği daha büyük örneklem grubu ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Oksidatif Stres, 8-OHdG, DNA Hasarı, S100B

ABSTRACT

Evaluation of Serum 8-OHdG, S100B, Total Oxidant and Total Antioxidant Parameters in Patients with Generalized Anxiety Disorder

Dr. Meltem GÖBELEK

Specialty Thesis, Department of Mental Health and Disorder

Introduction: Generalized Anxiety Disorder (GAD) is a chronic disorder that lasts for at least six months, is difficult to control characterized by excessive and persistent anxiety, leading to significant distress and dysfunction. Many biological and psychological causes are thought to play a role in the etiology of GAD. However, as in all other psychiatric disorders, no causal factor could be held accountable. In this study, we aimed to compare 8-OHdG, S100B, Total Oxidant and Total Antioxidant levels in patients with generalized anxiety disorder and to determine whether these markers will be a biological marker in GAD.

Methods: This study included 44 patients (Diagnosis of Generalized Anxiety Disorder according to DSM-5 diagnostic criteria) and 44 healthy control groups (total of 88 people) aged 18-65 years who were admitted to the Psychiatry Outpatient Clinic of the Department of Mental Health and Diseases of Harran University School of Medicine between October 2018 and April 2019. Sociodemographic data form, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis-I Disorders (SCID-I) form and Beck Anxiety Scale were completed for GAD patients. Sociodemographic data form was filled in the control group. Case and control groups received 10cc venous blood once after 8 hours of fasting and after centrifugation at 3000 rpm for 5 minutes, serums were placed in eppendorf tubes and stored in a -80 ° C freezer until working time. Serum levels of 8-OHdG, S100B, Total Oxidant Levels (TOS) and Total Antioxidant Levels (TAS) were investigated.

Results: In terms of sociodemographic data, only marital status ($p = 0.031$) and educational level ($p = 0.01$) were statistically significant between patient and control groups. According to the marital status, 37 of the patients were married (84.1%), 7 were single (15.9%), 27 of the control group were married (61.4%) and 17 were single (38.6%). The number of married people is high in both groups. When we look at the level of education, it is seen that primary school graduates ($n = 22$, 50%) are more in the patient group, whereas high school graduates ($n = 20$, 45.5%) are more in the control group. When S100B, TAS, TOS and OSI values of the patient group and control group were compared, no significant difference was found between the two groups ($p > 0.05$). The 8-OHdG levels of the patients and control groups were compared and significant differences were found between the two groups ($p = 0.028$). 8-OHdG levels were higher in the patient group.

Conclusion: Studies on the effects of oxidative stress in psychiatric diseases have been increasing in recent years. There are a limited number of studies on GAD. The results of our study show that S100B, TOS, TAS and OSI levels in GAD patients are not different from controls, but 8-OHdG level, which is considered as biomarker of oxidative stress, is higher in the patient group than controls and as a result, oxidative DNA damage is increased in GAD patients. According to this result, it can be said that 8-OHdG may be a candidate for being a biological marker in GAD. In this area, studies with larger sample groups in which specific lower oxidative parameters can be evaluated are needed.

Key Words: Generalized Anxiety Disorder, Oxidative Stress, 8-OHdG, DNA Damage, S100B

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anksiyete içsel veya dışsal yaşanabilecek olan bir tehlikenin beklentisi ile kişinin fiziksel, somatik, ruhsal ve bilişsel alanlarında bozulmalarla kendisini gösteren kaygı durumudur. Hafif seviyede gerginlik ve tedirginlik duygusundan, şiddetli derecede panik duygusuna kadar değişik yoğunluklarda gözlenebilen bir durumdur. Anksiyete bozuklukları duygudurum bozuklukları ile birlikte toplumda çok sık olarak bulunmaktadır. Önemli derecede işgücü kaybı ve yeti yitimine sebep olmaktadır (1-4). Yaşam boyu görülme sıklığı % 13,6 ile % 28,8 arasında bildirilmektedir (5).

Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) ise, en az 6 ay süren, kontrol etmenin oldukça zor olduğu, aşırı ve sürekli kaygı ile karakterize olup, belirgin sıkıntı ve işlev bozukluğuna yol açan, kronik seyirli bir rahatsızlıktır. Diğer özellikleri ise huzursuzluk ve sinirlilik gibi psikolojik belirtiler, konsantrasyon güçlüğü gibi bilişsel belirtiler, kas gerginliği ve çabuk yorulma gibi fiziksel belirtiler ve uyku bozukluğudur (6). YAB' ın genel toplumda yaşam boyu görülme sıklığı % 3-6 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda erkeklere kıyasla 2 kat daha fazla görülür. Temel sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda en fazla karşılaşılan anksiyete bozukluğu YAB' dır (7). Türkiye Ruh Sağlığı Profili' nin yaptığı araştırma sonuçlarında genel toplumda YAB erkeklerde % 0,5 iken, kadınlarda % 0,8' dir (8). YAB etiolojisinde biyolojik ve psikolojik birçok nedenin rolü olabileceği düşünülmektedir. Fakat diğer tüm psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi etyolojide herhangi bir etken net olarak sorumlu tutulamamıştır.

S100 protein ailesi sadece omurgalılarda bulunan, düşük molekül ağırlıklı ve heliks-loop heliks konformasyonuna sahip iki kalsiyum bağlayan bölge içeren bir gruptur (9). S100B ise S100 ailesinin bir üyesidir. S100B, astrositler tarafından sentez edilir ve kalsiyum bağlayan bir proteindir (10). Serotonerjik nöronların temel nörotrofik faktörü olan S100B' nin erişkin beyninde akson filizlenmesi, sinaptik plastisite ve yeni nöron oluşumu gibi görevleri bulunmaktadır. S100B' nin astroglial hücrelerden salınımı serotoninin 5HT1A reseptörüne bağlanması ile başlar. Nörotrofik bir etken olan S100B' nin psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde rol alabileceği düşünülmüştür (11).

Son zamanlarda oksidatif metabolizmanın anksiyete bozukluklarının etiolojisindeki rolüne ilişkin çalışmalar yapılmıştır (12-14). İnsan vücudunda oksijenin de içinde yer aldığı

indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan (ya da serbest radikal/pro-oksidan) denilen atık moleküller ortaya çıkmaktadır. Bir miktar faydalı etkileri de olan oksidanlar (nötrofil ve monositlerin fagositozu gibi) Deoksiribo Nükleik Asit (DNA), hücre zarı fosfolipidlerinin çoklu doymamış yağ asitleri ve protein gibi farklı bileşiklerle tepkimeye girerler. Özellikle DNA' yı etkileyen oksidanlar ciddi hasara sebep olarak çeşitli hastalıkların ortaya çıkışmasına zemin hazırlarlar. Bu oksidatif moleküllerin canlıdaki zararlı etkilerini ortadan kaldıran maddelere ise antioksidanlar adı verilmektedir. Canlılarda oksidan ve antioksidan maddeler arasında bir denge bulunmaktadır ve zararın oluşabilmesi için bu dengenin oksidanlar lehine bozulması gerekmektedir. Literatürde bu durum "oksidatif stres" şeklinde adlandırılmaktadır (15). Serbest radikaller, DNA molekülünü önemli bir hedef olarak görür ve kolayca hasara uğratar (16, 17). DNA' daki bakır iyonları en fazla Guanin-Sitozin (G-C) bakımından zengin olan bölgelerde bulunduğu için, metallerin hidrojen peroksit (H₂O₂) ile reaksiyona girmesi sonucu daha toksik hidroksil radikali (HO[•]) oluşabilmektedir. Bu yüzden guanin, oksidatif hasara en fazla maruz kalan bazdır. Bu iyonların polianyonik karaktere sahip olan DNA' nın öncelikle guanin bazlarına yüksek afiniteyle bağlandığını ve H₂O₂ ile reaksiyona girerek DNA hasarını başlattığı gösterilmiştir. Bundan dolayı 8-hidroksi deoksi guanozin (8-OHdG) en yaygın olarak ölçümlenen baz hasarı göstergesidir (18).

Biz bu çalışmada Yaygın Anksiyete Bozukluğu tanımlı hastalarda 8-OHdG, S100B, Total Oksidan ve Total Antioksidan düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmasını ve bu markerların YAB' da biyolojik bir marker olup olmayacağını görmeyi amaçladık. Bu çalışmanın Yaygın Anksiyete Bozukluğu' nun patofizyolojisinin aydınlatılmasında katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anksiyete Kavramı ve Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete, kişiye yönelik olması muhtemel bir tehdit varlığında, onu gereğini yapması için harekete geçmesini sağlayan bir biyolojik uyarıcıdır. Bu tehdit kimi zaman bir yitimden, kimi zaman ise bir ruhsal iç çatışmadan kaynaklanabilir. Çatışma iç dürtüler ve iç ya da dış engeller arasında olabilir. Anksiyete, tehdiye karşı oluşan bir tepkidir ve geleceğe yöneliktir. 19. Yüzyılın sonlarında tıbbi olarak anlam kazanmış olan anksiyete kelimesi Hint-Germen kökenli ‘angh’ sözcüğünden üretilmiştir. ‘Boğazını sıkıkmak, tasa, sıkıntı ve sıkıca bastırmak’ anlamlarında kullanılmaktadır (19).

Normal anksiyete, belli olaylar karşısında insanın daha işlevsel ve becerikli hale gelmesini sağlayan, biyolojik olarak organizmanın bir korunma sistemidir. Organizmanın riske girmesini sağlayan bir durum olduğu zaman kaçınma ya da olayla savaşmayı sağlamak üzere ortaya çıkar ve bu nedenle kısa dönem için faydalı bir tepkidir (20). Ancak anksiyete, ortada herhangi bir tehdiye sebep olacak bir olay olmasa bile meydana geliyor, uzunca sürüyor ve sonlandırılmıyor ise patolojik anksiyeteden söz edilir (21). Anksiyete bozuklukları psikiyatrik hastalıklar arasında genel toplumda en sık rastlanan grupta yer almaktadır ve ciddi derecede fonksiyonel bozulma ve stresle sonuçlanmaktadır (22, 23).

Ruhsal Bozuklukların Tanı ve İstatistiksel El Kitabı-V (DSM-V)’ e göre Anksiyete Bozuklukları şu şekildedir;

- Ayrılma Kaygısı Bozukluğu
- Özgül Fobi
- Agorafobi
- Seçici Konuşmazlık (Mutizm)
- Yaygın Anksiyete Bozukluğu
- Toplumsal Kaygı Bozukluğu (Sosyal Fobi)
- Panik Bozukluğu

- Maddenin veya İlacın Sebep Olduğu Kaygı Bozukluğu
- Başka Bir Sağlık Durumunun Sebep Olduğu Kaygı Bozukluğu
- Tanımlanmış Başka Bir Kaygı Bozukluğu
- Tanımlanmamış Kaygı Bozukluğu (24)

2.2. Yaygın Anksiyete Bozukluğu

2.2.1. Tarihçe

Kraepelin, 1896 yılında tüm psikiyatrik hastalıkları 13 kategoride sınıflandırmıştır. Bu kategori sınıflandırılmasında yer alan “psikojenik nevroz” ise anksiyete bozukluklarını sınıflandırmada ilk girişim olmuştur. Şiddetli olan ve kronik olarak yaşanan anksiyeteyi bağımsız ve gerçek bir tıbbi başlık olarak değerlendirmenin ilk girişimi ise Freud tarafından tanımlanan “anksiyete nevrozu” kavramı idi. 1950' lerin başında yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanı ve İstatistiksel El Kitabı birinci baskı (DSM-I) Freud' un fikirlerinden önemli derecede etkilenmiştir. Böylelikle Anksiyete bozuklukları "anksiyöz reaksiyon" ve "fobik reaksiyon" olmak üzere ikiye ayrılmıştır (25).

Freud' un anksiyete nevrozu, bir tanı kategorisi olarak etkinliğini 1960' lardaki Klein' in çalışmasına dek sürdürmüştür. Bu çalışmada Klein' in hastalara verdiği İmipramin, hastaların panik ataklarına iyi gelmiş fakat genel anksiyeteleri üzerine etkili olmamıştır. Buna karşılık olarak düşük doz benzodiazepin (BZ) ise panik ataklar üzerinde etkisiz olmuş ama genel anksiyeteyi düzeltmiştir. Bu sebeple Klein panik bozukluk (PB) ile genel anksiyetenin iki farklı hastalık olduğunu bildirmiştir. Böylece PB ve YAB' ın ayrı birer hastalık olarak tanımlanmalarına büyük katkıda bulunmuştur (26). 1968 senesinde yayımlanan DSM-II' de nevroz tanımında bazı farklılıklar olmuştur; ancak burada da psikanalitik ekolün etkisinde kalınmıştır.

Anksiyete bozukluklarının 1980 yılında ayrı birer klinik başlık olarak ayrılmasıyla YAB ilk defa DSM-III' de ayrı bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. DSM-III' de anksiyete nevrozu alt başlığı, "anksiyete durumları" olarak değiştirilmiştir. YAB ise; ısrarlı ve genelleşmiş bir anksiyete duygusu olarak belirtilmiştir. Yaygın anksiyete denildiği zaman, en az 1 aydır bulunan anksiyete belirtileri anlaşılmaktaydı. Yaygın anksiyete ise 4 farklı belirti kategorisine ayrılmıştır:

- 1) Otonomik uyarılma
- 2) Kaygılı beklenti
- 3) Motor gerginlik
- 4) Aşırı uyanıklık

Hastaya tanı koyabilmek için bu 4 belirtiden en az üçü tanesinin olması gerekiyordu (27). DSM III' de YAB güvenilirliği düşük, sınırları belirsiz ve kalıntı bir tanı grubunu oluşturmaktaydı. Ruhsal Bozuklukların Tanı ve İstatistiksel El Kitabı (DSM), Gözden Geçirilmiş Üçüncü Baskı (DSM-III-R)' da YAB yeniden tanımlanmıştır (28). YAB; kalıntı bir hastalık değil birincil bir tanısal kategori olarak ele alınmıştır. Bu tanımlamada bozukluğun temel özelliklerinden olan "endişeli beklenti " ve "kaygılı olma" ölçütlerine merkezi bir yer verilmiştir. Ek olarak bedensel belirtiler maddesi de tekrardan düzenlenmiştir. Hastada 3 kategoriye ayrılmış 18 semptomdan en az altısının bulunması gereklidir. Bu üç kategori şunlardır:

- 1) Motor gerginlik
- 2) Otonomik uyarılma
- 3) Uyanıklık

Uyum bozuklukları ve kısa süreli anksiyete durumlarından ayrılabilmesi için tanıda gerekli olan süre en az 1 aydan en az 6 aya olacak şekilde uzatılmıştır (29).

Daha sonra yayınlanan DSM-IV' te de YAB ayrı bir kategori olarak değerlendirilmiştir. DSM-IV' te "aşırı anksiyete ve endişe" yi ifade etmek için kullanılan "gerçekdışı" kelimesi kaldırılmış ve endişenin kontrol edilemez olduğu vurgulanmıştır. Mesleki, sosyal ya da başka işlevsellik alanlarında klinik açıdan ciddi bir sıkıntı ya da bozulmaya sebep olması gerektiği belirtilmiştir (30). Ayrıca DSM-III-R' de yer alan üç kategoriye ayrılmış 18 semptom mevcut iken; bu ölçüt DSM-IV' te ise yalnız 6 semptomdan oluşmaktadır. Ek olarak DSM-IV' te otonomik hiperaktivite belirtilerinin hepsi kaldırılmıştır (31). Bu 6 belirtiden ise en az 3' nün eşlik etmesi gerektiği belirtilmiştir (30). Dünya Sağlık Örgütü ise 1990 yılında, International Clasification of Diseases (ICD)' in ancak 10. basımında YAB' a ayrı bir tanı olarak yer vermiştir (32). DSM-5' te ise YAB tanı kriterlerinde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır (33).

2.2.2. Tanım

Anksiyete (kaygı), korku duymaya sebep olan ve tehlike durumunda kişinin harekete geçmesini sağlayan, gerekli ve uyumsal bir duygudur. YAB ise kaygı ve endişenin, kişinin hayatının birçok bölümünde aşırı ve mantık dışı olarak kendisini göstermesidir. Sebepsiz olarak, bir felaket yaşanacakmış hissi çok yoğun ve şiddetlidir. Bu aşırı ve patolojik olan kaygı durumu ise kişinin mesleki, toplumsal, ilişkisel yaşamında ciddi problemlere neden olur (34).

Kaygı bu bozukluğun temel belirtisidir. Diğer anksiyete ile depresif bozukluklarda da rastlanan belirtilerden biri olmasına rağmen YAB' de tanımlayıcı özelliktedir. Kaygı, sağlıklı bireylere göre bu hastalarda kontrol edilmesi güç şekilde, daha fazla ve uzun süreli yaşanır (35). YAB' de yaşanan kaygıyı patolojik yapan sebep; kaygının hangi konu ilgili olduğu değil, aşırı düzeyde hissedilmesi ve kontrol edilmesi güç olarak algılanmasıdır (36). Ayrıca YAB tanısı alan hastaların büyük bir kısmı, diğer anksiyete bozuklukları hastalarına göre daha fazla oranda ve küçük problemlerde bile aşırı kaygı hissettiklerini belirtmişlerdir (37).

Halk arasında kaygı hali "evham ve evhamlılık" sözcüğüyle ifade edilmektedir. Bu hastalar çoğunlukla ufak sorunlarda üzüntü yaşayan, devamlı korku halinde olan, olabilecek en kötü senaryonun başlarına gelebileceğini bekleyen ve devamlı kaygı içerisinde olan bireylerdir (38).

2.2.3.Epidemiyoloji

Yaygın anksiyete bozukluğu birinci basamak sağlık kuruluşlarında en fazla görülen anksiyete bozukluğudur. Fakat ruh sağlığı kuruluşlarında ise öteki anksiyete bozuklukları ile karşılaştırıldığı zaman en düşük yaygınlık oranına sahip olan bir bozukluktur. Çünkü hastaların büyük bir kısmı özelleşmiş ruh sağlığı kurumları yerine birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuruda bulunurlar (39).

YAB, sıklıkla emosyonel ve fiziksel sağlığın kötü olması ile birliktelik göstermektedir. Psikiyatri dışındaki diğer polikliniklere de sık giden kişilerin % 40,3' ünde uzun zamandır YAB öyküsü olduğunu saptanmıştır (40). YAB' ın başlangıç yaşı, birincil veya başka bir psikiyatrik rahatsızlığa ikincil oluşuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Birincil YAB başlangıcı, 13 yaş kadar erken olabilir veya başka bir psikiyatrik bozukluğuna ikincil ise 30 yaş olabilir. Bir çalışmada YAB' ın ortalama başlangıç yaşı 21 olarak bulunmuştur (40). Birçok çalışma YAB hastalarının

yaklaşık 2/3' ünde komorbid eksen I bozuklukları olduğunu göstermektedir. Ayrıca YAB' e eşlik eden kişilik bozukluklarının ise yaklaşık %50 olduğu öne sürülmüştür (41).

Amerika Birleşik Devletler' inde yapılan Ulusal Eşitlik Çalışması sonucuna göre YAB' ın güncel yaygınlığı %1,6, bir yıllık yaygınlığı %3,1 ve hayat boyu yaygınlığı ise %5,1 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, YAB' ın erkeklere oranla kadınlarda 2 kat daha sık görüldüğü ve işsiz olanlar, boşanmış olanlar, ayrı yaşayanlar, dul kalanlar ve 24 yaşın üzerindeki kişilerde yaygın olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca bu araştırma verilerine göre YAB tanılı bireylerin %65' inde hali hazırda eş zamanlı olarak bir başka psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği bulunmuştur (35). Bu veriler aynı ülkede yapılmış benzer desenli bir başka çalışmanın (Epidemiyolojik Alan Çalışması) verileriyle birbirine yakın bulunmuştur. Bu yapılan benzer çalışmada ise YAB' ın yaygınlığı; 12 ay için %3, yaşam boyu için %46 olarak belirlenmiştir (36). Avustralya' da yapılan bir alan çalışmasının sonucuna göre YAB yaygınlığı %5,8 olarak bildirilmiştir (37).

YAB' ın yaygınlığı ile ilgili Türkiye' de yapılmış araştırmalar kısıtlıdır. Konya ilinde ayaktan başvuran psikiyatri hastalarında, DSM-IV tanı kriterlerine göre YAB tanısını karşılayan hastalar tüm başvuran hastaların %10,3' ünü oluşturmuştur. Kadınlarda, evli olanlarda, ev hanımlarında, ev kızlarında, eğitim düzeyi düşük olanlarda ve bedensel hastalık öyküsü olanlarda bu bozukluğun yaygınlığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (4). Sivas ilinde yapılan bir çalışmada ise DSM-III-R tanı ölçütleri kullanılmış ve bu bozukluğa ait yaşam boyu yaygınlık %12,1 bulunmuştur (42). Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan bir çalışmada, ICD-10 tanı ölçütleri kullanıldığında bir yıllık yaygınlık %0,7 olarak bulunmuştur (43).

YAB, yaşlılarda en yaygın olarak bulunan anksiyete bozukluğudur (38). DSM-III tanı ölçütlerinin kullanıldığı, yaşları 65-79 arasında değişen 442 katılımcıyı kapsayan bir çalışmada, YAB' ın bir yıllık yaygınlığı %7,1 olarak saptanmıştır. Yaygınlık oranı, yaşları 50-64 arasında değişen gruptan (%8,6) daha düşük olmasına rağmen, yaşları 18- 34 arasında (%5,8) ve 35-59 arasında (%4,7) değişen gruplara göre daha yüksektir. Bu araştırma verilerine göre, yaşlılarda YAB, PB ve fobilerden 3 kat; majör depresyondan ise %20 daha fazla olarak bulunmaktadır (44).

Ergenlerde YAB ve aşırı anksiyete sık görülmekte olup DSM-III-R tanı kriterleri kullanılarak gerçekleştirilen büyük bir çalışmada, 8-16 yaşları arasında 2.762 ikiz değerlendirilmiş; aşırı anksiyete bozukluğunun 3 aylık yaygınlığı %4,4 olarak saptanmıştır. Eş zamanlı olarak en sık birlikte bulunan psikiyatrik bozukluğun ise basit fobi (yaygınlık oranı %4,4)

olduğu bildirilmiştir. Bu örneklem grubunda aşırı anksiyete bozukluğu kızlarda (%5,6) erkeklere (%3,1) göre iki kat daha fazla bulunmuştur (45).

2.2.4. Etiyoloji

Birçok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi YAB' a sebep olan neden bilinmemektedir. Belli bir düzeye kadar yaşanan endişe normal ve uyum sağlamak için gereklidir. Bu sebeple normal anksiyete ile patolojik anksiyeteyi ayırt edebilmek ve bu duruma sebep olan biyolojik sebepleri psikososyal sebeplerden ayırt etmek zordur. Psikososyal ve biyolojik etkenler büyük olasılıkla birlikte etki gösterirler (46). YAB' a sebep olan etiyolojik faktörler için farklı düşünce okulları tarafından çeşitli modeller geliştirilmiştir. Bütün modellerin olguların hepsine katkı sağladığı da söylenebilir. Biyolojik modellere göre kişilerin genetik kalıtım aracılığı ile anksiyete bozukluklarına yatkınlaştıkları ileri sürülür. Davranışçı modeller öğrenme kuramına dayanır. Anksiyete bozukluklarının bilişsel modelleri ise duygu yaşantısını etkilemede özgün inanç ve tarzlarının rolünü vurgular. Psikodinamik modeller anksiyetenin saldırgan ve cinsel dürtüler ve bu dürtülere karşı oluşan savunmalar arasındaki intrapsişik çatışmaların bir neticesi olarak meydana geldiğini savunmaktadır (47). Yaygın anksiyete bozukluğunu açıklamaya yönelik etiyolojik modeller aşağıda özetlenmiştir.

2.2.4.1. Genetik Etkenler

Yapılan çalışmalar sonucunda YAB' ın ailesel ve genetik temellerinin olabileceği destekleyen veriler mevcuttur. Bir araştırma çalışmasının sonucuna göre YAB' ın görülme sıklığı, hastaların 1. derece yakınlarında (%19,5) kontrollere (%3,5) kıyasla 5 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (48). İkizlerle yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Bir çalışmada monozigot ve dizigot ikizlerin benzer hastalık oranları kıyaslandığında aralarında anlamlı seviyede bir farklılık bulunmaz iken, başka bir çalışmada YAB' ın kadın ikizlerde %30 oranında kalıtımsallık olduğu bildirilmiştir. YAB ve duygudurum bozuklukları için paylaşılmış bir kalıttan bahsedilmektedir (49, 50). DSM-III-R Anksiyete bozuklukları tanıları 49 erişkin ikiz ile yapılan bir çalışmada YAB' ın, monozigot ikizlerde, dizigot ikizlere göre 4 kat daha sık görüldüğü belirlenmiş; fakat aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Araştırmacılar, YAB' ın, duygudurum bozuklukları öyküsü olan YAB' lı bireylerin ikizlerinde daha yaygın olduğunu belirlemişlerdir. Anksiyete bozuklukları ve duygudurum bozukluklarında yer alan genlerin bağlantılı olabileceğini ileri

sürmüşlerdir (51). Yaşlı ikizlerde yapılan yeni bir araştırmada ise YAB' ın ılımlı derecede kalıtsal olduğu sonucuna varılmıştır (52).

Birçok çalışma, YAB tanısı alan hastaların birçoğuna duygudurum bozukluğu tanısının eşlik ettiğini göstermektedir. Bir çalışmada YAB hastalarında majör depresyon komorbiditesi %62,4 ve bipolar bozukluk komorbiditesi ise %10,5 bulunmuştur (35).

Moleküler genetik çalışmalar YAB' de oldukça sınırlıdır. Bir çalışmada 17. kromozomun kısa kolunda yerleşen serotonin transporter geninde kontrollere kıyasla STin2.12 aleli anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (53). Ancak sonrasında OKB hastalarında da yapılan çalışmalarda benzer oranlar elde edilmiştir. Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) geni polimorfizmi açısından ise YAB grubunda kontrollere göre anlamlı farklılıklar bulunamamıştır (54). Moleküler genetik çalışmalarında, norepinefrin (NE), gama-amino bütirik asit (GABA), serotonin ve kortikotropin salınım faktörü (CRF) sistemleri üzerinde bulunan reseptörler, aday-gen stratejileri açısından en önemli adaylardır (55). YAB etiolojisinin aydınlatılması açısından daha fazla moleküler genetik çalışmaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak diğer psikiyatrik hastalıklarda da olduğu gibi çoklu genetik aktarım zemininde var olan yatkınlığın çevresel etmenlerle etkileşimi sonucunda YAB' ın ortaya çıktığı düşünülmektedir (56).

2.2.4.2. Nörokimyasal Etkenler

Gama Amino Bütirik Asit/Benzodiazepin (GABA/BZ) kompleksi: GABA Merkezi sinir sistemi (MSS)' nin temel inhibitör nörotransmitteridir. GABA reseptörleri başta frontal korteks, amigdala ve hipokampus olmak üzere MSS' de yaygın bir dağılıma sahiptir (57). GABA reseptörleri ve BZ reseptörleri yakın ilişki içerisinde. BZ molekülü, GABA/BZ reseptör kompleksinde yer alan kendi bağlanma bölgesine bağlandığında GABA' nın etkinliği artmış olur (58, 59). GABA/BZ reseptör kompleksi YAB' ın açıklanması için önemli bir kuramsal yaklaşım oluşturmuştur. Bu teoriyi destekleyen bulguların bazıları şöyledir;

1. Trombositlerde ve lenfositlerde periferik BZ bağlama bölgelerinin sayısında azalma, BZ ile yapılan tedavi sonucuna göre periferik bağlama yerlerinin sayısında artış (60-62).

2. BZ işlevsel bütünlüğünün bir göstergesi olarak sakkadik göz hareketlerinin hızının ölçüldüğü bir çalışmada diazepamın sakkadik göz hareketlerinin hızını yavaşlatma derecesinde azaltması yani merkezi BZ-GABA reseptörlerinin duyarlılığının azalması (63).

YAB olan hastalar ve sağlıklı kontrollerle yapılan Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) çalışmasının sonucunda, YAB olan hastalarda sağ prefrontal korteksteki BZ ligandı bağlanmasında artış olmadığı ortaya konmuştur (64). YAB hastalarında yapılan çalışmalarda periferik mononükleer hücrelerde BZ reseptörlerinde izlenen azalma, reseptör proteinleri ve reseptör mRNA' sındaki azalma ile paralel bulunmuştur. Tedavi ile reseptör mRNA' sındaki azalma ortadan kalkmış ve kontroller ile aynı düzeyde saptanmıştır (65, 66). YAB hastalarında dış uyaranların baskılanmasının azaldığı bulunmuştur. Bunun kortikal inhibitör nöronal aktivitenin azalması ile olasılıkla da GABAerjik nöroiletimde azalma ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir(67). Bir çalışmada kaçılmayacak strese maruz kalan hayvanlarda frontal korteks, hipokampus, hipotalamus ve amigdalada BZ reseptör bağlanmasında azalma olduğu saptanmıştır (68). Bir başka çalışmada ise stres sonrası hayvanlarda hipokampus ve amigdalada BZ reseptörlerinde azalma saptanmıştır (69).

Aynı zamanda GABA sisteminin beyinde diğer nörotransmitter sistemlerle etkileşime girerek hastalığın gelişimine katkıda bulunması muhtemeldir. Tüm bu bulgular, YAB' de GABA sisteminde ve BZ reseptör işlevlerinde bozulma olduğunu düşündürmektedir (63).

Norepinefrin (NE): Norepinefrin' in YAB' ın patofizyolojisindeki rolü karmaşıktır. YAB tedavisinde etkili olan venlafaksin, imipramin gibi ilaçların noradrenerjik etkileri bu nörotransmitter sisteminin patofizyolojide rol oynadığını düşündüren bulgulardan birisidir (70-72). Beyinde bulunan temel norepinefrin çekirdeği lokus seruleus (LC)' dur. Anksiyete için sorumlu tutulabilecek beyin bölgelerine uzantılar verir. Uyarılma, stres ve korku cevabı bakımından önemlidir (73). LC stresli durumlarda etkinleşmektedir ve hayvanlarda korku davranışı ile ilişkilidir. Aynı zamanda vijilans ve dikkatle ilişkili süreçlerde rol oynamaktadır (74).

Çeşitli araştırma çalışmaları, noradrenalin işlevinin anksiyete bozukluklarında özellikle de PB' de anormal derecede arttığını göstermiştir (73). Benzer olarak, NE' nin süregelen anksiyete ve YAB' de rol alabileceği belirtilmektedir (75). YAB' de platelet monoamin oksidaz aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (76). Diğer bir çalışmada YAB hastaları ile kontrol grubu arasında katekol-O-metil transferaz, dopamin β hidroksilaz ve monoamin oksidaz seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (77). Bir başka çalışmada YAB olan hastaların idrarında NE metaboliti olan vanil mandelik asit miktarının arttığı bulunmuştur (78). YAB, majör depresif bozukluk ve sağlıklı kontrolleri içeren bir çalışmada, YAB tanısı alan hastalarında plazma NE ve metaboliti olan 3-

metoksi 4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeyleri yükselmiş olarak bulunsa da bazı çalışmalarda bu fark bulunamamıştır (79, 80).

YAB' de NE çalışmalarında odaklanılan bir diğer konu inhibitör α_2 -adrenerjik reseptörlerdir. Bu reseptörlerin presinaptik inhibisyonu NE aktivitesinde artışa ve hayvanlarda anksiyete davranışlarına sebep olmaktadır (81). YAB hastalarında platelet α_2 -adrenerjik reseptör bağlanma alanlarında azalma bulunmuştur (82). Yapılan bir çalışmada α_2 -adrenerjik antagonistlerin kullanıldığı PB ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) olan hastalarda genel anksiyete cevabında anormal duyarlılık varken, YAB hastalarında bulunamamıştır (83). Bu bulgu YAB' deki noradrenerjik sistemdeki tutarsızlıkları göstermektedir.

YAB ' de NE' nin önemli bir görev aldığı yönündeki kanıtlar ise şöyledir:

1. Yapılan bir uyarma çalışmasında YAB' de klonidine büyüme hormonu yanıtının küntleştiği bildirilmiştir. Bu bulgu α adrenerjik reseptör duyarlılığının azaldığını göstermektedir (84).

2. Presinaptik α_2 adrenerjik reseptör antagonisti olan yohimbinin kontroller ile karşılaştırıldığı bir çalışmada YAB tanısı alan hastalarda 3- metoksi 4-hidroksifenilglükol yanıtını uyardığı bildirilmiştir. Bu bulgu da presinaptik α_2 reseptörlerde duyarlılığın azaldığını göstermiştir (83).

3. YAB' de trombosit α_2 adrenerjik periferik reseptör bağlama bölgelerinin azaldığı bildirilmiştir (82).

Her ne kadar YAB' de katekolamin işlevleriyle alakalı olan çalışmaların hepsinde adrenerjik anormallik olduğu konusunda veriler elde edilememiş olsa da kışkırtıcı maddeler kullanılarak yapılan (ör: klonidin, yohimbin) çalışmalarda dolaşımdaki yüksek katekolamin düzeylerine uzun vadeli bir uyum sonucunda adrenerjik reseptör duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (83, 84).

Serotonin (5-HT): Orta beyinde bulunan dorsal ve median rafe çekirdeklerinden köken alan ve limbik sistem, hipotalamus ve talamusu innerve eden serotonin yollarının, anksiyete oluşumunda önemli rolleri bulunmaktadır. Dorsal rafe çekirdeğinden frontal korteks ve amigdalaya uzanan efferent yollar şartlı korkuyu arttırırken, median rafe çekirdeklerinden hipokampusa uzanan efferent yollar ise strese uyumu kolaylaştırmaktadır (23, 85). Öte yandan serotonin zengin rafe

nukleusu ile noradrenalin zengin LC arasında da karşılıklı uzantılar olduğu bilinmektedir. 5-HT, rafe nukleusundan LC' e gönderilen inhibitör uzantılar aracılığı ile noradrenalin üzerinde nöromodülatör etki gösterirken, noradrenerjik uyarılar da rafedeki 5-HT aktivitesini arttırmaktadır. Pre-sinaptik ve post-sinaptik olmak üzere çok sayıda 5-HT reseptörü tanımlanmıştır. Bunlardan 5-HT1A ve 5HT2 gibi birkaçının YAB' de önemli olduğu belirtilmiştir. Hayvan deneylerinde 5-HT1A reseptörleri bulunmayan (5-HT1A knock out) farelerin artmış anksiyete belirtileri gösterdiği bulunmuştur (86). Buspiron, 5-HT1A parsiyel agonisti olup YAB' in tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (23). Serotoninin sinaptik aralıktan hücreye geri alınmasını engelleyen veya 5HT2A antagonizması özelliği olan antidepresan ilaçlar anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkili olan ajanlardır (70).

Çelişkili yayınlar olmakla birlikte ondansetron gibi 5HT3 reseptör antagonistlerinin YAB, PB gibi anksiyete bozukluklarında olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir (87). Tedaviyle ilgili elde edilen bu bilgiler 5-HT' nin YAB' deki rolünü desteklemektedir. YAB hastalarında artan anksiyete düzeylerinin idrarda serotonin metabolizması artışının göstergesi olan 5-hidroksiindolasetik asit miktarının artışı ile korelasyon gösterdiği ve bunun yüksek anksiyete seviyesinin bir belirteci olduğu bildirilmiştir (78). YAB' de beyin omurilik sıvısında (BOS) 5-HT seviyesi düşük bulunmuştur (88).

Sonuç olarak, 5-HT' nin reseptör alt tiplerine göre farklı etkilerde bulunduğu düşünülmektedir.

Kolesistokinin (CCK): Bir bağırsak hormonu veya peptid yapıdaki nörotransmitteri olan CCK anksiyojenik nitelikleri olan bir maddedir. Anksiyete ile ilişkili beyin bölgelerinde oldukça yaygın bulunmaktadır (89). CCK beyinde korteks, hipokampus ve substansia nigra sentezlenir ve çoğunlukla sülfatlanmış olan CCK-8 formunda bulunur. CCK-A ve CCK-B olmak üzere iki farklı reseptöre sahiptir (90). CCK' nın anksiyete ile ilişkisi doğrudan etkilerle veya dolaylı olarak 5-HT, NA ya da GABA üzerindeki etkileri aracılığıyla olabilir (88).

Yapılan hayvan çalışmalarında CCK uygulaması sonrası korku ve uyanıklık artışı, arama davranışında azalma ve boyun eğici davranışlarda artış gözlenmektedir (75, 90). CCK tetrapeptid (CCK-4)' in sentetik analogu olan Pentagastrinin intravenöz uygulamasında YAB olan hastalar kontrollere göre daha fazla panik atak yaşamışlardır (75). Anksiyolitik ilaç geliştirme amaçları doğrultusunda yapılan klinik çalışmalarda ise CCK antagonistleri hayal kırıklığı yaratmıştır (91).

Glutamat: Anksiyetede amigdaloïd kompleksin merkezi bir etkinliğe sahip olduğuna inanılır. Glutamat, amigdala da dâhil olmak üzere diğerk limbik ve kortikal yapılarda sık olarak bulunur. Strese karşı oluşan yanıtı düzenleyen MSS döngüsü, esas olarak glutamaterjik yollara bağlıdır (55). Glutamaterjik sistemin anksiyetede olduğu gibi korku koşullanmasında da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Hayvanlarda amigdalanın elektriksel olarak uyarılması korkutucu bir uyarana görüldüğü zaman oluşan benzer davranış değişikliklerine sebep olmaktadır. Buna karşın amigdalada oluşturulan lezyon ise korkutucu uyarana yanıtını engellemektedir (92). GABA reseptörleriyle oluşan inhibisyon ve glutamat reseptörleriyle oluşan uyarılma arasında, anksiyeteye ilişkili fizyolojik ve davranışsal yanıtları düzenleyen bir denge bulunduğundan söz edilebilir (93).

2005 yılında YAB hastalarıyla, anti-glutamaterjik bir ilaç olan riluzol (100 mg/gün) ile yapılan 8 haftalık açık etiketli bir çalışmada, tedavi yanıtı oranının %80 ve remisyon oranının %53 (Hamilton Anksiyete Ölçeği puanı <7) bulunmuş olması bu sistem üzerinden etki edecek ilaçların geliştirilmesi için umut verici olmuştur (94).

Nöropeptid Y (NPY): Nöropeptid Y ve reseptörleri stres ile anksiyeteyi düzenlemede görev alır (55). NPY LC' den girdi alan arkuat nükleus tarafından sentezlenir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, NPY uygulamasının anksiyolitik etkisi vardır. Yüksek dozlarda ise sedatif etkileri görülür. NPY, Kortikotropin salınım faktörü (CRF)' nün oluşturduğu stres yanıtını antagonize eder. Beyin sapına enjekte edildiği zaman LC' nin ateşlenmesini baskılar (81). NPY' nin stres olmayan koşullarda düşük olduğu, fakat stresli durumlarda bir cevap olarak uyarıldığına dair bir takım deliller bulunmaktadır (95).

Taşikininler: Taşikininler; P maddesi, Nörokinin (NK)-A ve Nörokinin-B' nin yer aldığı bir grup nöropeptittir. Amigdala, hipokampus ve periaquaduktal gri madde gibi korku ve anksiyetenin kontrolü ile ilgili beyin bölgelerinde yaygındır (96). NK-1 antagonistleri zayıf da olsa anksiyolitik etkiye sahiptir. Hayvan çalışmalarında ise NK-2 reseptör antagonistlerinin anksiyolitik etki gösterdiği ortaya konmuştur (81). P maddesi, NK-1 reseptörüne bağlanır. NK-1 reseptörünün antagonistleri antidepresan ve anksiyolitik etkiye sebep olabilmektedir (95). Bazı çalışmalarda NK-1 antagonisti olan MK 869' un anksiyete ve depresyon tedavisinde paroksetin kadar etkili olduğu bulunmuştur (96). GABA sistemi ile glutamat sistemi arasındaki dengenin glutamat lehine bozulması anksiyetenin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (93).

2.2.4.3. Endokrin Etkenler

HPA Eksen ve Nörosteroidler: Korku ve anksiyete uyarıları limbik sistemden hipotalamusa iletilerek kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) salınımına yol açar. CRH, hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınmasını, ACTH ise adrenal bezden kortizol salınmasını sağlar. Kortizol stres yanıtının en önemli endokrin belirteçidir (97). Hem akut, hem de kronik stres CRF düzeylerini artırır. CRF' nin YAB' deki yüksekliği teorisine ilişkin klinik kanıt elde edilememiştir, fakat bu sonuçların CRF' nin epizodik salınımı ve BOS CRH düzeylerinin beyindeki bölgesel CRH işlevlerini yansıtmaması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (98).

Birçok çalışmada YAB hastaları ve kontroller arasında idrar ve plazma kortizol düzeyleri arasında farklılık bulunamamasına rağmen, farklı birçok çalışmada ise YAB hastalarında kontrol grubuna göre kortizol artışı olduğu bildirilmiştir. YAB hastalarının yaklaşık %27-38' inde deksametazon supresyon testi (DST) pozitifliği bildirilmiştir (99, 100). Ancak DST pozitifliği açısından depresyon eş tanısı karıştırıcı bir faktör olabilir (98). Bilişsel terapi uygulanan YAB hastalarında DST pozitifliğinin negatife dönmesi YAB' de süregelen hiperkortizolemi olduğu tezini savunmaktadır (101). Bunların dışında GABAerjik aktiviteyi modüle eden progesteron ve diğer nöroaktif steroidlerin anksiyolitik etki gösterdikleri bilinmektedir (88).

Tiroid Hormonları: Tiroid işlev bozuklukları ile anksiyete semptomları arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmesine rağmen farklı araştırmalarda YAB' de tiroid işlev bozukluğu olduğu ile ilgili bir sonuç elde edilememiştir. YAB tanısı alan hastalar ve kontrol grubu arasında tiroid-uyarıcı hormon, total serum tiroksin ve serum serbest tiroksin endeksi açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (102, 103).

2.2.4.4. Nörofizyoloji

YAB' de kardiyovasküler sistem ile ilgili gözlenen değişimler çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışma bu hastaların stresör etkenlerden sonra solunum hızının, deri iletiminin, kan basıncının ve kalp hızı değişkenliğinin azaldığını, ancak istirahat sırasında herhangi bir farklılık olmadığını bulmuştur (104). Bir başka bir çalışma hastaların ayaktayken sistolik kan basınçlarının sağlıklı kontrollere göre daha az olduğunu bildirmiştir (82). YAB' de otonomik işlevleri inceleyen araştırmalardan elde edilen veriler, muhtemelen vagal tonustaki azalmaya bağlı olarak YAB hastalarında otonomik esnekliğin azaldığı varsayımını

destekler niteliktedir. YAB tanısı olan hastalarda bulunan stresin daha zayıf otonomik cevaba sebep olması, bazen iyileşme için daha uzun bir vakit geçmesi ve kalp hızı değişkenliğinin azalması gibi bulgular, erken mortalite için önemli bir risk olarak değerlendirilmektedir (88).

Elektroensefalografi (EEG) çalışmaları sonucunda elde edilen uyku ile ilişkili değişikliklerin (Rapid Eye Movement (REM) latansı, evre değiştirmeler, uyanmalar), YAB' i majör depresyondan ve kontrollerden ayırabildiği ileri sürülmüştür. Ancak, EEG bulgularının, YAB' deki altta yatan bazı biyolojik anormalliklere işaret etse de, bir bozukluğu tanımlamaya yetecek kadar özgül olmadığı görülmektedir (105).

2.2.4.5. Farmakolojik Zorlama Çalışmaları

Anksiyete bozukluklarında farmakolojik zorlama çalışmaları önem verilen bir çalışma yöntemidir. Yapılan araştırmalarda %5 CO₂ solutulmasıyla PB olan hastaların panik atak yaşadıkları gözlenmiştir. Bu durum diğer anksiyete bozuklukları ve YAB hastalarında gözlenmemiştir (106, 107). %35 CO₂ solutulmasıyla yapılan bir çalışmada YAB olan hastalar PB olan hastalara göre daha az anksiyete yaşamışlardır (108). Sodyum laktat uygulanması sonucunda YAB olan hastalar PB olan hastalara göre daha az sayıda hasta panik atak yaşarken, YAB olan hastalar kontrollere göre daha fazla anksiyete semptomları yaşadıklarını belirtmiştir (109).

2.2.4.6. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Sağlıklı erişkinlerde beyinde uyarılmışlık ile kan akımında artış gözlenmektedir. Düşük bazal anksiyetesi olanlarda anksiyete arttıkça beyin kan akımında artış görülürken, bazal anksiyete düzeyi yüksek olanlarda anksiyete düzeyi arttıkça beyin kan akımında azalma saptanmıştır (110). Bu bulgu strese uyum mekanizmalarının yüksek bazal anksiyeteye sahip olan kişilerde bozulduğu şeklinde yorumlanabilir. Beyin metabolizmasını bölgesel olarak değerlendirildiği Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) araştırmasında YAB olanlar ile kontroller karşılaştırılmış, YAB hastalarında kontrollere göre oksipital lob, sağ presantral frontal girus ve sağ posterior temporal lob bölgelerinde glikoz metabolizma oranları kısmen daha fazla; bazal gangliyonlar ve beyaz maddedeki mutlak metabolizma oranları daha az bulunmuştur. Vijilans görevleri sırasında YAB hastalarında bazal ganglion ve sağ parietal lob metabolizma artışının BZ ile tedavi sonrası azaldığı gözlemlenmiştir (111). Bu bulgu YAB' de bazal gangliyonların rolüne dikkat çekmektedir. Magnetik rezonans görüntülemesi (MR) kullanılarak yapılan bir araştırma çalışmasında, YAB tanısı alan çocuk ve

ergenlerde kontrol grubuna kıyasla, anlamlı düzeyde daha geniş sağ ve toplam amigdala hacmi olduğu bulunmuştur. Bir başka çalışmada, YAB tanısı alan çocuk ve ergenlerde kontrol grubuna kıyasla, gri ve beyaz madde superior temporal girus hacimleri daha geniş bulunmuştur (112). YAB ile ilgili yapılan görüntüleme çalışmaları, henüz erken bir aşamada olmasına karşın, YAB hastalarının beyin bölgeleri arasında karmaşık etkileşimlerin olduğunu göstermektedir (55).

2.2.4.7. Psikojenik Etkenler

Psikodinamik yaklaşıma göre anksiyete olması için psikolojik dengenin bozulması gerekmektedir. Aynı zamanda anksiyete, kabul görmeyen bir dürtünün bilinç seviyesinde temsil edilmek ve boşalım yolu bulabilmek için çalıştığında, bahsedilen durumu karşılamak veya bu durumdan kaçınmak üzere, benliğin emrinde olan güçlerin harekete geçmesine sebep olan bir sinyaldir. Bu sinyal ile birlikte benlik, içerden gelen baskıya karşı savunma önlemlerine başvurur. Savunmalar yeteri kadar devreye giremediği zaman, anksiyete sinyal olarak işlev gördüğü düşük seviyenin üzerine çıkar ve yaygın anksiyeteye veya psikanalitik yazındaki ismiyle serbest anksiyeteye (free-floating anxiety) dönüşür (55).

Bilişsel Davranışçı Kurama göre ise insan için faydalı olan ve uyuma dönük işlevleri harekete geçiren korkudan farklı olarak YAB' de görülen aşırı korku patolojiktir. Bu patolojik olan korku, sanal tehditlere yanıt olarak uyumu bozucu davranışlara sebep olmaktadır. Mowrer' in iki aşamalı korku kuramına göre korku klasik koşullanma ile kazanılmakta ve edimsel koşullanma ile koşullu uyarılardan kaçınma korkunun sürmesine yol açmaktadır. Bu teori alıştırma tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Kaçınma kuramına göre ise insan için yaygın bir yaşantı olan endişe, gelecekteki kötü olayların olmasından kaçınma işlevi gördüğü, tehdidi ortadan kaldırdığı ve kötü olayları engellediği şeklinde algılandığı zaman bir kaçınma davranışı gibi olumsuz olarak pekiştirilir. Bu sayede endişe bilişsel bir kaçınma yanıtı olarak işlev görmektedir (113). Wells' in kognitif modelinde Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere 2 tip anksiyete çeşidi tanımlanmıştır. Tip 1, dış faktörler ve bilişsel özellikte olmayan fiziksel belirtiler gibi iç faktörlere atıfta bulunurken, Tip 2 ise kişinin kendi bilişleri hakkında kaygılarını ve bunları negatif olarak değerlendirmesini kapsar (114). Dugas' ın bilişsel modeline göre ise, bireyin bilgiyi belirsiz olarak algılaması ve bilişsel, davranışsal ve emosyonel tepki vermesi olarak ifade edilen “belirsizliğe tahammülsüzlük” üzerine kurulmuştur (115).

2.2.5. Klinik

YAB' ın temel özelliği, bireyin gündelik yaşamda karşı karşıya kaldığı olaylarla alakalı olarak, engel olamadığı aşırı bir kaygı ile kuruntulu beklenti (evham) içinde bulunmasıdır. Ekonomik sıkıntılar, işyeri problemleri, çocukların karşılaşılabileceği sıkıntılar, ev işleri, sağlık sorunları, randevulara yetişememe gibi günlük yaşam olaylarıyla ilgili aşırı endişeler ve kuruntular sıklıkla görülmektedir. Başlama yaşını belirlemek zor olabilir. Çünkü birçok hasta kendisini "kendimi bildim bileli kaygılıyım" şeklinde ifade eder. Hasta hekime herhangi bir yaşta başvurabilirse de, genellikle ilk doktora başvurma girişimi 20' li yaşlarda olmaktadır. YAB tanısı alan hastaların yalnızca 1/3' ü psikolojik tedavi almak için başvurur. Birçok hasta sıklıkla pratisyen hekimlere, dâhiliye doktorlarına, kardiyologlara veya göğüs hastalıkları hekimlerine başvurarak, bozukluğa ait bedensel belirtiler için tedavi aramaktadırlar.

YAB' de özellikle önemli olan ruhsal durum, kişinin "çevre üzerinde kontrolünün olmadığı" inancıdır. Denetlenmesi güç olaylardan kaynaklanabilecek tehlikeli durumlar (kazalar, felaketler, hastalıklar, vs.) zihni devamlı oyalamaktadır. Kişi devamlı olarak potansiyel tehlike yaratan uyarılara odaklanmakta, tehlike yaratmayan (hoş) uyarıları ise önemsememektedir. Bu durum, hastalarda farkında olunmadan otomatik işleyen bir zihinsel düzenektir.

Hastalar yersiz ve fazla endişeye sahip olduklarını her zaman kabul etmek istemeyebilirler. Birey hissettiği yoğun endişeye engel olamadığı için günlük işlere odaklanmakta zorluk çeker. Bu hastalar huzursuz, sabırsız ve çabuk heyecanlanan kişilerdir. Yüz ve beden gergin, eller genellikle titremektedir. Kasların gerilmesine bağlı seğirmeler, ağrı, titreme ve sızılar olabilir. Baş, omuz, sırt ağrıları ve sertliğine sık rastlanır. Alın kaslarında daha sık olmakla birlikte kas gerilimi çok yoğundur. Birçok hasta uyku problemleri, kâbus ve karabasanlar yaşar. Çabuk yorulma, çarpıntı, aşırı geğirme, ağız kuruluğu, soluk alma ve yutma güçlüğü, erken boşalma, ereksiyon güçlüğü ve sık idrara çıkma, baş dönmesi, kulak çınlaması ve uyuşmalar gibi şikâyetler ayırıcı tanı problemleri doğurmaktadır (116).

2.2.6. Tanı

YAB' ın temel belirtisi en az altı ay süren zamanın çoğu gününde yaşanan, birtakım olaylar veya etkinlikler ile ilgili aşırı düzeyde kaygı ve endişe (endişeli beklentiler) duymadır. Kişi endişelerini kontrol etmekte zorlanır. Kaygı ve endişeye huzursuzluk hissi, çabuk yorulma, düşüncelerini odaklamada güçlük çekme, sinirlilik, kas gerginliği ve uyku düzensizliğinin bulunduğu bir listeden en az 3 belirti eşlik eder (117).

Dünya genelinde hastalıkların tanımlanması amacıyla sınıflama sistemleri oluşturulmuştur. Bunlardan psikiyatride en sık kullanılan ikisine göre (DSMV-TR ve ICD-10) YAB kriterleri aşağıda sunulmuştur (Tablo-1 ve 2).



Tablo-1: YAB' de DSMV-TR Tanı Kriterleri

A- En az 6 ay süren ve zamanın çoğu gününde yaşanan, bir dizi etkinlik veya etkinlikler(iş veya okul performansı gibi) ile alakalı olarak, aşırı düzeyde kaygı ve endişe (endişeli beklenti) vardır.

B- Birey, endişesini kontrol etmekte zorlanır.

C- Bu kaygı ve endişe, 6 semptomdan en az üç tanesi (veya daha fazlası) ile ilişkilidir. (En azından birtakım semptomlar son altı ayda çoğu günde yaşanmaktadır).

Not: Çocuklarda yalnız tek semptom bulunması yeterlidir.

1) Sakinleşememe (huzursuzluk), gergin veya sürekli diken üstündeymiş gibi hissetme

2) Çabuk yorulma

3) Konsantrasyon zorluğu ya da zihnin boşalması

4) Çabuk kızma

5) Kaslarda gerginlik

6) Uyku düzensizliği (dalma veya devam ettirmekte zorlanma veya dinlendirmeyen, yeterli olmayan uyku uyuma)

D- Kaygı, endişe veya vücutsal semptomlar, mesleki, sosyal ya da başka önemli işlevsellik bölümlerinde klinik açıdan ciddi bir sıkıntı ya da bozulmaya sebep olur.

E- Bu rahatsızlık, bir maddenin (örneğin: tedavi için kullanılan ilaç, kötüye kullanılan ilaç) ya da başka bir tıbbi durumun (örneğin: Hipertiroidi) fizyolojik etkilerine bağlanamaz. Yalnız bir Duygudurum Bozukluğu, bir Psikotik Bozukluk veya bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk sırasında ortaya çıkmamaktadır.

F- Bu bozukluk bir başka zihinsel rahatsızlıkla daha iyi açıklanamaz (33).

Tablo-2: YAB' ın ICD-10 Tanı Kriterleri

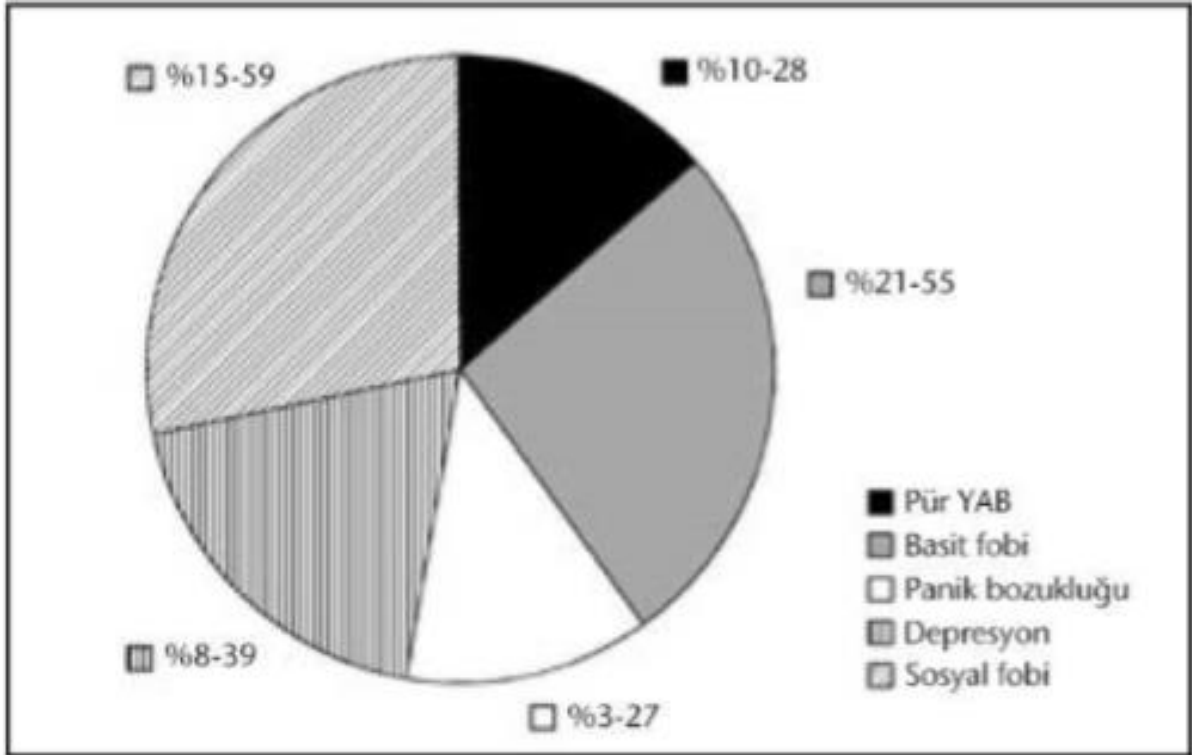
Temel bulunması gereken özellik belirli çevresel koşullar içerisinde bağlı kalmayan yaygın ve devamlı yaşanan bunaltı durumudur (“serbest yüzen” bunaltı). Öteki bunaltı bozukluklarında görüldüğü gibi baskın olan semptomlar değişkenlik gösterir. Ancak çoğunlukla görülen semptomlar devamlı bir sinirlilik durumu, kaslarda gerginlik, titreme, başta hafiflik hissi, terleme, çarpıntı, epigastrik rahatsızlık ve sersemlik hissidir. Hastalar genellikle kendileri ya da yakınlarının başına bir hastalık veya kaza geleceği korkusunu söylerler. Bunlar farklı olarak birçok endişe ve kuruntuları mevcuttur. Kadınlarda daha fazla görülür. Genellikle kronik çevresel streslerle ilişkilidir. Devam etme şekilleri değişkendir. Ancak çoğunlukla dalgalı ve kronik bir seyir gösterir.

Tanı Kılavuzu

- Hastada çoğunlukla birkaç ay süresince veya en azından haftalar boyu süren ve günlerin çoğunda yaşanan birincil bunaltı semptomları bulunur. Bulunan semptomlar çoğunlukla şunlardan oluşur:
 - A- Endişe(kuruntu) (kendini uçurumun kenarında hissetme, gelecekte kötü olaylar olacağını düşünme, , dikkati odaklamada zorluk vb.)
 - B- Motor gerginlik (gerginlik, baş ağrısı, yerinde duramama, gevşeyememe, titreme)
 - C- Otonomik belirtilerde artma (terleme, çarpıntı, sık soluma, başta hafiflik hissi ya da sersemlik hissi, ağız kuruması, epigastrik rahatsızlıklar vb.)
- Çocuklarda kötü bir olay yaşanmayacağına dair sakinleştirilme ihtiyacı ve tekrarlayıcı vücutsal belirtiler ön planda görülebilir.
- Depresyon gibi farklı semptomaların geçici bir süreliğine (birkaç gün süresince) ortaya çıkması ana tanının YAB olmasını engellemez. Ancak tanı alması için belirtilerin depresif nöbet (F32), panik bozukluğu (F41.0), fobik bunaltı bozukluğu (F40) ya da obsesif kompulsif bozukluk (F42) kriterlerini karşılamıyor olması gerekmektedir.
- İçerdikleri: Anksiyete nevrozu
 - Anksiyete reaksiyonu
 - Anksiyete durumu
- İçermedikleri: Nevrasteni (F48.0) (32).

2.2.7. Eştanı

YAB sıklıkla temelde diğer anksiyete bozuklukları ve duygudurum bozuklukları olmak üzere diğer psikiyatrik bozukluklarla birlikte bulunur. Bu durum tanısal süreci, tedaviyi ve gidişi karmaşıklaştırır (118). YAB ile birlikte en sık görülen bozukluklar şekil-1’ de gösterilmektedir.



Şekil-1: YAB’ de Eştanıların Dağılımı (119, 120).

ABD’ de yapılan Ulusal Eştanı çalışmasında YAB ile eş zamanlı olarak en sık birlikte bulunan psikiyatrik bozukluklar olarak majör depresyon ve distimik bozukluk bulunmuştur. Bu bozuklukları sırasıyla alkol bağımlılığı, fobik bozukluklar, madde bağımlılığı ve panik bozukluğu izlemektedir (35).

2.2.8. Ayırıcı Tanı

YAB’ ın belirtileri birçok değişik koşullarda ortaya çıkabilir. YAB tanısını koymak eştanı sebebiyle daha da karışık bir hal alabilir. Anksiyete bozukluğu olan hastalar, şikâyetlerini algılama,

sunma ve yaşama tarzları bakımından çoğunlukla başka tıp dallarına başvuruda bulunurlar. Bundan dolayı YAB, tıbbi nedenlerin sebep olduğu anksiyeteden ayırt edilmelidir. Başka tıp bölümlerinin polikliniklerine başvuran hastaların 1/3' ü organik sebeplerle açıklanamayacak seviyede ciddi şikâyetler ile gelir veya tamamen psikolojik nedenli hastalıkları olanlardır (121). Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken psikiyatrik, tıbbi ve ilaçlara bağlı nedenler aşağıda sunulmuştur.

Tablo-3: Anksiyete Belirtilerini Ortaya Çıkarabilecek İlaçlar (122)

Tablo-4: YAB' ın Psikiyatrik Olmayan Tıbbi Hastalıklarla Ayırıcı Tanısı (122)

• Kardiyovasküler hastalıklar	Miyokard enfarktüsü, mitral kapak prolapsusu kapak hastalıkları, aritmiler, angina pectoris
• Nörolojik hastalıklar	MSS hastalıkları (tümör, metabolik bozukluklar, anevrizma enfeksiyonlar, epilepsi, multipl skleroz, postiktal konfüzyon)
• Gastrointestinal Sistem hastalıkları	Gastrit, özefajit, mide ülseri, ülseratif kolit, spastik kolon
• Endokrin hastalıklar	Hipotiroidi ya da hipertiroidi, insülinoma, hipoparatiroidi ya da hiperparatiroidi, hiperadrenalizm, hiperprolaktinemi feokromositoma, hipoglisemi
• Solunum sistemi hastalıkları	Pnömoni, pulmoner emboli, astım pulmoner ödem, pnömotoraks
• Hematolojik hastalıklar	Anemiler
• Metabolik hastalıklar	Hiperkalemi, hiponatremi, hipoglisemi, hipoksi, Vitamin B12 eksikliği, porfiri
• İmmünolojik hastalıklar	Sistemik lupus eritematozus, anafilaksiler

Tablo-5: YAB' ın Diğer Psikiyatrik Hastalıklarla Ayırıcı Tanısı (123)

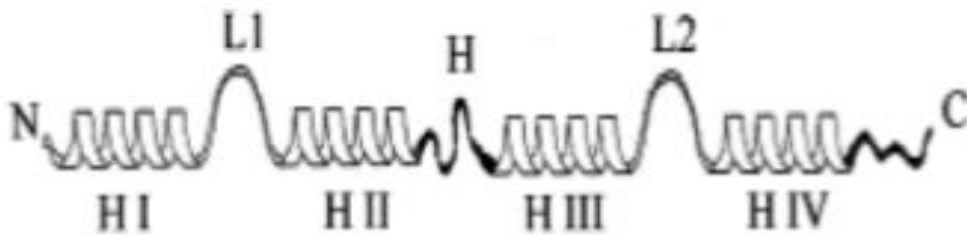
A- Patolojik olmayan anksiyete	İşlev bozukluğuna yol açan fiziksel Semptomlar ile felaketleştirici bilişsel süreçler bulunmaz.
B- Anksiyete bozuklukları <ul style="list-style-type: none">• Panik bozukluk• Travma sonrası stres bozukluğu• Obsesif kompulsif bozukluk• Sosyal anksiyete bozukluğu	Beklenmedik panik ataklar yoktur. Belirtiler ağır bir travma sonrası oluşmamıştır. Düşünceler, dürtüler veya düşlemler yalnız gerçek yaşam problemleri hakkında duyulan aşırı üzüntüler değildir. Sosyal ortamlarda bulunmak istememe, sosyal performans gerektiren işlerden kaçınma gibi belirtiler gözlenmez.
C- Duygudurum bozuklukları <ul style="list-style-type: none">• Majör depresif bozukluk• Distimik bozukluk	Ağır depresif belirtiler, öz kırım girişimi ve umutsuzluk daha çok depresyonun özellikleridir oysa uyanıklık ve bakınma, bedenselleştirme ve özellikle solunum belirtileri YAB' in varlığına işaret eder Anksiyete belirtileri sadece bu bozuklukla beraber görülüyorsa YAB olmadığını düşündürür.
D- Kişilik bozuklukları	YAB' e özgü hiçbir kişilik bozukluğu tanımlanmamış olmakla birlikte; çekingen, bağımlı ve obsesif kompulsif kişilik özellikleri ve/veya bozuklukları sıklıkla birlikte bulunmaktadır
E- Madde kullanım bozuklukları	Özgül maddenin kullanımıyla ilişkili fizyolojik kanıt yoktur.
F- Hipokondriazis	YAB' deki sağlık anksiyetesi ile hipokondriyak bir hastadaki hastalık inancı karışabilir. YAB' de genellikle sağlık anksiyetesi tek başına değildir.

2.3. S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein Ailesi ve S100B

Kalsiyum, kas kontraksiyonu, sinir impulsu, hücre büyümesi ve farklılaşması, hücre motilitesi, gen ekspresyonu, apoptosis ve nekrozda iletim ve iletişimde düzenleyici görevi görür ve ikincil habercidir (124, 125). Son 30 yıldır S100 protein ailesi birçok araştırmanın ilgi odağı olmuştur. Bu protein ailesine S100 denmesinin nedeni ise Amonyum Sülfatta %100 çözünmesidir. Öncelikle sığır beyninden saflaştırılmış olup beyne spesifik olduğu açıklanmıştır (126). Kalsiyum bağlayıcı bir proteindir ve pleotropik kalsiyum bağımlı hücresel olaylarda rol oynar. 1978 yılında bu faktörün aslında S100 β ve S100 α olmak üzere iki farklı protein olduğu bulunmuştur (127).

S-100 $\alpha\alpha$ izoformu böbrek, iskelet kası, kalpte, S-100 $\alpha\beta$ izoformu melanositler ve glial hücrelerde, S-100 $\beta\beta$ izoformunun ise schwan hücreleri, glial hücreler, Langerhans hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (128, 129). S100 proteinlerinin 1995' de kromozomal lokalizasyonu keşfedildikten sonra adlandırma S100 β ' dan S100B' ye, S100 α ' dan ise S100A1' e değiştirilmiştir (130). Yapılan dizi analizlerine göre S100B ve S100A1' in EF-el tipi (helix loop-helix) olan kalsiyum bağlayıcı proteinler olduğu gösterilmiştir. Alfa ve beta olmak üzere iki subünitden oluşmaktadırlar (131).

Hücrelerde S100 proteinleri dimerler şeklinde yer alırlar. 2 tane kalsiyum bağlama bölgesi bulundururlar. Kalsiyum bu 2 bölgeye de farklı afinitelerle bağlanır. Kalsiyum, C terminal bölgesine daha yüksek afinite ile bağlanırken N terminal bölgesine ise daha az afinite ile bağlanır (Şekil 2)(132).



Şekil-2: S100 Proteinlerinin Sekonder Yapısı. Kalsiyum Bağlama Bölgeleri (L1-L2) ve Tersiyer Yapıda Katlanacak Olan Heliksler (132)

S100 protein ailesi üyelerinden bazıları kalsiyuma ek olarak çinko (Zn) da bağlarlar (132, 133). Ayrıca S100A5 ve S100B' nin bakır bağlama özelliği de bulunmaktadır (134, 135). S100A1 ve S100B' nin düzenleyici aktiviteleri, C terminal bölgelerinde aynı pozisyonda bulunan rezidülerin benzerliğinden kaynaklı olarak birbirine benzer (132).

Genellikle S100 üyeleri düşük molekül ağırlığına sahip proteinlerdir (yaklaşık 9-21 KDa). Ayrıca 3 tane geniş ve büyük yapıda proteinler olan Trychohyalin, Profilaggrin ve Repetin' in genetik yapıları S100 proteinlerine benzediği için S100 ailesi içerisinde değerlendirilirler (136, 137).

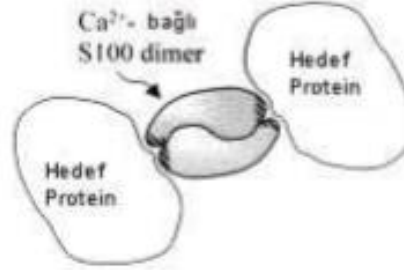
S100A proteini insanlarda kodlandığı 13 gen bulunur (S100 A1-A13). Bu kodlanan genler 1.Kromozom üzerinde bulunmaktadır (132). S100B proteini ise 21.Kromozomun 22.3 lokusu üzerinden kodlanır. Bu nedenle Down Sendromunda protein S100B ekspresyonu artar (138).

S100 Protein dimerleri, hücre içerisinde iki monomerli şekilde ve iki kıvrım oluşturarak, non-kovalent bağlı ve rotasyona uğramış şekilde yer alırlar. Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) spektroskopisi ve X-Ray kristalografisi ile S100A4/A6/A7/A8/A11/A12 ve S100B' nin hücre içerisinde bu şekilde yer aldığı kanıtlanmıştır (139).

S100 proteinlerinden bazıları birbirleri ile bir araya gelerek heterodimerler oluşturabilirler. Bu oluşan heterodimerler S100A1/S100B, S100B/S100A6, S100B/S100A11 ve S100A8/S100A9' dur (140, 141).

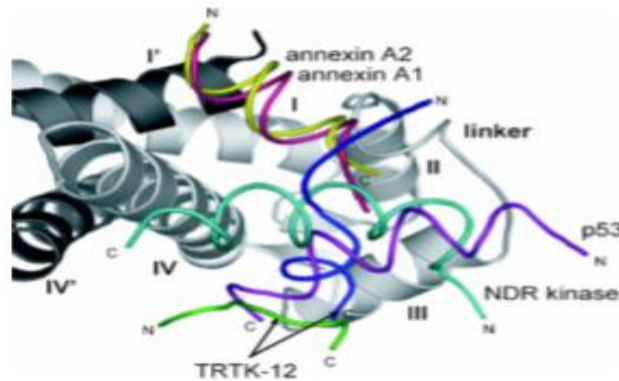
S100 proteinlerinin dimerizasyonu biyolojik etkilerini göstermeleri açısından önemlidir. Kalsiyum bağlandığı zaman Heliks IV' ün üzerindeki Heliks III önemli derecede değişerek dikey duruma gelir ve böylece heliks yapısı değişir (142, 143).

S100 monomerinin her birinin Ca bağlama bölgesi hedef proteinler için bağlama bölgeleri içerir. Böylece S100 dimerleri hedef proteinleri bağlayabilirler. Bu işlevsel çapraz bağlar hedef proteinlerden birbirlerine benzeyen ya da benzemeyen iki tanesini bağlayabilirler (Şekil-3).



Şekil-3: S100 Proteini ve Hedef Protein İlişkisi

Bu hedef proteinlerin S100 üyelerine bağlanması durumunda, S100 proteininde kuvvetli bir indirgenme reaksiyonu oluşur. Bu durum helikslerin yapısal değişimlerinden kaynaklanır (132, 144). S100 A1 ve S100B' nin hedef proteinleri tanımlanmıştır. CapZ alfa, TRTK-12 den türemiştir ve S100B ve S100A1' nin inhibitör proteinidir (145, 146). TRTK-12, S100A1 ve S100B dimerlerinin Heliks C ve I terminal bölgesinde bulunan menteşe bölgesiyle etkileşim içerisindedir (Şekil-4) ve CapZalfa, vimentin, desmin, , tubulin, glial fibriller asidik protein (GFAP), nöromodilin (GAP43), protein kinaz C ve P53 ile S100A1 ve S100B' ye bağlanmak için yarışır (145-148).



Şekil-4: S100 Proteini ile İnteraksiyona Girmiş Olan Hedef Proteinler

Ayrıca TRTK-12, S100B' nin Anneksin bölgelerine Ca bağlanmasını inhibe eder (149). Bu durum hedef proteinlerinin tanınmasında çeşitli S100 proteinlerinin fonksiyonel rollerinin

anlaşılmasında önemli olabilir. Ek olarak Ca bağlanması ile ortaya çıkan hidrofobik bölgeler, S100 proteininin hedef proteini sabitlemesinde ve hedef proteinlerin stabilizasyonunda rol oynayabilir (150).

S100 proteininin hedef proteinleriyle fonksiyonel ilişkileri Tablo-6' da özetlenmiştir.

Tablo-6: S100 Proteinlerinin Hedef Proteinlerle Fonksiyonel İlişkileri

S100 protein	Hedef protein	Fonksiyonel ilişkiler
S100B	Annexin II GAP-43 (nöromodilin) Kaldesmon GFAP, Vimentin P53 Nörogranin	Bilinmiyor Bilinmiyor Aktomiyozin ATPaz Aktivitesinin inhibisyonu Bilinmiyor P53 bağlı hücre büyümesinin durması ve apoptoz Bilinmiyor
S100A1	T proteini MyoD	Bilinmiyor Bilinmiyor
S100A4	Miyozin ağır zincir	Metastatik hücrelerde hücre İskeletinin düzenlenmesi
S100A10	Anneksin II	Membranla ilişkili anneksin II Regülasyonu
S100A11	Anneksin I	Membranla ilişkili Anneksin II Regülasyonu

Zimmer ve ark. S-100' ün hücre içi iletişim, hücre yapısı, büyüme, enerji metabolizması gibi çeşitli süreçleri düzenlediğini öne sürmüşlerdir (151). Son yıllarda S-100' den nörotropik sitokin olarak bahsedilmektedir. S-100 proteini glial proliferasyon, aksonal büyüme ve Ca² homeostazisi ile ilişkili bulunmuştur (141, 152).

2.3.1. Protein S100B

S100 ailesinin bir üyesidir. S100B proteini MSS hastalıkları için oldukça yüksek özgüllüğe sahip olan güncel biyokimyasal belirteçlerden biridir (153). MSS' de yer alan Schwan ve astroglial hücrelerinin sitozolünde baskın olarak bulunur. Ca' a bağlanan asidik özellikte bir proteindir (154).

Sentezlendiği astroglial hücrelerdeki çözünebilir proteinlerin toplam miktarının yaklaşık olarak % 0,2' sini oluşturmaktadır (155). Protein birkaç homo ve heterodimerik formda bulunmaktadır. İki immünolojik ayrı alt ünitesi α (MW:10.400Da) ve β (MW:10500Da)' dır. S100B izoformu 21000 Da' luk homodimer β - β olarak bulunmuştur. Her bir S100B alt birimi heliks-loop-heliks Ca^{2+} bağlama motifi içermektedir. İki F hand metal iyon bağlama lopu olduğu bildirilmektedir (156).

S100B, asidik Ca^{2+} bağlayan bir protein olmakla beraber S100B $\beta\beta$ dimerinin 4 Cu^{2+} bağlayabileceği belirtilmiştir. Ayrıca S100B proteinlerinin Zn^{2+} ye affinitesi olduğu gösterilmiştir (129, 156). Neonatal glial hücrelerde, kafein ve potasyum klorüre yanıt olarak, S100B aracılığı ile hücre içerisinde kısa süren Ca^{2+} artışı olur. Bu durum kalsiyumu bağlayan S100B' nin, sitozolik kalsiyum tamponlanmasında önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca S100B olmadığı zaman kalsiyum metabolizmasında sorunlar ortaya çıkar (157). Yarılanma ömrü 2 saattir. Serum ve BOS' da ölçülebilmektedir (153). Hemolizden etkilenmeyerek hızlıca santrifüj ve dondurmaya ihtiyaç duymadan saatlerce bozulmadan kalabilmektedir. Serum S100B proteini böbrekler yoluyla idrarla atılmaktadır. Kafa travması sonrası serum konsantrasyonu artar. Hafif kafa travması geçiren hastaların büyük kısmında 4-6 saat içerisinde normal seviyelere döner. Şiddetli kafa travması geçirenlerde de S100B seviyeleri yine hızlıca azalır, fakat normal düzeylerine saatlerce geri dönmez. Bu durum ciddi beyin hasarlarında S100B' nin devam etmekte olan salınımı ile açıklanabilir (158).

S100B proteini sinir sisteminin gelişmesinde, protein fosforilasyonunda, glial hücrelerin işlevi ve olgunlaşmasında rol almaktadır. Sağlıklı bireylerin kanında çok düşük seviyelerde bulunabilmektedir. Beyin yaralanmaları, S100B' nin beyin dokusundan BOS' a ve oradan da kana seçici olarak kaçışına sebep olur ki bu durum kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış olduğunu göstermektedir. S100B proteini MSS hastalıkları için oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. İnme ve travma sonrası gibi durumlarda S100B' nin yükselmiş serum konsantrasyonları yayınlanmıştır (155).

Biyokimyasal işaretleyiciler bazı organlarda oluşan hastalıkların tanısı için özgül elementlerdir (böbrek yetmezliğinde kreatinin, pankreatitte lipaz, miyokard enfarktüsünde troponin gibi). Bir organ sisteminin hücreleri için özgül belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu belirteçler; tanı koymada, hastalığın şiddeti ve gelişme zamanı, tedavinin etkisi ve hastalığın gidişatı hakkında önemli temel bilgiyi sağlayabilir. Son yıllarda araştırmacılar, yapılan çalışmalar sonucunda beyin hasarının biyokimyasal belirteci olarak S100B proteininden de aynı şekilde yararlanılabileceği konusuna odaklanmışlardır. S100B protein seviyelerinin yüksek çıkması ile birincil travmanın

şiddeti ve buna bağlı ortaya çıkan hastalığın sonucu arasında devamlı olarak kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmektedir (158).

Down sendromlu ya da Alzheimer hastalarının beyinlerinde ve epileptik hastaların temporal loplarında S100B düzeylerinin yükselmiş olduğu gözlenmektedir (138, 159, 160). Bu verilerle birlikte, S100B' nin 21q22.3 kromozomunda bulunması, Down sendromunda S100B' nin yüksek seviyede bulunması, beta amiloidin S100B protein sentezini ve S100B' nin mRNA' sını astrosit kültürlerinde stimüle etmesi, S100B' nin Down sendromu ve Alzheimer ile ilgili beyin hasarlarının patogeneğinde rol oynadığını düşündürmektedir (161).

S100B, hafıza ve öğrenmenin modülasyonunda görev almaktadır. Ayrıca transgenik fareler üzerinde yapılan araştırmalarda S100B' nin hipokampus dentritlerinde yüksek dansitede bulunduğu ve özellikle ilk 1 yıllık sürede, nörofibriller ağların oluşması için bulunması gerektiği bildirilmiştir (162).

Plastisite kelimesi Yunancada 'plaistikos' sözcüğünden türer ve şekillendirmek, biçimlendirmek anlamına gelmektedir. Nöroplastisite kelimesi ise beynin öğrenme, hatırlama ve unutmaya gibi psikolojik ve nörolojik işlevlerindeki kabiliyetinin göstergesidir. Yani MSS' nin vücudun iç kısmından ve dış kısmından gelen uyarıcılara karşı uyum gösterebilme yeteneğidir (163). İnsanda embriyonal gelişim boyunca nöronal göç gebeliğin ilk haftalarında başlar. Nöronların büyük çoğunluğu 2. trimesterin sonuna gelindiğinde meydana gelir. Doğumdan sonra 6 yaş dolaylarına kadar sinaps oluşumu oldukça hızlıdır. On dört yaşından sonra ise sinaps oluşumu, nöronal yenilenme ve onarım hızı yavaşlamaya başlar (164). Sıçanlarda hipokampusta her gün ortalama 9 bin yeni hücre meydana geldiği ve bir ayda bu hücrelerin yaklaşık olarak %3,3' ünün nörona dönüştüğü bildirilmiştir. Ancak stresli koşullarda veya depresyon bozukluklarında beyin hücrelerinde azalma görülür. Duygudurum bozukluklarında nöron ve gliaların sayı ve boyut olarak azalması durumunda beynin bazı bölgelerinin hacimlerinde azalma görülür (165). Elde edilen bu bulgular, duygudurum ve depresif bozuklukların nöronların ya da glial hücrelerin kendilerini onarabilme ve yenileyebilme kabiliyetlerindeki azalma sonucunda meydana gelebileceğini düşündürmüştür. Sağlıklı çalışmayan bir hipokampus uyarılara karşı organizmanın rasyonel yanıt verememesine sebep olur ve anksiyeteden intihara kadar birçok psikiyatrik problemlerin oluşmasına yol açabilir (166). S100B proteini, nöroplastisitenin birçok basamağında görev almaktadır. Hücrelerde Ca dengesinin düzenlenmesi, protein-kinazlarla etkileşim, nörotrofik faktör olması ve nörotrofinlerle ilişkili bağlantıları bu rolü yerine getirirken kullandığı yollardır (163, 167).

Majör depresyonlu hastaların serumunda, depresyonun “en biyolojik” formu olarak değerlendirilen melankolik alt tipinde protein S100B düzeyleri artış gösterirken non-melankolik depresif kişilerde normal serum protein S100B düzeyleri gözlenmiştir (168). Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hafif veya orta depresif hastaların BOS’ unda S100B protein miktarları artmıştır (169).

S100B proteini in vitro koşullarda nörotoksik etkisini apoptozu uyararak yapar. Yapılan son çalışmalar ışığında, S100B proteininin mikromolar konsantrasyonları RAGE (İleri reseptör glikasyon ürünü) ile etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerinin artmasına yol açtığı ve bunun da sitokrom-C salınımını gerçekleştirip cas-pas kaskatını aktifleyerek apoptotik nöronal ölümü gerçekleştirdiği izlenmiştir (170). Bir başka çalışmada ise, S100B proteinin L tipi kalsiyum kanallarının geçirgenliğini arttırarak ve bir dizi apoptoz genini (c-fos, c-jun, bcl-x, bax, p15 ve p25) up-regüle ederek apoptozu indüklediği gösterilmiştir (171). S100B proteininin mikromolar konsantrasyonları mikroglia hücre kültürlerinde nitrik oksit sekresyonu stimülasyonunda lipit A ve interferon gama ile birlikte çalışır. Bu da bize S100B proteininin mikroglialar ile aktive olan inflamatuvar ve nörodejeneratif beyin hastalıklarındaki nöropatolojik değişikliklerle alakalı olduğunu göstermektedir (172). S100B proteininin hedef hücrelerde etki gösterebilmesi için RAGE’ nin gerekli olduğu bilinmektedir. Nanomolar değerlerde ve beyin hasarının erken safhalarında S100B proteini trofik etki gösterirken, S100B protein konsantrasyonlarının artması ise beyin hücreleri için toksiktir (163).

Nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasküler hastalıklar varlığında da BOS’ da S100B proteini artar. S100B proteininin hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS’ da hızlı bir artış gösterdiği belirtilmiştir (173).

2.4. Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Sistem

Serbest radikaller; radikal özelliğe sahip olmayan bir atom ya da molekülden bir elektron çıkması ilavesi neticesinde elektron çiftinin dengesinin bozulması sonucu oluşan, dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron taşıyan, organik ve inorganik moleküller ile tepkimeye girebilme özelliğine sahip, yüksek oranda reaktif kısa ömürlü bileşiklerdir (174, 175). Serbest radikallerin özelliği; dengesiz ve tek olan elektronu çiftlemek için başka moleküllerle reaksiyona girmeye yatkın olmalarıdır (176). Normal metabolizma sırasında veya patolojik intraselüler ile ekstraselüler olaylarla ortaya çıkan serbest radikallerin etkileri oksidatif stres olarak isimlendirilir. Bu radikaller

ortamdan uzaklaştırılmadığı zaman, enzim ve proteinleri inaktive ederek ya da serbest radikalin kendisi primer olarak hücre hasarına veya ölümüne sebep olabilir (175). Sonuç olarak serbest radikaller erken yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve kanser gibi birtakım hastalıkların etyolojisinde suçlanmaktadır (177, 178).

Serbest radikal kaynakları Tablo-7' de gösterilmiştir. Radikal olmayan reaktif ürünlere oksidan denir. Ancak oksidanlar kolayca serbest radikallere dönüşebildiğinden genelde bu iki terim birbirinin yerine kullanılmaktadır (179-181).

Tablo-7: Serbest Radikal Kaynakları

Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
1. İmmün hücre aktivasyonu	1. Hava ve su kirliliği
2. İnflamasyon	2. Alkol
3. İskemi	3. Sigara
4. Enfeksiyon	4. Ağır metaller (Cd, Hg, Pb)
5. Kanser	5. Bazı ilaçlar (Takrolimus, Gentamisin)
6. Yaşlanma	6. Endüstriyel çözücüler
7. Mental stres	7. Radyasyon
8. Aşırı egzersiz	8. Yiyecekler (tütsülenmiş et, kullanılmış yağ)

2.4.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Normal şartlarda oksijen kararlı, renksiz, tatsız, kokusuz, sudaki çözünürlüğü az olan bir gazdır. Oksijenin iki eşleşmemiş elektronlarının ayrı orbitallerde aynı yönde dönmesi sonucu oluşan oksijen bir radikaldir. İnsan hayatı için hem olması gereken hem de zararlı etkileri olan bir moleküldür (182). Aerobik canlıların enerji metabolizmasında rol alması sebebiyle hayati öneme sahip olan oksijen, yer aldığı biyokimyasal reaksiyonlarda meydana gelen enzim inhibisyonları ve oluşan oksijen radikalleri ile toksik etki yapabilir (183, 184).

Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (182). Vücutta üretilen radikallerin her zaman zararlı olduğu düşünülmemelidir. Oksijenin biyokimyasal reaksiyonlarda kullanılabilmesi için reaktif formlara çevrilmesi gereklidir.

En Önemli Serbest Oksijen Radikalleri Şunlardır (185) ;

1. Süperoksit Radikali (O_2^-)
2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
3. Hidroksil Radikali (HO^-)
4. Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)

2.4.1.1. Süperoksit Radikal (O_2^-)

Oksijenli ortamda yaşamak, oksidatif fosforilasyon ile adenosin trifosfat (ATP) üretimi için önemli derecede fayda sağlarken bazı tehlikeli durumları da beraberinde getirir. Oksidatif fosforilasyonun temel bileşeni olan oksijene bir elektron eklenmesi sonucunda O_2^- oluşur (186).

H_2O_2 kaynağı olup, canlılarda oluştuğu gösterilen ilk serbest radikal türevidir. Hücre dışı ortamda endotel hücreler, lenfositler, fibroblastlar, trombositler ve diğer hücreler tarafından normal hücrel reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan zayıf bir oksidan olan O_2^- 'nin kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksitleyici ve metal iyonlarını redükleyici etkileri ile oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Aktive edilen fagositik lökositler tarafından bol miktarda süperoksit üretilerek, fagozom içine ve buldukları ortama verilebilir. Antibakteriyel etki için lazım olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatabilir (177, 182, 185, 187).

2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Oksijenin 2 elektronla redüklenmesi veya O_2^- 'nin dismutasyonu sonucunda H_2O_2 meydana gelir (188). Bu reaksiyonda, radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden dolayı dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir. Kendiliğinden meydana gelir veya süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalizlenir. Kendiliğinden oluşan dismutasyon reaksiyonu pH 4,8' de en hızlıdır. Enzimatik dismutasyon reaksiyonu ise spontan dismutasyonun kısmen yavaş olduğu nötral

veya alkali pH' da daha belirgindir (189, 190). Hidrojen peroksit lipitte çözünebilme özelliğine sahip olduğu için hücre membranlarından rahatlıkla geçebilen bir oksidandır. Aslında yapısında paylaşılmamış elektron içermediği için radikal özellik taşımaz, fakat Reaktif oksijen türevleri (ROT) içinde anılır. Çünkü hidroksil radikalinin (OH) ve fagositoz yapan hücreler tarafından üretilen hipokloröz asitin (HOCl) öncülüdür (191).

2.4.1.3. Hidroksil Radikali (OH⁻)

Hidroksil radikali (OH⁻) en reaktif ve tehlikeli olan serbest oksijen radikalidir(191). Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşabileceği gibi radyasyona maruz kaldığı zaman hücre içerisindeki su tarafından da oluşturulabilir (192). OH⁻; öncelikle lipid, protein ve nükleik asit olmak üzere hemen hemen tüm hücrel moleküllerle tepkimeye girer. DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi derecede hasarlar oluşturarak kırılmalara neden olur, bu hasarlar koruyucu sistemler tarafından onarılamadığı zaman mutasyonlar veya hücre ölümleri meydana gelebilir (193).

2.4.1.4. Singlet Oksijen

Dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunmadığı için serbest radikal olarak kabul edilmemektedir. Ancak serbest radikal reaksiyonlarını başlattıklarından dolayı serbest radikal sınıfına dâhil edilmiştir (194, 195). Moleküler oksijende paylaşılmamış iki dış elektron aynı yönde ve ayrı yörüngelerdedir. Singlet oksijende ise elektronların dönme yönleri birbirine zıttır ve meydana gelen delta veya sigma formuna göre aynı ya da ayrı yörüngelerde bulunurlar. Dönme yönlerinin farklı olmasından ötürü oksijenin yüksek reaktif formudur (196). Singlet oksijen (O₂), oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması ile kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi sonucunda oluşabileceği gibi, O₂⁻ nin dismutasyonu ve hidrojen peroksitin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir (197, 198). Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde de sıkça oluştuğu tespit edilmiştir (199, 200).

2.4.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri

Serbest radikaller hücrel lipid, protein ve DNA' da farklı derecelerde hasara neden olabilir. Oksijen; mitokondride, endoplazmik retikulumda, plazma membranında, peroksizomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler etkisiyle süperoksit anyonuna dönüştürülmektedir. Meydana

gelen süperoksit anyonları ise SOD enzimi ile hidrojen peroksitle dönüştürülür. Cu^{+2}/Fe^{+2} ile katalize olan Fenton reaksiyonu sayesinde hidroksil radikalleri oluşur. Burada ayrıca süperoksit anyonları, Fe^{+3} ' un Fe^{+2} ' ye indirgenmesini katalize eder ve Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil oluşumuna katkıda bulunurlar (183).

Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini ortaya çıkarmadan etkisizleştirilmesini sağlayan önemli savunma sistemleri bulunmaktadır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir (201, 202). Bu denge oksidanlar lehine bozulduğu zaman serbest radikaller karbonhidrat, lipit, protein ve DNA gibi biyomoleküller ile etkileşime girerek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olur (203).

2.4.2.1. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Proteinler, serbest radikallerin (SR) etkilerine lipitlere oranla daha az hassastır. Proteinlerin SR harabiyetinden etkilenme derecesi amino asit dizilimine bağlıdır. Özellikle doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, histidin, fenilalanin metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler SR' lerden daha kolay etkilenirler. İmmungulobin G ve albümin gibi disülfit bağı fazla olan proteinlerin ise üç boyutlu yapıları bozulur ve normal işlevlerini yerine getiremezler (182, 196, 204). Prolin ve lizin ise ROT üreten reaksiyonlara maruz kaldıklarında nonenzimatik hidrosilasyona uğrayabilirler (205). Hemoglobinin gibi hem proteinleri de SR' den önemli ölçüde zarar görürler (206, 207). Hemoglobinin özellikle O_2^- veya hidrojen peroksitle reaksiyonu sonucunda methemoglobin oluşur. Enzimler protein yapısında oldukları için enzim aktivitelerinde de değişiklik meydana gelir (208).

Özetle Serbest radikallerin proteinler üzerine oluşturduğu yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

- 1) Aminoasitlerin modifikasyonu,
- 2) Proteinlerin fragmantasyonu,
- 3) proteinlerin agregasyonu ve çapraz bağlanmalarıdır.

Proteinlerin temel yapısındaki değişme fonksiyonlarının bozulmasına, antijenitesindeki değişmeye ve buna bağlı olarak ise proteolize yol açabilir (209).

2.4.2.2. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Lipitler, SR' lerin tesirlerine karşı en duyarlı biyomoleküllerdir. SR' nin biyolojik dokulardaki doymamış yağ asitlerine etki etmesine lipit peroksidasyonu denir. Biyolojik zarların yapısı lipit ve proteinden oluşur ve lipit peroksidasyonu lipitlere zarar verdiği kadar zar proteinlerine de zarar verir (210).

Lipit peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitlerinin ROT tarafından alkoller, peroksitler, malondialdehit (MDA), etan ve pentan gibi ürünlere yıkılma tepkimelerine denilmektedir. Yağ asitlerinin peroksidasyonu sonrasında ortaya çıkan ürünler zar geçirgenliğini ve akışkanlığını önemli derecede etkileyip hücre ve organel içeriklerinin ayrılmasına sebep olan kopma ve kırılmalara yol açar. Lipit peroksidasyonu ile oluşan zar hasarı ise geri dönüşümsüzdür (186, 196).

Üç ya da daha fazla çift bağa sahip olan yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda MDA oluşur. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik veya kantitatif bir indikatörü değildir, fakat lipit peroksidasyonunun seviyesi ile korelasyon gösterir (182).

2.4.2.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

SR' lerin karbonhidratlara etkisiyle bir takım ürünler oluşur ve bu ürünler çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Diabetes mellitus (DM) ve DM komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoid artrit, Behçet hastalığı, çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı ve Antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir. Fakat bu durumlarda SR artışının neden mi yoksa sonuç mu olduğu net olarak bilinmemektedir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile hidrojen peroksit, peroksitler, okzoaldehitler oluşurlar. Bunlar patolojik kronik hastalıkların süreçlerinde önemli rol alırlar (211).

2.4.2.4. Serbest Radikallerin DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri

DNA molekülü yeniden sentezlenemeyen fakat kopyalanabilen bir molekül olduğundan dolayı DNA modifikasyonları mutasyonlara ve genetik bozukluklara sebep olmaktadır. Proteinler,

DNA tamir enzimleri ve DNA polimerazlar serbest oksijen radikallerinin majör hedefleri arasındadır. DNA molekülü serbest radikaller için önemli bir hedeftir ve kolaylıkla hasara uğratılır (16, 17). DNA molekülü hasarı sonucu enfeksiyon, kronik inflamasyon, karsinogenezis, yaşlanma, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar gibi farklı patolojilerin görüldüğü bilinmektedir (212, 213).

İyonize edici radyasyona maruz kalınması sonucu oluşan serbest radikaller DNA' yı etkileyerek hücrede mutasyona sebep olurlar. Sitotoksik etki, yüksek oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından kaynaklanan kromozom değişikliklerine veya DNA' daki diğer değişikliklere bağlıdır. HO[•], deoksiriboz ve bazlar ile kolayca reaksiyona girer. H₂O₂ ise zarlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne neden olabilir (214, 215).

DNA bünyesinde Cu⁺² iyonları en fazla G-C' ce zengin bölgelerde bulunduğundan dolayı en çok oksidatif hasara uğrayan baz guanindir. Bu iyonların polianyonik özellikte olan DNA' nın özellikle guanin bazlarına yüksek afinite ile bağlandığı ve H₂O₂ ile etkileşime girerek DNA hasarını başlattığı gösterilmiştir. Bu sebeple en yaygın olarak ölçümlenen baz hasarı 8-OHdG' dir (18).

8-OHdG: ROT ' un DNA' da yaptığı 20' nin üzerindeki oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılan ve mutajenesitesi en fazla olanıdır (216). Guanin, DNA yapısındaki en düşük iyonizasyon özelliği ile serbest radikal etkilerine en hassas olan molekül olarak göze çarpar. 8-OHdG, guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali saldırısı sonucu oluşan modifiye bir bazdır. Oksidatif stresin biyogöstergesi olarak kabul edilen 8-OHdG, DNA replikasyonu sırasında GC' den AT' ye dönüşüme neden olduğundan dolayı mutasyon eğilimini artırır. ROT üretimini arttıran tüm etkenler oksidatif DNA hasarlanmasını da arttırabilmektedir. Oksijen tüketiminin en yüksek olduğu dokularda 8-OHdG seviyesinin de doğrusal şekilde arttığı gösterilmiştir (217). Bu ilişki neden 8-OHdG düzeylerinin en yüksek oranda böbrek dokusunda bulunduğunu da açıklayabilir (218). 8-OHdG, birçok çalışmada tek başına oksidatif DNA hasarı göstergesi olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda ise diğer oksidatif belirleyicilerle birlikte de çalışılmıştır (219).

2.4.3. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları

2.4.3.1. Antioksidan Sistemler

Antioksidanlar serbest radikallerin zararlı etkilerini önleyerek ve zincir kırıcı etkileri ile oksidanları etkisizleştirerek oksidatif dengeyi sağlarlar. Böylelikle oksidanları fizyolojik seviyede tutup oksidatif stresi engellerler (220).

Aerobik hücrelerde birçok antioksidan sistem yer almaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (182, 221).

Tablo-8: Endojen ve Ekzojen Kaynaklı Antioksidanlar (222)

ANTIÖKSİDANLAR	
1-Endojen Antioksidanlar	
Enzimatik Olanlar	Enzimatik Olmayanlar
<ul style="list-style-type: none">• Süperoksit dismutaz (SOD)• Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)• Katalaz (CAT)• Glutasyon S-transferaz (GST)• Fosfolipit hidroperoksi glutasyon	<ul style="list-style-type: none">• A, C, E vitaminleri• Hemoglobin, miyoglobin• Transferin, sistein, albümin• Ürat, serüloplazmin, laktoferrin• Paraoksonaz
Peroksidaz	<ul style="list-style-type: none">• Glutasyon• Sitokinler, bilirubin
2-Ekzojen Antioksidanlar	
<ul style="list-style-type: none">• Enzim inhibitörleri-Ksantin oksidaz inhibitörleri (tungsten, allopurinol, pterin aldehit)• Rekombinant süperoksit dismutaz• C ve E vitamin analogları• NADPH oksidaz inhibitörleri (Ca kanal blokerleri, lokal anestetikler, NSAİ ilaçlar, iodyum, setiedil, adenzin, difenilin)	

Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD): Süperoksit Dismutaz, substrat olarak serbest oksijen radikallerini kullanan ve süperoksiti hidrojen peroksite çeviren bir metalloenzimdir. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulur (182). SOD enzimi substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzimdir. İnsanlarda iki tane SOD izoenzimi bulunmaktadır. Bunlardan biri bakır ve Zn içermekte ve sitozolde bulunmakta, diğeri ise mangan içermekte ve mitokondride bulunmaktadır (181). Aynı zamanda SOD enzimi lipid peroksidasyonunu da inhibe eder (182).

Katalaz (CAT): Katalaz, yapısında 4 adet demir-hem bileşiği içeren bir enzimdir. Hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene ayrışmasında etkilidir (223). Esas olarak peroksizomlarda, az miktarda ise mitokondri ve sitozolde bulunmaktadır (224).

Glutasyon Peroksidaz (GPx): Glutasyon Peroksidaz, pek çok hücrede sitozollerde bulunan bir enzimdir. Sitozol ve mitokondrielerde SOD tarafından oluşturulan H₂O₂ ile yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Fakat kapasitesi sınırlıdır ve düşük H₂O₂ konsantrasyonunda çalışır. Glutasyon peroksidazın fagositik hücrelerde önemli görevleri vardır. Diğeri antioksidanlar ile birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli derecede hücre hasarına yol açmaktadır (182).

Glutasyon-S-Transferazlar (GST): Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipid hidroperoksitlere karşı etki göstermektedirler (182).

Glutasyon Reduktaz (GR): GSH-Px tarafından H₂O₂ ve diğeri lipid peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutasyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutasyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (184).

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz: Sitokrom oksidaz, solunum zincirinin son enzimidir ve O₂’ı suya çevirerek etki göstermektedir.

Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar

Glutasyon (GSH): GSH önemli bir intraselüler antioksidandır ve ekstraselüler alanda çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Tiyol grubu sayesinde antioksidan özelliği kazanır. GSH, OH⁻ gibi reaktif oksijen türevlerinin temizleyicisidir. Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girer ve hücreleri oksidatif hasara karşı korumaktadır (225).

Vitamin C (Askorbik Asit): Askorbik asit insan plazmasında ve hücre zarında bulunur ve zarı geçebilen majör antioksidanlardan biridir. Suda çözünebilen düşük moleküler ağırlıklı bir antioksidandır. Kollajen sentezi, demir absorpsiyonu ve hücrelerin redoks durumunun korunmasında gereklidir. Peroksitler, tokoferoller ve süperoksit gibi reaktif oksijen türevlerini redükler. Askorbik asitin antioksidan olarak esas görevi ise lipit hidroperoksitlerin oluşumunu engellemektir. Böylece aterosklerotik plak oluşumunu engellemede önemli bir rol üstlenir (226).

Vitamin E (Tokoferol): Vitamin E, hücrelerde bulunan ve yağda çözünen, zincir kırıcı ana antioksidandır. Plazmada baskın olarak bulunur ve en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olan α -tokoferol'ün en önemli görevi ise oksijen serbest radikallere karşı membran lipitlerindeki yağ asitlerinin hasar görmesini engellemektir (227). Vitamin E, stres, hastalıklar ve immün yanıtın teşviki, vitamin ve esansiyel elementler gibi besin maddelerine olan gereksinimleri arttırabileceği gibi, besinsel dengesizlikler, sıcak, soğuk, kalabalık, gürültü ve taşınma gibi stres durumları, vücudun savunma mekanizmalarını zayıflatarak enfeksiyöz hastalıklara olan yatkınlığa da sebep olabilir. Bu nedenle stres durumlarında vitamin ve minerallere olan ihtiyaç artacağından dolayı, hücre zarına bağlı olan E vitamini, immün yanıtları tetikleyen ve düzenleyen kompleks hücre - hücre etkileşimlerinde önemli bir rol oynamaktadır (228).

Vitamin A (Beta Karoten): Beta karoten, A vitaminin metabolik bir ön maddesi olup yağda çözünen bir antioksidandır. Son derece kuvvetli bir singlet oksijen temizleyicisidir. Serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyona girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir. Ayrıca zincir kıran bir antioksidan olarak etki gösterir ve peroksit radikalleri oluşumunu önler (229).

Serüloplazmin: Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı, bakır içeren ve taşıyan akut faz proteini olan serüloplazminden kaynaklanmaktadır. Serüloplazmin oksijen radikal ara

ürünleri alınmaksızın ferooksidaz aktivitesi göstererek demiri okside eder. Böylelikle Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu inhibe etmiş olur (183).

2.4.3.2. Total Antioksidan Sistem

Normal fizyolojik şartlarda organizma, endojen ya da ekzojen etkenlerle oluşan serbest radikaller ile bunlara bağlı meydana gelen oksidatif stresle mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemli bir göreve sahiptir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine dağıtılmasını ve taşınmasını sağlar (221).

Total antioksidan seviyeye en büyük katkıyı plazmadaki antioksidan moleküller sağlamaktadır. Plazmada bilirubin, serüloplazmin ve serbest demiri toplayan transferin, ürik asit, C vitamini, E vitamini yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlarda bulunmaktadır. Albümin, askorbik asit, ürik asit insan plazmasındaki total antioksidan seviyenin %85' inden fazlasını oluşturmaktadır (230).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içindedirler. Genel olarak bu maddeler sinerjistik olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır (231).

2.4.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bir dengesizlik olması durumudur. Serbest radikaller dış yörüngelerinde eşlenmemiş elektron bulunduran kısa ömürlü, oldukça kararsız ve etkin moleküller olarak tanımlanır. Bu moleküller gen instabilitesi, dejeneratif hastalıklar, yaşlanma ve kanser gibi durumlarda rol oynamaktadır. Metabolizmadaki en önemli serbest radikaller ise oksijenden oluşan radikallerdir. ROT, yaşayan hücrelerde hem ekzojen hem de endojen olaylarda devamlı olarak oluşur (232).

Organizmada normal şartlarda da oluşan serbest radikaller, değişik savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılmaktadır. Bu nedenle patolojik bir durum ortaya çıkmaz. Oksidatif stres, serbest radikal oluşum hızı ve serbest radikal miktarı savunma mekanizmalarının gücünü aştığı zaman ortaya çıkar. Sonuç olarak radikal ürünler ve koruyucu sistemler arasındaki

denge, serbest radikallerinin hücre fonksiyonlarına net etkisini belirler. Serbest radikallerin organizmada oluşum hızları ile bunların yok edilme hızlarının bir denge içerisinde olması oksidatif denge olarak isimlendirilir. Oksidatif denge varlığında organizma, serbest radikallerden etkilenmez. Bu radikallerin oluşma hızında artış veya ortadan kaldırılma hızında bir düşüş olması durumunda oksidatif denge bozulur. “Oksidatif stres” olarak isimlendirilen bu durum; serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma sistemi arasındaki önemli derecede dengesizliği göstermekte ve doku hasarına yol açmaktadır (233).

2.4.5.Total Oksidan Durumun Ölçülmesi

Birbirinden farklı oksidan türlerinin serumdaki miktarları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir. Ancak pek çok oksidan molekül olduğundan dolayı bunların tek başlarına ölçümü; zaman, emek, yoğun çalışma ve komplike teknikler gerektirdiğinden pahalıdır. Ayrıca bu moleküllerin oksidan etkileri birbiri üzerine eklenebilir. Bütün bu faktörler göz önüne alındığında tek tek oksidan ölçümünün pratik olmadığı görülmektedir. Total oksidan durum bize oksidanların toplam etkisi hakkında yol gösterici olabilir. Serumdaki ise temel oksidanlar H₂O₂ ve lipit hidroperoksittir (234).

2.4.6. Total Antioksidan Durumun Ölçülmesi

Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı organizmayı koruyan enzimatik veya enzimatik olmayan pek çok antioksidan molekül mevcuttur. Bunlar da oksidanlar gibi tek tek ölçülebilir. Ancak antioksidanların ayrı ayrı ölçümü yukarıda oksidan ölçümünde bahsedilen olumsuzlukları da beraberinde getirir. Total antioksidan durum ölçümü bize serumdaki enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların toplam etkisi hakkında önemli bilgiler verir. Serumdaki antioksidan etkinin % 48,9’ unu total SH grupları, % 5’ ini C vitamini, % 3,8’ ini ürik asit, %1,9’ unu E vitamini, % 1,7’ sini bilirubin ve % 38,7’ sini ise diğer antioksidanlar oluşturmaktadır (235, 236).

2.4.7. Psikiyatrik Bozukluklarda Oksidatif Metabolizma

Son yıllarda psikiyatrik hastalıklardaki oksidatif metabolizmayı araştıran çalışmaların sayısı giderek artmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında özgül oksidan ve antioksidan moleküller incelenirken, bir kısmında da Total Oksidan Seviyesi (TOS), Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değerlendirilmiştir. Oksidatif stresin şiddet seviyesine göre hücrel

yapılarda zarar, apopitozis, mitozun durması ve nekroza kadar giden bir hasar söz konusudur. Beynin oksidatif hasara karşı en hassas organlardan biri olduğu düşünüldüğünde oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklardaki önemi anlaşılacaktır.

Şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve bipolar hastalarda oksidatif metabolizmanın incelendiği bir çalışmada TOS ve OSİ parametrelerinin şizoaffektif bozukluk tanısı alan hastalarda, şizofreni ve bipolar tanısı alan hastalara göre daha yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir (237).

Erişkin bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda oksidatif metabolizmayı araştıran bir çalışmada serum TAS, TOS ve OSİ seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Ayrıca aynı çalışmada bipolar tip I, bipolar tip II ve antidepresanların tetiklediği mani alt tipleri karşılaştırıldığında bipolar tip I' de bipolar tip II' ye göre TOS değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (238).

Ayrıca şizofreni, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu hastalıklarda yapılan başka çalışmalarda da oksidatif dengenin bozulduğu gösterilmiştir (239-244).

2.4.8. Anksiyete bozukluklarında Oksidatif Metabolizma

Sosyal fobisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerinin ve antioksidan enzimlerin (SOD, CAT ve GSH-Px) aktivitesinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (245). Ayrıca Sosyal fobisi olan hastalarda artmış MDA ve antioksidan enzim düzeylerinin sitalopram tedavisi boyunca azalarak normal seviyelere geldiği ve bu düşüşün hastalık şiddetindeki azalma ile korele olduğu gösterilmiştir (13).

Anksiyete bozukluğu tanısı olan çocuk ve ergenlerde yapılan oksidatif metabolizmanın incelendiği bir çalışmada TOS ve OSİ değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı seviyede daha yüksektir (246).

Ersoy ve arkadaşlarının PB' de yapmış oldukları benzer biyokimyasal desenli bir çalışmada, oksidanları artmış ve antioksidanları azalmış bulurken, OSİ' nin hastalarda arttığını bulmuşlardır (247).

Sonuç olarak bu çalışmalara göre psikiyatrik hastalıklarda bozulmuş bir oksidatif denge olduğu gözlemlenmektedir. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik yanıt ile birlikte bu dengesizlik düzelebilirken, daha ağır psikiyatrik bozukluklarda ise oksidatif dengesizlik sebat edebilmektedir. Oksidatif dengesizlik ile ilgili elde edilen veriler halen tam olarak psikiyatrik hastalıkların bir kısmını açıklamaktan uzaktır fakat alternatif tedavi seçeneklerinin bulunması, tedaviye cevabın biyolojik belirteçlerle daha özgül olarak izlenmesi, özgül belirtilerin serum örnekleri ile taranması gibi konulara ışık tutmaktadır.

Adı geçen psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresle ilgili veriler giderek artarken YAB ile ilgili kısıtlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı YAB' de oksidatif metabolizmanın durumunu ve hastalık üzerine etkilerini incelemektir. Bu nedenle çalışma grubumuzda genel oksidan ve antioksidan parametrelerin ölçülüp incelenmesi hedeflenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikiyatri Polikliniği' ne başvuran Yaygın Anksiyete Bozukluğu tanısı almış hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki 8-OHdG, S100B, Total Oksidan ve Total Antioksidan seviyelerinin karşılaştırılmasını amaçlayan kesitsel bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışma, Ekim 2018 ile Nisan 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın finansal kaynağı Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü (HÜBAK) tarafından 24.01.2019 tarih ve 19018 protokol numarasıyla sağlanmıştır. Çalışma için yapılan etik kurul başvurusu ise 04.10.2018 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 10 nolu oturumunun 08 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Ek-1).

3.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Çalışmamıza, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine Ekim 2018 - Nisan 2019 tarihleri arasında başvuran, psikotrop ilaç kullanmayan, 18-65 yaşları arasında DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) uygulandıktan sonra DSM-V ile doğrulanarak YAB tanısı konulmuş 44 hasta ile benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip 44 sağlıklı gönüllü dâhil edilmiştir. Tüm katılımcılar, çalışmaya katılmadan önce Gönüllü Bilgilendirme Onam Formu' nu okumuş ve imzalamışlardır (EK-2).

3.2.1. Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olup, (DSM-V tanı ölçütlerine) göre Yaygın Anksiyete Bozukluğu tanı ölçütlerini karşılaması
- Kendisine araştırmanın amacı ve uygulanacak testler izah edildikten sonra araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmiş olması ve aydınlatılmış onam formunu imzalamış olması
- Son 2 ay içinde herhangi bir psikiyatrik tedavi almamış olması
- Son 6 ay içinde elektrokonvulzif tedavi (EKT) uygulanmamış olması
- Son 1 hafta içinde herhangi bir ilaç tedavisi almamış olması
- Hastada komorbid psikiyatrik ikinci bir bozukluk olmaması

- Hastada bilinen nörolojik, genetik ve/veya başka tıbbi hastalığının olmaması
- Kadınlarda gebelik ve emzirmenin olmaması
- Sigara, alkol, madde kullanımı veya bağımlılığının olmaması

3.2.2. Hasta Grubu İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altı veya 65 yaş üzerindeki hastalar
- Kendisine araştırmanın amacı ve uygulanacak testler izah edildikten sonra araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmemiş olması ve aydınlatılmış onam formunu imzalamamış olması
- Son 2 ay içinde herhangi bir psikiyatrik tedavi almış olması
- Son 6 ay içinde EKT uygulanmış olması
- Son 1 hafta içinde herhangi bir ilaç tedavisi almış olması
- Hastada komorbid psikiyatrik ikinci bir bozukluk olması
- Hastanın bilinen başka nörolojik, genetik ve/veya başka tıbbi hastalığının olması
- Kadınlarda gebelik ve emzirmenin olması
- Sigara, alkol ve madde kullanımı veya bağımlılığının olması

3.2.3. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterler

- 18-65 yaş aralığında olması
- Kendisine araştırmanın amacı ve uygulanacak testler izah edildikten sonra araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmiş olması ve aydınlatılmış onam formunu imzalamış olması
- Son 2 ay içinde herhangi bir psikiyatrik tedavi almamış olması
- Son 6 ay içinde EKT uygulanmamış olması
- Son 1 hafta içinde herhangi bir ilaç tedavisi almamış olması
- Bilinen psikiyatrik, nörolojik, genetik ve/veya başka tıbbi hastalığının olmaması
- Kadınlarda gebelik ve emzirmenin olmaması
- Sigara, alkol, madde kullanımı veya bağımlılığının olmaması

3.2.4. Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altı veya 65 yaş üzerinde olması
- Kendisine araştırmanın amacı ve uygulanacak testler izah edildikten sonra araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmemiş olması ve aydınlatılmış onam formunu imzalamamış olması
- Son 2 ay içinde herhangi bir psikiyatrik tedavi almış olması
- Son 6 ay içinde EKT uygulanmış olması
- Son 1 hafta içinde herhangi bir ilaç tedavisi almış olması
- Bilinen psikiyatrik, nörolojik, genetik ve/veya başka tıbbi hastalığının olması
- Kadınlarda gebelik ve emzirmenin olması
- Sigara, alkol ve madde kullanımı veya bağımlılığının olması

3.3. Araştırmanın Yürütülmesi

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ekim 2018 ile Nisan 2019 tarihleri arasında 18-65 yaş arası DSM-V tanı kriterlerine göre YAB tanısı almış hastalar ile 18-65 yaş arası sağlıklı kontroller çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan YAB tanılı hastalara sosyodemografik veri formu, DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) formu, Beck Anksiyete Ölçeği, kontrol grubuna ise sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta ve kontrollerden, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış şekli anlatılarak yazılı onamları alındıktan sonra, 8 saatlik gece açlık sonrası 1 kez 10cc venöz kan alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktarılarak 3000 rpm de 5 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve çalışma zamanına kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Alınan serumlardan 8-OHdG, S100B, TOS ve TAS düzeyleri Harran Üniversitesi Fizyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında çalışıldı ve verileri not edildi.

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu

Tüm katılımcılara klinik tecrübe ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere benzer olarak ve çalışmanın amaçları göz önüne alınarak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi, medeni durum, eğitim

durumu, meslek gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, aile hastalık öyküsü, suicid girişim deneyimi gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir soru formudur (Ek-3).

3.4.2. Beck Anksiyete Ölçeği

Hastaların yaşadığı anksiyete semptomlarının sıklığının saptanmasında kullanılan bir ölçek türüdür. 21 maddeden oluşup 0-3 arası puan verilebilen likert tipi bir ölçektir. Her madde için “Hiç”, “Hafif derecede”, “Orta derecede” ve “Ciddi derecede” seçeneklerinden bir tanesinin seçilmesi ve işaretlenmesi istenir. Puan aralığı 0-63 tür (Ek-4). Ölçekten elde edilen toplam puanların yüksekliği, kişinin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir (248). Türkiye’ de geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Klinik çalışmalarda Beck envanterinin, kaygılı hastaları, depresyonlu hastalardan anlamlı olarak ayırt etmekte Durumluluk Sürekli Kaygı Envanteri’ nden daha başarılı olduğu belirlenmiştir. Envanterin Cronbach Alfa iç tutarlılık kat sayısı 177 psikiyatrik hasta örneklemini üzerinde 0.93; madde- toplam korelasyon katsayıları 0.45 ile 0.72 arasında bulunmuştur (249).

3.4.3. DSM-IV TR Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Görüşme Formu (SCID I / Klinik Versiyon)

DSM-IV’ e göre Eksen-I psikiyatrik bozukluk tanısını araştırmak için görüşmecinin uyguladığı toplam 6 modülden oluşan, yapılandırılmış bir ölçektir. Dil ve tanı kapsamı düşünüldüğünde sıklıkla erişkinler için kullanımı uygundur. Ölçek 1997 de First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları; Özkürkçügil ve arkadaşlarınca yapılmıştır (250).

3.5. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Çalışması

YAB olan hastalardan ve sağlıklı kontrollerden 1 kez en az 8 saatlik gece açlığından sonra jelli biyokimya tüplerine 10cc antekubital venden venöz kan örneği alınmıştır ve örnekler bekletilmeden 40°C ve 3000 rpm de 5 dakika süre ile santrifuj edilmiştir. Serum kısmı alınarak 2 bölüme ayrılmış ve ependorf tüplerde -80 °C’ de analiz yapılincaya kadar saklanmıştır. Harran

Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarın' da serumlardaki 8-OHdG, S100B, TOS ve TAS düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçülmüştür.

3.5.1. 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümü

8-OHdG ELISA kit (CUSABIO: E10140h) yöntemine göre çalışıldı. Alınan serumlar çalışmadan en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığında bekletildi. Kit Protokolü temel alınarak aşağıdaki işlemler sırasıyla uygulandı.

Çalışma Prosedürü:

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuklu playtede her kuyucuğa 50 µl standart ya da numune dikkatlice ilave edildi. Hemen üzerine HRP Konjugat solüsyonundan 50 µl eklendi ve 37°C' de 60 dk. inkübe edildi.
3. Kuyucuktaki tüm sıvılar uzaklaştırıldı. Yaklaşık olarak 200 µl yıkama solüsyonu ile 1-2 dk. ara ile 3 tekrar yıkandı.
4. 50 µl Substrat A ve 50 µl Substrat B eklendi. 37°C' de 15 dk. inkübe edildi (karanlık ortamda).
5. Enzim aktivitesinin durdurulması için 50 µl stop solüsyonu eklendi. Optik yoğunluk (OD) ise 450nm okutularak tespit edildi.

Assay range: 2-800 ng/ml

Sensitivity: < 0,8 ng/ml

3.5.2. Protein-100B (S-100B) Ölçümü

S100B ELISA kit (CUSABIO: E08065h) yöntemine göre çalışıldı. Örnekler (Serum) çalışmadan en az 2 saat önce oda sıcaklığında bekletildi. Kit Protokolüne göre aşağıdaki çalışma şeması uygulandı.

Çalışma Prosedürü:

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuklu playtede her kuyucuğa 100 µl standart ya da numune dikkatlice ilave edildi. Hemen üzerine 100 µl Biotinlenmiş deteksiyon solüsyonundan eklendi ve 37°C' de 1 saat inkübe edildi.
3. Kuyucuktaki tüm sıvılar uzaklaştırıldı. Yaklaşık olarak 200 µl yıkama solüsyonu ile 2 dk. ara ile 3 tekrar yıkandı.
4. 100 µl HRP-avidin çalışma solüsyonu eklendi ve 37°C' de 60 dk. inkübe edildi.
5. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık olarak 200 µl yıkama solüsyonu ile 2 dk. arayla 5 tekrar yıkandı.
6. 90 µl TMB substrat eklendi ve 37°C' de 15-30 dk. inkübe edildi (karanlık ortamda).
7. Enzim aktivitesinin durdurulması için 50 µl stop solüsyonu eklendi. Optik yoğunluk (OD) ise 450nm okutularak tespit edildi.

Assay range: 78 pg/ml-5000 pg/ml

Sensitivity: <19,5 ng/ml

3.5.3. Total Oksidan Seviyesi (TOS)

Total Oksidan Seviyesinin (TOS) belirlenmesi için bu çalışmada örnekler Rel ASSAY Diagnostics (Türkiye) kit yardımıyla yapılmıştır.

Kit içeriğinde; Buffer (Reagent 1), Prochromogen (Reagent 2), Standard (Reagent 3) olmak üzere üç adet kimyasal bulunmaktadır. Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri oda sıcaklığında eritilmiş ve bu kit içindeki kimyasallarla kit protokolüne göre muamele edilmiştir. Çalışmada her bir örnek duplike çalışılmıştır.

Çalışma Prosedürü:

1. 96 well plakalı platelerin her bir kuyucuğuna 300 µl olacak şekilde Reagent 1 (Buffer) eklenmiştir.

2. Daha sonra Reagent 1' in üzerine 45 µl olacak şekilde serum örneği eklenmiş ve diğer kuyucuğa standart (Reagent 3) eklenmiş (45 µl) ve 30 saniye sonra Eliza reader (BioTek) yardımıyla 530 nm dalga boyunda okunmuştur (Birinci okuma A1).
3. Okumadan sonra 15 µl Reagent 2 (Prochromogen) karışımın üzerine eklenerek karıştırılmış ve 5 dakika sonra tekrar Eliza Plaka okuyucu ile 530 nm dalga boyunda tekrar okunmuştur (ikinci okuma A2).
4. Daha sonra elde edilen birinci ve ikinci okuma değerleri (A1 ve A2) kullanılarak üretici firmanın belirlemiş olduğu formülasyona göre excel programında hesaplama yapılmış ve TOS bulunmuştur.
5. Hesaplama şu şekildedir:
 $A2-A1 = \text{standart ve örnek (serum)} \Delta Abs$
 $\text{Sonuç} = (\Delta Abs \text{ Örnek}) / (\Delta Abs \text{ Standart}) * \text{Standart Konsantrasyonu}$
Standart Konsantrasyonu kit içeriğinde 10 µmol/L olarak verilmiştir.
Kit içeriğine göre; TOS için normal değerler: 4.00-6.00 µmol/L

3.5.4. Total Antioksidan Seviyesi (TAS)

Total Antioksidan Seviyesinin (TAS) belirlenmesi için bu çalışmada örnekler Rel ASSAY Diagnostics (Türkiye) kit yardımıyla yapılmıştır.

Kit içeriğinde; Buffer (Reagent 1), Prochromogen (Reagent 2), Standard (Reagent 3) olmak üzere üç adet kimyasal bulunmaktadır. Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri oda sıcaklığında eritilmiş ve bu kit içindeki kimyasallarla kit protokolüne göre muamele edilmiştir. Çalışmada her bir örnek duplike çalışılmıştır.

Çalışma Prosedürü:

1. 96 well plakalı platelerin her bir kuyucuğuna 300 µl olacak şekilde Reagent 1 (Buffer) eklenmiştir.
2. Daha sonra Reagent 1' in üzerine 18 µl olacak şekilde serum örneği eklenmiş ve diğer kuyucuğa standart (Reagent 3) eklenmiş (18 µl) ve 30 saniye sonra Eliza reader (BioTek) yardımıyla 530 nm dalga boyunda okunmuştur (Birinci okuma A1).

3. Okumadan sonra 45 µl Reagent 2 (Prochromogen) karışımın üzerine eklenerek karıştırılmış ve 5 dakika sonra tekrar Eliza Plaka okuyucu ile 660 nm dalga boyunda tekrar okunmuştur (ikinci okuma A2).
4. Daha sonra elde edilen birinci ve ikinci okuma değerleri (A1 ve A2) kullanılarak üretici firmanın belirlemiş olduğu formülasyona göre Exel programında hesaplama yapılmış ve TAS bulunmuştur.
5. Hesaplama şu şekildedir:
A2-A1=standart ve örnek(serum) ΔAbs
Sonuç= (ΔAbs H2O)- (ΔAbs Örnek) / (ΔAbs H2O)- (ΔAbs standart)
Kit içeriğine göre; TAS için normal değerler: 1.20-1.50 µmol/L

3.5.5. Oksidatif Stres İndeks (OSİ) Tayini

Total Oksidan Seviyesinin (TOS), Total Antioksidan Seviyesine (TAS) bölünmesiyle Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanır. (TOS/TAS=OSİ)

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 23.0 programı kullanıldı. Çalışmada sürekli değişkenler ve ölçek puanlarının normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Gruplar arasındaki ilişkiyi incelemek için kategorik değişkenlerde Ki-kare testi, sayısal değişkenlerde ise normal dağılıma uyuyorsa T-Testi, normal dağılım koşullarına uymuyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. İstatistik analiz sonuçlarında p değerlerinin gerçek değerleri sunuldu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirlenen veriler ($p < 0,05$) koyu renkle gösterildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamızın örneklemini yaşları 18-65 arası değişen Yaygın Anksiyete Bozukluğu tanılı 44 hasta ile 44 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 88 kişiden oluşturulmuştur. Çalışmaya alınan YAB olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik verileri Tablo-9' da özetlenmiştir.

Tablo-9: YAB Hastalarının ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması

	Hasta N=44	Kontrol N=44	P
Yaş (ortalama±SD)	33,70±10,31	31,25±9,12	0,241
Cinsiyet n (%)			
Kadın	26 (%40,9)	26 (%40,9)	1
Erkek	18(%59,1)	18(%59,1)	
Medeni durum n(%)			
Bekâr	7 (%15,9)	17 (%38,6)	0,031
Evli	37 (%84,1)	27(%61,4)	
Meslek n(%)			
Yok-ev hanımı	23 (%52,3)	13 (%29,5)	
Serbest meslek	11 (%25,0)	0 (%0)	0,51
Memur	1 (%2,3)	20 (%45,5)	
İşçi	5 (%11,4)	4 (%9,1)	

Öğrenci	4 (%9,1)	7 (%15,9)	
Eğitim düzeyi n(%)			
Eğitimsiz	7 (%15,9)	2 (%4,5)	0,01
İlkokul	22(%50,0)	5(%11,4)	
Ortaokul	5(%11,4)	7(%15,9)	
Lise	4(%9,1)	20(%45,5)	
Yüksekokul-fakülte	6(%13,6)	10(%22,7)	
Vücut Kitle İndeksi (kg/m2) (ortalama±SD)	24,97±4,48	25,40±4,25	0,643

Çalışmaya katılan hasta grubunun yaş ortalaması 33,70±10,31, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise 31,25±9,12 olarak saptanmıştır. Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş değişkeni açısından anlamlı derecede fark saptanmamıştır (p=0.241).

Hasta grubunun 26' ü (%59,1) kadın, 18' u (%40,9) erkek; sağlıklı kontrol grubunun da 26' i (%59,1) kadın, 18' i (%40,9) erkektir. Gruplar arasında cinsiyet açısından eşitlik sağlanmıştır (p=1). Medeni duruma bakıldığında hastaların 37' si evli(%84,1), 7' si bekâr(%15,9) , kontrol grubunun 27' si evli (%61,4), 17' si bekârdır(%38,6). Her iki grupta da evli olanların sayısı fazladır. İki grup arasında medeni durum açısından istatistiksel analiz sonuçlarında anlamlı farklılık bulunmuştur (**p=0,031**).

YAB olan hasta grubunda, 18 (%41,9) kişinin işsiz/ev hanımı olduğu, 11(%25) kişinin serbest meslekle uğraştığı, 1(%2,3) kişinin memur, 5(%11,4) kişinin işçi, (%9,1) kişinin öğrenci olduğu saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda ise 13(%29,5) kişinin işsiz/ev hanımı olduğu, 0 (%0) kişinin serbest meslekle uğraştığı, 20(%45,5) kişinin memur, 4(%9,1) kişinin işçi, 7 (%15,9) kişinin de öğrenci olduğu saptandı. Meslek açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,51).

Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubu eğitim düzeyi açısından incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu (**p=0,01**). Hasta grubunda ilkököl mezunu fazla iken (n=22, %50), kontrol grubunda lise mezunu olanlar fazlaydı (n=20, %45,5).

Hasta grubunun vücut kitle indeksi ortalaması $24,97 \pm 4,48$, kontrol grubunun ise $25,40 \pm 4,25$ ' dir. Her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p=0,643$).

Hastalara ait bazı klinik veriler Tablo-10' da sunulmaktadır.

Tablo-10: YAB Hastalarının Bazı Klinik Verileri

	N	%
Önceki tedavi öyküsü		
Var	16	36.4
Yok	28	63.6
Yatarak tedavi		
Evet	0	0
Hayır	44	100
Aile öyküsü		
Yok	25	56.8
Depresyon	6	13.6
Bipolar bozukluk	1	2.3
Anksiyete bozukluğu	10	22.7
Psikotik bozukluk	2	4.6
Suicid girişimi		
Var	2	4.5
Yok	42	95.5
Hastalık süresi		
6-12 ay	13	29.5
1 yıl ve üzeri	31	70.5
Anksiyete şiddeti (Beck Anksiyete Ölçeği)		
Hafif(8-15)	3	6.8
Orta(16-25)	20	45.4
Ağır (26-63)	21	47.8

Hasta grubunun önceki psikiyatrik tedavi öyküsüne bakıldığında 16 (%36,4) kişinin önceden tedavi aldığı, 28(%63,6) kişinin ise herhangi bir psikiyatrik tedavi almadığı saptandı. Hastaların hiçbirinin daha önceden yatarak tedavi olmadığı öğrenildi.

Hastaların aile öyküsüne bakıldığında 25 (%56,8) kişinin ailesinde herhangi bir psikiyatrik hastalık bulunmadığı, 6 (%13,6) kişinin ailesinde depresyon, 10 (%22,7) kişinin ailesinde anksiyete bozukluğu, 1 (%2,3) kişinin ailesinde bipolar bozukluk, 2 (%4,6) kişinin ailesinde ise psikotik bozukluk olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların yalnızca 2 (%4,5)' sinde suicid girişimi olduğu belirlendi.

44 hastanın hastalık süreleri incelendiğinde hastalık şikâyetinin 13 (%29,5) hastada 6-12 aydan beri, 31 (%70,5) hastada ise 1 yıl ve daha fazla zamandır olduğu saptandı.

Hastalara uygulanan Beck anksiyete ölçeğine göre 3 (%6,8) hastanın anksiyete şiddetinin hafif düzeyde, 20 hastanın (%45,4) orta düzeyde, 21hastanın (%47,8) ise şiddetli düzeyde olduğu gözlemlenmiştir.

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması

Yaygın Anksiyete Bozukluğu tanısı alan hasta grubu ile kontrol grubunun TAS, TOS ve OSİ değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı seviyede bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo-11: Hasta ve Kontrol Grubunun TAS, TOS ve OSİ Değerleri

	HASTA N=44	KONTROL N=44	p değeri
Toplam Antioksidan Seviyesi (TAS)*	1,043±0,209	1,057±0,281	0,794
Toplam Oksidan Seviyesi(TOS)**	6.61 (3,34-19,13)	6,51 (2,67-121,47)	0,372
Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)**	7,005 (2,53-16,92)	7,17 (1,92-72,84)	0,359

* Mean±SD
** Median(min-max)

Hasta grubu ile kontrol gruplarında ölçülen S100B değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo-12).

Tablo-12: Hasta ve Kontrol Grubunun S100B Değerleri

	HASTA N=44	KONTROL N=44	p değeri
S100B *	171,69 (99,36-593,65)	143,44 (82,19-591,07)	0,116

* Median(min-max)

Yaygın anksiyete bozukluğu tanısı alan hastalar ve kontrol gruplarının 8-OHdG düzeyleri karşılaştırılmış ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,028$). 8-OHdG değeri hasta grubunda daha yüksek seviyede saptanmıştır (Tablo-13).

Tablo-13: Hasta ve Kontrol Grubunun 8-OHdG (DNA HASARI) Değerleri

	HASTA N=44	KONTROL N=44	p değeri
8-OHdG*	62,05 (26,52-133,39)	54,48 (33,64-118,42)	0,028
*Median(min-max)			

Hastaların anksiyete şiddetiyle (Beck anksiyete ölçeği ile değerlendirilen) 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo-14).

Tablo-14: Hastaların Anksiyete Şiddeti ile 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması

	Beck Anksiyete Ölçeği	S100-B	8-OHdG	TAS	TOS	OSİ
Beck Anksiyete Ölçeği rho değeri	1	-0,189	0.070	0.117	0,066	-0.031
p değeri		0.220	0.651	0.451	0,670	0.844

Çalışmaya katılan tüm hasta grubunun yaşı ile serum 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ değerleri parametrik olmayan korelasyon testi (Spearman korelasyon testi) ile karşılaştırıldı (Tablo-15). Sadece TOS ve OSİ düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir. Yaş arttıkça TOS ve OSİ düzeylerinde artış gözlemlenmektedir.

Tablo-15: Hasta grubunun yaşı ile serum 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin Korelasyon Açısından İncelenmesi

	YAŞ	S100B	8-OHdG	TAS	TOS	OSİ
YAŞ (33,70±10,31)						
rho değeri		0,210	-0,79	-2,43	0,422	0,487
p değeri	1	0,171	0,612	0,112	0,004	0,001

Hasta gurubunda cinsiyete göre serum 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ değerlerine bakıldı (Tablo-16). 8-OHdG, normal dağılım gösterdiği için Student-t testi uygulandı. Diğer serum parametrelerine ise normal dağılıma uymadığından dolayı Mann-Whitney testi uygulanmıştır. Elde edilen istatistiksel sonuçlara göre TAS değeri erkeklerde, OSİ değeri ise kadınlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Tablo-16: Hasta Gurubunda Cinsiyete Göre Serum 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması

	S100B**	8-OHdG*	TAS**	TOS**	OSİ**
KADIN (n=26)	160,41 (102,21-457,64)	70,21±25, 34	0,92 (0,71-1,64)	6,87 (3,68-19,13)	7,65 (3,40-16,92)
ERKEK (n=18)	188,56 (99,36-593,65)	64,75±22, 68	1,19 (0,72-1,42)	6,05 (3,34-12,33)	4,69 (2,53-11,76)
p değeri	0,069	0,468	0,001	0,262	0,049
*Mean±SD					
** Median(min-max)					

Son olarak da hasta grubunda hastalık süresinin serum 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri ile arasında bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir (Tablo-17). TAS ve OSİ parametreleri normal dağılıma uyduğu için Student-t testi; 8-OHdG, S100B, TOS parametreleri normal dağılıma uymadığından dolayı Mann-Whitney testi uygulanmıştır. Hastalık süresi ile serum 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri ile arasında istatistiksel analiz sonuçlarına göre anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo-17: Hasta Grubunda Hastalık Süresinin Serum 8-OHdG, S100B, TAS, TOS ve OSİ Düzeyleri ile İlişkisi

HASTALIK SÜRESİ (n=44)	S100B**	8-OHdG**	TAS*	TOS**	OSİ*
6-12 AY (n=13)	189,97 (99,36-420,31)	65,17 (26,52-109,83)	1,07±0,195	6,31 (3,68-10,21)	6,501±2,46
1 YIL VE ÜZERİ (n=31)	170,28 (102,21-593,65)	59,45 (26,98-133,39)	1,02±0,217	6,82 (3,34-19,13)	7,49±3,251
p değeri	0,410	0,857	0,472	0,758	0,332
*Mean±SD					
** Median(min-max)					

5. TARTIŞMA

Son yıllarda artan biyolojik psikiyatri alanındaki çalışmalar psikiyatrik bozuklukların etiyojisinin ortaya çıkarılmasında önemli gelişmeler sağlamıştır. Fakat bütün bu çalışmalara ve elde edilen sonuçlara rağmen psikiyatrik hastalıkların birçoğunun etiyojisinde rolü olabileceği düşünülen kesin bir etken sorumlu tutulamamıştır.

Yaygın anksiyete bozukluğu sık görülen psikiyatrik bozukluklardan birisidir. YAB' ın kesin sebepleri halen net olarak bilinmemekle birlikte nöroanatomik ve nörokimyasal bozuklukların yanı sıra, çevresel etmenler ve genetik etmenler de tartışılmaktadır.

Bu çalışmada Yaygın anksiyete bozukluğu' nun etiyojisinde altta yatan nörobiyolojik temellerin daha iyi anlaşılması amaçlanmış olup YAB olan hastalarda serum 8-OHdG, S100B, TOS, TAS ve OSİ düzeyleri çalışılmıştır.

Çalışmaya 26' sı (%59,1) kadın, 18' i (%40,9) erkek olmak üzere toplamda 44 tane YAB' ı olan hasta dâhil edilmiştir. Kontrol grubu da benzer şekilde 26' sı (%59,1) kadın, 18' i (%40,9) erkek olmak üzere toplamda 44 kişiden oluşmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması $33,70 \pm 10,31$ yıl olarak saptanmıştır. Kontrol grubunu oluşturan kişilerin de yaş ortalaması $31,25 \pm 9,12$ yıldır ve her iki grup kıyaslandığında aralarında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. YAB' ın genellikle geç 20' li yaşlarda başladığı, yaş ilerledikçe görülme sıklığının arttığı ve en fazla orta yaş grubunda görüldüğü bildirilmektedir (35, 251). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler YAB' ın orta yaş grubunda daha sık görüldüğü bilgisini desteklemektedir.

Çalışmamızda medeni duruma bakıldığında hastaların 37' si (%84,1) evli, 7' si (%15,9) bekâr, kontrol grubunun ise 27' si (%61,4) evli, 17' si (%38,6) bekârdır. Her iki grupta da evli olanların sayısı fazladır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir farklılık gözlenmiştir ($p=0,031$). Yapılan saha çalışmalarında YAB' ın dul, boşanmış ya da ayrı yaşayan kişilerde daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (35). Araştırmamızda ise YAB, evli olanlarda bekâr olanlara göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda YAB tanısı alan evli kadınların büyük kısmını ev hanımları oluşturmaktadır. Wittchen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada YAB için ev hanımı olma veya çalışmama durumunun bir risk faktörü olduğu tanımlanmıştır (35).

Fakat bazı yazarlar ise YAB tanısı alan kişilerde ev hanımı oranının % 25' i geçmemesi sebebiyle YAB' ın yalnız ev hanımlarında görülen bir bozukluk olmadığı yorumunu yapmışlardır (252).

Araştırmamızda YAB tanısı alan 26 kadının 23 tanesinin ev hanımı olduğu düşünüldüğünde, ev hanımlarında önemli ölçüde YAB görüldüğü düşünülebilir. Ayrıca YAB' ın ev hanımlarında daha fazla görülmesi, onlardaki psikolojik semptomların çalışan evli kadınlara göre daha fazla olduğu yönündeki çalışma sonuçlarıyla benzerdir (253). Ev hanımlarının aile içinde eşleri ve çocukları ile ilgili sorunları daha yoğun bir şekilde yüklenmeleri, maddi yönden eşlerine bağlı olmaları, günlük ev işlerinin rutin bir hal alması ve problemlili evliliklerine rağmen boşanma veya dul kalmanın toplum tarafından hoş karşılanmayacağı düşüncesi ile evliliklerini devam ettirmeleri onlarda YAB' ın gelişmesinde etkili olabilir.

Çalışmaya katılan hasta grubunda 44 kişinin 7 (%15,9) tanesinin eğitimsiz, 22 (%50,0) tanesinin ilköğretim mezunu, 5 (%11,4) tanesinin ortaokul, 4 (%9,1) tanesinin lise ve 6 (13,6) tanesinin de yükseköğretim mezunu olduğu saptanmıştır. Bazı araştırmacılar cinsiyet haricindeki sosyodemografik özelliklerin YAB için net bir öngörücü olmadığını ileri sürmüşlerdir (251). Araştırmamızda ise YAB' ın eğitim düzeyi düşük olan kişilerde daha sık gözlemlendiği bulunmuştur.

S100B (kalsiyum bağlayıcı bir protein), beyinde astrositler ve oligodendrositler tarafından salgılanan, enerji metabolizmasını, hücre büyüklüğünü, kontraksiyonunu, hücre büyümesini, hücrelerarası iletişimi ve hücre içi sinyal iletimini düzenleyen glial bir proteindir (151). S100B' nin psikiyatrik hastalıklar, serebrovasküler patolojiler, travmatik beyin hasarları ve nörodejeneratif hastalıklarda anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış ancak YAB ile ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Amacımız plazma S100B' nin YAB olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı olup olmadığını araştırmaktır.

Beyin 5-HT' si, birçok fizyolojik süreçte ve patolojik durumda önemli rol alır. 5-HT nörotransmisyonu, ruh hali, uyku, uyanıklık, dürtü kontrolü, libido, yemek yeme, hafıza ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca kaygı, korku, intihar ve şiddet içeren eylemlerde dürtüsellikte önemlidir (254). Bu etkiler en az 14 farklı 5-HT reseptör aracılığı ile olur (255). Bunlar arasında özellikle serotonin-1A (5-HT1A) reseptörünün (kısmi 5-HT1A reseptörü agonistlerinin anksiyolitik olmaları gerçeği ile desteklenen) anksiyete bozukluklarının etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (256). Nörotrofik bir faktör olan S100B' nin, mizaç hastalıklarının patofizyolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir. S100B serotonerjik nöronların

majör nörotrofik faktörüdür. Erişkin beyinde sinaptik plasitite, akson filizlenmesi ve yeni nöron oluşumu gibi çeşitli görevleri vardır. Ayrıca S100B mikromolar konsantrasyonlarda Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) ile etkileşime girerek reaktif oksijen türevlerinin artmasına yol açmaktadır (163). Serotoninin 5HT1A reseptörüne bağlanmasıyla, astroglial hücreler tarafından S100B salınımını başlatılır (11, 131). S100B, serotonin reseptörlerine parsiyel yönde etki ederek hafıza fonksiyonlarını regüle eder. Serotonin, S100B' nin beyindeki konsantrasyonunu değiştirir ve serotonerjik agonistler S100B' yi artırır (257). Ayrıca S100B, reaktif oksijen radikallerinin artmasına da sebep olmaktadır. Bizde Anksiyete ve 5-HT arasındaki ilişkiye dayanarak, serum S100B proteinin YAB hastalarda sağlıklı kontrollere göre farkı olup olmadığını araştırmaya çalıştık.

Çalışmamızda glial hücre hasarı belirteci olan S100B değerlerinde hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Hastaların anksiyete şiddetiyle (Beck anksiyete ölçeği ile değerlendirilen) serum S100B değerleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığına bakılmış fakat anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyeti ve hastalık süreleri ile serum S100B değerleri karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Beyin hasarı söz konusu olduğu zaman, S100B düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yaklaşık 50-100 kat yükselirken, psikiyatrik hastalıklarda ise S100B düzeylerinin yaklaşık üç kat daha fazla yüksek olduğu bildirilmiştir (258).

Astrosit ve oligodentrositler tarafından salgılanan S100B, duygudurum bozukluklarında mikromolar konsantrasyonlara göre daha çok nanomolar konsantrasyonlarda saptanmıştır. Bu sebeple glial hücre patolojisinde ortaya çıkan yüksek S100B seviyeleri, bozulmuş bir kan beyin bariyerinin dejeneratif veya rejeneratif sürecinin göstergesi olma potansiyeli taşımaktadır (259, 260). Bipolar bozukluktaki kan beyin bariyerinin bozulmasının oksidatif stres ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (261). Bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda periferik S100B ' nin kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde olduğunu, bu yüksekliğin hem mani hem de depresyon dönemindeki hastalarda ortaya çıktığını ve maniden ziyade depresyon ataklarının ortaya çıkması arasında daha kuvvetli bir ilişki olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Ayrıca yapılan bir meta-analizde bu hastaların hipokampusünde S100B gen ekspresyonunda artış olduğu doğrulanmıştır (262).

Bu alanda yapılan İlk klinik araştırmalardan birinde serum S100B düzeyi duygudurum bozukluğu tanısı olan 20 hastada kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (263). Bu yapılan çalışmada sadece MDB tanılı hastaların alınmaması, örnekleminin küçük olması ve tedavi ile ilgili karıştırıcı faktörlerin bulunması çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

Majör depresif bozukluk tanısı alan hastalarda Hamilton skoru ve S100B değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu bulunmuş ve bu hastalarda sağlıklı kontrollere göre sürekli olarak yüksek S100B seviyeleri bildirilmiştir (264, 265).

Protein S100B' nin psikiyatrik bozukluklar açısından beynin 5-HT sistemlerini düzenlediği ve astrositlerin de 5-HT reseptörlerini eksprese ettiği bilgilerinden yola çıkarak (258), S100B' nin antimanik ve antidepresan ilaçlar ile ilişkilerini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalardan birisinde majör depresif bozukluğu olan hastalarda birkaç hafta boyunca antidepresan tedavi sonrası (ilaç belirtilmemiş) S100B seviyeleri, diğerinde ise bipolar bozuklukta antimanik tedavi sonrası (antipsikotikler, antiepileptikler, lityum veya ajanlar arasında bir kombinasyon) serum S100B seviyelerini incelenmiş olup her iki araştırmada da S100B değerlerinin anlamlı derecede düştüğü tespit edilmiştir (261, 263).

S100B, serebral hücre bütünlüğünün bir göstergesi olan biyokimyasal belirteç olarak da bilinmektedir. 2001 yılında Rothermunt ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada şizofreninin akut psikotik alevlenmesinde serum S100B seviyelerinin yüksek olduğu ve tedavinin 6. haftasından sonra S100B seviyelerinin halen yüksek çıkmasının negatif belirtilerin srekliiliği ile ilgili olduğu bildirilmiştir (266).

Sonuç olarak depresyon, şizofreni ve nörodejeneratif hastalıklar dâhil olmak üzere çeşitli durumlarda S100B düzeylerinde değişiklikler olmasına rağmen Anksiyete bozuklukları ile S100B düzeyleri arasındaki ilişki henüz açık bir şekilde araştırılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda elde ettiğimiz verileri önceki çalışmalarla karışlaştırmak zordur.

Bu alışmamızda ayrıca Yaygın anksiyete bozukluğu ile oksidatif stres ilişkisini araştırmak istedik. Organizmada, oluşan oksidatif stresi karışlayan ve nötralize eden karışt antioksidan sistemler bulunmaktadır. Hücresel düzeyde koruyucu olan antioksidan sisteminin ana ğeleri GSH-Px, CAT ve SOD gibi enzim sistemleriyken plazmadaki antioksidan etkinin % 85' ini ise albümin, ürik asit ve askorbik asit oluştırmaktadır. Metabolizmanın dengeli çalışmasını sağlayan ve birbirini

antagonize eden bu sistemler arası dengenin oksidan sistem lehine bozulmaması için antioksidan yanıtın yeterli düzeyde oluşması gereklidir (267). Oksidatif stresin şiddet seviyesine göre hücre sel yapı lar da zarar, apoptozis, mitozun durması ve nekroza kadar giden bir hasar söz konusudur. Beynin oksidatif hasara karşı en hassas organlardan biri olduğu düşünül düğünde oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklardaki önemi anlaşılacaktır.

Son yıllarda oksidatif stresin nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol üstlendiğine dair kanıtlar git gide artmaktadır. Yapılan araştırmalarda, oksidatif metabolizmadaki dengesizliklerin nasıl psikiyatrik bozukluğa sebep olabileceği konusu tartışmalıdır. Bu konudaki en güçlü varsayım ise oksidanların zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek ve doğal işleyişteki enzimler ya da nörotransmitterlerin alımına engel olarak hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabileceğidir. Çünkü oksidanlar, MSS' de zar patolojileriyle ilişkilidir ve bu sebeple nöropsikiyatrik hastalıklarda önemli rol oynayabilirler.

Oksidan ve antioksidan sistemlerin herbir alt grubunun ayrı ayrı değerlendirilmesi mümkündür. Fakat bu değerlendirme zaman alıcı, komplike teknikler gerektiren, zahmetli ve genellikle maliyet artırıcı bir durumdur. Ayrıca bu tarz bir ölçüm tekniği her iki sistemin değerlendirilmesi açısından güvenilir ve homojen değildir. Bu nedenle çalışmamızda YAB tanısı alan hastalarda oluşan oksidatif stresin ve antioksidan yanıtın değerlendirmesinde TOS ve TAS ölçümleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda YAB ile sağlıklı kontrol grubu arasında TOS, TAS ve OSİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hastaların anksiyete şiddetiyle (Beck anksiyete ölçeği ile değerlendirilen) TOS, TAS ve OSİ değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmaya katılan tüm hasta grubunun yaşı ile sadece TOS ve OSİ düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir. Yaş arttıkça TOS ve OSİ düzeylerinde artış gözlemlenmektedir. Hasta grubunda cinsiyete göre serum TOS, TAS ve OSİ değerlerine bakıldığında elde edilen istatistiksel sonuçlara göre TAS değeri erkeklerde, OSİ değeri ise kadınlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Son olarak da hastalık süresi ile serum TOS, TAS ve OSİ düzeyleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Psikiyatrik hastalıklarda total oksidan seviyenin arttığına dair pek çok araştırma bulunmaktadır. Hayvanlarda aydınlık/karanlık seçim davranış testi uygulanmış ve anksiyete durumunda periferel granüositlerde ROT varlığı tespit edilmiştir ve bu artışın oluşan anksiyete ile pozitif bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (268).

Bir hayvan modelinde, glutasyon redüktaz 1 geninin oksidatif strese ve anksiyeteye karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (269). Başka fare modellerinde yapılan çalışmalarda antioksidan olan E vitamininin tükenmesi ile artmış oksidatif stres belirteçleri ve anksiyete davranışları arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca periferik kandaki oksidatif stres belirteçleri ile anksiyete davranışları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (270).

Anksiyete bozukluğu tanısı olan çocuk ve ergenlerde yapılan oksidatif metabolizmanın incelendiği bir çalışmada TOS ve OSİ değerleri hasta grubunda kontrollere göre anlamlı seviyede daha yüksek bulunmuştur (246).

Yaygın Anksiyete Bozukluğunda yapılan bir çalışmada ise TOS, TAS ve OSİ için hastalarla kontroller arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ve bütün değerler hasta grubunda yüksek çıkmıştır (116).

PB' de yapılan bir çalışmada, oksidanlar artmış ve antioksidanlar azalmış bulunurken, OSİ'nin hastalarda arttığı bulunmuştur (247).

Majör depresyon hastalarında Cumurcu ve ark. (271) benzer şekilde hastalık şiddetinin TOS ve OSİ değerleriyle pozitif korele olduğunu, Yanık ve ark. (272) ise hastalık şiddeti ile OSİ arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamız ile yapılan diğer çalışma sonuçları uyumlu olmasa da tüm bu çalışmalardaki elde edile sonuçlar bize psikiyatrik hastalıklarda oksidan ve antioksidan parametrelerin etyolojide ve tedaviye olan cevabı değerlendirmede kullanılabileceği izlenimini vermiştir ve bu alanda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca bu çalışmada; Yaygın Anksiyete Bozukluğu tanısı almış hastalarda Oksidatif DNA hasarı göstergesi 8-OHdG düzeyi çalışılmıştır. Yaygın anksiyete bozukluğu tanısı alan hastalar ve kontrol gruplarının 8-OHdG düzeyleri karşılaştırılmış ve her iki grup arasında anlamlı derecede bir farklılık saptanmıştır ($p=0,028$). 8-OHdG değeri hasta grubunda daha yüksek seviyede saptanmıştır. Ayrıca hasta grubunda anksiyete şiddeti, yaşı, cinsiyeti ve hastalık süresi serum 8-OHdG değeri ile karşılaştırılmış ama istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Anksiyete bozukluklarında oksidatif patofizyoloji, hayvan modelleri ve insan biyokimyasal verileri ile güçlü bir şekilde desteklenmektedir. Ancak bildiğimiz kadarıyla, YAB' de oksidatif DNA hasarını araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Serbest radikaller hücresel lipit, protein ve DNA' da farklı derecelerde hasara neden olabilir. Proteinler, DNA polimerazlar ve DNA tamir enzimleri serbest oksijen radikallerinin majör hedefleri arasında bulunmaktadır. Serbest radikaller için DNA molekölü önemli bir hedefdir ve kolay bir şekilde hasara uğratılır. ROT' un DNA' da yaptığı 20' nin üzerindeki oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en fazla olanı ise 8-OHdG' dir.

Beyin hücreleri vücuttaki toplam oksijenin yaklaşık% 20' sini tüketir, bu nedenle vücuttaki diğer hücelere göre oksidatif hasara karşı daha hassastırlar. DNA hasarı, bilişsel bozukluklarda ve demansta önemli bir patojenik mekanizma olarak kabul edilir. Bu nedenle, çeşitli psikiyatrik hastalıklarda oksidatif DNA hasarı araştırılmıştır.

Yapılan bir çalışmada kadın hemşirelerde depresyon prevalansı ile idrar 8-OHdG düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve depresif olan hemşirelerde idrar 8-OHdG düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (273).

Benzer şekilde, başka bir çalışmada Depresyon tanısı alan 169 gençten (32 erkek ve 137 kadın) oluşan hasta grubunda, cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek serum 8-OHdG düzeyleri saptanmıştır (274).

şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada, hipokampüste postmortem sonrası 8-OHdG düzeyinin, herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan kontrollere kıyasla 10 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (275).

Bir başka çalışmada ise TSSB olan hastalar olan hastalar ve sağlıklı kontroller arasında idrarda 8-OHdG düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (276).

Bizim alışmamızda da, sayılan psikiyatrik hastalıklardaki birçok araştırmayı destekler nitelikte, hasta ve kontrol grupları arasında bakılan 8-OHdG değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu bize, YAB tanısı alan hastaların DNA' larının oksidatif hasara maruz kaldığını düşündürmüştür.

Araştırmaya eştanısız YAB tanısı alan hastalarının alınması, katılımcıların tıbbi olarak sağlıklı bireylerden oluşması, psikotrop ve/veya parametreleri etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanımlarının olmaması, yaş ve cinsiyet olarak iki grubunda benzer olması, sigara ve alkol kullanımı gibi oksidatif stres üzerinde etkisi olabilecek faktörler açısından gruplar arasında fark olmaması çalışmamızın güçlü yönleridir. Oksitleyicilerin ve antioksidanların dengesizliğinin sigara içenlerde ve alkol tüketiminde meydana geldiği iyi bilinmektedir. Bu nedenle sigara, alkol ve madde kullanımı olan YAB olan hastalar ve kontrol grupları bu çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise örneklem sayısının yetersiz olması ve oksidatif stresi gösteren diğer biyokimyasal parametreleri çalışmamış olmamızdır. Daha fazla örneklem sayısıyla yapılacak çalışmalar oksidatif stresin YAB' de olası etkilerini anlamamızda yardımcı olacaktır.

6. SONUÇLAR

S100B esas olarak MSS' de sinir dokusunda bulunur ve bu nedenle nörolojik hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklarda beyin hasarı için potansiyel bir biyomarker olarak ilgi çekicidir. Çalışmamızda YAB tanısı olan hastaların S100B seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Ancak bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi. Daha büyük örneklem grubu ile S100B yüksekliğinin anlamlı olabileceği düşünüldü.

Son yıllarda yapılan araştırmalardan elde edilen verilere göre oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklarda dâhil olmak üzere birçok farklı hastalığın etiyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda anksiyete bozuklukları ve diğer psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stresin arttığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise YAB olan hastalarla kontrol grubu arasında TOS, TAS ve OSİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fakat iki grup arasında 8-OHdG düzeylerine baktığımızda hasta grubunda oksidatif DNA hasarının kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu sonuca göre DNA hasar göstergesi olan 8-OHdG' nin YAB' da biyolojik bir marker olmaya aday olabileceği söylenebilir. Bu alanda özgül alt oksidatif parametrelerin değerlendirilebileceği daha büyük örneklem grubu ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Geçtan E. Psikodinamik Psikiyatri ve Normal Dışı Davranışlar Remzi Kitabevi, İstanbul 1997;35-42.
2. Aslan S, Yüksel N. Anksiyete Bozukluklarında İlaç Tedavileri. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri. 2006; 2(12): 68-80.
3. Köroğlu E. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, DSM-IVTR. Ankara 2007; 4: 617-705
4. Özcan M, Uğuz F, Çilli AS. Ayaktan psikiyatri hastalarında yaygın anksiyete bozukluğunun yaygınlığı ve ek tanılar. Türk Psikiyatri Dergisi.2006; 17(4): 276-85.
5. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri 2015; 13: 337-363
6. Kırılı S SYçe. Yaygın Anksiyete Bozukluğu: Tanı, Tedavi ve Diğer Anksiyete Bozuklukları ile ilişkisi. Özsan Matbaacılık, Bursa 2000;70-75.
7. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Ankara: Nobel Tıp Kitabevi 2007; 11: 452-456
8. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin Nüfusta Hastalıkların Yaygınlığı, İlişkili Faktörler, Yetiyitimi ve Ruh Sağlığı Hizmeti Kullanımı Sonuçları. In: Bakanlık ATS, editor. 1998;
9. Gonzalez-Martinez T, Perez-Piñera P, Díaz-Esnal B, Vega J. S-100 proteins in the human peripheral nervous system. Microscopy research and technique. 2003;60(6):633-8.
10. Tu C-L, Chang W, Bikle DD. The extracellular calcium-sensing receptor is required for calcium-induced differentiation in human keratinocytes. Journal of biological Chemistry. 2001;276(44):41079-85.
11. Whitaker-Azmitia PM, Clarke C, Azmitia EC. Localization of 5-HT1A receptors to astroglial cells in adult rats: Implications for neuronal-gial interactions and psychoactive drug mechanism of action. Synapse. 1993;14(3):201-5.
12. Tezcan E, Atmaca M, Kuloglu M, Ustundag B. Free radicals in patients with post-traumatic stress disorder. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2003;253(2):89-91.

13. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Tunckol H. Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia before and after citalopram treatment. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2004;254(4):231-5.
14. Ersan S, Bakir S, Ersan EE, Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006;30(6):1039-42.
15. Haddad JJ. Oxygen sensing and oxidant/redox-related pathways. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;316(4):969-77.
16. Hagen U. Current aspects on the radiation induced base damage in DNA. *Radiation and environmental biophysics*. 1986;25(4):261-71.
17. Sonntag DM, de Boer J, Medvedovic M, Baxter CS, LeMasters G, Talaska G. Mutational biases associated with potential iron-binding DNA motifs in rodent lacI and human p53 mutational databases. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2004;550(1-2):73-88.
18. Helbock HJ, Beckman KB, Ames BN. 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *Methods in enzymology*. 300: Elsevier; 1999; 156-66.
19. Özer Ş. Anksiyete ve anksiyete bozukluklarının kısa tarihçesi. In: Tükel R, Aklın T, editors. *Anksiyete bozuklukları*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2006;3-15.
20. Stanley MA, Beck JG. Anxiety disorders. *Clin Psychol Rev* 2000; 20:731-54.
21. Uzbay İT. Anksiyetenin nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002;5(Ek Sayı:1): 5-13.
22. Charney DS. *Anxiety Disorders: Introduction and Overview*. Sadock BJ SV, editor. Lippincott Williams & Wilkins, New York 2005; 1718-1719
23. Hollander E, Simeon D. *Anxiety Disorder*. RE H, (eds) YS, editors. American Psychiatric Publishing Inc, Washington DC 1995; 4: 543-630
24. Köroğlu E. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal Ve Sayımsal El Kitabı, DSM-VTR*. Ankara 2014; 54-62
25. Bayraktar E. Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Fenomenolojisi. In Tükel R, Aklın T, editors, *Anksiyete Bozuklukları*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2006; 469-470.
26. Klein DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacology*. 1964;5(6):397-408.
27. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. third ed. Washington, DC; American Psychiatric Association 1980; 56-60.

28. DSM-III-R A, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (text rev.). Washington, DC: Author. 1987;50-55.
29. Sanderson WC, Barlow DH. A description of patients diagnosed with DSM-III—R generalized anxiety disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1990;65-73.
30. DSM I. Diagnostic and Stabilitical Manual of Mental Disorders. Washington, DC, APA; 1994;
31. Brown TA. The nature of generalized anxiety disorder and pathological worry: current evidence and conceptual models. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 1997;42(8):817-25.
32. Çuhadaroğlu F, Kaplan İ, Özgen G, Öztürk MO, Rezaki M, Uluğ B (çeviri. ed.) Dünya Sağlık Örgütü, ICD-10, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları, 1992. . Ankara: Medikomat Basım 1993; 143-160.
33. Birliği AP. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5). Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı'ndan, Köroğlu E, çev Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2013; 5: 54-62.
34. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11 ed. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2011; 243-250.
35. Wittchen H-U, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*. 1994;51(5):355-64.
36. Flint AJ. Epidemiology and comorbidity of anxiety disorders in the elderly. *The American journal of psychiatry*. 1994;151(5):640-9.
37. Roy-Byrne PP, Wagner A. Primary care perspectives on generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(13):20-6.
38. Sheikh JI. Anxiety disorders and their treatment. *Clinics in geriatric medicine*. 1992;8(2):411-26.
39. Bayraktar E, Tükel R, Özdemir ÇA, Tutkun H, Soygüt G. Yaygın anksiyete bozukluğu. In: Tükel R, Aklın T, editors. *Anksiyete Bozuklukları*. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları; 2006; 468-548.
40. Ninan PT, Dunlop BW. Controtemporary diagnosis and management of anxiety disorders. *Handbooks in Health Care: Newtown PA*; 2006; 47.
41. Özdemir A, Kocabaşoğlu N. Yaygın Anksiyete Bozukluğu. In: Köroğlu E, Güleç C, editors. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara 2007; 360-3.
42. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C. *Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi*. Sivas: Dilek Matbaası; 1995.

43. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, et al. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Ankara: Eksen Tanıtım; 1998.
44. Papp LA, Kleber MS. Phenomenology of generalised anxiety disorder. In: DJ S, E H, editors. Textbook of Anxiety Disorders. Washington: American Psychiatric Publishing; 2002;109-18.
45. Simonoff E, Pickles A, Meyer JM, Silberg JL, Maes HH, Loeber R, et al. The Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development: Influences of Age, Sex, and Impairment on Rates of Disorder. Archives of General Psychiatry. 1997;54(9):801-8.
46. Aydın H. BA, editor. Kaplan & Sadock's Concise Textbook of Clinical Psychiatry. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005; 9: 238-242.
47. Starcevic V. Anxiety states: a review of conceptual and treatment issues. Current Opinion in Psychiatry. 2006;19(1):79-83.
48. Noyes JR, Clarkson C, Crowe RR, Yates WR, McChesney CM. A family study of generalized anxiety disorder. The American journal of psychiatry. 1987;144(8):1019-24.
49. Andrews G, Stewart G, Allen R, Henderson A. The genetics of six neurotic disorders: a twin study. Journal of affective disorders. 1990;19(1):23-9.
50. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Generalized anxiety disorder in women: a population-based twin study. Archives of General Psychiatry. 1992;49(4):267-72.
51. Skre I, Onstad S, Torgersen S, Lygren S, Kringlen E. A twin study of DSM-III-R anxiety disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1993;88(2):85-92.
52. Mackintosh M-A, Gatz M, Wetherell JL, Pedersen NL. A twin study of lifetime generalized anxiety disorder (GAD) in older adults: genetic and environmental influences shared by neuroticism and GAD. Twin research and human genetics. 2006;9(1):30-7.
53. Ohara K, Suzuki Y, Ochiai M, Tsukamoto T, Tani K. A variable-number-tandem-repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorders. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 1999;23(1):55-65.
54. Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ochiai M, Ohara K. No association between anxiety disorders and catechol-O-methyltransferase polymorphism. Psychiatry Research. 1998;80(2):145-8.
55. Tükel R. Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Patogenezi. In: Tükel R, Alkın T, editor. Anksiyete bozuklukları. Ankara: Pozitif Matbaacılık; 2006; 1: 481– 508.
56. Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women: Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. Archives of general psychiatry. 1995;52(5):374-83.

57. Petrovich G, Swanson L. Projections from the lateral part of the central amygdalar nucleus to the postulated fear conditioning circuit. *Brain research*. 1997;763(2):247-54.
58. Malizia AL. Receptor binding and drug modulation in anxiety. *European neuropsychopharmacology*. 2002;12(6):567-74.
59. Korpi ER, Gründer G, Lüddens H. Drug interactions at GABAA receptors. *Progress in neurobiology*. 2002;67(2):113-59.
60. Weizman R, Tanne Z, Granek M, Karp L, Golomb M, Tyano S, et al. Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients. *European journal of pharmacology*. 1987;138(2):289-92.
61. Ferrarese C, Appollonio I, Frigo M, Perego M, Piolti R, Trabucchi M, et al. Decreased density of benzodiazepine receptors in lymphocytes of anxious patients: reversal after chronic diazepam treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1990;82(2):169-73.
62. Rocca P, Ferrero P, Gualerzi A, Zanalda E, Maina G, Bergamasco B, et al. Peripheral-type benzodiazepine receptors in anxiety disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1991;84(6):537-44.
63. Cowley D, Roy-Byrne P, Hommer D, Greenblatt D, Nemeroff C, Ritchie J. Benzodiazepine sensitivity in anxiety disorders. *Biol Psychiatry*. 1991;29:57-8.
64. Tiihonen J, Kuikka J, Räsänen P, Lepola U, Koponen H, Liuska A, et al. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Molecular Psychiatry*. 1997;2(6):463-71.
65. Rocca P, Beoni AM, Eva C, Ferrero P, Zanalda E, Ravizza L. Peripheral benzodiazepine receptor messenger RNA is decreased in lymphocytes of generalized anxiety disorder patients. *Biological psychiatry*. 1998;43(10):767-73.
66. Sacerdote P, Panerai A, Frattola L, Ferrarese C. Benzodiazepine-induced chemotaxis is impaired in monocytes from patients with generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 1999;24(2):243-9.
67. Wang Y, Fujita I, Murayama Y. Neuronal mechanisms of selectivity for object features revealed by blocking inhibition in inferotemporal cortex. *Nature neuroscience*. 2000;3(8):807-13.
68. Drugan RC, Skolnick P, Paul SM, Crawley JN. A pretest procedure reliably predicts performance in two animal models of inescapable stress. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1989;33(3):649-54.

69. Farabollini F, Fluck E, Albonetti ME, File SE. Sex differences in benzodiazepine binding in the frontal cortex and amygdala of the rat 24 hours after restraint stress. *Neuroscience letters*. 1996;218(3):177-80.
70. Argyropoulos SV, Sandford JJ, Nutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drugs: Part 2: pharmacological treatments of anxiety. *Pharmacology & therapeutics*. 2000;88(3):213-27.
71. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(6):968-74.
72. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Archives of General Psychiatry*. 1993;50(11):884-95.
73. Charney DS, Deutch A. A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Critical Reviews™ in Neurobiology*. 1996;10(3-4):419-46.
74. Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P. Conditioned responses of monkey locus coeruleus neurons anticipate acquisition of discriminative behavior in a vigilance task. *Neuroscience*. 1997;80(3):697-715.
75. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Bradwejn J, Villarreal G, Knapp R, Emmanuel N, et al. Effects of the cholecystokinin agonist pentagastrin in patients with generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154(5):700-2.
76. Mathew R, Ho B, Kralik P, Taylor D, Claghorn J. Catecholamines and monoamine oxidase activity in anxiety. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1981;63(3):245-52.
77. Khan A, Lee E, Dager S, Hyde T, Raisys V, Avery D, et al. Platelet MAO-B activity in anxiety and depression. *Biological psychiatry*. 1986;21(8):847-9.
78. Garvey MJ, Noyes Jr R, Woodman C, Laukes C. Relationship of generalized anxiety symptoms to urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and vanillylmandelic acid. *Psychiatry research*. 1995;57(1):1-5.
79. Mathew RJ, Ho B, Francis D, Taylor D, Weinman M. Catecholamines and anxiety. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1982;65(2):142-7.
80. Munjack DJ, Baltazar PL, DeQuattro V, Sobin P, Palmer R, Zulueta A, et al. Generalized anxiety disorder: some biochemical aspects. *Psychiatry research*. 1990;32(1):35-43.
81. Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2001;24(1):75-97.

- 82.** Cameron OG, Smith CB, Lee MA, Hollingsworth PJ, Hill EM, Curtis GC. Adrenergic status in anxiety disorders: Platelet alpha2-adrenergic receptor binding, blood pressure, pulse, and plasma catecholamines in panic and generalized anxiety disorders patients and in normal subjects. *Biological Psychiatry*. 1990;28(1):3-20.
- 83.** Charney DS, Woods SW, Heninger GR. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry research*. 1989;27(2):173-82.
- 84.** Abelson JL, Glitz D, Cameron OG, Lee MA, Bronzo M, Curtis GC. Blunted growth hormone response to clonidine in patients with generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1991;48(2):157-62.
- 85.** Eşel E. Genelleşmiş anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2003;13(2):78-87.
- 86.** Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, et al. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(24):14476-81.
- 87.** Olivier B, van Wijngaarden I, Soudijn W. 5-HT3 receptor antagonists and anxiety; a preclinical and clinical review. *European Neuropsychopharmacology*. 2000;10(2):77-95.
- 88.** Connor KM, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biological Psychiatry*. 1998;44(12):1286-94.
- 89.** Tükel R, Alkın T. Anksiyete Bozuklukları. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2006; 1: 487-489.
- 90.** Harro J, Vasar E, Bradwejn J. CCK in animal and human research on anxiety. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1993;14(6):244-9.
- 91.** Adams JB, Pyke RE, Costa J, Cutler NR, Schweizer E, Wilcox CS, et al. A double-blind, placebo-controlled study of a CCK-B receptor antagonist, CI-988, in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1995;15(6):428-34.
- 92.** Maren S. Synaptic transmission and plasticity in the amygdala. *Molecular neurobiology*. 1996;13(1):1-22.
- 93.** Sajdyk T, Shekhar A. Excitatory amino acid receptors in the basolateral amygdala regulate anxiety responses in the social interaction test. *Brain research*. 1997;764(1-2):262-4.
- 94.** Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JM. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(12):2379-81.

95. Gould T, Gray N, Manji H. The cellular neurobiology of severe mood and anxiety disorders: implications for the development of novel therapeutics. *Molecular Neurobiology for the Clinician* American Psychiatric Press Inc: Washington. 2003:123-227.
96. Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB. Neurokinin1 receptor antagonists as potential antidepressants. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2001;41(1):877-906.
97. Levine S. The Psychoendocrinology of Stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;697(1):61-9.
98. Brouette TE, Goddard AW. Pathogenesis of generalized anxiety disorder. In: Stein DJ, Holander E, editors. *Textbook of Anxiety Disorders*. Washington: American Psychiatry Publishing; 2002; 119-34.
99. Rosenbaum AH, Schatzberg AF, Jost III FA, Cross PD, Wells LA, Jiang N-S, et al. Urinary free cortisol levels in anxiety. *Psychosomatics*. 1983;24(9):835-7.
100. Avery D, Osgood T, Ishiki D, Wilson L, Kenny M, Dunner D. The DST in psychiatric outpatients with generalized anxiety disorder, panic disorder, or primary affective disorder. *The American journal of psychiatry*. 1985;142(7):844-8.
101. Tafet GE, Feder DJ, Abulafia DP, Roffman SS. Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal activity in response to cognitive therapy in patients with generalized anxiety disorder. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2005;5(1):37-40.
102. Munjack DJ, Palmer R. Thyroid hormones in panic disorder, panic disorder with agoraphobia, and generalized anxiety disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 1988;49:229-31.
103. Fossey M, Lydiard R, Ballenger J, Laraia M, Bissette G, Nemeroff C. Cerebrospinal fluid thyrotropin-releasing hormone concentrations in patients with anxiety disorders. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 1993;5(3):335-7.
104. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Somatic manifestations in women with generalized anxiety disorder: Psychophysiological responses to psychological stress. *Archives of General Psychiatry*. 1989;46(12):1113-9.
105. Sinha SS, Mohlman L, Gorman JM. Generalized Anxiety Disorder, Neurobiology. In: Heimberg RG, Turk CL, Memnin DS, editors. *New York: The Guilford Press*; 2004; 187-216.
106. Gorman JM, Fyer MR, Goetz R, Askanazi J, Liebowitz MR, Fyer AJ, et al. Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1988;45(1):31-9.

107. Holt PE, Andrews G. Hyperventilation and anxiety in panic disorder, social phobia, GAD and normal controls. *Behaviour Research and Therapy*. 1989;27(4):453-60.
108. Verburg C, Griez E, Meijer J. A 35% carbon dioxide challenge in simple phobias. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1994;90(6):420-3.
109. Lapierre Y, Knott V, Gray R. Psychophysiological correlates of sodium lactate. *Psychopharmacology bulletin*. 1984;20(1):50-7.
110. Gur RC, Gur RE, Resnick SM, Skolnick BE, Alavi A, Reivich M. The effect of anxiety on cortical cerebral blood flow and metabolism. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1987;7(2):173-7.
111. Wu JC, Buchsbaum MS, Hershey TG, Hazlett E, Sicotte N, Johnson JC. PET in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*. 1991;29(12):1181-99.
112. De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Dahl RE, Axelson DA, et al. Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biological psychiatry*. 2002;51(7):553-62.
113. Borkovec TD, Alcaine O, Behar E. Avoidance theory of worry and generalized anxiety disorder. *Generalized anxiety disorder: Advances in research and practice*. 2004;77-108.
114. Wells A, Carter K. Preliminary tests of a cognitive model of generalized anxiety disorder. *Behaviour Research and Therapy*. 1999;37(6):585-94.
115. Dugas MJ, Gagnon F, Ladouceur R, Freeston MH. Generalized anxiety disorder: A preliminary test of a conceptual model. *Behaviour research and therapy*. 1998;36(2):215-26.
116. Emhan A. Yaygın Anksiyete Bozukluğunda Oksidatif ve Antioksidatif Parametrelerin Değerlendirilmesi [Uzamanlık tezi]. Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
117. Köroğlu E. Psikozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Ankara: HYB Yayıncılık; 2004.
118. Kessler RC, Stang PE, Wittchen H-U, Ustun TB, Roy-Burne PP, Walters EE. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(9):801-8.
119. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB. Generalized anxiety disorder: issues in epidemiology. *The Journal of clinical psychiatry* 1996;57(7):3-8.
120. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB. Biological basis of generalized anxiety disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 1997;58(3):16-25;
121. Sürmeli A. Anksiyete kavramı ve anksiyete bakışlarına temel bir bakış. In: C G, E K, editors. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1997; 449–526.

122. Dunitz M. Generalized Anxiety Disorder: Diagnosis, Treatment and it's relationship to other Anxiety Disorder. second ed. Bristol 2000.
123. Birliği AP. Mental bozuklukların tanısai ve sayımsal el kitabı (1994) Ame-rikan Psikiyatri Birliği, Washington DC Çeviren Köroğlu E Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 1998; 4: (DSM-IV).
124. Kretsinger R. Why cells must export calcium. Intracellular Calcium Regulation, Alan R Liss, Inc, New York. 1990:439-57.
125. Berridge M. Lipp P, and Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling Nat Rev Mol Cell Biol. 2000;1:11-21.
126. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. Biochemical and biophysical research communications. 1965;19(6):739-44.
127. Isobe T, Tsugita A, Okuyama T. The amino acid sequence and the subunit structure of bovine brain S-100 protein (PAP I-b). Journal of neurochemistry. 1978;30(4):921-3.
128. Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction Stroke 1997;28(10):1961-5.
129. Kaskel P, Berking C, Sanderb S, Volkenandt M, Peter RU, Krähn G. S-100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases: a prospective 2-center study of 570 patients with melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999;41(6):962-9.
130. Schäfer BW, Wicki R, Engelkamp D, Mattei M-g, Heizmann CW. Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family. Genomics. 1995;25(3):638-43.
131. Heizmann CW, Fritz G, Schafer B. S100 proteins: structure, functions and pathology. Front Biosci. 2002;7(1):1356-68.
132. Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 1999;1450(3):191-231.
133. Donato R. Perspectives in S-100 protein biology. Cell calcium. 1991;12(10):713-26.
134. Nishikawa T, Lee ISM, Shiraishi N, Ishikawa T, Ohta Y, Nishikimi M. Identification of S100b protein as copper-binding protein and its suppression of copper-induced cell damage. Journal of Biological Chemistry. 1997;272(37):23037-41.

135. Schäfer BW, Fritschy J-M, Murmann P, Troxler H, Durussel I, Heizmann CW, et al. Brain S100A5 is a novel calcium-, zinc-, and copper ion-binding protein of the EF-hand superfamily. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(39):30623-30.
136. Lee S-C, Kim I, Marekov L, O'keefe E, Parry D, Steinert P. The structure of human trichohyalin. Potential multiple roles as a functional EF-hand-like calcium-binding protein, a cornified cell envelope precursor, and an intermediate filament-associated (cross-linking) protein. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(16):12164-76.
137. Presland RB, Bassuk JA, Kimball JK, Dale BA. Characterization of two distinct calcium-binding sites in the amino-terminus of human profilaggrin. *Journal of investigative dermatology*. 1995;104(2):218-23.
138. Griffin W, Stanley L, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot L, et al. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989;86(19):7611-5.
139. Potts BC, Smith J, Akke M, Macke TJ, Okazaki K, Hidaka H, et al. The structure of calyculin reveals a novel homodimeric fold for S100 Ca²⁺-binding proteins. *Nature structural biology*. 1995;2(9):790-6.
140. Isobe T, Okuyama T. The amino-acid sequence of the α subunit in bovine brain S-100a protein. *European journal of biochemistry*. 1981;116(1):79-86.
141. Hunter MJ, Chazin WJ. High level expression and dimer characterization of the S100 EF-hand proteins, migration inhibitory factor-related proteins 8 and 14. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(20):12427-35.
142. Matsumura H, Shiba T, Inoue T, Harada S, Kai Y. A novel mode of target recognition suggested by the 2.0 Å structure of holo S100B from bovine brain. *Structure*. 1998;6(2):233-41.
143. Réty S, Osterloh D, Arié J-P, Tabaries S, Seeman J, Russo-Marie F, et al. Structural basis of the Ca²⁺-dependent association between S100C (S100A11) and its target, the N-terminal part of annexin I. *Structure*. 2000;8(2):175-84.
144. Sorci G, Bianchi R, Giambanco I, Rambotti M, Donato R. Replicating myoblasts and fused myotubes express the calcium-regulated proteins S100A1 and S100B. *Cell Calcium*. 1999;25(2):93-106.
145. Ivanenkov VV, Jamieson GA, Gruenstein E, Dimlich RV. Characterization of S-100b binding epitopes. Identification of a novel target, the actin capping protein, CapZ. *Journal of biological chemistry*. 1995;270(24):14651-8.

146. Ivanenkov VV, Dimlich RV, Jamieson Jr GA. Interaction of S100a0Protein with the Actin Capping Protein, CapZ: Characterization of a Putative S100a0Binding Site in CapZ α -Subunit. *Biochemical and biophysical research communications*. 1996;221(1):46-50.
147. Kilby PM, Roberts GC, Van Eldik LJ. Identification of the binding site on S100B protein for the actin capping protein CapZ. *Protein science*. 1997;6(12):2494-503.
148. Bianchi R, Garbuglia M, Verzini M, Giambanco I, Ivanenkov VV, Dimlich RVW, Jamieson Jr. GA, Donato R. S100 (and) binding peptide (TRTK-12) blocks S100/GFAP interaction: identification of a putative S100 target epitope within the head domain of GFAP, *Biochim. Biophys. Acta* 1996; 1313: 258–67.
149. Garbuglia M, Verzini M, Donato R. Annexin VI binds S100A1 and S100B and blocks the ability of S100A1 and S100B to inhibit desmin and GFAP assemblies into intermediate filaments. *Cell calcium*. 1998;24(3):177-91.
150. Rust RR, Baldisseri DM, Weber DJ. Structure of the negative regulatory domain of p53 bound to S100B ($\beta\beta$). *Nature Structural & Molecular Biology*. 2000;7(7):570-1.
151. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain research bulletin*. 1995;37(4):417-29.
152. Fano G, Angelella P, Nicoletti I, Antonica A, Fulle S, Calissano P. The S-100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC12 cells. *Neuroscience*. 1993;53(4):919-25.
153. Raabe A, Grolms C, Keller M, Döhnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta neurochirurgica*. 1998;140(8):787-92.
154. Dimopoulou I, Korfiatis S, Dafni U, Anthi A, Psachoulia C, Jullien G, et al. Protein S-100b serum levels in trauma-induced brain death. *Neurology*. 2003;60(6):947-51.
155. Ettinger A, Laumark AB, Ostroff RM, Brundell J, Baumgartner WA, Razumovsky AY. A new optical immunoassay for detection of S-100B protein in whole blood. *The Annals of thoracic surgery*. 1999;68(6):2196-201.
156. Heizmann C. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Subtypes of S100 proteins must be identified. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999;318(7182):538-9.
157. Xiong Z-g, O'Hanlon D, Becker LE, Roder J, MacDonald JF, Marks A. Enhanced calcium transients in glial cells in neonatal cerebellar cultures derived from S100B null mice. *Experimental cell research*. 2000;257(2):281-9.

- 158.** Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, et al. Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. *Restorative neurology and neuroscience*. 2003;21(3, 4):159-69.
- 159.** Griffin W, Yeralan O, Sheng J, Boop F, Mrak R, Rovnaghi C, et al. Overexpression of the neurotrophic cytokine S100 β in human temporal lobe epilepsy. *Journal of neurochemistry*. 1995;65(1):228-33.
- 160.** Sheng JG, Mrak RE, Griffin WST. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 α + microglia and S100 β + astrocytes with neurofibrillary tangle stages. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1997;56(3):285-90.
- 161.** Peña LA, Brecher CW, Marshak DR. β -amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100 β in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Molecular brain research*. 1995;34(1):118-26.
- 162.** Whitaker-Azmitia PM, Wingate M, Borella A, Gerlai R, Roder J, Azmitia EC. Transgenic mice overexpressing the neurotrophic factor S-100 β show neuronal cytoskeletal and behavioral signs of altered aging processes: implications for Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Brain research*. 1997;776(1-2):51-60.
- 163.** Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2001;33(7):637-68.
- 164.** Stahl SM. *Temel Psikofarmakoloji*. İstanbul: FSH Matbaacılık; 2003.
- 165.** Taupin P, Gage FH. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. *Journal of neuroscience research*. 2002;69(6):745-9.
- 166.** Sala M, Perez J, Soloff P, Di Nemi SU, Caverzasi E, Soares J, et al. Stress and hippocampal abnormalities in psychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology*. 2004;14(5):393-405.
- 167.** Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends in neurosciences*. 1997;20(2):84-91.
- 168.** Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *Journal of affective disorders*. 2001;66(1):89-93.
- 169.** Grabe HJ, Ahrens N, Rose H-J, Kessler C, Freyberger HJ. Neurotrophic factor S100beta in major depression. *Neuropsychobiology*. 2001;44(2):88-90.
- 170.** Huttunen HJ, Kuja-Panula J, Sorci G, Agneletti AL, Donato R, Rauvala H. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphotericin and S100 proteins through receptor

- for advanced glycation end products (RAGE) activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(51):40096-105.
- 171.** Fulle S, Pietrangelo T, Mariggio MA, Lorenzon P, Racanicchi L, Mozrzymas J, et al. Calcium and fos involvement in brain-derived Ca²⁺-binding protein (S100)-dependent apoptosis in rat pheochromocytoma cells. *Experimental physiology*. 2000;85(3):243-53.
- 172.** Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B expression in and effects on microglia. *Glia*. 2001;33(2):131-42.
- 173.** Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech*. 2003;60(6):614-32.
- 174.** Staroverov VN, Davidson ER. Distribution of effectively unpaired electrons. *Chemical Physics Letters*. 2000;330(1-2):161-8.
- 175.** Baykal Y, Gök F, Erikçi S. Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. *Sendrom*. 2002;14(1):94-100.
- 176.** Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The lancet*. 1994;344(8924):721-4.
- 177.** Minnet C. Çocukluk Çağında B12 vitamin eksikliğinin oksidan antioksidan sistem ve DNA hasarı ile ilişkisi. *Uzmanlık tezi. Şanlıurfa2006*; 50-69.
- 178.** Cirak B, Inci S, Palaoglu S, Bertan V. Lipid peroxidation in cerebral tumors. *Clinica chimica acta*. 2003;327(1-2):103-7.
- 179.** Matés JM, Pérez-Gómez C, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry*. 1999;32(8):595-603.
- 180.** Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*. 2008;4(2):89-96.
- 181.** Young I, Woodside J. Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology*. 2001;54(3):176-86.
- 182.** Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları, Konya*. 1995;32-3.
- 183.** Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi*. 1997;3(4):92-5.
- 184.** Jensen SJK. Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 2003;666:387-92.
- 185.** Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2002;33(2):110-8.
- 186.** Kurutaş Belge E, İnanç Güler F, Kılınç M. Serbest Radikaller. *Arşiv*. 2004;13:120-13.

- 187.** Yamamoto Y. Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. *Journal of dermatological science*. 2001;27:1-4.
- 188.** Kim J-H, Patra CR, Arkalgud JR, Boghossian AA, Zhang J, Han J-H, et al. Single-molecule detection of H₂O₂ mediating angiogenic redox signaling on fluorescent single-walled carbon nanotube array. *Acs Nano*. 2011;5(10):7848-57.
- 189.** Darmon N, Fernandez Y, Periquet A, Mitjavila S. Superoxide anion scavenging capacity measured by a polarographic method. Comparison with a colourimetric method. *Free radical research communications*. 1992;17(2):97-107.
- 190.** Zhang Z-H, Yu S-Z, Wang Z-T, Zhao B-L, Hou J-W, Yang F-J, et al. Scavenging effects of tetramethylpyrazine on active oxygen free radicals. *Zhongguo yao li xue bao= Acta pharmacologica Sinica*. 1994;15(3):229-31.
- 191.** Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1989;82(12):747-52.
- 192.** Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation*. 2000;101(14):1653-9.
- 193.** Totter JR. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1980;77(4):1763-7.
- 194.** Haleng J PJ, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP. [Oxidative stress]. *Rev Med Liege*. 2007, 62(10):628-38.
- 195.** Kulbacka J, Saczko J, Chwiłkowska A. Oxidative stress in cells damage processes. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2009;27(157):44-7.
- 196.** Gutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*. 1995;41(12):1819-28.
- 197.** Afanas' ev IB, Suslova TB, Cheremisina ZP, Abramova NE, Korkina LG. Study of antioxidant properties of metal aspartates. *Analyst*. 1995;120(3):859-62.
- 198.** Karbownik M, Reiter RJ. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine: Minireviews*. 2000;225(1):9-22.
- 199.** Augustin A, Böker T, Blumenröder S, Lutz J, Spitznas M. Free radical scavenging and antioxidant activity of allopurinol and oxypurinol in experimental lens-induced uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1994;35(11):3897-904.
- 200.** Augustin A, Spitznas M, Sekundo W, Koch F, Lutz J, Meller D, et al. Effects of allopurinol and steroids on inflammation and oxidative tissue damage in experimental lens induced

- uveitis: a biochemical and morphological study. *British journal of ophthalmology*. 1996;80(5):451-7.
- 201.** Halliwell B. Commentary oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. *Free radical research*. 1996;25(1):57-74.
- 202.** Southorn PA, Powis G, editors. *Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions*. Mayo Clinic Proceedings; 1988;381-389.
- 203.** Cheeseman K, Slater T. An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*. 1993;49(3):481-93.
- 204.** Dean R. Free radicals, membrane damage and cell-mediated cytotoxicity. *The British journal of cancer Supplement*. 1987;8:39-45.
- 205.** Belcher JD, Marker PH, Weber JP, Hebbel RP, Vercellotti GM. Activated monocytes in sickle cell disease: potential role in the activation of vascular endothelium and vaso-occlusion. *Blood*. 2000;96(7):2451-9.
- 206.** Aslan M, Ryan TM, Adler B, Townes TM, Parks DA, Thompson JA, et al. Oxygen radical inhibition of nitric oxide-dependent vascular function in sickle cell disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(26):15215-20.
- 207.** Blázovics A. From free radicals to science of nutrition. *Orvosi hetilap*. 2008;150(2):53-63.
- 208.** Stadtman E. Oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins by radiolysis and by metal-catalyzed reactions. *Annual review of biochemistry*. 1993;62(1):797-821.
- 209.** Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative Stress Study Group; Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Critical Care Medicine*. 1997;156:341-57.
- 210.** Halliwell B GJ. *Free radicals in biology and medicine*. 2th ed. Oxford:Clarendon Press 1989; 125.
- 211.** Halliwell B DM. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance *J Free Radical Res*. 1992(16):75-87.
- 212.** Cwikel JG, Gidron Y, Quastel M. Low-dose environmental radiation, DNA damage, and cancer: the possible contribution of psychological factors. *Psychology, health & medicine*. 2010;15(1):1-16.
- 213.** Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction*. 2012;27(10):2908-17.
- 214.** Meram I, Aktaran Ş. Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri. *Arşiv*. 2002;11: 299-300.

- 215.** Özkan A, Fıfşkın K. Serbest oksijen radikalleri, karsinogenez ve antioksidant enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*. 2004;14:52-60.
- 216.** Calderón-Garcidueñas L, Wen-Wang L, Zhang Y-J, Rodriguez-Alcaraz A, Osnaya N, Villarreal-Calderón A, et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a major mutagenic oxidative DNA lesion, and DNA strand breaks in nasal respiratory epithelium of children exposed to urban pollution. *Environmental health perspectives*. 1999;107(6):469-74.
- 217.** Helbock HJ, Beckman KB, Shigenaga MK, Walter PB, Woodall AA, Yeo HC, et al. DNA oxidation matters: the HPLC–electrochemical detection assay of 8-oxo-deoxyguanosine and 8-oxo-guanine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(1):288-93.
- 218.** Shigenaga MK, Ames BN. Assays for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine: a biomarker of in vivo oxidative DNA damage. *Free Radical Biology and Medicine*. 1991;10(3-4):211-6.
- 219.** Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 1997;387(3):147-63.
- 220.** Somogyi A, Rosta K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G. Antioxidant measurements. *Physiological measurement*. 2007;28(4):41-55.
- 221.** Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends in biochemical sciences*. 2002;27(9):483-6.
- 222.** Özkan Y. İntrauterin Gelişme Geriliği Olan Gebelerde Paraoksonaz-Arilesteraz Enzim Düzeylerinin Araştırılması: Prospektif Klinik Çalışma Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep 2011.
- 223.** Fridovich I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *Journal of Experimental Biology*. 1998;201(8):1203-9.
- 224.** Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
- 225.** Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 2002;18(10):872-9.
- 226.** Frei B, Stocker R, England L, Ames BN. Ascorbate: the most effective antioxidant in human blood plasma. *Antioxidants in therapy and preventive medicine*: Springer; 1990; 155-63.
- 227.** Çaylak E. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp araştırmaları dergisi*. 2011;9(1):73-83.
- 228.** Altınar A, Atalay H, Bilal T. Bir antioksidan olarak E vitamini. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;6(3):149-57.

- 229.** Zhao J, Liu X-J, Ma J-W, Zheng R-L. DNA damage in healthy term neonate. Early human development. 2004;77(1-2):89-98.
- 230.** Romay C, Pascual C, Lissi E. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. Brazilian journal of medical and biological research= Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas. 1996;29(2):175-83.
- 231.** Frank L, Sosenko IR. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared with term rabbits. Pediatric research. 1991;29(3):292-3.
- 232.** Emerce E. DNA onarım enzimi OGG1 SER326CYS polimorfizmi ile akciğer kanseri ilişkisinin Türk popülasyonunda araştırılması ve oksidatif hasarın biyogöstergesi 8-OHdG ölçümü. Ankara Gazi Üniversitesi, 2007.
- 233.** Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? Redox report. 2004;9(3):145-52.
- 234.** Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clinical biochemistry. 2005;38(12):1103-11.
- 235.** Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clinical biochemistry. 2004;37(2):112-9.
- 236.** Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clinical biochemistry. 2004;37(4):277-85.
- 237.** Bulbul F, Virit O, Alpak G, Unal A, Bulut M, Kaya MC, et al. Are oxidative stress markers useful to distinguish schizoaffective disorder from schizophrenia and bipolar disorder? Acta neuropsychiatrica. 2014;26(2):120-4.
- 238.** Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2009;33(6):1070-4.
- 239.** McCreadie RG, MacDonald E, Wiles D, Campbell G, Paterson JR. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. XIV: Plasma lipid peroxide and serum vitamin E levels in patients with and without tardive dyskinesia, and in normal subjects. The British Journal of Psychiatry. 1995;167(5):610-7.
- 240.** Reyazuddin M, Azmi SA, Islam N, Rizvi A. Oxidative stress and level of antioxidant enzymes in drug-naive schizophrenics. Indian journal of psychiatry. 2014;56(4):344-5.

241. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *Journal of affective disorders*. 2012;143(1-3):34-8.
242. Kandemir H, Abuhandan M, Aksoy N, Savik E, Kaya C. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(11):1831-4.
243. Chakraborty S, Singh OP, Dasgupta A, Mandal N, Das HN. Correlation between lipid peroxidation-induced TBARS level and disease severity in obsessive–compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33(2):363-6.
244. Karababa İF, Savas SN, Selek S, Cicek E, Cicek EI, Asoglu M, et al. Homocysteine levels and oxidative stress parameters in patients with adult ADHD. *Journal of attention disorders*. 2017;21(6):487-93.
245. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with social phobia. *Psychiatry research*. 2008;159(1-2):95-100.
246. Guney E, Ceylan MF, Tektas A, Alisik M, Ergin M, Goker Z, et al. Oxidative stress in children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of affective disorders*. 2014;156:62-6.
247. Ersoy MA, Selek S, Celik H, Erel O, Kaya MC, Savas HA, et al. Role of oxidative and antioxidative parameters in etiopathogenesis and prognosis of panic disorder. *International Journal of Neuroscience*. 2008;118(7):1025-37.
248. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1988;56(6):893-7.
249. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. The Beck anxiety inventory: psychometric properties. *Journal of cognitive psychotherapy*. 1998;12(2):163-72.
250. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu IV E. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe’ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve tedavi dergisi*. 1999;12(4):233-6.
251. Kessler RC, Keller MB, Wittchen H-U. The epidemiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2001;24(1):19-39.
252. Wittchen H-U, Hoyer J. Generalized anxiety disorder: nature and course. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62:15-21.
253. Çilli A, Kaya N, Bodur S. Çalışan ve Ev kadınlarında psikolojik belirtilerin karşılaştırılması. 33. Ulusal Psikiyatri Kongresi Bildiri Özet Kitabı, Antalya. 1997; 27
254. Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S-c, et al. Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in

- the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(6):892-903.
- 255.** Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999;38(8):1083-152.
- 256.** Goldberg HL, Finnerty RJ. The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. *The American journal of psychiatry*. 1979;136:1184-7.
- 257.** Whitaker-Azmitia PM, Murphy R, Azmitia EC. Stimulation of astroglial 5-HT_{1A} receptors releases the serotonergic growth factor, protein S-100, and alters astroglial morphology. *Brain research*. 1990;528(1):155-8.
- 258.** Arolt V, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Rudolf S, et al. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *European Neuropsychopharmacology*. 2003;13(4):235-9.
- 259.** Webster M, Johnston-Wilson N, Nagata K, Yolken R. Alterations in the expression of phosphorylated glial fibrillary acidic proteins in the frontal cortex of individuals with schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Schizophrenia Research*. 2000;1(41):106-7.
- 260.** Kapural M, Krizanac-Bengez L, Barnett G, Perl J, Masaryk T, Apollo D, et al. Serum S-100 β as a possible marker of blood–brain barrier disruption. *Brain research*. 2002;940(1-2):102-4.
- 261.** Tsai M-C, Huang T-L. Decreased S100B serum levels after treatment in bipolar patients in a manic phase. *Comprehensive psychiatry*. 2017;74:27-34.
- 262.** Schroeter ML, Steiner J, Schönknecht P, Mueller K. Further evidence for a role of S100B in mood disorders: a human gene expression mega-analysis. *Journal of psychiatric research*. 2014;53:84-5.
- 263.** Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Diefenbacher A, Blasig IE. S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment. *Neuroreport*. 2002;13(13):1675-8.
- 264.** Jang B-S, Kim H, Lim S-W, Jang K-W, Kim D-K. Serum S100B levels and major depressive disorder: its characteristics and role in antidepressant response. *Psychiatry investigation*. 2008;5(3):193-8.
- 265.** Yang K, Xie G-R, Hu Y-Q, Mao F-Q, Su L-Y. The effects of gender and numbers of depressive episodes on serum S100B levels in patients with major depression. *Journal of neural transmission*. 2008;115(12):1687-94.

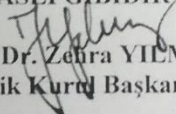
- 266.** Rothermundt M, Missler U, Arolt V, Peters M, Leadbeater J, Wiesmann M, et al. Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Molecular psychiatry*. 2001;6(4):445-9.
- 267.** Oktay V, Baydar O, Sinan UY, et al. The effect of oxidative stress related with ischemia-reperfusion damage on the pathogenesis of atrial fibrillation developing after coronary artery bypass graft surgery. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 2014;42(5):419-25.
- 268.** Gümüřtař K, Oksidatif AP. nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. İÜ Cerrahpařa Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eđitimi Etkinlikleri, Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi. 2008;62:329-40.
- 269.** Hovatta I, Tennant RS, Helton R, Marr RA, Singer O, Redwine JM, et al. Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature*. 2005;438(7068):662-6.
- 270.** Bouayed J, Rammal H, Younos C, Soulimani R. Positive correlation between peripheral blood granulocyte oxidative status and level of anxiety in mice. *European journal of pharmacology*. 2007;564(1-3):146-9.
- 271.** Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2009;63(5):639-45.
- 272.** Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica*. 2004;16(4):200-3.
- 273.** Ishihara I, Nakano M, Ikushima M, Hara Y, Yoshimine T, Haraga M, et al. Effect of work conditions and work environments on the formation of 8-OH-dG in nurses and non-nurse female workers. *Journal of UOEH*. 2008;30(3):293-308.
- 274.** Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosomatic medicine*. 2006;68(1):1-7.
- 275.** Nishioka N, Arnold SE. Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia. *The American journal of geriatric psychiatry*. 2004;12(2):167-75.
- 276.** Ćepnija M, Đerek L, Unić A, Blažev M, Fistiović M, Kozarić-Kovačić D, et al. Oxidative stress markers in patients with post-traumatic stress disorder. *Collegium antropologicum*. 2011;35(4):1155-60.

8. EKLER

EK-1: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 12/10/2018-40479

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 04.10.2018
OTURUM	: 10
SAAT	: 13:00

18/10/08	<p>Karar: Üniversitemiz Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ASOĞLU'nun yürütücüsü olduğu "Yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Serum 8-OHdG, S100B, Total Oksidan ve Total Antioksidan Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;">ASLI GİBİDİR  Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı</p>
----------	---

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

EK-2: Gönüllü Bilgilendirme Onam Formu

ÇALIŞMANIN ADI: Yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Serum 8-OHdG, S100B, Total Oksidan ve Total Antioksidan Düzeylerinin Değerlendirilmesi

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI: Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ve amacı; Yaygın Anksiyete Bozukluğu hastalarında kandaki oksidatif parametrelere bakarak bu parametrelerin Yaygın Anksiyete Bozukluğunda biyolojik bir marker olup olmayacağını göstermeye çalışmaktır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ: Bu çalışmada size bazı psikiyatrik ölçekler uygulayacağız ve bazı klinik bilgilerinizi kaydedeceğiz. Bu çalışmanın öngörülen süresi bir buçuk sene olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı toplam 88’ dir. Bu çalışmada sizin için ek riskler ve rahatsızlıklar söz konusu değildir. Araştırma amaçlı sizden numune olarak en fazla 10 cc. kan alınacaktır. Size araştırma amaçlı tedavi uygulanmayacak ve tanısal bir işlem yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR? :Araştırmamız yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda, bu hastalığın beyin hasarı yapıp yapmadığını kan örneklerindeki oksidatif biyobelirteçlere bakarak belirlemeyi hedeflemektedir. Ayrıca bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK? : Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma toplantılar veya bilimsel yayınlarda yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak çalışmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER: Çalışma boyunca herhangi bir sorunuz olması durumunda sorumlu araştırmacı olan Doç.Dr. Mehmet ASOĞLU ve Arş. Gör. Dr. Meltem GÖBELEK ‘ e danışabilirsiniz. Araştırmayla ilgili işlemlerden dolayı herhangi bir zararın oluşması durumunda tarafımızca zararınız karşılanacaktır.

Çalışmaya Katılma Onayı Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu çalışmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Telefon:		

Vasi (var ise) Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Telefon:		

Araştırmacı Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

EK-3: Sosyodemografik Veri Formu

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tarih:

Psikiyatri A.B.D Yaygın Anksiyete Bozukluğu Sosyodemografik Veri Formu

1-Hastanın Adı-Soyadı:

2- Cinsiyeti: a-Erkek b-Kadın

3-Yaşı:

4-Telefon numarası :

5-Medeni durumu:

a-Bekar b-Evli c-Boşanmış d-Dul

6- Boy: Kilo : VKİ:

7-Mesleği:

a-Yok/ev hanımı b-Serbest meslek c-Memur d-işçi f- Öğrenci

8- Eğitim düzeyi:

a-Eğitimsiz b-İlk c-Orta d-Lise e-Yüksekokul-Fakulte

9-Hasta kaç kez yatarak tedavi görmüş?

a.Hiç b. 1-3 c. 4-5 d. 6 ve daha fazlası

10- Hastalık süresi

a.1 ay b.1-3 ay c.3-6 ay d.6-12 ay e.1 yıl ve üzeri

10-Daha önce psikiyatrik tedavi almış mı?

a)evet b)hayır

11- Aile ve yakınlarında psikiyatrik hastalık öyküsü

a)Yok b) Depresyon c) Bipolar d) Anksiyete boz. e) Psikotik Boz. f) Diğer

12 -Suisid girişimi var mı?

a) Var b) Yok

14-Beck-A :

EK-4: Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. : 10747377624

Adı, Soyadı : Meltem GÖBELEK

Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tezin Adı : Yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Serum 8-OHdG, S100B, Total Oksidan ve Total Antioksidan Düzeylerinin Değerlendirilmesi

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen 'Yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Serum 8-OHdG, S100B, Total Oksidan ve Total Antioksidan Düzeylerinin Değerlendirilmesi' çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 73 sayfalık kısmına ilişkin, 15/11/2019 tarihinde danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 20' dir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 15/11/2019

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Meltem GÖBELEK

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım 15/11/2019

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU

İmzası:

Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.

YAYGIN ANKSİYETE
BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA SERUM 8-OHdG,
S100B, TOTAL OKSİDAN VE
TOTAL ANTİOKSİDAN
DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Yazar Meltem Göbelek

Gönderim Tarihi: 15-Kas-2019 01:05PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1214362635

Dosya adı: TURN_T_N_TEZ.docx (431.71K)

Kelime sayısı: 16219

Karakter sayısı: 113175

YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA SERUM 8-OHdG, S100B, TOTAL OKSİDAN VE TOTAL ANTIOKSİDAN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%20 BENZERLIK ENDEKSI	%15 INTERNET KAYNAKLARI	%5 YAYINLAR	%12 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
---------------------------------	--------------------------------------	-----------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%4
2	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	%2
3	issuu.com İnternet Kaynağı	%1
4	libratez.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
6	Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
7	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
8	ÖZCAN, Murat, UĞUZ, Faruk and ÇİLLİ, Ali Savaş. "Ayaktan psikiyatri hastalarında yaygın	<%1

anksiyete bozukluğunun yaygınlığı ve ek tanılar", Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2006.

Yayın

9	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
10	acikerisim.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	Submitted to GATA Öğrenci Ödevi	<% 1
12	studylibtr.com İnternet Kaynağı	<% 1
13	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
14	Submitted to Istanbul Gelisim University Öğrenci Ödevi	<% 1
15	GERİN, Fethullah, BAŞ, Alper, TOPRAK EREK, Aybala, ERMAN, Hayriye and DÜRÜYEN, Sadettin. "Şizofreni Hastalarında Serum Büyüme Durdurucu Spesifik Protein 6 (Gas-6) Düzeyleri", Dicle Üniversitesi, 2016. Yayın	<% 1
16	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
17	acikarsiv.ankara.edu.tr	

	İnternet Kaynağı	<% 1
18	mersin.mitosweb.com İnternet Kaynağı	<% 1
19	Submitted to Mehmet Akif Ersoy Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
20	Submitted to Inonu University Öğrenci Ödevi	<% 1
21	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
22	www.noropsikiyatriarsivi.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
24	Kilicgun, Hasan, E Ersan, Sevtap Bakir, Serpil Ersan, Derya Koc, Ozlem Demirpence, and Kubra Dogan. "Xanthine oxidase, adenosine deaminase and vitamin E levels in patients with schizophrenia", Anatolian Journal of Psychiatry, 2016. Yayın	<% 1
25	Submitted to Kafkas Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
26	www.yonorg.sakarya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

27	GEÇİCİ, Ömer, KULOĞLU, Murat, ATMACA, Murad, TEZCAN, A. Ertan, TUNÇKOL, Hikmet and ÜSTÜNDAĞ, Bilal. "Serum leptin düzeyinin depresif bozukluk alt tipleriyle ilişkisi", TUBITAK, 2004. Yayın	<% 1
28	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
29	aves.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
30	Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
31	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
32	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	<% 1
33	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<% 1
34	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<% 1
35	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1

36 YILMAZ, Zeki, ŞENOĞLU, Mehmet, KURUTAŞ, Ergül Belge, ÇIRALIK, Harun and ÖZBAĞ, Davut. "Mannitol ve C Vitamini'nin Siyatik Sinir Crush Hasarı Üzerine Nöroprotektif Etkileri; Deneysel Sıçan Çalışması", The Aegean Neurosurgical Department, 2011.
Yayın

<% 1

37 adudspace.adu.edu.tr:8080
İnternet Kaynağı

<% 1

38 pharmacy.erciyes.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

39 core.ac.uk
İnternet Kaynağı

<% 1

40 Tuna, Mustafa, mit AYDOĞAN, Oktay SARI, Selim KILIC, Ayhan CONGOLOGLU, Abdullah ATAY, Ahmet KREKCI, Vedat KOSEOGU, and Kenan SAGLAM. "DETERMINATION OF DEPRESSION, ANXIETY AND HOPELESSNESS SITUATIONS AT PARENTS WHOSE CHILDREN ARE FOLLOWED IN GULHANE MILITARY MEDICAL FACULTY, PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY CLINICS DUE TO ANY MALIGNANCY OR CHRONIC DISEASE", TAF Preventive Medicine Bulletin, 2012.
Yayın

<% 1

41	tader.org İnternet Kaynağı	<% 1
42	Submitted to Afyon Kocatepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
43	Submitted to Erciyes Āniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
44	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
45	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
46	Submitted to Beykent Universitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
47	Korkmaz, Sevda, Ebru Onalan, Huseyin Yuce, and Murad Atmaca. "Tryptophan hydroxylase gene polymorphism in patients with obsessive- compulsive disorder", Anatolian Journal of Psychiatry, 2015. Yayın	<% 1
48	turkpsikiyatri.com İnternet Kaynağı	<% 1
49	www.marmamedicaljournal.org İnternet Kaynağı	<% 1
50	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<% 1

51	BÖLÜKBAŞI, Serap ŞAHİN and ŞAHİN, Neslihan. "Yeni Benzimidazol Rutenyum-(II) Komplekslerinin Sentezi", Cumhuriyet Üniversitesi, 2017. Yayın	<% 1
52	Submitted to Cumhuriyet University Öğrenci Ödevi	<% 1
53	www.psikofarmakoloji.org İnternet Kaynağı	<% 1
54	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
55	dspace.marmara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
56	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
57	Submitted to İstanbul Ticaret Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
58	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
59	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
60	www.cusabio.com İnternet Kaynağı	<% 1

TEKİN, Merve and TEKİN, Atilla. "Anksiyete

61	bozukluklarında dissosiyatif belirtiler", Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2014. Yayın	<% 1
62	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
63	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
64	SAYDAM, Güray and KOKULUDAĞ, Ali. "Akut bronşial astmalı hastaların takibinde serum eozinofilik katyonik protein seviyeleri", TUBITAK, 2000. Yayın	<% 1
65	www.slideserve.com İnternet Kaynağı	<% 1
66	Akkan AVCI, Hayri Levent YILMAZ, Salim SATAR, Yaşar SERTDEMİR et al. "The Correlation Between S-100B Protein Levels and Prognosis in Children with Head Trauma", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2013 Yayın	<% 1
67	Submitted to Anadolu University Öğrenci Ödevi	<% 1
68	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1

69	CİNGİ YİRÜN, Merve, ÜNAL, Kübranur, ALTUNSOY ŞEN, Neslihan, YİRÜN, Onur, AYDEMİR, Çiğdem and GÖKA, Erol. "Bipolar Bozuklukta Oksidatif Stresin Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi Değerleri Bakımından İncelenmesi", Türk Nöropsikiyatri Derneği/Turkish Neuropsychiatric Society, 2016. Yayın	<% 1
70	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
71	Submitted to Hasan Kalyoncu Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
72	www.ercandalbudak.com İnternet Kaynağı	<% 1
73	readgur.com İnternet Kaynağı	<% 1
74	Kolat, Ugur, Esra Kolat, Selime Erden, Ugras Uzun, Rabia Akcakaya, and Can Sevindik. "Personality dimensions in patients with social phobia", Anatolian Journal of Psychiatry, 2014. Yayın	<% 1
75	www.ilacabak.com İnternet Kaynağı	<% 1
76	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<% 1

- 77 Nilgün Bal, Şenel Tot Acar, Aylin Yazıcı, Lülüfer Tamer. "Majör depresif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğunda malondialdehid ve E vitamini düzeyleri / Altered levels of malondialdehyde and vitamin E in major depressive disorder and generalized anxiety disorder", *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 2012
Yayın <% 1
-
- 78 "Poster Özetleri / Poster Abstracts", *Turkish Journal of Biochemistry*, 2015
Yayın <% 1
-
- 79 paperzz.com
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 80 share.pdfonline.com
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 81 www.sanica.com.tr
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 82 burkonturizm.com
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 83 GENÇ, Abdullah, KALELİOĞLU, Tefik and KARAMUSTAFALIOĞLU, Nesrin. "İkiuçlu bozukluk manik dönemde periferik biyobelirteçler", *Psikofarmakoloji Derneği*, 2017.
Yayın <% 1

Oznur, Taner, Mehmet Toygar, Bulent

84 Karahmetoglu, Havva Oznur, Abdullah Bolu, and Barbaros Ozdemir. "Posttraumatic Stress Disorder Patients and Results of Violent Behavior", TAF Preventive Medicine Bulletin, 2014.

Yayın

<% 1

85 Kara, Kemal, Suleyman Akarsu, and Samet Verim. "Neuroradiological Imaging Studies in Bipolar Disorder", Psikiyatride Guncel Yaklasimler - Current Approaches in Psychiatry, 2012.

Yayın

<% 1

Alıntılarını çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 6 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde