

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

**YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
SERUM NRF2, HO1 VE TAU DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öznur AKIL

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 NRF2, HO1 VE TAU DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öznur AKIL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 24.01.2019 tarih ve 19017 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

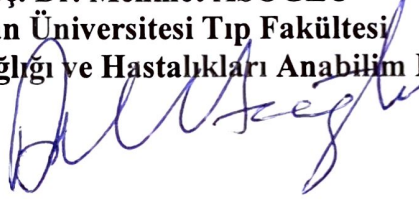
2020

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Dr. Öznur AKIL'ın hazırladığı "Yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Serum NRF-2, HO-1 ve TAU Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışması 20/12/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

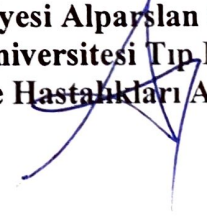
BAŞKAN
Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



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

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve klinik tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmam sırasında desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Saygıdeğer Doç. Dr. Mehmet Asoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde katkısı ve emeği olan, bilgi ve klinik tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Alparslan Cansız'a,

Rotasyon eğitimlerim sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocam Dr. Öğr. Üyesi Hamza Ayaydın'a, çok değerli nöroloji hocalarıma,

Çalışmanın biyokimyasal analiz kısmındaki katkı ve emeklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Adnan Kirit'e,

Tez sürecinde desteğini ve bilgisini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Hakim Çelik 'e,
Birlikte çalıştığım çok değerli asistan arkadaşlarıma, kıdemlilerime, kliniğimdeki hemşire ve personel arkadaşlarıma, özveriyle çalışan poliklinik sekreterimiz Cengiz Yıldız'a,

Beni yetiştirmek için gereken her türlü fedakârlığı gösteren, ideallerime ulaşma yolunda desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama ve ağabeyime,

Bu zorlu süreçte her zaman olduğu gibi desteği, sevgisi, yol göstericiliği ile hep yanımda olan sevgili eşim Ufuk AKIL'a ve varlığıyla yaşamımıza anlam katan biricik kızım Duru'ya

İçten teşekkür sevgi ve saygılarımla...

Dr. Öznur AKIL

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
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	5
2.2.3. YAB' nin Epidemiyolojisi	5
2.2.4. Etiyoloji	6
2.2.4.1. Genetik Etkenler	7
2.2.4.2. Nörokimyasal Etkenler	7
2.2.4.3. Endokrin Etkenler	9
2.2.4.4. Nörofizyoloji	10
2.2.4.5. Beyin Görüntüleme Çalışmaları	10
2.2.4.6. Psikojenik Etkenler	11
2.2.5. Tanı ve Klinik Özellikler	12
2.2.5.1. YAB' de DSM V-TR tanı kriterleri	12
2.2.6. Eş tanı	13
2.2.7. Klinik Gidiş	14
2.2.8. Ayırıcı Tanı	15
2.2.9. Tedavi	15
2.3. Psikiyatride Biyolojik Belirteçler	16
2.3.1. Biyolojik Belirteç Nedir?	16
2.3.2. Psikiyatride Biyolojik Belirteç Çalışmalar	17
2.4. Oksidatif Metabolizma ve Serbest Radikaller	17

2.4.1. Serbest Radikallerin Kaynağı	18
2.4.2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türevi Bileşikler	19
2.4.3. Oksidatif Stres Nedenli Biyolojik Zararlar	20
2.4.4. Oksidatif Stresle İlişkili Tıbbi Hastalıklar	20
2.4.5. Antioksidan Savunma Sistemleri	21
2.4.6. Beyinde ROT Oluşum Mekanizmaları	23
2.4.7. Beynin Serbest Radikal Hasarına Karşı Hassasiyeti	24
2.4.8. Nükleer faktör E2 ilişkili faktör 2 (Nrf-2)	24
2.4.8.1. Nrf-2 ile Oksidatif Stres İlişkisi	26
2.4.9. Hem Oksijenaz	26
2.4.10. Tau proteini	27
2.4.11. Psikiyatrik Bozukluklarda Oksidatif Metabolizma	28
2.4.12. Anksiyete Bozukluklarında Oksidatif Metabolizma	29
3. GEREÇ VEYÖNTEM	31
3.1. Araştırmanın Tipi	31
3.2. Araştırmanın Yürütülmesi	31
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri	31
3.4. Araştırmaya Dahil Edilmeme (Hariç Bırakılma) Ölçütleri	32
3.5. Veri Toplama Araçları	32
3.5.1. Sosyodemografik Veri Formu	32
3.5.2. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)	32
3.6. Yöntem	33
3.6.1. Human NFE2L2 (Nuclear Factor, Erthroid Derived 2 Like 2) Ölçümü	33
3.6.2. Human HO-1 (Heme Oxygenase-1) Ölçümü	34
3.6.3. Tau ölçümü	35
3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	37
4. BULGULAR	38
4.1. Genel Bilgilerin Dağılımı	38
5. TARTIŞMA	46
5.1. Sosyodemografik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi	47
5.2. YAB ve Nrf-2 ilişkisi	47
5.3. YAB ve HO-1 ilişkisi	49
5.4. YAB ve Tau ilişkisi	51
5.5. Çalışmamızın Önemli ve Güçlü Tarafı	52

5.6. Çalışmamızın Kısıtlılıkları	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER	66
EK-1: Etik Kurul Kararı	66
EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	67
EK-3: Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	69
EK-5: Turnittin Raporu	71



Tablo-1: Serbest Radikal Kaynakları	18
Tablo-2: Önemli Reaktif Oksijen ve Nitrojenler Türevleri ve Özellikleri	19
Tablo-3: Oksidatif stresin yol açtığı hasarlar	20
Tablo-4: Birincil/Enzimatik antioksidan sistemler	21
Tablo-5: İkincil/ Non-enzimatik antioksidan sistemler	22
Tablo-6: Üçüncül Antioksidan Sistemler	23
Tablo-7: Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması	38
Tablo-8: Hastaların klinik özellikleri yönünden incelenmesi	40
Tablo-9: Hasta ve kontrol grubunun serum HO-1, Nrf-2 ve Tau yönünden Karşılaştırılması	42
Tablo-10: Cinsiyet ile serum HO-1, Nrf-2 ve Tau düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo-11: Hasta ve kontrol grubunun yaşı ile serum HO-1, Nrf-2 ve Tau değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo-12: Hastaların Anksiyete şiddeti (beck-anksiyete ölçeği) ile serum HO 1, Nrf-2 ve Tau değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo-13: Hastalık süresi ile serum HO-1, Nrf-2 ve Tau düzeylerinin karşılaştırılması	45

- Şekil-1:** Nrf-2 düzenleyici sisteminde yaşa bağlı değişiklikler (Role of Nrf-2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism makalesinden alıntıdır) 25
- Şekil-2:** Heme oksijenaz-1 yolu (Role of Nrf-2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism makalesinden alıntıdır) 27



KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BAÖ	: Beck Anksiyete Ölçeği
BZ	: Benzodiyazepin
CAT	: Katalaz
CCK	: Kolesistokinin
CRF	: Corticotropin- releasing factor
Cu	: Bakır
CO	: Karbon monoksit
DSM	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
DSM- III	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 3.Sürümü (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders third edition)
DSM- III-R	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 3.Sürümü revize edilmiş (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders third edition, Text Revision)
DSM-IV	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 4. Sürümü (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition)
DSM-5	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5. Sürümü (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)
ECA	: Epidemiological Catchment Area
Fe	: Demir
GABA	: Gama-amino bütirik asit
GRd	: Glutatyon Redüktaz
GST	: Glutatyon-S-Transferazlar
GPx	: Glutatyon Peroksidaz
HO	: Hem oksijenaz
HO-1	: Hem oksijenaz 1
HO-2	: Hem oksijenaz 2
ICD-10	: Hastalıkların ve Sağlıkla İlgili Sorunların Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması -10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th revision)
NA	: Noradrenalin

NK-A ve NK-B: Nörokinin A ve nörokinin B

NO : Nitrik oksit

NPY : Nöropeptid Y

Nrf2 : Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2

PLG-Px : Fosfolipid hidroperoksid glutasyon peroksidaz

RNOT : Reaktif nitrojen türevleri

ROT : Reaktif oksijen türevleri

SAB : Sosyal anksiyete bozukluğu

SNRI : Seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri

SOD : Süperoksit Dismutaz

SSRI : Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

PFC : Prefrontal Kortek

UV : Ultraviyole

YAB : Yaygın anksiyete bozukluğu

ÖZET

Yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Serum Nrf-2, HO-1 ve Tau Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Dr. Öznur AKIL

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve Amaç: Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) sıklıkla karşılaşılan psikiyatrik bozukluklardan biridir. YAB'nin kesin nedenleri henüz net bilinmemektedir. Nörokimyasal ve nöroanatomik bozukluklara ek olarak, genetik etmenler ve çevresel etmenler de araştırılmaktadır. Son zamanlarda anksiyete bozukluklarının etiolojisinde oksidatif metabolizmanın rolüne ilişkin çalışmalar yapılmıştır. YAB kronik bir hastalık olup, bu hastalıkta oksidatif stresin gelişmesi, birçok çalışmada gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda Yaygın Anksiyete Bozukluğunun yol açabileceği beyin hasarıyla ilişkili olarak YAB hastalarında daha önce çalışılmamış olan serum Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf-2), Hem oksijenaz 1(HO-1) ve Tau proteini düzeylerine bakarak, bu hastalığın beyin hasarı yapıp yapmadığını ve klinik pratikte ölçülmesi mümkün olan bu moleküllerin ayırıcı bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu araştırmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran başvuran DSM-5'e göre YAB tanısı almış 44 hasta ve 44 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Katılımcıların ruhsal durumunun değerlendirilmesi amacıyla Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) uygulandı, sosyodemografik veri formu dolduruldu. Usulüne uygun olarak alınan serum örneklerinde Nrf-2, HO-1 ve Tau, Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Sonuçlar gruplar arasında kıyaslandı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında sosyodemografik veriler açısından medeni durum ve eğitim düzeyi dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P>0.005$). Hasta grubunda serum Nrf-2 ile HO-1 düzeyleri anlamlı ölçüde düşük olarak saptanmıştır (sırasıyla $p=0.023$; $p=0.001$). İki grup arasında serum Tau düzeyleri açısından anlamlı farklılık

saptanmamıştır($p=0.98$). Hastaların anksiyete şiddeti Beck anksiyete ölçeği ile değerlendirilen) ve hastalık süreleri ile serum HO-1, Nrf-2 ve Tau arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Bilindiği kadarıyla bu çalışma YAB hastalarında serum HO-1,Nrf-2 ve Tau düzeylerini araştıran ilk çalışmadır. Yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında serum Nrf -2 ve HO-1 değerlerinin sağlıklı kontrollere göre düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı olup dikkat çekmektedir. Bu veriler ışığında yaygın anksiyete bozukluğunda Nrf-2ve HO-1' in ilerde bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesinin mümkün olabileceği, Tau'nun biyobelirteç olarak faydalı bulunmadığı ancak bu verilerin daha kapsamlı çalışmalarla doğrulanmaya ihtiyacı olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Yaygın anksiyete bozukluğu, Oksidatif stres, Nrf2, HO-1, Tau, DNA hasarı

ABSTRACT

Evaluation of Serum Nrf-2, HO-1 and Tau Levels in Patients with Generalized Anxiety Disorder

Öznur AKIL, MD

Specialty Thesis, Department of Psychiatry

Introduction: Generalized anxiety disorder (GAD) is one of the most common psychiatric disorders. The exact causes of GAD are not yet clear. In addition to neurochemical and neuroanatomic disorders, genetic and environmental factors are also being investigated. Recently, studies on the role of oxidative metabolism in the etiology of anxiety disorders have been conducted. GAD is a chronic disease and the development of oxidative stress in this disease has been shown in many studies. In our study, serum Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf-2), Hem oxygenase 1 (HO-1) and Tau protein levels, which have not been studied in GAD patients in relation to brain damage caused by Generalized Anxiety Disorder, have been studied. and whether these molecules, which can be measured in clinical practice, can be used as a differential marker.

Methods: This study included 44 patients diagnosed with GAD according to DSM-5 who applied to the Psychiatry Outpatient Clinic of Harran University Faculty of Medicine Research and Application Hospital and 44 healthy control groups. Beck Anxiety Inventory (BAI) was applied to assess the mental state of the participants and sociodemographic data form was completed. Serum samples Nrf-2, HO-1 and Tau were studied in Harran University Biochemistry Laboratory. Results were compared between groups

Results: There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of sociodemographic data except marital status and education level ($P > 0.005$). Serum Nrf-2 and HO-1 levels were significantly lower in the patient group ($p = 0.023$; $p = 0.001$, respectively). There was no significant difference in serum Tau levels between the two groups ($p = 0.98$). There was no significant relationship between anxiety severity (assessed by Beck anxiety scale) and disease duration and serum HO-1, Nrf-2 and Tau ($p > 0.05$).

Conclusion: To the best of our knowledge, this is the first study to investigate serum HO-1, Nrf-2 and Tau levels in GAD patients. Serum Nrf-2 and HO-1 levels were found to be low in patients with generalized anxiety disorder compared to healthy controls. In the light of these data, we think that Nrf-2 and HO-1 may be used as a biomarker in generalized anxiety disorder, Tau is not useful as a biomarker, but these data need to be confirmed by more comprehensive studies.

Key Words: Generalized anxiety disorder, Oxidative stress, Nrf2, HO-1, Tau, DNA damage



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anksiyete bireysel ya da çevresel yaşanabilecek olan bir tehlikenin beklentisi ile kişinin fiziksel, ruhsal, somatik ve bilişsel alanlarında bozulmalarla giden kaygı durumu olarak tanımlanır. Hafif tedirginlik duygusuyla birlikte panik durumlarına kadar ilerleyen derecelerde gözlenebilir. Toplum taramalarında anksiyete bozukluklarının yaygınlığı yüksektir. Anksiyete bozuklukları duygudurum bozuklukları ile birlikte toplumda çok yaygın olarak bulunmakta ve önemli oranda işgücü kaybına yol açmaktadır. Yaşam boyunca sıklığının % 13. 6 ve % 28. 8 arasında olduğu ifade edilmektedir.

Patolojik Anksiyete ve kronik stres, hipokampusta ve PFC (Prefrontal Korteks)'de yapısal dejenerasyona ve fonksiyonların bozulmasına yol açar. Aynı zamanda depresyon ve demans dahil nöropsikiyatrik bozuklukların riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte amygdala fonksiyonlarını ise arttırmaktadır. Fakat bu artış, stresin yol açtığı hipokampal nöroeneziste bozulma ve prefrontal kortekste yapısal dejenerasyona uğrama neticesinde duygusal dengeyi ayarlama bozukluğa sebep olur (1).

Yaygın anksiyete bozukluğunda (YAB) etiolojisinde etkisi olabileceği düşünülen birçok biyolojik ve psikolojik neden ele alınmış fakat diğer tüm psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi herhangi bir etken kesin olarak sorumlu tutulamamıştır. Son zamanlarda anksiyete bozukluklarının etiolojisinde oksidatif metabolizmanın rolüne ilişkin çalışmalar yapılmıştır (2-4). Yaygın anksiyete bozukluğu hastalığı kronik bir hastalık olup, bu hastalıkta oksidatif stresin gelişmesi, birçok çalışmada gösterilmiştir(5). Oksidatif stresin yol açtığı beyin dokusu hasarına bağlı olarak, oksidatif biyomarker seviyelerinde artış gözlenebilmektedir.

Nrf-2, oksidatif hasar ve inflamasyon tarafınca tetiklenen, oksidatif hasara karşı korumagörevi yapan antioksidan yapıdaki proteinlerin üretimini artırır. Beyinde, akciğerlerde, böbreklerde, mesanede, karaciğerde, makrofajlar ve eritrosit gibi kan hücrelerinin de bulunduğu çok çeşitli dokularda Nrf-2, hücresel düzeyde savunma sisteminin en etkin düzenleyicisidir. Oksidatif stres olayına karşı gelişen savunma sisteminin Nrf-2 ekseninde olduğu kabul edilmektedir (6). Nrf-2, antioksidan, antiinflamatuvar ve sitoprotektif genlerin pozitif düzenleyicisidir (7).

Enzimlerden hem oksijenaz (HO) grubu, hem'in karbon monoksit (CO), serbest ferröz demir (Fe⁺⁺) ve biliverdin katabolizmasına aracılık eder. Biliverdin biliverdin redüktaz enzimi ile safra pigmenti ve bilirubine kadar katabolize edilir(8). Memeli hücreleri, iki izoformlu hem oksijenaz, indüklenebilir hem oksijenaz-1 (HO-1) ve yapısal olarak aktif hem oksijenaz-2(HO-2) içerir(9). HO-1 ve ürünleri, oksidatif hasara karşı korumaya, inflamasyonun düzenlenmesine, apoptozun düzenlenmesine ve anjiyojeneze katkı sağlanması yönünden organizmaya faydalı etkiler gösterir. Bununla birlikte, HO-1 seviyesindeki bozukluklar, nörodejenerasyon, kanser veya maküla dejenerasyonu gibi bazı yaşa bağlı bozuklukların patogeneziyle ilişkili bulunmuştur.(10)

Tau proteini çoğunlukla nöronlarda ve aksonlarda görülebilen mikrotübüllerin yapısal proteinidir. Serumda ve BOS'ta yüksek Tau seviyeleri alzheimer, travmatik beyin hasarı, aort operasyonları sonrası gelişen serebral komplikasyonlar, akut iskemik inme ve nörodejeneratif hastalıklarda görülebilir(11), buna ek olarak total Tau'nun aksonal hasarın ve nöronal dejenerasyonda bir gösterge olabileceği birkaç çalışmada belirtilmiştir (12, 13).

Biz de çalışmamızda Yaygın Anksiyete Bozukluğunun yol açabileceği beyin hasarıyla ilişkili olarak Yaygın Anksiyete Bozukluğu tanısı olan hastalarda daha önce çalışılmayan serum Nrf-2 , HO-1 ve Tau biyomarkırlarının serum seviyesine bakarak, bu hastalığın beyin hasarı yapıp yapmadığını ve klinik pratikte ölçülmesi mümkün olan bu moleküllerin ayırıcı bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anksiyete Kavramı ve Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete, endişe, bunaltı, iç sıkıntısı olarak tariflenen korkuya benzer bir duygudur. Kişi bu duyguyu her an kötü bir şey olacakmış gibi, içinde sebebi belirsiz bir sıkıntı olarak yaşar. Hafif tedirginlik duygusu olmasının yanında panik durumlarına kadar ilerleyen derecelerde gözlenebilir(14). Çarpıntı, nefes alıp vermede güçlük, boğuluyormuş gibi hissedip bundan kurtulmak için hızlı nefes alıp verme, taşikardi, vücutta genel titreme, çok fazla terleme gibi fizyolojik olan belirtilerin yanı sıra sıkıntı hissi, heyecan duyma, çok kötü bir şey olacakmış hissi ve beraberinde korku duymanın eşlik edebildiği psikolojik belirtileri olan bir durumdur. Yaygın ve güçlü olan fakat nedeni bilinmeyen bir tehlike durumunda, organizmanın doğal savunmalarından, özellikle sempatik sinir sisteminin aktive olmasıyla yukarıda sıralanan fizyolojik belirtiler oluşur(14). Anksiyete, her türlü psikiyatrik bozuklukla birlikte görülebilen ve bununla birlikte diğer organik bozukluklarda da rastlanabilen bir belirtidir(15).

Normal ortam koşullarında anksiyete, kişinin hayatta kalmaya yönelik olan bir savunma mekanizmasıdır ve olabilecek tehlikelerden kendisini koruması, önlem alması için gereklidir. Organizmamızı tehdit eden bir olay durumunda kaçma veya olay ile savaşmayı sağlamak üzere meydana gelir, yani aslında kısa dönemde faydalı bir tepkidir(16). Ancak bu sistemin gerekenden fazla kullanılması, ortada tehlike oluşturacak herhangi bir durum yokken bile oluşması, uzaması ya da sonlandırılmaması durumlarında patolojik anksiyeteden bahsedilir(17)

Anksiyete bozuklukları, Dünya Sağlık Örgütüne ait Hastalıkların ve Sağlıkla İlgili Sorunların Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması' na göre (ICD), nevroz kavramıyla birleşik bir şekilde 8. Basımdan (ICD-8) itibaren mevcuttur. ICD-10' da ise nevroz kavramı ile birleşik biçiminden ayrılmıştır(18).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının üçüncü baskısında (DSM-III) ise Anksiyete Bozuklukları' na farklı birer hastalık olarak yer verilmiştir. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının dördüncü revize edilmiş baskısında (DSM-IV) psikoanalitik kuramın tanısal sınıflandırma kitabı üzerindeki gücünü yitirdiği gözlenmiştir. Anksiyete Bozuklukları sınıfında Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Sosyal Anksiyete Bozukluğu (Sosyal Fobi),

Panik Bozukluk, Fobik Bozukluklar (Özgül Fobiler), Obsessif Kompulsif Bozukluk, Akut Stres Reaksiyonu ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu şeklinde mevcuttur(18). DSM-5 ile birlikte yeni düzenlemeler getirilmiş, sınıflandırmada değişiklikler yapılmıştır. DSM-5 ile Obsesif Kompulsif Bozukluk ile birlikte Akut Stres Bozukluğu ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu anksiyete bozuklukları kümesinden ayrılmış, ayrı bölümlerde değerlendirilmiştir. Ayrıca panik bozukluk ve agorafobi de tanı olarak birbirlerinden tamamen ayrılmıştır(19)

2.2.Yaygın Anksiyete Bozukluğu

Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB); huzursuzluk, gerginlik, sıkıntı hissi, gündelik yaşantılar ve problemlerle ilgili olarak evham duygularıyla birlikte gelişen, çoğunlukla uzun seyirli olan ve yer yer alevlenmelerle giden, hayat kalitesinde önemli bozulmalara neden olabilen bir rahatsızlık türüdür.(20-22)

2.2.1. Tarihçe

1986 yılında Kraepelin tarafından tüm psikiyatrik bozukluklar 13 kategoriye ayrılmıştır. Bu sınıflamalardan birisi olan “psikojenik nevroz” kavramı anksiyete bozukluklarını sınıflandırmada ilk girişim olarak değerlendirilmiştir. Freudise kronik anksiyete kavramını diğer durumlardan ayrı olarak ele alarak “anksiyete nevrozu” kavramını ortaya çıkarmıştır. 1890’lı yıllarda Freud ile tanımlanmış olan anksiyete nevrozu YAB’ nin bir türü gibi kabul edilebilir. 1950’lerin başlarında yayınlanan DSM-I’de Freud’un bu görüşlerinden büyük oranda etkilenilmiş ve anksiyete bozuklukları “Anksiyöz reaksiyon”ve fobik reaksiyon olarak iki gruba bölünmüştür(23). 1980 yılında Anksiyete bozukluklarının klinik olarak birbirinden ayrıştırılması ile YAB ilk kez DSM III’ te ayrı bir bozukluk olarak nitelendirilmiştir.

Bu sınıflamada YAB güvenilirliği düşük, sınırları belli olmayan ve kalıntı bir tanı grubunu oluşturmaktaydı. DSM III-R’de YAB ile ilgili tanı sorunları önemli ölçüde giderilmiştir. Uyum bozuklukları ve kısa süreli anksiyete durumlarından ayrılabilmesi açısından tanı için gerekli olan süre 1 aydan 6 aya çıkarılmıştır(24). DSM IV’ te endişenin denetlenemez olduğu vurgusu yapılmış, anksiyete ve kaygıya 6 somatik belirtiden en az 3 tanesinin eşlik etmesi gerektiği ifade edilmiştir(25).Dünya Sağlık Örgütü 1990’da, ICD’ nin (International Clasification of Diseases) 10. basımında ancak YAB’ a ayrı bir tanı olarak yer vermiştir (20).

2.2.2. Tanım

YAB sık, devamlı olan kaygı, endişe ve korku ile karakterizedir. Hemen her gün birçok olay veya etkinlik karşısında sürekli endişe duyma, üzüntüsünü kontrol edebilmekte zorlanma, anksiyete ve üzüntüye huzursuzluk, çabuk yorulma, konsantrasyon güçlüğü ya da zihnini donmuş gibi hissetme, kas gerginliği, irritabilite, ve uyku bozukluğunun eşlik ettiği bir hastalıktır. Bu hastalığın ana belirtisi kaygıdır. Kaygı, başka psikiyatrik bozukluklarda da görülebilen bir belirtidir olduğu halde YAB’de tanımlayıcı olan özelliktir. Kaygı düzeyi, sağlıklı insanlara kıyasla daha yoğun, daha uzun süreli ve kontrol edilemez bir şekilde fazladır(26). YAB’de yaşanan kaygıyı patolojik kılan ise; çok aşırı olması ve kontrol edilemez şeklinde algılanmasıdır(27). Bu kişiler genellikle ufak şeylere üzülebilen, devamlı bir korku duyan ve yaşanabilecek en kötü senaryonun başlarına gelmesini bekleyen, sürekli evham yapan ve endişeye kapılan kişilerdir(28)

2.2.3. YAB’ nin Epidemiyolojisi

YAB toplumda sık görülen bir rahatsızlıktır, bir yıllık yaygınlığı %3-8 olarak tahmin edilmektedir. Epidemiyolojik Veri Toplama Alan (Epidemiological Catchment Area-ECA) çalışması yaşam boyu yaygınlığını %8 olarak ifade etmiştir, bununla birlikte yaşam boyu yaygınlığı %5 olarak tahmin edilmektedir.

YAB yaygınlığı ile alakalı Türkiye’de yapılmış olan araştırmalar kısıtlıdır. Sivas ilinde yapılmış bir çalışmada DSM III-R tanı kriterleri kullanılmış ve bu hastalığa ait yaşam boyu yaygınlık oranı %12,1 bulunmuştur(29). Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan bir çalışmada ise ICD-10 tanı ölçütleri kullanıldığında bir yıllık yaygınlık %0,7 olarak belirtilmiştir(30). Konya ilinde ayaktan tedavi edilen psikiyatri hastalarında DSM IV tanı kriterlerine göre YAB tanısı konulmuş olan hastalar, tüm başvuran hastaların %10,3’ünü oluşturmuş olup kadın cinsiyette, evli olanlarda, ev hanımlarında ya da çalışmayanlarda, bedensel hastalığı bulunanlarda ve düşük eğitim düzeylilerde bu bozukluğun görülme sıklığı anlamlı oranda yüksek saptanmıştır(31).

YAB’ nin Amerika Birleşik Devletlerindeki (ABD) yaşam boyu yaygınlığı %5 olarak saptanmıştır(32). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde yapılmış olan ve tanı amacıyla DSM-III-R kriterlerinin kullanıldığı bir alan çalışmasında (Ulusal Eş tanı Çalışması), YAB’ nin güncel yaygınlığı %1,6, bir yıl içindeki yaygınlığı %3,1 saptanmış olup hayat boyu yaygınlığı ise %5,1

olarak değerlendirilmiştir. Aynı zamanda YAB, kadınlarda erkeklere kıyasla iki kat fazla görülmüş, ayrıca işsizler, boşanmışlar, ayrı yaşayanlar, dullar ve 24 yaşın üzerindeki kişilerde daha fazla bulunmuştur. Bununla birlikte bu araştırma verileri YAB tanılı bireylerin %65'inde hali hazırda eş zamanlı olarak bir başka psikiyatrik bozukluk bulunduğunu da ortaya koymuştur (33).

Genel popülasyonda yaşlılık döneminde YAB' nin sıklığı herhangi bir anksiyete bozukluğuna göre daha yüksektir. Bu alanda DSM III ölçütlerinin kullanıldığı, yaşları 65-79 arasında değişen 442 katılımcıyı kapsayan bir araştırma verilerine göre, YAB' nin bir yıllık yaygınlığı % 7,1 olarak saptanmıştır (34).

YAB sağlıkta birinci basamakta en sık tanımlanmış anksiyete bozukluğudur. Buna rağmen ruh sağlığı merkezlerinde ise, diğer anksiyete bozuklukları ile kıyaslandığında yaygınlık oranı çok daha düşük gözlenmiştir, çünkü hastaların büyük çoğunluğunun özelleşmiş ruh sağlığı kurumları yerine birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuruda bulunduğu belirtilmiştir (35).

YAB kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülmektedir. Bu hastalık sıklıkla genç erişkin dönemde başlar ve çoğunlukla kronik bir seyir göstererek zaman zaman alevlenmeler ile seyredir. YAB' nin gidişinin kronik, düzelme oranlarının düşük olması bu bozukluğun prognozunun kötü olabileceği sonucunu düşündürür. Prognozu kötüleştiren diğer faktörler; eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar, hastalık süresinin uzun olması, birlikte bulunan kişilik bozuklukları ve sosyal uyumun kötü olmasıdır(36, 37).

2.2.4. Etiyoloji

Çoğu psikiyatrik hastalıklarla benzer olarak YAB' nin de nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bir kademeye kadar olan kaygı, doğal ve uyum sağlamaya yönelik olarak kabul edilebilir, bu noktada patolojik anksiyetenin sınırlarını belirlemek ve etyolojideki olası biyolojik faktörleri psikososyal faktörlerden ayırmak zordur. Biyolojik ve psikososyal faktörler olasılıkla birlikte etki göstermektedir (38). YAB' nin etiyojisi için bir takım düşünce okulları tarafından farklı modeller geliştirilmiştir. Bütün modellerin her olguya yarar sağladığı da söylenebilir. Biyolojik modeller bireylerin genetik kalıtım yoluyla anksiyete bozukluklarına yatkınlaştıklarını iddia eder. Davranışçı modeller ise öğrenme kuramına dayandırır. Anksiyete bozukluklarının bilişsel modelleri duygu yaşantısını etkilemede özgün inanç ve tarzlarının rolünü vurgu yapar.

Psikodinamik model bakış açısına göre ise anksiyete cinsel ve saldırgan dürtüler ile bu dürtüler sonucu oluşan içgüdüsel savunmalar arasındaki içsel çatışmaların bir sonucudur(39).Bu modeller aşağıda özetlenmiştir.

2.2.4.1. Genetik Etkenler

YAB'ın ailesel ve genetik temellerinin olabileceğini destekleyen kanıtlar mevcuttur. Bir çalışmada YAB'nin görülme sıklığı, hastaların birinci derece yakınlarında (%19,5) kontrol grubundaki kişilere (%3,5) oranla 5 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (40). İkiizlerle yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olduğu ifade edilmektedir. Bazı çalışmalarda monozigot ve dizigot ikiizlerin benzer hastalık oranları arasında anlamlı bir farklılık olmazken(41), diğer çalışmalarda bu hastalığın kadın ikiizlerde kalıtım oranının %30 olduğu belirtilmiştir. YAB ve duygudurum bozuklukları için paylaşılmış ortak bir kalıttan söz edilmektedir(42). DSM-III-R'ye göre anksiyete bozuklukları tanılı 49 erişkin ikiizle yapılan bir çalışmada YAB'nin, monozigot ikiizlerde, dizigot ikiizlerden 4 kat daha sık görüldüğü ifade edilmiş; ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Araştırmacılar, YAB'nin, duygudurum bozuklukları öyküsü olan YAB'li bireylerin ikiizlerinde daha sık olduğunu belirlemişler; bu nedenle anksiyete bozuklukları ile duygudurum bozukluklarında olan genlerin ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir(43). Yaşlı ikiizlerde yapılan bir çalışmada YAB' nin ılımlı ölçüde kalıtsal olduğu sonucuna varılmıştır (44).

YAB'de moleküler genetik çalışmalar henüz yeterince fazla değildir. Moleküler genetik çalışmalarda ise, norepinefrin, gama-amino bütirik asit (GABA), serotonin sistemleri ve üzerindeki reseptörler ile kortikotropin-salınım faktörü (CRF) gibi mediyatörler, örnek aday-genler açısından çok önemli konumdadırlar(45).

2.2.4.2. Nörokimyasal Etkenler

Gama Amino Bütirik Asit/ Benzodiazepin (GABA/BZ) kompleksi: GABA beynin ana inhibitör nörotransmitteridir. GABA' erjik yolaklar merkezi sinir sisteminde geniş bir alanda dağılır. BZ reseptörleri de GABA reseptörleriyle yakın görev ilişkisi halindedir. BZ molekülü, GABA/BZ reseptör bütünlüğündeki kendi bağlanma bölgesine bağlandığı zaman GABA' nin etkisi artmış olur (46, 47).YAB' nin açıklanmasında GABA/BZ reseptör kompleksi önemli bir kuramsal yaklaşım ortaya çıkarmıştır. Bu teoriyi destekleyen bulgulardan bazıları şunlardır: 1.

Trombositler ile lenfositler üzerindeki periferik BZ bağlama yerlerinin sayısının azalması(48, 49), BZ ile yapılan tedavi sonucunda periferik bağlama yerlerinin sayısında artış olması(48, 50), 2. BZ işlevsel bütünlüğünün bir göstergesi olarak sakkadik göz hareketlerinin hızının ölçüldüğü bir çalışmaya göre merkezi BZ reseptörlerinin duyarlılığının azalması. Bu sınırlı bulgular YAB' nin BZ reseptör aktivitelerinde bozulma olduğunu ve dolayısıyla BZ ilaçların klinik olarak etkin olduğu görüşlerini destekler niteliktedir (51). Benzodiazepin reseptörlerinin YAB hastalarında anormal olduğuna dair yeterli veri bulunmamakla birlikte beyinde en yüksek benzodiazepin reseptör yoğunluğuna sahip oksipital lob üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir.

Noradrenalin (NA): Beyindeki esas noradrenalin çekirdeği olan lokusseruleus (LC), anksiyete gelişmesine neden olan beyin bölgelerine uzantılar yapar ve oluşturduğu korku, stres ve uyarılma yanıtları nedeniyle oldukça önemlidir. Yapılan birçok çalışmada, noradrenalin işlevlerinin anksiyete bozukluklarında anormal derecede arttığı ifade edilmektedir(52).Ayrıca, noradrenalinin kronik anksiyetede ve YAB oluşumunda önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir (53).Bununla birlikte bazı bulgular YAB'da alfa 2 adrenerjik reseptörlerde duyarlık azalması olabileceğini öne sürmüşlerdir (54).

Serotonin (5-HT): YAB' de serotonerjik sistemin düzenlenmesinde bozukluk olduğu öne sürülmüştür. YAB'de serotonin konsantrasyonunda, taşıyıcı yoğunluğunda ve endojen ligandların bağlanma ilgisinde bir değişiklik saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda, YAB'de anksiyete yoğunluğu ve serotonin düzeyi, negatif korelasyon göstermektedir. Sağlıklı kişilerde kortizol düzeyi yüksekliği ile serotonin absorsiyonu arasında korelasyon bulunmakta iken YAB'da böyle bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum YAB'da devamlı kortizol artışına bağlı olarak serotonin emiliminin zaten en üst düzeyde oluşu ile açıklanmaktadır (55)

Glutamat: Anksiyetede amigdala kompleksin merkezi bir etkinliği olduğu görüşü desteklenir. Glutamat, amigdala başta olmak üzere diğer limbik ve kortikal yapılarda da fazla oranda bulunur. Strese karşı yanıtı dengeleyip düzenleyen Merkezi Sinir Sistemi (MSS) döngüsü, başlıca glutamaterjik yollara bağlı olarak işlev görür(45).Glutamaterjik sistemin korku şartlanmasında da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (56)

GABA reseptörleriyle oluşan inhibisyon ve glutamat reseptörleriyle oluşan uyarılma arasında, anksiyete ile ilişkili davranışsal ve fizyolojik yanıtları düzenleyen bir denge bulunduğundan bahsedilebilir (57).

YAB hastalarında, anti-glutamaterjik bir ilaç olan riluzol (100 mg/gün) ile yapılan 8 haftalık açık etiketli bir çalışmada, tedavi yanıtı oranının %80, remisyon oranının %53 (Hamilton Anksiyete Ölçeği puanı <7) bulunmuş olması bu sistem üzerinden etki edecek ilaçların geliştirilmesi için yol gösterici ve umut verici olmuştur (58).

Kolesistokinin (CCK): CCK' nin anksiyete ile ilişkisi doğrudan etkilerle ya da dolaylı yoldan 5-HT, NA veya GABA üzerindeki etkileri aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir(59) Bir çalışmada CCK tetrapeptid (CCK-4) ve sentetik analogu olan Pentagastrinin damar içi uygulamasında YAB olan hastalar kontrollere göre daha fazla panik atak yaşamışlardır(53). Buna rağmen anksiyolitik ilaç geliştirme çabaları doğrultusunda yapılan klinik çalışmalarda ise CCK antagonistleri bir hayal kırıklığı oluşturmuştur (60)

Nöropeptid Y (NPY): Nöropeptid Y ve reseptörleri anksiyetenin ve oluşan stresin düzenlenmesinde rol oynar(45). NPY LC' den girdileri alan nükleus arkuatusta sentezlenir. Hayvan modellerinde, NPY uygulamasının anksiyolitik etkisinin olduğu ve daha yüksek dozlara çıkılmasıyla ise sedatize edici etkileri olduğu bilinmektedir. NPY, corticotropin-releasing factor (CRF)'ün meydana getirdiği stres cevabına antagonist etki gösterir ve beyin sapına uygulandığında ise lokusseruleusun ateşlenmesini inhibe eder (61).

Taşikininler: Nörokinin (NK)-A ve NK-B ve P maddesinden oluşan bir grup nöropeptitten meydana gelir. NK-1-2-3 reseptörleriyle düzenlenir. Bazı çalışmalarda, bazı NK-1 antagonistlerinin, anksiyolitik etkisinin olduğu gösterilmiştir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda ise, NK-2 reseptör antagonistlerinin anksiyolitik etkilerinin bulunduğu net bir şekilde ifade edilmektedir (61, 62).

2.2.4.3. Endokrin Etkenler

Korku ve kaygı sinyalleri konusundaki bilgiler, beyinde limbik bölgelerden hipotalamusun CRF üretimi yapan paraventricüler çekirdeklerine iletilir ve böylece

adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol üretimi başlar. Kortizolde yükselme, kişide stres yanıtının en önemli bulgularından biridir, tehlikeli durum karşısında kişinin savunma sistemini hazır hale getirme ve homeostazisin devamlılığı konusunda görevlerini yerine getirir(63). CRF, korku ve kaygı yanıtlarıyla ilgili olarak beynin çeşitli bölümlerinde bulunur, salınımı ise serotonin norepinefrin gibi CRF üretimini artıran nörotransmitterler ile düzenlenir (59). CRF' nin YAB 'de rol oynayabileceğine dair güçlü bir kuramsal zemin olmasına karşın, bu alanda henüz yeterince klinik bir kanıt ortaya koyulamamıştır(45).

2.2.4.4. Nörofizyoloji

YAB' de kardiyovasküler sisteme ait işlevlerdeki değişiklikler araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışma hastaların stresörlerden sonra deri iletiminin, solunum hızının, kan basıncının ve kalp hızı değişkenliğinin azaldığını, fakat dinlenme sırasında hiçbir fark bulunmadığını göstermiştir (64). Başka bir çalışmada ise hastaların ayaktayken sistolik kan basınçlarının sağlıklı kontrollere göre daha az olduğunu bildirmiştir (65). Bu çalışmalar büyük ihtimalle vagal tonustaki azalmaya bağlı olarak YAB hastalarında otonomik esnekliğin azalması yönündeki varsayımları destekler niteliktedir (66).

EEG çalışmalarından elde edilen uyku ile ilişkili değişikliklerin (REM latansı, evre değiştirmeler, uyanmalar), YAB' yi major depresyondan ve kontrollerden ayırabildiği iddia edilmiştir. Ancak, EEG bulgularının, YAB' deki altta yatan bazı biyolojik anormalliklere işaret etse de, bir bozukluğu tanımlamaya yetecek kadar özgül olmadığı ifade edilmektedir(67).

2.2.4.5. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

YAB hastalarıyla beyin görüntüleme araştırmaları mevcuttur. Bölgesel olarak beyin metabolizmasının değerlendirilmiş olduğu Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmasında YAB hastaları ile kontrol grubu karşılaştırılmış, YAB hastalarında kontrol grubuna göre, sağ posteriortemporal lob, oksipital lob ve sağ presantralfrontalgirus bölgelerinde glikoz metabolizması oranları daha yüksek; bazal gangliyonlar ve beyaz cevherdeki mutlak metabolizmanın oranları daha düşük düzeyde bulunmuştur(68). Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi kullanılmış bir çalışmada ise, YAB hastalığı bulunan çocuk ve ergenlerde kontrollere kıyasla, daha geniş sağ ve toplam amigdala volümü olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada

ise bununla benzer olarak, YAB olan çocuk ve ergenlerde kontrollere kıyasla, hem gri cevherde hem de beyaz cevherde superior temporal girus volümlerinin daha fazla olduğu gözlenmiştir(69). Bununla birlikte bazı görüntüleme çalışmalarında ise YAB' nun, diğer anksiyete bozukluklarına göre, daha polimorf patern gösterdiği, tahmin edilen tehdit durumunda artmış amigdala yanıtı (70), dorsolateralprefrontal korteks-amigdala bağlantısı(71) ve insula-orbitofrontal korteks bağlantısında artış olduğu (72) saptanmıştır.

YAB ile ilgili görüntüleme çalışmaları, halen erken bir aşamada bile olsa, YAB hastalarının beyin bölgeleri arasında karmaşık etkileşimlerin olduğu ifade edilmektedir (45).

2.2.4.6. Psikojenik Etkenler

Psikodinamik bakış açısıyla anksiyete, var olan psikolojik dengenin bozulması ile ortaya çıkmaktadır. Anksiyete eş zamanlı olarak bireyin kabul etmediği bir dürtünün karşısında bilinç seviyesinde temsil edilmesi ve aktarılması amacıyla çalışmasıyla, mevcut olan durumu kabullenmek ya da bu durumdan kaçınma davranışında bulunmak amacıyla beynin emrindeki güçleri aktive etmesine sebep olan bir uyarıcıdır. Bu uyarı ile birlikte benliğimiz, içerden gelen baskılara karşı savunma yöntemlerine başvurur. Bu yöntemlerin yetersiz kalması durumunda ise, anksiyete uyarıcı olarak işlev gördüğü alçak seviyelerin daha üstüne çıkarak serbest anksiyeteye (free-floatinganxiety) çevrilmektedir (45).

Bilişsel bakış açısında ise YAB endişe, tasalanma (worrying) üzerine temellidir. YAB' yi açıklamak amacıyla değişik bilişsel modeller öne sürülmüştür. Borkovic' in geliştirdiği 'Bilişsel Kaçınma (Cognitive Avoidance)' kuramında endişe, anksiyeteden kaçınma yöntemi olarak öne sürülmektedir. İleriki dönemde tehlike probleminin çözülmesi için endişe, bilişsel girişim şeklinde tanımlanır ve duygusal bağlamda daha ağır durumlardan sakınarak bunların yerine daha hafif olaylara yönelmeyi sağlar. Wells' in 'Üst-biliş (Meta-cognition)' modelinde ise endişe Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki farklı çeşitte tanımlanmıştır. Tip 1 endişe, çevresel olaylar ve fiziki belirtiler gibi bilişsel olmayan iç olaylara vurgu yapar, Tip 2 endişe ise, bireyin kendi bilişsel olayları ve işleyişi ile ilgili kaygılarını ve bu durumları olumsuz olarak nitelendirmesini yansıtır (73). Kişi endişenin başa çıkma gücünü arttıracığına yönelik üst bilişe sahiptir ve bu tip endişenin kaynağı bu üst biliştir. Tip 2 endişe, bireyin kendi endişesinin tehlikesi ve denetlenemez olması üzerine olumsuz düşüncelerini kapsamaktadır. Tasalar üzerine tasalanma olarak adlandırılabilir.

Dugas' ın tanımladığı bilişsel modelde, bir bireyin bilgiyi belirsiz şekilde algılaması ve bu duruma karşı bilişsel, davranışsal ve emosyonel tepkilerle cevap vermesi şeklinde tanımlanan “belirsizliğe tahammülsüzlük” temel alınmıştır(74).

2.2.5.Tanı ve Klinik Özellikler

Dünya genelinde hastalıkların tanımlanması amacıyla sınıflama sistemleri oluşturulmuştur. Bunlardan psikiyatride en sık kullanılan sınıflama sistemine göre (DSM V-TR) YAB kriterleri aşağıda sunulmuştur

2.2.5.1. YAB’de DSM V-TR tanı ölçütleri

A- En az altı ay süre, çoğu günde birtakım olaylar ya da etkinliklerle (işte veya okulda başarılı olabilme gibi)alakalı, çok fazla bir endişe ve kuruntu (kaygı beklentisi) vardır.

B- Kişi, bu kuruntularını denetlemekte zorlanır.

C- Bu kaygı ve kuruntuya aşağıda tanımlanan altı bulgudan üç tanesi (veya daha çoğu) eklenir. (bazı belirtiler son altı ayda birçok günde mevcuttur):

1- Sakinleşememe veya gergin veya sürekli diken üstündeymiş gibi hissetme

2- Çabuk yorulma

3- Dikkatte zorlanma ya da zihnin boşalması

4- Çabuk sinirlenme

5- Kas katılığı

6- Uykuda bozukluk olması (uykuya dalmakta sorun ya da uykuyu devam ettirmekte zorluk yaşama veya dinlendirici olmayan uyku uyuma)

D- Kaygı, endişe veya bedensel bulgular, klinik anlamda belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, sosyal alanlarda veya önemli başka alanlarda işlevsellik açısından belirgin azalmaya sebep olur.

E- Bu durum, madde kullanımına veya diğer bir sağlık durumuna (örn. Hipertiroidi gibi) ya da fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

F- Bu durum başka türlü bir psikiyatrik hastalıkla daha iyi açıklanamaz.(ör. Panik bozuklukta panik atağı yaşayacağına dair kuruntu ya da endişe, toplumsal kaygı bozukluğunda negatif değerlendirmeler, obsesif kompulsif bozuklukta bulaş obsesyonu, ayrılık kaygısı bozukluğunda bağlanılmış olunan bireylerden ayrılık durumu, travma sonrası stres bozukluğunda

travmaya neden olan olayın hatırlatıcıları,, anoreksiya nevroza hastalığında kilo artışı olması, bedensel belirti bozukluğunda bedenle ilgili şikayetler, vücut dismorfik bozukluğunda algılanmış olan görünüş kusurları, hastalık kaygısında ciddi bir hastalığı olma veya şizofreni veya sanrılı bozuklukta görülen düşüncelerin içeriği).

ICD-10'da, YAB tanı ölçütleri arasında bedensel belirtiler öne çıkarılmış; çarpıntı, terleme, ağız kuruluğu ve titreme maddelerinden en az birinin bulunması şartı koyulmuştur.

YAB 'de anksiyete giderek kronik hale gelir, fizyolojik belirtiler daha ön plana çıkar, kişinin mesleki ve sosyal işlevselliğinde düşüş meydana gelir, bu durum kişilerarası ilişkilerinde sorunlara neden olabilir. Kişide, çarpıntı, huzursuzluk, titreme, terleme, hipertansiyon, el ve ayaklarda karıncalanma, epigastrik ağrı, sık idrara çıkma gibi bazı fizyolojik değişiklikler oluşabilir, depresyon değişik derecelerde tabloya eşlik edebilir. Hastaların genellikle ilk olarak birinci basamaktaki sağlık kuruluşlarına veya dahiliye bölümlerine vücutsal yakınmalarla başvurduğu bildirilmiştir(75).

2.2.6. Eş tanı

YAB çoğunlukla başka psikiyatrik bozukluklarla –esas olarak diğer anksiyete bozuklukları ve duygudurum bozuklukları- birlikte bulunur. Bu durum tanısal süreci, tedaviyi ve gidişi daha karmaşık hale getirir(76). Bir çalışmada YAB tanısı alan hastaların %90'ında, % 66.3 oranında eş tanı gözlenmiş ve hayatları boyunca en azından bir tane daha psikiyatrik bozukluğun oluştuğu ifade edilmiştir(33). Bir başka çalışmada YAB hastalarının üçte birinde majör depresyon tanısı (%8-%39) olduğu gözlenmiştir(77). Diğer bir çalışmada ise; YAB tanısı olan hastaların %62-67'sinde depresyon eş tanısı olduğu saptanmıştır(78). ABD'deki Ulusal Eş tanı Çalışması' na göre YAB ile eş zamanlı olarak en sık birliktelik gösteren psikiyatrik bozukluklar, distimik bozukluk ve major depresyon olarak ifade edilmiştir. Bu bozuklukları sırasıyla alkol bağımlılığı, fobik bozukluk, madde bağımlılığı ve panik bozukluk takip etmektedir(33).YAB olanların yaklaşık dörtte birinde, alkol ve anksiyolitik ilaçların kötüye kullanımı ya da bağımlılığı görülebilir. Bu durumun, YAB'nin farkedilip tedavi edilmediği zamanlarda oluştuğu bildirilmiştir(75). YAB' nin, bu bozukluklar olmadığında, daha nadir teşhis edilebileceği ve YAB' nin diğer psikopatolojilerinin fark edilebileceği konusunda ortak bir algı vardır(79). Öte yandan, pür YAB' nin çok daha nadir rastlanan bir tablo olmasına istinaden, YAB' nin sendromal

geçerliliğinin zayıf olduğu, diğer anksiyete bozuklukları ve depresyonun prodromal evresi olduğunu öngören araştırmacılar da vardır (75).

2.2.7. Klinik Gidiş

YAB' nin ortalama başlangıç yaşının 21 olduğu bildirilmiştir(80). Anksiyete bozuklukları üzerinde yapılan başka bir araştırmaya göre, YAB' nin anksiyete bozuklukları arasında, en geç başlangıç yaşına(31 yaş) sahip olduğu görülmüştür(81). 30-40 yaşlarından sonra başlayan YAB genellikle başka bozukluklara ikincil olarak gelişmektedir. YAB hastalarının 40 yıllık izlenmesiyle ilgili bir çalışmada, yaş ilerledikçe anksiyetenin yerini, somatizasyon bozukluğu belirtilerinin aldığı ve 50 yaşın üzerinde kronikleşmenin daha nadir olduğu bildirilmiştir(82). Bir çalışmada ise, YAB hastaları için farmakolojik ve / veya psikolojik tedavinin ilk yılında remisyon oranının yalnızca % 13.3 olduğu ifade edilmiştir(83). Başka bir takip çalışmasında, farmakolojik tedavinin tamamlanmasından 5 yıl sonra, YAB hastalarının yalnızca % 18'inin remisyon döneminde olduğu, %50'den fazlasında bulguların devam ettiği ve işlevselliklerinde ise belirgin şekilde bozulma olduğu saptanmıştır (84).

Anksiyete bozukluklarının tedavisinde tecrübeli psikiyatristler arasında yapılan bir araştırmada, hastaların %45'i, hastalık tanısı doğru bir şekilde teşhis edilmeden önce 2 yıl veya daha fazla bir süre YAB semptomlarından şikayetçi olmuştur(85). Buna ek olarak, geç başlangıçlı YAB klinikte büyük ölçüde fark edilemediği için birinci basamakta tedavi edilemez. 2001 yılında yapılan bir araştırma, birinci basamaktaki YAB oranlarını yaklaşık % 8 olarak tahmin ederken, birinci basamak hekimleri bu tanıyı vakaların yaklaşık % 0.1' inde koyabilmektedir (86).

Geç başlangıçlı YAB için primer risk faktörleri; kadın olmak, geç yaşam olayları, kronik tıbbi hastalıklar ve kronik psikiyatrik hastalıklar olarak sıralanmıştır. Ek olarak, yoksulluk, aile bireylerinin vefatı ya da ayrılık, ebeveynlerde ruhsal hastalık öyküsünün olması ve kötü psikolojik destek de risk faktörleri olarak gösterilmiştir(87). Yakın zamanda yapılan benzeri çalışmalarda diğer risk faktörleri kontrol altında olsa bile, geç başlangıçlı YAB'nin, serebrovasküler hastalıkların artması, diğer kardiyovasküler hastalıklar (88, 89) ve orta derecede kognitif yıkımın Alzheimer hastalığına ilerlemesi (90) ile arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir.

2.2.8. Ayırıcı Tanı

YAB' nin bulguları çok çeşitli durumlarda oluşabilir ve tanının koyulabilmesi eş tanılardan dolayı daha da zor hale gelebilir. Bu hastalar mevcut şikayetlerini, algılama, yaşama ve ifade etme biçimi açısından çoğunlukla başka bölümlere başvurumaktadırlar. Böyle durumlarda, YAB tıbbi bozukluklara ikincil gelişen anksiyeteden ayırt edilmelidir. Başka tıp dallarına başvuran bireylerin üçte birinin ya var olan fiziksel durumuyla açıklanmayacak kadar yüklü şikâyetler ile gelenler veya bütünüyle psikolojik kökenli bozuklukları olanlardan oluştuğu bildirilmiştir(91).

YAB' yi normal anksiyeteden farklı kılan, YAB' deki anksiyetenin yaygın, süreğen ve işlev kaybına neden olabilecek nitelikte olmasıdır. SAB' de daha çok toplum içinde utanılacak duruma düşmekle ilgili korkular daha ön plandadır (75). Öte yandan panik bozuklukta, anksiyete ataklarla gelir, gün boyu sürmez. Ataklar arasında atağın tekrarlayacağı ile ilgili anksiyete mevcuttur. Fobik bozuklukta ise anksiyete belirli durumlar ya da nesnelere karşısında ortaya çıkar (92). YAB, major depresyonla da karışabilir, fakat depresyonda anksiyete görülebilse de çökkün duygudurum daha ön plandadır. Alkol, amfetamin, kokain, kafein, antidepresanlar, antikolinergik ajanlar, semptomimetikler, levodopa gibi maddelerin kullanımında da anksiyete belirtileri görülebileceği gibi, alkol ve benzodiazepin gibi maddelerin yoksunluğunda da bunaltı belirtileri görülebilir (75).

2.2.9. Tedavi

YAB'nin tedavisinde SSRI ve SNRI' ların yanı sıra BDT'nin de etkili olduğu gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda İlaç tedavisine başlandıktan sonraki 4 hafta içinde herhangi bir etki görülmeyen YAB hastalarının devam eden tedaviye yanıt vermeyecekleri ifade edilmiştir(93).SSRI' ların ve SNRI' lerin bedensel anksiyete belirtilerine farklı etki gösterdikleri bilinmektedir. Bu ilaçlarla somatik belirtilerinin çok az rahatladığını veya hiç rahatlamadığını ifade eden YAB hastalarında, yan etkilerinin de (örneğin, artan bunaltı ve ajitasyon, gastrointestinal rahatsızlık, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk ve cinsel işlev bozukluğu) şiddetli olabilmesi sebebiyle tedaviye pregabalin, benzodiazepinler veya ketiapin eklenebilir (94).

Pregabalin' de SSRI ve SNRI' lerin dezavantajlarının birçoğu bulunmamaktadır ve 450-600 mg/gün dozlarında YAB' deki etkinliği gösteren kaynaklar mevcuttur(95). Ayrıca pregabalin, antidepresan grubu ilaç olmamasına rağmen, YAB' de depresif bulguların şiddetini azaltabildiği gösterilmiştir(96). Aynı zamanda bu ilacın orta yaş grubunda YAB' de hem akut tedavide hem de nüksün önlenmesinde etkin olduğu (97), geriatik YAB' de etkili olduğu ve iyi tolere edilebildiği ifade edilmiştir (98).

Agomelatin de SSRI' lar ve SNRI' larla kıyaslandığında, avantajları pregabalin gibidir. Bununla birlikte, YAB' de uzun vadede etkinliği konusunda yayınlanmış bir veri henüz yoktur. Çalışmalar, agomelatinin essitalopramdan daha iyi tolere edilebileceğini düşündürmektedir. Fakat bu ilacın da potansiyel dezavantajları vardır: hepatit, bulantı, uyku hali, baş dönmesi ve yorgunluk gibi yan etkiler olabilir, ayrıca serum transaminaz seviyeleri yakından takip edilmelidir (99).

Hem monoterapi hem de ekleme tedavi çalışmalarında ketiapinin etkinliği ve tolere edilebilirliği saptanmıştır(100). Düşük doz ketiapinin (örneğin 150 mg / gün) YAB de etkin olduğu gösterilmiş, bu nedenle ketiapin giderek daha popüler bir farmakoterapötik seçenek halini almıştır, ancak yan etkilerine (örn, uyku hali, kilo alma ve metabolik sendrom)karşı dikkatli olunması gerekir (94).

Buspiron 5-HT1a üzerinden etkisini gösterir. Kaygı giderici etkinliği, 2-4 hafta içerisinde görülmeye başlandığı için akut vakalarda pek tercih edilmez (92).

Çift-kör kontrollü bir çalışmada, başlangıç kortizolü yüksek olan ve SSRI ile tedavi edilen hastaların, plasebo ile tedavi edilen yaşlı YAB hastaları ile karşılaştırıldığında, kortizol kan düzeylerinde, anlamlı ölçüde azalma olduğu saptanmıştır (101). Aynı durum, daha genç yaşta olan YAB hastalarında da BDT sonrası gözlenmiştir (102).

2.3. Psikiyatride Biyolojik Belirteçler

2.3.1. Biyolojik Belirteç Nedir?

Biyolojik belirteç bireylerde saptanıp ölçülebilen, hastalığın kendisini, sonuçlarını veya tedavinin etkilerini belirleme kapasitesine sahip ve sıklıkla biyolojik özelliği olan belirteçlerdir

(103). Bugüne kadar gen ekspresyon değişiklikleri, proteinler ve mikro RNA' lar gibi değişik biyolojik belirteç çalışmaları yapılmıştır.

2.3.2. Psikiyatride Biyolojik Belirteç Çalışmalar

Psikiyatrik hastalıkların tanıları, sıklıkla hastaların subjektif hissedişlerine dayanmaktadır. Biyolojik belirteçler ise hastaların subjektif şikayetlerinden ziyade bize daha objektif bir tanı, tedavi ve takip imkanı sunabilmeleri açısından önemlidir (104). Bununla birlikte biyolojik belirteç çalışmaları, psikiyatrik hastalıkların patofizyolojilerini anlama ve tedavi için yeni ilaçlar geliştirme açısından da yol gösterici olabilir. Son zamanlarda periferik kanda mRNA transkripsiyon ölçümlerini, beyindeki transkripsiyon düzeyleriyle ilişkilendiren çalışmalar giderek ilgi çekmektedir. Bu sayede periferik kan örneklerinin hastalık tanısında ve prognoz takibinde kullanılması ilerde mümkün görünmektedir (105).

Dünyada YAB' de hastalığı ve tedaviye yanıtı değerlendirmeye yarayacak bir biyolojik belirteç henüz bulunmamıştır.

2.4. Oksidatif Metabolizma ve Serbest Radikaller

Molekül içine atmosferik oksijeni alarak ya da birleştirerek bir maddeyi daha polar (suda kolay çözünebilen) türlere (örneğin bir metabolite) çevirme işlemi oksidatif metabolizma olarak adlandırılmaktadır. Çevresinde bir veya daha çok sayıda eşleşmemiş elektron içeren az ömüre sahip, atom ve moleküllere ise serbest radikal adı verilmektedir. Serbest radikaller kararlı olmayan bir atom ya da molekülden bir elektron çıkmasıyla ya da kararlı olmayan bir atom ya da moleküle bir elektron girmesi ile oluşurlar. Serbest radikaller farklı dış kaynaklı etkenlere bağlı olarak da oluşabilir. Oksijen, aerobik organizmalar için serbest radikallerin ana kaynağıdır.

Üstelik yine canlılığın enerji metabolizmasında olan aktif görevi itibariyle ciddi derecede önemlidir. Canlılığın sürdürülebilmesi için mecburi olarak çeşitli biyokimyasal tepkimelerde kullanılan bu kaynağın, kullanımı sırasında birtakım toksik ürünler ortaya çıkmaktadır ve bu oksijen artığı toksik ürünler serbest radikaller olarak adlandırılmaktadır (106-108).

Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri neticesinde “oksidan” diye adlandırılan zararlı atıklar ortaya çıkar. Organizmada bu atıkların zarar verici etkisine engel olmak için antioksidan savunma sistemleri bulunur. Ortaya çıkan oksijen yıkım ürünlerinin (oksidanlar) birtakım faydalı işlevleri (monosit ve nötrofillerin fagositozu gibi) bulunsa bile genel anlamda organizmada çeşitli zararlara sebebiyet verirler. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki denge, serbest radikaller tarafına bozulduğunda oksidatif stres oluşur. Bir başka deyişle serbest radikal reaksiyonlarının oluşturduğu zararların tamamına oksidatif stres denmektedir (109-111). Serbest radikallerin artması ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik doku hasarına yol açabilmektedir (112).

2.4.1. Serbest Radikallerin Kaynağı

Serbest radikaller organizmada doğal metabolik olayların işleyişi esnasında oluşabilmesi yanısıra dış faktörler nedeniyle de ortaya çıkmaktadır. Yarı ömürleri çok kısa olmalarına rağmen yapılarındaki dengesizlik sebebiyle aşırı reaktif bulunan serbest radikallerin, bütün hücre yapıtaşları ile etkileşebilme özelliği mevcuttur ve bunun sonucunda faydalı biyo-moleküllerin fonksiyonlarını kaybetmesine sebebiyet vermektedir (113). Tablo-1 de temel serbest radikal kaynakları gösterilmiştir.

Tablo-1: Serbest Radikal Kaynakları

Endojen kaynaklar:	Eksojen Kaynaklar:
* Mitokondrial elektron transport zinciri	* Diyet
* Endoplazmik retikulum	* Çevresel faktörler (hava kirliliği gibi)
* Redoks döngüsü	* İlaçlar, ksenobiyotikler
* Araşidonik asit ve metabolizması	* Zararlı ışınlar (Ultraviyole, x-ray gibi)
* Fagositik hücreler (monosit, makrofajlar gibi) ve endotelial hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar	
* Ksantin Oksidaz, NADPH Oksidaz gibi enzimler	
* Otooksidasyon reaksiyonları	

2.4.2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türevi Bileşikler

Canlılarda oksidanların kaynağı genel itibariyle oksijen kısmen de nitrojendir. Genellikle oksijen kaynaklılar reaktif oksijen türevleri (ROT) ve nitrik oksit (NO) kaynaklılar reaktif nitrojen türevleri (RNOT) olarak isimlendirilirler (113). ROT ile birlikte, RNOT' da psikolojik hastalıkların patogenezinde etkili bulunmuştur(5) Belli başlı ROT ve RNOT ile ilgili ana özellikler tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo-2: Önemli Reaktif Oksijen ve Nitrojenler Türevleri ve Özellikleri (5)

ROT, RNOT ve Özellikleri		
O_2^-	Superoksit anyonu	Organizmada farklı kaynaklardan meydana gelir. Oluşumyerinden fazla uzağa difüze olmaz ve ROT oluşur
H_2O_2	Hidrojen Peroksit	Serbest radikal olarak tanımlanmaz. Cu, Fe vb. geçiş metalleri ile serbest radikal oluşturup, hücre membranından geçiş yapabilir.
$OH\cdot$	Hidroksil radikali	Biyolojik moleküllere en güçlü atak yapan ve H_2O_2 ile metal iyonu varlığında meydana gelen radikallerdir
$RO\cdot$, $R\cdot$, $RS\cdot$	Organik radikaller	Sırasıyla ROH, RH, RSH gibi yapıları moleküllerden köken almaktadırlar
$RCOO\cdot$	Peroksil radikali	$LOO\cdot$ olarak da gösterilir, örneğin lipid yıkımında oluşan organik peroksil radikali
$HOCl$	Hipoklor asidi	Zararlı mikroorganizmaları yok eden, nötrofilin oksidatif olarak patlamasıyla üretilir. OCL halojenizasyon ile oksidasyon reaksiyonu için toksiktir.
$O_2 \downarrow \uparrow$	Singlet Oksijen	Yüksek oksijen basıncında UV ışını in vivo toksik etkisi bulunmaz
NO	Nitrik Oksit	NO sentaz ile endojen iyonlarına bağlanır. O_2 ve diğer O_2 içeren radikallere farklı RNOT'ler üretir
$ONOO^-$	Peroksinitrit	Serbest radikal olmayan RNOT, ama güçlü okside ajan olarak, radikal olan NO_2 (nitrojendioksid) oluşturabilir

2.4.3. Oksidatif Stres Nedenli Biyolojik Zararlar

Oksijen ortamında, çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenlerle meydana gelen ROT ve RNOT'lar; hücresele düzeyde karbonhidrat, protein, lipid ve nükleotidlerin kimyasal modifikasyonu ile doku hasarına sebebiyet verebilmektedir(5).(tablo3)

Tablo-3: Oksidatif stresin yol açtığı hasarlar (114)

Hasar tipi	Mekanizması	Sonucu
DNA/RNA	Deoksiriboz halkası yarılanması, baz hasarı, zincir kırılmaları	Mutasyon oluşumu, transkripsiyon hataları, protein sentezinin engellenmesi
Proteinler	Agregasyon ve çapraz bağlanma, parçalanma ve kırılma, tiyol gruplarında değişimler	Enzim etkinliklerinde değişimler, iyon taşınması değişimleri, hücrenin içerisine Ca ⁺² geçişinde artma
Çoklu doymamış yağ asitleri	Lipid peroksidasyon ürünleri	Hücre zarının akışkanlığında azalma, geçirgenlik değişimleri, hücre zarına bağlı enzim etkilerinde değişiklikler
Karbonhidratlar	Monosakkaritlerin oto-oksidasyonu	Antimitotik etki, Karsinogenez

2.4.4. Oksidatif Stresle İlişkili Tıbbi Hastalıklar

Oksidatif stres kanser, yaşlılık, ateroskleroz, inflamasyon, yaşlanma, iskemi reperfüzyon hasarı ve birçok denenerasyon olayının patogenezinden sorumlu tutulmaktadır (113-115)Geri dönüşümsüz oksidatif hasarın birikimi ile ilk olarak hücre düzeyinde, daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar meydana gelebilir.

2.4.5. Antioksidan Savunma Sistemleri

Canlılardaki tüm anabolik ve katabolik tepkimelerde sürekli farklı oksidanlar üretilmekte ve bunların zararlı etkileri antioksidan denilen bileşiklerle ortadan kaldırılmaktadır.

Antioksidanlar 3 alt gruba ayrılabilir:

1. Birincil/Enzimatik Antioksidanlar: Yeni serbest radikal oluşumunu engelleyerek etki gösterirler. (Süperoksit dismutaz, transferrin, seruloplazmin gibi) (tablo 4)

Tablo-4: Birincil/Enzimatik antioksidan sistemler

Enzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	
Süperoksit Dismutaz (SOD)	O ₂ -'yi H ₂ O ₂ 'ye katalizler. SOD ile O ₂ -'nin dismutasyonu ile H ₂ O ₂ çıkarılması hücre açısından biyolojik avantaj sağlar(116).
Katalaz (CAT)	H ₂ O ₂ 'yi suya çevirerek ortamdan uzaklaştırır (117).
Glutasyon Peroksidaz (GPx)	Birbirine kenetli enzim sistemi G-Px ve G-Rd glutasyon harcayarak H ₂ O ₂ 'nin redüksiyonunu katalizler. Kofaktör olarak Selenyum'u kullanır. Fosfolipid hidroperoksid glutasyon peroksidaz da (PLG-Px) membran fosfolipid hidroperoksidlerini, alkollere indirger. Vitamin E yetersiz olduğu zaman PLGSH-Px membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar(118).
Glutasyon-S-Transferazlar (GST)	Organizmaya alınan ksenobiyotiklerin transformasyonunda görevlidir. Başlıca araşidonik asit ve linoleat hidroperoksidleri ile birlikte lipid hidroperoksidlerine karşı aktivite gösterirler. Selenyum elementinden bağımsız etki gösterir(119).
Glutasyon Redüktaz (GRd)	Oksidasyon reaksiyonu geçiren glutasyonu -H ₂ O ₂ ve lipid peroksidlerin eliminasyonu sırasında yükseltgenir- tekrar kullanmak için redükte eder (119).
Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	Süperoksit radikalini suya döndürerek etkinlik gösterir(119)

2. İkincil/Non-enzimatik Antioksidanlar: Yeni oluşan serbest radikalleri bulunduğu ortamdan uzaklaştırırlar ve radikallerle alakalı tepkimelerin uzamasına engel olurlar (C, E vitaminleri, β - karoten, bilirubin, ürik asit, albumin v.b.) (tablo 5)

Tablo-5: İkincil/ Non-enzimatik antioksidan sistemler

Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	
Glutasyon (GSH)	Önemli bir hücre içi antioksidandır. OH^- , O_2^- , gibi reaktif oksijen türevlerinin temizleyicisidir. Serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girer, hücreleri oksidatif hasara karşı korur(119)
Vitamin C (Askorbik Asit)	Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini bloke ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur (120)
Vitamin E (Tokoferol)	Çok güçlü bir antioksidandır. Hücre membran fosfolipitlerinde olan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal atağına karşı korur, meydana gelen radikalleri temizler, lipit peroksidasyonunu engeller(121)
Vitamin A (Beta Karoten)	Çok güçlü bir oksijen temizleyicisidir. Serbest radikallerin belirlenmiş hedeflerle interaksiyona girmesinden önce direkt bir şekilde onları tutabilir ve bununla birlikte zincir kırabilen antioksidan görevi göstererek de peroksit radikalleri oluşumuna engel olur(120)
Seruloplazmin	Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir bölümü bu akut faz proteininden kaynaklanır. Oksijen radikal ara ürünleri salınmadan Fe^{+2} 'yi Fe^{+3} 'e oksitler. Demir ve bakır bağımlı lipitlerin peroksidasyonu inhibe eder. Süperoksit radikali ile reaksiyona girer(122)
Polifenoller	Aromatik halkaya bağlı şekilde OH grubu olan güçlü bir antioksidandır, bu bileşiklerden ortaya çıkan radikallerde, güçlü bir rezonans kararlılığı vardır, bu sebeple diğer radikallerle kıyasla çok etkili değillerdir(123)
Transferin ve Laktoferrin	Demiri bağlar, lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına girmesini durdurur ya da yavaşlatır (123)
Albümin	Güçlü biçimde bakırı ve az olarak demiri bağlar. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi olan HOCl 'yi hızlı bir biçimde yok eder(123)
Ürik Asit	Güçlü olarak demiri ve bakırı bağlar, bu nedenle önemli bir antioksidatif görev görür. Lipit peroksidasyonunu engeller ve oluşan serbest radikalleri temizler (123)

Bilirubin	Güçlü olarak demiri ve bakırı bağlar, bu nedenle önemli bir antioksidatif görev görür. Lipit peroksidasyonunu engeller ve oluşan serbest radikalleri temizler(123)
Melatonin	Canlılara çok zararlı olan hidroksil serbest radikalini (OH•) yok eden çok etkili bir antioksidandır, şimdiye kadarki antioksidanların en potenti olarak bilinir(106).

3. Üçüncül Antioksidanlar: Serbest radikaller tarafından meydana getirilen hücre hasarını onarırlar (metiyonin, sülfoksit redüktaz ve DNA onarım enzimleri vb.) (113)Üçüncül antioksidanlar tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo-6:Üçüncül Antioksidan Sistemler

Üçüncül Antioksidan Savunma Sistemleri	
Metiyonin	Metiyonin gibi tiyol grubu içeren bileşikler (Taurin, lipoik asit, sistein, vb.), çeşitli oksidanları indirgeyerek biyolojik sistemleri oksidatif strese karşı korurlar (107).
Sülfoksil Redüktaz	Tiyol içeren bileşiklerin indirgenmesini sağlarlar, oksidanlar tarafından oluşturulan hücre hasarının onarılmasına yardımcı olurlar (108).
DNA onarım enzimleri	Serbest radikaller tarafından ortaya çıkarılan hücre hasarını onarırlar.

Sağlıklı organizmalarda oksidan oluşumu ve antioksidanların bunları etkisizleştirme yeteneği denge halinde olup bazı zamanlarda bu dengenin bozulması sonucunda oksidatif stresin organizmaya zararlı olan etkileri meydana gelir.

2.4.6. Beyinde ROT Oluşum Mekanizmaları

Katekolaminler ve özellikle dopaminin monoamin oksidaz (MAO) ile katalizlenen oksidasyonu neticesinde oluşan kinon metabolitleri, ROT oluşumu yoluyla beyindeki birçok patolojik sürecin başlamasında büyük önem taşır. Şizofreni ve Parkinson hastalığında nigrostriyal

ve mezolimbik yollardaki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu söz konusudur. Bu dejenerasyonun nedeni olarak anormal miktarda üretilen serbest radikaller gösterilmektedir. Ayrıca prostaglandin metabolizması yoluyla, Fenton reaksiyonu ile demir tarafından serbest radikaller oluşturulabilir. Makrofaj fonksiyonu yapan mikroglial hücrelerin aktivasyonu neticesinde oluşabilir. Buna ek olarak beyin endoteli ve nöronlarında da nitrik oksit üretimi meydana gelir (124).

2.4.7. Beynin Serbest Radikal Hasarına Karşı Hassasiyeti

Merkezi sinir sistemi (MSS) fizyolojik, biyokimyasal, anatomik ve diğer birçok sebeplerden dolayı ROT hasarına vücudun başka dokularından daha yatkındır. Bu yatkınlığın sebeplerinden bazıları (125);

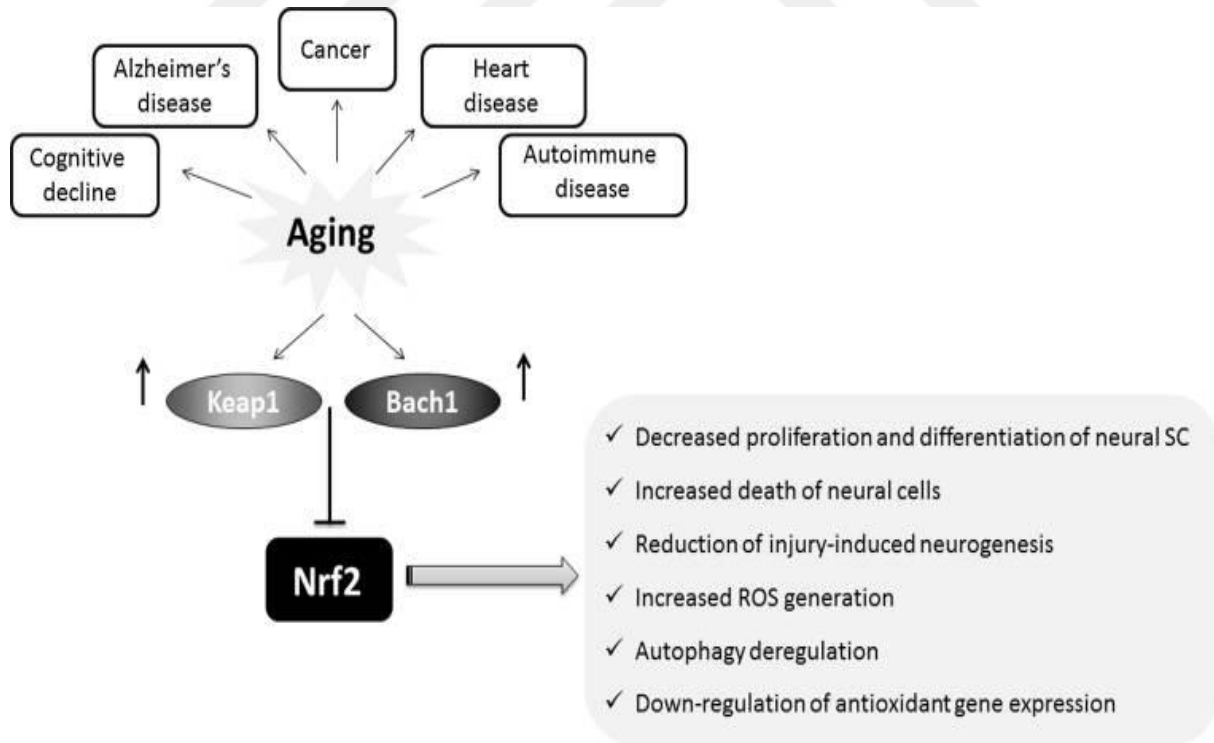
Oksidatif metabolik aktivite hızının daha yüksek olması, poliansatüre yağ asitleri gibi kolayca okside olan membran lipidlerinin beyinde çok yüksek konsantrasyonlarda bulunması, dopamin oksidasyonu gibi bazı özel nörokimyasal reaksiyonlarla çok fazla endojen serbest radikal üretilmesi, nöronların membran /sitoplazmik hacim oranlarının yüksek oluşu, Akson morfolojisinin periferal hasara oldukça yatkınlığı, nöronların çoğalma özelliklerinin olmaması ve bu nedenle hasara uğrayan hücrelerin yenilenememesi, insan beyninin bazı bölümlerinin (globus pallidus, substantia nigra vb) demir, manganez, bakır, gibi elementlerden daha zengin olması gibi sebepler sayılabilir.

2.4.8. Nükleer faktör E2 ilişkili faktör 2 (Nrf-2)

Nükleer faktör E2 ilişkili faktör 2 (Nrf-2), elektrofiller, ksenobiyotikler, UV radyasyon, ağır metallere da stres gibi birçok uyarının etkileşimi ile aktive edilebilen bir transkripsiyon faktörüdür (126). Transkripsiyon faktörü ise, genlerin transkripsiyonunda görevlidir, kısa DNA dizilerine bağlantı kurarak, genetik bilginin DNA'dan RNA'ya aktarılmasını olumlu veya olumsuz olarak düzenleyen, özel yapıda proteinlerdir (127). Transkripsiyon faktörü olan Nrf-2, antioxidant response element (ARE) ilişkili gen ekspresyonunda ve immun cevapta rolü olan santral bir düzenleyicidir. Nrf-2-knockout farelerde bu koordine gen düzenleyici programda bir eksiklik ortaya çıkmış ve sonucunda oksidatif hasara ve kimyasal karsinogeneze hassasiyetin artmış olduğu saptanmıştır (128). Nrf-2, özellikle detoksifikasyon reaksiyonlarının olduğu

yerlerde daha fazla üretilir. Beyinde, akciğerde, karaciğerde, mesane ve böbreklerde, ovaryumlarda, makrofajlar ve eritrositleri de içeren birçok yerde olan Nrf-2, hücrel savunma mekanizmasında en etkin düzenleyicidir (129). Yeni verilerde, Nrf-2 ve bunun down regülatuar efektörlerinin hücre içi redoks durumunun düzenlenmesi ile akciğer ve karaciğerin hücrelerini oksidatif stres ve kimyasal hasara karşı korumada kritik olarak önemli regülatörler olduğu gösterilmiştir (128, 130). Nrf-2, DNA’da hasar yaparak karsinogenezi başlatabilen ksenobiyotiklere karşı koruyucu mekanizmada etkin role sahiptir(131). Nrf-2 ‘nin birçok antioksidan enzimin üretimini artırdığı bilinmektedir (131). Nrf-2 ‘nin aktive edilmesinin oksidatif strese karşı hücreyi koruma da en etkin koordinasyon noktalarından birisi olduğu düşünülmektedir (132). Normal şartlarda veya stres içermeyen durumlarda sitoplazmada “Kelch-like ECH-associated protein 1” (Keap-1) proteinine bağlı halde bulunan Nrf-2, oksidatif stres durumunda nükleusa geçer ve DNA’ ya bağlanır.

Nrf-2 sisteminin, reaktif oksijen türleri, inflamasyon, egzoz gazları, , kalsiyum metabolizma bozuklukları, UV ışınları ve sigaranın toksik etkilerinden dokuların korunabilmesinde etkin bir role sahip olduğu gösterilmiştir (133)



Şekil-1: Nrf-2 düzenleyici sisteminde yaşa bağlı değişiklikler (Role of Nrf-2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism makalesinden alıntıdır)

2.4.8.1. Nrf-2 ile Oksidatif Stres İlişkisi

İnflamasyon ve oksidatif stresin birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Vücuttaki inflamasyon yüksek oranlarda ROT ve RNT oluşturur ve bu zararlı moleküller DNA ve membran lipit, proteinleri gibi başka hücrenel moleküllerde oksidatif hasarı tetikleyebilir. Oksidatif strese karşı ortaya çıkan savunma sisteminin Nrf-2 kökenli olduğu varsayılmaktadır (6, 132). Yapılan deneysel çalışmalardaki veriler ışığında Nrf-2' nin, diyabet başta olmak üzere serebral iskemide, kanserde, nörodejenerasyonda, ateroskleroz ve daha pek çok sayıda diğer inflamatuvar durumlarda koruyucu işlevlerinin olduğu ifade edilmiştir (132, 134, 135). Nrf-2' nin, beyinde meydana gelen oksidatif strese karşı korumada etkisinin bulunduğu gözlenmiştir. Astrosit hücrelerinde Nrf-2'nin yüksek salınım düzeyleri ile oksidatif strese karşı nöronları koruyabildiği gösterilmiştir (134).

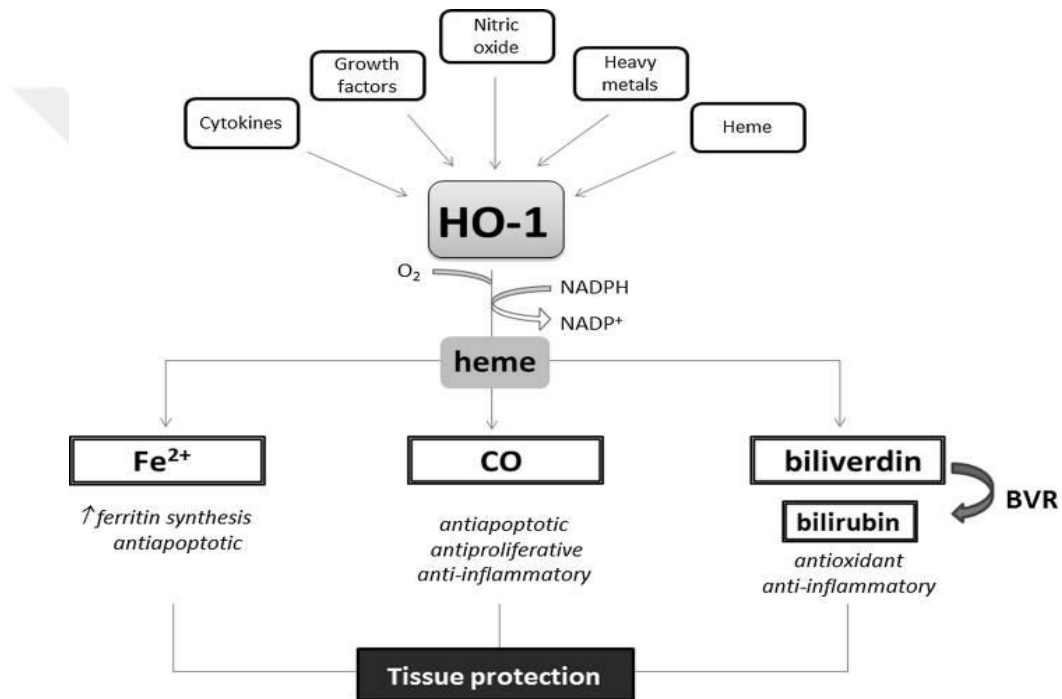
2.4.9. Hem Oksijenaz

Hem-oksijenaz-1 (HO-1) enzimi hem proteininin metabolizmasında yer alan bir enzimdir. HO-1'in aktive hale gelmesiyle, hem proteini parçalanır ve bilirubin, karbon monoksit ve ferröz demir ortaya çıkar. Hem proteininin HO-1 enzimi ile parçalanması neticesinde açığa çıkan ürünlerin inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (136, 137). HO-1 aktivitesinin oksidatif strese karşı hücrenel savunmada görev aldığı saptanmıştır (138). Bununla birlikte bu genin down regülasyonu apoptotik hücrelerin ölümüne sebep olmaktadır ve bu da hücrelerdeki oksidan kaynaklı olan sitotoksositeye dahil olmaktadır (139).

Oksidatif stres durumunda, HO-1 proteinin çekirdekdeki konumu, hücre koruyucu etki sağlanması açısından önemli bir uyarıcı yoldur(140). HO-1 geninin en önemli transkripsiyonel düzenleyicisinin Nrf-2 olduğu ifade edilmiştir. Nrf-2, HO-1 transkripsiyonunu artırır. Normal koşullarda Nrf-2 sitoplazmada "Kelch-like ECH-associated protein 1" (Keap1) proteinine bağlanmış haldedir. Hücreler oksidatif strese maruz kaldıkları zaman Nrf-2'nin, sitoplazmada bağlı olduğu Keap1'den ayrıldığı ve çekirdek içine geçerek hedef genine bağlandığı ve transkripsiyonu uyardığı saptanmıştır (141). Çekirdek içine geçtiğinde HO-1 düzeyi artış göstermektedir(142). Yapılan çalışmaların verilerine göre Nrf-2 güçlü salınımının, reaktif oksijen türlerine karşı hücrenel düzeyde korunmada etkin görevleri bulunan NAD (P)H, kinon oksidoredüktaz (NQO1), glutatyon S-transferaz (GST), hem oksijenaz-1 (HO-1) ve glutatyon

peroksidaz (GPx) gibi ARE bağımlı antioksidan enzimlerin sentezlenmesini arttırdığı belirtilmiştir(133, 143). Bu yüzden oksidatif strese maruz kalan hücrelerin korunması açısından Nrf-2/HO-1 sinyalizasyonunun farmakolojik olarak aktive edilmesi kritik bir önem taşımaktadır.

HO-1'in yararlı etkileri, hem molekülünün biyolojik aktivite sonrası parçalanması neticesinde ortaya çıkan ara ürünler ile olmaktadır. HO-1'in antioksidatif etkisi biliverdin ve bilirubin yoluyla olduğu rapor edilmiştir (144). Bilirubin vasküler inflamasyonu engelleyerek HO-1 enziminin antiaterojenik etkisini meydana getirdiği de bilinmektedir (145). Literatürde yaygın anksiyete bozukluğunda HO-1 ile ilgili bu güne kadar çalışmaya rastlanmamıştır.



Şekil-2: Heme oksijenaz-1 yolu (Role of Nrf-2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism makalesinden alıntıdır)

2.4.10. Tau proteini

Merkezi sinir sistemiyle birlikte periferik sinir sisteminde de çok miktarda bulunan Tau proteininin akson içinde hızlı taşımada etkin görevleri mevcuttur. Aksonun iskeletinde nörofilamanlar sonraki en güçlü yapı taşı olan mikrotübüllerin, stabilize edilmesinden da Tau proteini sorumlu tutulmuştur (146). Sağlıklı bireylerde BOS 'ta tespit edilebilen Tau proteini, Alzheimer hastalarında BOS' ta daha yüksek seviyede saptanmıştır(146). Bununla birlikte BOS'ta Tau düzeyinin yüksek oluşu Alzheimer hastalığına spesifik bir belirti olmayıp, nöron hasarının

olabildiği kafa travması, akut inme ve Creutzfeldt-Jacop hastalığı durumlarında da BOS'ta Tau seviyesi yüksek saptanmıştır (146).

Yapılan bazı çalışmalarda depresyonda, alkolik demansta, progresif supranükleer palsi gibi kronik nörolojik hastalıklarda BOS'ta total Tau protein yoğunlukları normal bulunmuştur(147). Şizofreni hastaları ve normal sağlıklı bireyleri karşılaştırılan başka bir çalışmaya göre, BOS total Tau ve fosforillenmiş Tau seviyeleri arasında önemli farklılık bulunmamıştır. Ancak, bu çalışmadaki sonuçlar, AH ile ilişkili patolojisi olan şizofreni hastalarında olan Tau düzeyindeki artış gibi, ilerleyici nörodejeneratif bir patolojiyi dışlamamaktadır (148).

Tau proteininin nörodejeneratif patolojilerde arttığı bilinmektedir. Literatürde yaygın anksiyete bozukluğunda Tau proteini ilgi bu güne kadar çalışmaya rastlanmamıştır.

2.4.11. Psikiyatrik Bozukluklarda Oksidatif Metabolizma

Son yıllarda psikiyatrik bozukluklardaki oksidatif metabolizmayı araştıran yayınların sayısı gün geçtikçe artmaktadır ve bu alanda yapılan Türkiye'deki merkezlerin de bulunduğu pek çok yerde çalışmalar devam etmektedir.

Bu araştırmaların bazılarında spesifik oksidan ve antioksidan moleküller çalışılırken, bir kısmında toplam oksidan ve antioksidan seviyeleri ve oksidatif stres indeksi (OSİ) de değerlendirilmiştir. Bugüne kadar ki yapılan araştırmalarda, depresyon, otistik bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), şizofreni, bipolar bozukluk başta sayılmak üzere pek çok psikiyatrik hastalıkta oksidatif dengenin bozulduğu saptanmıştır (114, 149-152). Bazı hasta gruplarında remisyon zamanında bile bu dengesizliğin sebat ettiği, bir takım özgül belirtilerle ilişkili olabileceği, bazılarında ise tedaviyle düzelebildiğine işaret etmektedir (114)

Çalışmalarda, oksidatif metabolizmadaki dengesizliklerin hangi yollarla psikiyatrik bozukluğa yol açabileceği konusu tartışmalıdır ve bu konuda değişik varsayımlar mevcuttur. Bu konuda en fazla, oksidanların zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girme yoluyla, doğal işleyişteki enzimler ya da nörotransmitterlerin alımına engel olarak hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen

olabileceği varsayımı üzerinde durulmaktadır. Çünkü oksidanlar, santral sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkili olup nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli işlevler görmektedirler (153).

2.4.12. Anksiyete Bozukluklarında Oksidatif Metabolizma

YAB etiyojisinde rolü olabileceği düşünölen biyolojik ve psikolojik birçok neden üzerinde durulmuş fakat diğer tüm psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi herhangi bir etken kesin olarak sorumlu tutulamamıştır. Son dönemlerde anksiyete bozukluklarının etiyojisinde oksidatif metabolizmanın rolüne vurgu yapan çalışmalar yapılmıştır (2-4). Yaygın anksiyete bozukluğu hastalığı süregelen bir hastalık olup, bu hastalıkta oksidatif stres oluşumu, birçok çalışmada gösterilmiştir (5). Oksidatif stresin yol açtığı beyin dokusu hasarına bağlı, oksidatif biyomarker düzeyinde artış olabilmektedir.

Serbest radikallerin anksiyete bozukluklarında (obsesif kompulsif bozuklukta ve panik atakta) etyolojide rolü olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda aynı zamanda GPx ile SOD enzimlerinin aktivitesinin arttığı saptanmıştır (5)

Birkaç çalışmada Obsesif kompulsif bozuklukta oksidan/antioksidan durum incelenmiş; oksidatif dengesizliğin olduğu görölmüştür ve total oksidan seviye'nin (TOS) ileriki dönemlerde bu hastalık grubunda teşhiste marker olarak bile kullanılabileceği iddia edilmektedir (5, 153).

Başka bir çalışmada obsesif kompulsif bozukluğa sahip hastalarda plazmada E ve C vitaminleri daha az seviyede saptanmıştır (3).

Sosyal fobi olgularında ise plazma malondialdehid (MDA) düzeylerindeki artışın, antioksidan enzimlerin aktivitesinde artışa neden olduğu, sitalopram tedavisi uygulamalarında MDA düzeylerinin normal seviyelere düştüğü saptanmıştır (4, 5).

Panik bozuklukta yapılan benzer bir çalışmaya göre oksidanlar artarken, antioksidanlar azalmış bulunmuş ve oksidatif stres indeksi (OSİ) ' nin hastalarda arttığı gösterilmiştir (154).

Antioksidan mekanizmaların araştırıldığı çalışmalar sonunda, antioksidan yanıt elementi (Antioxidant Response Element, ARE)-bağımlı transkripsiyon ile ilaç metabolizasyonunda görev

alan enzimlerin indüklenmesinin, kansere karşı antioksidan savunma gücünde önemli rolü olduğu bulunmuştur. Bu alanda yapılan yeni araştırma verilerinde ise Nrf-2 ve Keap-1 (Kelch-like erythroid cell-derived protein) üzerinden aktiflenmiş olan sinyal yolağının, bu indüksiyonda rol oynadığını ortaya koymaktadır (155).

Bu veriler ışığında, psikiyatrik bozukluklarda bozulmuş bir oksidatif denge olduğu gözlenmiştir. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik olarak yanıt verilmesiyle birlikte bu dengesizlik düzelebilirken, orta veya ağır psikiyatrik bozukluklarda oksidatif dengesizlik sürebilmektedir. Oksidatif dengesizlikle ilgili olan bu veriler halen psikiyatrik tabloların nedenlerinin tamamını açıklamaktan uzaktır fakat alternatif tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının biyolojik belirteçlerle daha özgül olarak izlenebilmesi açısından ve özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konular açısından yol göstermektedir.

3. GEREÇ VEYÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu alışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniklerine başvuran YAB tanısı almış hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında serum Nrf-2, HO-1 ve Tau düzeylerinin karşılaştırılmasını amaçlayan kesitsel bir vaka-kontrol araştırmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yürütölmesi

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine 10 Ekim 2018- 10 Nisan 2019 tarihleri arasında başvuran DSM-V kriterlerine göre Yaygın anksiyete bozukluğu tanısı alan 44 hasta, aydınlatılmış onamlarının alınmasının ardından çalışmaya dahil edilmişlerdir.

3.3. Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

-18-65 yaş aralığında olup, (DSM-V tanı ölçütlerine) göre Yaygın Anksiyete Bozukluğu tanı ölçütlerini karşılaması,

- Onay verebilecek yeterlilikte olması,
- Son 2 ayda herhangi bir psikiyatrik tedavi almamış olması,
- Son 1 hafta içinde herhangi bir ilaç tedavisi almamış olması,
- Hastanın çalışmaya katılmayı kabul ediyor olması,
- Hastada eşlik eden psikiyatrik ikinci bir bozukluk bulunmaması,
- Hastada ciddi tıbbi ve/veya nörolojik hastalığın bulunmaması,

Çalışma, 18-65 yaşları arasında DSM-V ölçütlerine göre YAB tanısı almış olan 44 hasta ve 44 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmıştır. Kontrol grubu olarak dahil edilen sağlıklı gönüllüler, hasta yakınları ve hastane personeli arasından seçilmiş olup; psikiyatrik ya da organik hastalığı bulunmayan ve ilaç kullanımı olmayan, sigara/alkol/madde kullanımı bulunmayan ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet, VKİ gibi değişkenlerle eşleştirilip uygun bulunan kişiler arasından gönüllü onam formu okutulularak onay verenler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilmeme (Hariç Bırakılma) Ölçütleri

- Eşlik eden başka bir psikiyatrik rahatsızlığı olanlar,
- 2 aydan kısa bir süre içinde antidepresan ilaç kullanımı olanlar,
- Son 1 hafta içinde herhangi bir ilaç tedavisi almış olanlar,
- Herhangi başka bir kronik hastalığı olanlar
- Gebe ve emzirenler
- Sigara, madde ya da alkol kullanımı olanlar

3.5. Veri Toplama Araçları

3.5.1. Sosyodemografik Veri Formu

Hastaların hastalıkları ile alakalı bilgilerini ve sosyodemografik özelliklerini öğrenme amacıyla araştırmacı tarafından oluşturulmuş formdur. Olguların cinsiyet, yaş, medeni durumu, çalışma durumu, öğrenimi, boy-kilo durumu, ailede ruhsal hastalığın olup olmadığı, varsa önceki psikiyatrik tedavi öyküsü ve hastaneye yatış durumlarını belirlemek için bu çalışmada kullanılma amacıyla geliştirilmiş 13 maddelik yarı yapılandırılmış soru formudur.

3.5.2. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Araştırmalar ve kliniklerde en çok kullanılan öz bildirim araçlarından biridir. Çalışmaya katılan tüm olgulara serum örneklerinin alınmasıyla birlikte Anabilim Dalı'ndan bir araştırma görevlisi tarafından Beck Anksiyete ölçeği uygulandı.

Beck ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilmiş olan ölçek kişinin yaşadığı bunalı belirtilerinin sıklığını ölçmektedir. Hastadan son bir hafta içinde sıralanmış olan bunalı belirtilerinden kendisini hangi oranda rahatsız ettiğini belirtmesi istenir. Yirmi bir maddeden oluşur, dördü Likert tipi ölçüm yapar (0 hiç, 3 ciddi derecede). Çalışmada tipik anksiyete semptom ve bulgularının örtüşme geçerliliğini değerlendirebilme amacıyla kullanılmıştır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (156).

3.6. Yöntem

Hastaların rutin psikiyatrik muayenesi yapıldı, sosyodemografik veri formu dolduruldu. Beck Anksiyete ölçeği uygulandı. Hastaların ön kol venlerinden 3-4cc kan örnekleri alındı. Kanlar EDTA'lı biyokimya tüplerine alınarak 4000 devirde 4 dakika santrifüj edildi, elde edilen serumlar 1.5 ml'lik Ependorf tüplerine alınarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya laboratuvarında -80 derecelik dolapta analiz edilecekleri tarihe kadar muhafaza edildi.

3.6.1. Human NFE2L2 (Nuclear Factor, Erythroid Derived 2 Like 2) Ölçümü

Human NFE2L2 ELISA kit (CN: CSB-EL015752HU) yöntemine göre çalışıldı. (Thermo, Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific) cihazı kullanılarak 450nm'de okutuldu.

Çalışılması planlanan örnekler (Serum) çalışmadan 2 saat evvel oda sıcaklığında bekletildi. Kit Protokolüne uygun olarak aşağıda belirtilen işlemler yapıldı.

Standart Hazırlama: Liyofilizelenmiş olan standart (10 ng/mL stok) 10,000 g'de 1 dakika boyunca santrifüj yapıldı ve üstüne 1ml Reference Sample & Standard Diluent ilave edildi, homojenizasyon sağlandıktan sonra 10 dk süre boyunca beklemeye alındı.

Seri Dilüsyon Yöntemi ile Standartlar Hazırlanma: Temiz tüpler hazırlandı (yedi tane) (5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.313, 0.1560 ng/mL) 300µl Reference Sample & Standard Diluent ilave edildi. Stok solüsyonunundan 300 µl alındı ve ilk tüpe boşaltıldı, pipet yardımıyla bir sonraki tüpe boşaltıldı. Son tüpe gelene kadar bu işlem yapıldı

Biyotinlenmiş Deteksiyon Çalışma Solüsyonu Hazırlama: Yoğunlaştırılmış biyotin solüsyonu ile 1: 100 lük Biyotinlenmiş Seyreltici kullanıldı.

Yoğunlaştırılmış SABC Çalışma Solüsyonu Hazırlama: Yoğunlaştırılmış solüsyona 1:100 'lük SABC Konjugat Seyreltici kullanıldı.

Çalışma yöntemi:

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuğu olan playte 100 µl standart ve örnek olması planlanarak ilave edildi. 90 dk 37°C'de inkübasyon yapıldı. Playte 2 tekrar yıkandı.
3. Biotinlenmiş olan deteksiyon çalışma solüsyonundan 100 µl ilave edildi, kaplandı ve bundan sonra 60 dk boyunca 37°C'de inkübasyon yapıldı.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar ortamdan uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H₂O) ile 1-2 dk aralıklarla 3 tekrar yıkandı.
5. Ardından SABC solüsyonu ilave edildi ve 30dk boyunca 37°C'de inkübasyon yapıldı.
6. Bütün kuyucuktaki sıvılar ayrıştırıldı, ortalama 350 µl yıkama solüsyonu ile 1-2 dk aralıklar ile 5 tekrar yıkamaya alındı.
7. 90 µl TMB substrat ilave edildi, 15-30 dk boyunca 37°C'de inkübasyon yapıldı.
8. 50 µl stop solüsyonu ilave edildi, enzim aktivitesi stoplandı ve optik yoğunluk (OD) 450nm de okutuldu.

Assay range: 31.25 pg/mL-2000 pg/mL

Sensitivity: < 7.8pg/ml

3.6.2. Human HO-1 (Heme Oxygenase-1) Ölçümü

HO1 ELISA kit (CN: CSB-E08266h) yöntemine göre çalışıldı. (Thermo, Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific) cihazı kullanılarak 450nm'de okutuldu.

Çalışılması planlanan örnekler (Serum) çalışmadan 2 saat evvel oda sıcaklığında bekletildi. Kit Protokolüne uygun olarak aşağıda belirtilen işlemler yapıldı.

Standart Hazırlama: Liyofilizelenmiş olan standart (10 ng/mL stok) 10,000 g'de 1 dakika boyunca santrifüj yapıldı ve üstüne 1ml Reference Sample & Standard Diluent ilave edildi, homojenizasyon sağlandıktan sonra 10 dk süre boyunca beklemeye alındı.

Seri Dilüsyon Yöntemi ile Standartlar Hazırlanma: Temiz tüpler hazırlandı (yedi tane) (5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.313, 0.1560 ng/mL) 300µl Reference Sample & Standard Diluent ilave edildi. Stok solüsyonundan 300 µl alındı ve ilk tüpe boşaltıldı, pipet yardımıyla bir sonraki tüpe boşaltıldı. Son tüpe gelene kadar bu işlem yapıldı

Biyotinlenmiş Deteksiyon Çalışma Solüsyonu Hazırlama: Yoğunlaştırılmış biyotin solüsyonu ile 1: 100 lük Biyotinlenmiş Seyreltici kullanıldı.

Yogunlaştırılmış SABC Çalışma Solüsyonu Hazırlama: Yogunlaştırılmış solüsyona 1: 100 'lük SABC Konjugat Seyreltici kullanıldı.

Çalışma yöntemi:

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuğu olan playte 100 µl standart ve örnek olması planlanarak ilave edildi. 90 dk 37°C'de inkübasyon yapıldı. Playte 2 tekrar yıkandı.
3. Biyotinlenmiş olan deteksiyon çalışma solüsyonundan 100 µl ilave edildi, kaplandı ve bundan sonra 60 dk boyunca 37°C'de inkübasyon yapıldı.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar ortamdan uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash + 750ml d H₂O) ile 1-2 dk aralıklarla 3 tekrar yıkandı.
5. Ardından SABC solüsyonu ilave edildi ve 30dk boyunca 37°C'de inkübasyon yapıldı.
6. Bütün kuyucuktaki sıvılar ayrıştırıldı, ortalama 350 µl yıkama solüsyonu ile 1-2 dk aralıklar ile 5 tekrar yıkamaya alındı.
7. 90 µl TMB substrat ilave edildi, 15-30 dk boyunca 37°C'de inkübasyon yapıldı.
8. 50 µl stop solüsyonu ilave edildi, enzim aktivitesi stoplandı ve optik yoğunluk (OD) 450nm de okutuldu.

Assay range: 15. 6 ng/ml-1000 ng/ml.

Sensitivity: <3. 9 ng/ml

3.6.3. Tau ölçümü

Human Tau Proteini ELISA Kit (CN: CSB-E12011h) yöntemine göre çalışıldı. (Thermo, Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific) cihazı kullanılarak 450nm'de okutuldu.

Çalışılması planlanan örnekler (Serum) çalışmadan 2 saat evvel oda sıcaklığında bekletildi. Kit Protokolüne uygun olarak aşağıda belirtilen işlemler yapıldı.

Standart Hazırlama: Liyofilizelenmiş olan standart (10 ng/mL stok) 10,000 g'de 1 dakika boyunca santrifüj yapıldı ve üstüne 1ml Reference Sample & Standard Diluent ilave edildi, homojenizasyon sağlandıktan sonra 10 dk süre boyunca beklemeye alındı.

Seri Dilüsyon Yöntemi ile Standartlar Hazırlanma: Temiz tüpler hazırlandı (yedi tane)(5,2.5,1.25,0.625,0.313, 0.1560 ng/mL) 300µl Reference Sample & Standard Diluent ilave edildi. Stok solüsyonundan 300 µl alındı ve ilk tüpe boşaltıldı, pipet yardımıyla bir sonraki tüpe boşaltıldı. Son tüpe gelene kadar bu işlem yapıldı

Biyotinlenmiş Deteksiyon Çalışma Solüsyonu Hazırlama: Yoğunlaştırılmış biyotin solüsyonu ile 1: 100 lük Biyotinlenmiş Seyreltici kullanıldı.

Yoğunlaştırılmış SABC Çalışma Solüsyonu Hazırlama: Yoğunlaştırılmış solüsyona 1: 100 'lük SABC Konjugat Seyreltici kullanıldı.

Çalışma yöntemi:

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuğu olan playte 100 µl standart ve örnek olması planlanarak ilave edildi. 90 dk 37°C'de inkübasyon yapıldı. Playte 2 tekrar yıkandı.
3. Biyotinlenmiş olan deteksiyon çalışma solüsyonundan 100 µl ilave edildi, kaplandı ve bundan sonra 60 dk boyunca 37°C'de inkübasyon yapıldı.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar ortamdan uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu(30ml konsantre wash+750ml d H₂O) ile 1-2 dk aralıklarla 3 tekrar yıkandı.
5. Ardından SABC solüsyonu ilave edildi ve 30dk boyunca 37°C'de inkübasyon yapıldı.
6. Bütün kuyucuktaki sıvılar ayrıştırıldı, ortalama 350 µl yıkama solüsyonu ile 1-2 dk aralıklar ile 5 tekrar yıkamaya alındı.
7. 90 µl TMB substrat ilave edildi, 15-30 dk boyunca 37°C'de inkübasyon yapıldı.
8. 50 µl stop solüsyonu ilave edildi, enzim aktivitesi stoplandı ve optik yoğunluk (OD) 450nm de okutuldu.

Assay range: 15. 6 pg/ml-1000 pg/ml.

Sensitivity: <3. 9 pg/ml

3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Araştırmanın istatistiksel analizleri “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS 16.0) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı ve yüzde hesaplanmıştır. Sürekli verilerin ortanca, minimum ve maksimum değerleri hesaplanmıştır. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler %95 güven düzeyinde yapılmıştır. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Normal dağılım uygunluk analizi için Shapiro-Wilk normalite testi yapıldı. Veriler normal dağılıma uymadıkları için, sürekli ve ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç veya daha fazla sayıda grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare Testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Genel Bilgilerin Dağılımı

Araştırma gruplarımız 18-65 yaşları arasında 44 hasta ve 44 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Çalışmaya alınan yaygın anksiyete bozukluğu olan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun bazı sosyodemografik özellikleri Tablo-7’de belirtilmiştir.

Tablo-7: Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması

	Hasta N	Hasta %	Kontrol N	Kontrol %	χ^2	p
Yaş						
<30	18	40.9	24	54.5		
30-40	15	34.1	12	27.3	*	P=0.43
>40	11	25.0	8	18.2		
Cinsiyet						
Kadın	26	59.1	27	61.4	*	P=1
Erkek	18	40.9	17	38.6		
Medeni durum						
Bekar	7	15.9	17	38.6		
Evli	37	84.1	27	61.4	4.6	P=0.031
Mesleği						
Yok-ev hanımı	23	52.3	13	29.5		
Serbest meslek	11	25.0	0	0		
Memur	1	2.3	20	45.5	*	P=0.51
İşçi	5	11.4	4	9.1		
Öğrenci	4	9.1	7	15.9		

Eğitim d¼zeyi						
Eğitimsiz	7	15.9	2	4.5		
İlkokul	22	50.0	5	11.4	20.7	P<0.01
Ortaokul	5	11.4	7	15.9		
Lise	4	9.1	20	45.5		
Y¼ksekokul-fak¼lte	6	13.6	10	22.7		
V¼cut Kitle İndeksi						
Zayıf (<18.5kg/m ²)	0	0	1	2.3		
Normal kilolu(18.5-24.9 kg/m ²)	24	54.5	19	43.2	*	P=0.58
Fazla kilolu(25-29.9 kg/m ²)	15	34.1	18	40.9		
Obez(30-34.9 kg/m ²)	5	11.4	6	13.6		

*Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan gruplar yaşa g¼re <30,30-40 ve >40 şeklinde sınıflandırıldı. Hastaların 18 'i 30 yaşın altında (%40. 9), 15'i 30-40 yaş arasında (%34. 1) ve 11 'i 40 yaş ¼zerindeydi (%25. 0). Kontrol grubunda ise 24 kişi 30 yaşın altında (%54. 5),12kişi 30-40yaş arasında (%27. 3), 8kişi ise 40 yaş ¼st¼nde idi (%12.2). Hastalarda ve kontrol grubunda çoğunluğu 30 yaş altı oluşturmaktaydı ve yaş a¼ısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.435).

Hasta grubunda 18 erkek (%40. 9), 26 kadın (%59. 1); kontrol grubunda ise 17erkek (%38. 6), 27 kadın (%61. 4) katılımcı bulunmaktadır. YAB grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet a¼ısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=1).

Medeni duruma bakıldığında hastaların 37'si evli (%84.1), 7'si bekar (%15.9), kontrol grubunun 27'si evli (%61.4), 17'si bekar dı (%38.6). Her iki grupta da evli olanlar fazlaydı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık g¼zlendi (p=0,031).

Çalışmaya dahil edilen hastalar incelendiğinde 23'¼n¼n işsiz/ev hanımı (%52.3), 11' inin serbest meslekle uğraştığı (%25.0), 1'inin memur (%2.3), 5'inin işçi (%11.4), 4'¼n¼n ise ¼đrenci

(%9.1) olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda ise çoğunluğu işsiz /ev hanımı (%29. 5) ve memur (%45. 5) oluşturmaktaydı. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,51).

Hastaların 7'si eğitimsiz (15. 9), 22'si ilkokul (%50), 5'i ortaokul (%11. 4), 4'ü lise (%9. 1), 6'sı ise yüksekokul-fakülte (%13. 6) mezunudur. Hasta grubunda ilkokul mezunu fazla iken (%50), kontrol grubunda lise mezunu olanlar fazlaydı (%45. 5) ve mesleki durum açısından her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,0).

Hasta ve kontrol grupları vücut kitle indeksi yönünden karşılaştırıldı, her iki grupta da çoğunluğu normal kilo aralığında olanlar oluşturuyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0.58).

Hastaların bazı klinik özellikleri Tablo-8'de gösterilmiştir

Tablo-8: Hastaların klinik özellikleri yönünden incelenmesi

	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	1	2.3
Dehb	1	2.3
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)		
Hafif(8-15)	3	6.8
Orta(16-25)	20	45.4
Ağır (26-63)	21	47.8

*hasta sayısı

Hastalar önceki tedavi öyküsü, yatarak tedavi, aile öyküsü, suikid girişimi, hastalık süresi ve anksiyete şiddeti açısından değerlendirildi. 16 hastanın (%36. 4) daha önce tedavi aldığı, 28 hastanın (%63. 6) ise daha önce tedavi öyküsünün olmadığı görüldü. Hastaların hiçbirinin daha önce yatarak tedavi almadığı saptandı.

Hastaların soy geçmişine bakıldığında 25'inin (%56.8) ailesinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk olmamasına karşın; 6'sının (%13.6) ailesinde depresyon, 1'inin (%2.3) ailesinde bipolar bozukluk, 10'unun (%22.7) ailesinde anksiyete bozukluğu, 1'inde (%2.3) psikotik bozukluk, 1'inde (%2.3) ise dehb bulunmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yalnızca 2 'sinde (%4.5) daha önce suikid girişimi olduğu belirlendi. Hastaların hastalık süreleri incelendiğinde hastalık şikayetinin 13 hastada (%29. 5) 6-12 aydan beri,31 hastada ise (%70. 5) ise 1 yıl ve daha fazla zamandır olduğu saptandı.

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

Yaygın anksiyete bozukluğu ve kontrol gruplarının Nrf-2 düzeyleri kıyaslanmış ve her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,023). Nrf-2 değeri hasta grubunda daha düşük saptanmıştır.

Yaygın anksiyete bozukluğu ve kontrol grubu HO-1 açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0.01$). HO-1 hasta grubunda daha düşük bulunmuştur.

Yaygın anksiyete bozukluğu ve kontrol gruplarında ölçülen serum Tau düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$)

Tablo-9: Hasta ve kontrol grubunun serum HO-1, Nrf-2 ve Tau yönünden karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	P değeri
HO-1*	10.6± 69.2	57.1 ± 45.8	0.001
Nrf-2*	19.4± 80.7	155.4 ± 64.1	0.023
Tau*	74.3±30.4	77.9 ± 40.3	0.98

*ortalama±standart sapma

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların cinsiyeti ile serum HO-1, Nrf-2 ve Tau düzeyleri karşılaştırılmış ve sadece Tau ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.029$). Buna göre kadınlarda serum Tau düzeyleri erkeklere göre daha düşük bulunmuştur (tablo 10).

Tablo-10: Cinsiyet ile serum HO-1,Nrf-2 ve Tau düzeylerinin karşılaştırılması

	Cinsiyet	N*	Ortalama	P
HO-1	Kadın	53	41,74	0,21
	Erkek	35	48,69	
	Total	88		
Nrf-2	Kadın	53	43,30	0,58
	Erkek	35	46,31	
	Total	88		
Tau	Kadın	53	39,67	0.029
	Erkek	35	51,81	
	Total	88		

*kişi sayısı

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaşı ile serum HO-1, Nrf-2 ve Tau düzeyleri karşılaştırılmış ve sadece Nrf-2 düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0.02). Buna göre 30 yaş ve üzeri katılımcıların serum Nrf-2 düzeyleri 30yaş altı katılımcılara göre daha yüksek saptanmıştır(p=0.001). (tablo11)

Tablo-11: Hasta ve kontrol grubunun yaşı ile serum HO-1,Nrf-2 ve Tau değerlerinin karşılaştırılması

	Yaş	N*	Nrf -2**	P değeri
Nrf-2	<30	42	35.3(17-52)	0,001
	30 ve üstü	46	52.8(34-99)	
	Total	88		

* kişi sayısı **ortanca(minimum-maksimum)

Hastaların anksiyete şiddetiyle (Beck anksiyete ölçeği ile değerlendirilen) serum HO-1, Nrf-2 ve Tau arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).(tablo12)

Tablo-12: Hastaların Anksiyete şiddeti (beck-anksiyete ölçeği) ile serum HO 1,Nrf-2 ve Tau değerlerinin karşılaştırılması

	Beck anksiyete ölçeği	N	Ortalama	p
HO-1	Hafif düzeyde (8-15)	3	32,33	P=0.389
	Orta düzeyde (16-25)	20	21,88	
	Şiddetli düzeyde (26-63)	21	21,69	
	Total	44		
Nrf-2	Hafif düzeyde (8-15)	3	21,33	P=0.858
	Orta düzeyde 16-25)	20	21,50	
	Şiddetli düzeyde (26-63)	21	23,62	
	Total	44		
Tau	Hafif düzeyde	3	34,33	P=0.255
	Orta düzeyde 16-25)	20	21,75	
	Şiddetli düzeyde (26-63)	21	21,52	
	Total	44		

*kruskall Wallis testi kullanılmıştır

Araştırmaya katılanların vücut kitle indeksi (BMI) ile serum HO-1,Nrf-2 ve Tau düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Katılımcıların mesleki durumu ile serum HO-1,Nrf-2 ve Tau düzeyleri karşılaştırılmış, anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05).

Kişilerin eğitim durumu ile serum HO-1, Nrf-2, Tau düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$).

Medeni durum ile serum HO-1, Nrf-2 ve Tau düzeyleri karşılaştırıldığında serum Nrf-2 düzeyi evli olanlarda daha yüksek gözlenmiştir ($p=0,03$). Serum HO-1 ve Tau düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ile serum HO-1, Nrf-2 ve Tau düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ($p>0.05$)

Hastalık süreleri ile serum HO-1, Nrf-2 ve Tau düzeyleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$) (tablo.13)

Tablo-13: Hastalık süresi ile serum HO-1, Nrf-2 ve Tau düzeylerinin karşılaştırılması

	Hastalık süresi	N*	Ortalama	P
HO-1	6-12 AY	13	57,65	0.48
	12 AY ÜZERİ	31	54,68	
Nrf-2	6-12 AY	13	55,15	0.57
	12 AY ÜZERİ	31	48,82	
Tau	6-12 AY	13	41,62	0.85
	12 AY ÜZERİ	31	45,81	

*kişi sayısı

Daha önce psikiyatrik tedavi görmüş olan hasta grubunda serum HO-1, Nrf-2 ve Tau düzeylerine karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$)

5. TARTIŞMA

Psikiyatride yapılan biyolojik belirteç araştırmaları oldukça ilgi çekmektedir. Örneğın İnflamatuvar belirteçlerle tedavi cevabını araştıran çalışmalar yapılmış ama belirgin bir belirteç henüz saptanamamıştır. Bununla birlikte bugüne kadar yapılmış birçok çalışmadan çıkan sonuçlara göre psikiyatrik hastalıkların etyolojisinde, nörogelişimsel ve nörodejenerasyon mekanizmalarının etkisinin olduğu vurgulanmıştır.

Artmış oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklar üzerine etkisi günümüzde en fazla araştırılan konulardan biri haline gelmiştir. Psikiyatrik bozukluklar ile oksidan artışı arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz net olarak anlaşılabilmış değildir. Artmış oksidanların mı psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği yoksa psikiyatrik bozukluğun mu oksidan artışına neden olabileceği kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, günümüzdeki veriler artmış oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği yönündedir. Yapılan bazı çalışmalarda iki uçlu bozuklukta remisyon döneminde bile oksidatif stresle ilgili bulguların tespit edilmesi, bazı hastalıklarda tedavi ile oksidanların düşmesi bunu destekler niteliktedir(157, 158).Oksidatif stresin artışı, hücre içi yapıtaşları ve işlevsel bileşiklerin hasarına yol açabilmektedir(159). Bu konuda en fazla üzerine durulan DNA hasarıdır. Oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklarda DNA hasarıyla ilişkili olabileceğine dair veriler artmaktadır(160) YAB’de artmış oksidatif stres DNA hasarına yol açarak hastalığın zeminini oluşturabilir ancak YAB’de DNA hasarı ile oksidatif stres arasındaki ilişki henüz tam bilinmemektedir.

Beyin oksidatif strese duyarlı bir organdır ve ortaya çıkan oksidatif dengesizlik hastalığın etyolojisinde önemli olabilir(161). Öyle ki beynin oksidatif strese duyarlı olması ile diğer psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi bildiren çalışmalar mevcuttur (162). Şizofreni ve depresyon patofizyolojisinde serbest radikal aracılı nöron hasarının rolünü gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (163, 164)

Bugüne kadar yapılmış birçok çalışmadan çıkan sonuçlara göre psikiyatrik hastalıkların etyolojisinde, nörogelişimsel ve nörodejenerasyon mekanizmalarının etkisinin olduğu vurgulanmıştır. Fakat bu konuyla ilgili çalışmaların kesitsel nitelikte olması, hastalıkla ilişkili olarak neden-sonuç ilişkisi kurulmasını net açıklayamamaktadır.

Bu çalışmada oksidatif stresin majör rol oynadığı bilinen yaygın anksiyete bozukluğu hastalarının sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı, ruhsal bozuklukların nörobiyolojisinde son yıllarda gündemde olan moleküllerden, nöronal hasarın göstergesi olarak bilinen hem oksijenaz (HO-1), nükleer faktör eritroid 2(Nrf-2) ve Tau düzeyleri incelenmiştir. HO-1, Nrf-2 ve Tau düzeyleri ile klinik değişkenler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Bilindiği kadarıyla bu çalışma YAB hastalarında serum HO-1,Nrf-2 ve Tau düzeylerini araştıran ilk çalışmadır. Yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında serum HO-1 ve nrf -2 değerlerinin sağlıklı kontrollere göre düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı olup dikkat çekmektedir.

5.1. Sosyodemografik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmaya 18'i erkek ve 26 'sı kadın olmak üzere toplam 44 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 18-56 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 31 'di. Denekler arasında kadın ağırlığı, işsiz ya da ev hanımı olmak ve tespit edilen yaş ortalaması yaygın anksiyete bozukluğunun evrensel doğasıyla oldukça uyumluluk göstermektedir. Sosyodemografik özelliklere bakıldığında; kadın, evli, çalışmayan, ilkokul mezunu olma öne çıkan özelliklerdi. Saptanan bu özellikler başvuruların düşük sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyde olması ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca özellikle 30 yaş sonrasında kadınların önemli kısmının evli olması nedeniyle, çalışmaya dahil edilen hastaların yaşadığı bölge itibariyle boşanmaya sıcak bakılmaması ve kadınların stres faktörlerine rağmen evliliklerini devam etmek zorunda bırakılmaları da evliliği hastalık gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

5.2. YAB ve Nrf-2 ilişkisi

Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf-2), memeli hücrelerinde redoks homeostazını sağlayan, koruyucu antioksidan olarak görev gören ve faz I- II detoksifikasyon tepkimelerinin düzenlenleyen bir transkripsiyon faktörü olmakla birlikte 100'den fazla oksidatif stresle ilişkili genin ekspresyonuna aracılık eden, hücre savunma sisteminin en temel ögesidir (165-167).

Nrf-2 'nin faz II enzimlerinin ve endojen antioksidanların aktif olmayan kanserojen reaktif ara maddelere indüklenmesi yoluyla kanser önleyici fonksiyona sahip olduğu tespit edilmiştir(126)Reaktif oksijen türleri(ROT), kanser dışında birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili bulunduğu için, Nrf-2'nin kanser önlenmesinin ötesinde fonksiyonlara sahip olabileceği öngörülmüştür. Bununla birlikte, yakın zamanda, Parkinson, Alzheimer hastalığı, iskemi, yaşlanma, kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner fibrozis ve akut akciğer hasar, astım, lupus(SLE), otoimmün nefrit ve maküler dejenerasyon gibi birçok hastalıklara karşı da Nrf-2'nin koruyucu rolü olduğunu belirten çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (168-171)

Yapılan bir çalışmada Nrf-2 defektli farelerin akciğer dokusunun hiperoksik hasara karşı daha duyarlı olduğu gösterilmiştir(172) ve Nrf-2 eksikliği şiddetli oksidatif stres ile erken embriyonik dönemde letalite ile sonuçlanmaktadır(173). Ayrıca, Nrf-2 defektli olan farelerin kutanöz yara iyileşmesi esnasında daha uzun süre inflamasyon sergilediği bildirilmiş, artmış bronşial inflamasyon gösterdikleri tespit edilmiş ve sigara dumanıyla oluşan amfizeme daha duyarlı oldukları gösterilmiştir(174). Bu veriler Nrf-2 eksikliğin ve eksiklik sonucu bozulan antioksidan aktivitenin otoimmün ve inflamatuvar hastalıklara karşı duyarlılığı tespit etmede önemini vurgulamaktadır.

Şimdiye kadar bilindiği kadarıyla psikiyatrik bir hastalık olan ve oksidatif stresin hastalığın oluşumunda rol oynadığı bilinen yaygın anksiyete bozukluğunda, Nrf-2 düzeyi ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada YAB hastalarında serum Nrf-2 düzeyi bakılarak hastalığın norodejenerasyon yapıp yapmadığı ve Nrf- 2 nin hastalık tanısında kullanılabilecek bir belirteç olup olamayacağı araştırılmıştır.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları serum Nrf-2 açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiş olup hasta grubunda Nrf-2 daha düşük düzeyde saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaşı ile Nrf-2 düzeyi karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmıştır. 30 yaş ve üzeri katılımcıların serum Nrf-2 düzeyleri 30yaş altı katılımcılara göre daha yüksek gözlenmiştir. Bu verilere göre yaşın Nrf-2 düzeyini etkileyen bir faktör olduğu düşünülebilir. Literatürde yaş ile nrf düzeyleri arasında bugüne kadar net ilişki saptanamamıştır,

bu nedenle bizim çalışmamızdaki bu verinin daha kapsamlı araştırmalarla desteklenmeye ihtiyaçı vardır.

Hastalara yapılan beck anksiyete ölçeği verilerine göre hastalık şiddeti ile serum Nrf-2 düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır($p=0.85$). Buna göre Nrf-2 düzeyinin hastalık şiddetinden bağımsız olduğu, daha çok hastalığın varlığı ya da yokluğuyla ilişkili olduğu söylenebilir

Katılımcıların cinsiyet, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, medeni durum, aile öyküsü, geçmiş tedavi öyküsü ve hastalık süresi gibi sosyodemografik ve klinik bazı özellikleri ile serum Nrf-2 düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuçlarımız literatür ile uyumluluk göstermekle birlikte yaygın anksiyete bozukluğuunda oksidatif stresin artışı ile serum Nrf-2 seviyesinin düşmesi arasında ilişki olduğu hipotezini desteklemektedir. Yine de örneklemin az sayıda katılımcıdan oluşması nedeniyle Nrf-2'nin YAB' de nöron hasarına özgül biyobelirteç olma durumlarının sorgulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaçı vardır.

5.3. YAB ve HO-1 ilişkisi

Nörodejeneratif hastalıklarda, HO enzim aktivitesi değişikliklerinin nedenleri genellikle oksidatif stres yolağı üzerine kurgulanmıştır(175). Yapılan bir çalışmada rat endotel hücre kültüründe deneysel olarak oluşturulan oksidan strese karşı, artan HO-1 aktivitesi ve CO'in endotelial hücre ölümünü engellediğini bulunmuştur(176).Birçok hastalıkta HO-1 in oksidatif stres üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Castillo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada HO-1'in hiperglisemi ve oksidatif strese bağlı gelişen retinopati üzerine koruyucu olduğu saptanmıştır (177). Negi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise HO-1'in diyabetik nöropatik ağrıdan sorumlu nöron apoptozisi ile nöron hasarı üzerine faydalı olabileceği öne sürülmüştür (138). HO-1 ve ürünlerinin, oksidatif hasara karşı koruma, apoptozun regüle edilmesi, inflamasyonun düzenlenmesi ve anjiyojeneze katkı sağlanması gibi birçok olumlu etkileri bilinmektedir. Öte yandan, HO-1 seviyesindeki bozukluklar, nörodejenerasyon, kanser veya maküla dejenerasyonu da dahil olmak üzere bazı yaşa bağlı bozuklukların patogeneziyle ilişkili bulunmuştur (10).

HO enzim aktivitesinin ve metabolitlerinin klinik açıdan önemi hayvanlarda yapılan HO gen çalışmaları ile desteklenmiştir. Genetik olarak HO-1 ve HO-2'nin silinmiş olduğu ratlarda yapılan çalışmalarda anemi, serum demir düzeyinin düşmesi, oksidatif hasar belirteçlerinin kanda yükselmesi ve kronik inflamasyon, akut böbrek yetmezliği gibi ciddi klinik bulgular tespit edilmiştir. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda; HO-1 eksikliğinin olduğu insanlarda ise anemi, lökositoz, trombositoz, pıhtılaşma bozuklukları, dokuda amiloid birikimi ve artmış endotel hasarı gözlenmiştir (178, 179).

Şimdiye kadar bilindiği kadarıyla psikiyatrik hastalıklar ve HO-1 ilişkisi ile ilgili pek çalışmaya rastlanılmamakla birlikte, son yıllarda yapılan bir çalışma, psikotik hasta grubunda HO enzim aktivitesinin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir azalma gösterdiğini ortaya koymuştur (180)

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları serum HO-1 açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiş olup hasta grubunda HO-1 daha düşük düzeyde saptanmıştır.

Çalışmamızda yaş faktörü yönünden hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum yaşın HO-1 düzeyine yapabileceği etkiyi önlemiş ve böylece daha sağlıklı değerlendirme yapma imkanı sağlanmıştır.

Hastalara uygulanmış olan beck anksiyete ölçeği verilerine göre hastalık şiddeti ile serumHO-1 düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.3$). Buna göre HO-1 düzeyinin hastalık şiddetinden bağımsız olduğunu, daha çok hastalığın varlığı ya da yokluğuyla ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Katılımcıların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, medeni durum, aile öyküsü, geçmiş tedavi öyküsü ve hastalık süresi gibi sosyodemografik ve klinik bazı özellikleri ile serum HO-1 düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırılmış ve anlamlı fark tespit edilememiştir.

Sonuçlarımız literatür verileriyle uyumluluk göstermekle birlikte Yaygın anksiyete bozukluğunda oksidatif stresin artışı ile serum HO-1 seviyesinin düşmesi arasında ilişki olduğu hipotezini desteklemektedir. Yine de örneklemin az sayıda katılımcıdan oluşması nedeniyle HO-

1'in YAB'de nöron hasarına özgül biyobelirteç olma durumlarının sorgulanması için çok sayıda kişi ile yapılan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır

5.4. YAB ve Tau İlişkisi

Tau; merkezi sinir sisteminin dejenerasyon yapan hastalıklarında beyin omurilik sıvısı (BOS) tarafından seruma salınmaktadır. Bu nedenle BOS'ta ve serumdaki Tau düzeyinin, birtakım hastalıkların tanısı ve akson hasarı şiddetinin ölçülebilmesinde bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir(11, 12). Tau ile ilgili bilgilerin esas kaynağını öncelikli olarak Alzheimer hastalığı üzerinde yapılan çalışmalar oluşturmuştur. Serumda ve BOS'ta total Tau ve fosforile Tau protein ölçümlerinin Alzhemier hastalığı tanısında yararlı olabileceği öngörülmele birlikte total Tau düzeylerinin aksonal hasarın ve nöron dejenerasyonunun bir belirteci olabileceği ifade edilmiştir(13) Akut inme tanısı bulunan kişilerde yapılmış bir çalışmada ise; BOS total Tau düzeyinin birinci günden sonra da devamlı arttığı, üç ya da beşinci aydan itibaren normal seviyelerine inebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada total Tau'nun nöron hasarının düzeyini gösterebileceği belirtilmiştir (181). Bu nedenle Tau proteininin nöronal hasarda bir belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

Literatüre bakıldığında psikiyatrik hastalıklar ile Tau düzeyi ile ilgili bazı çalışmalara rastlanmaktadır. Bir çalışmada Şizofreni hastaları ve normal bireyler karşılaştırılmış, BOS total Tau ve fosforillenmiş Tau protein düzeyleri arasında belirgin farklılık bulunmamıştır(148). Ayrıca depresyon, progresif supranükleer palsi, alkolik demans gibi kronik hastalıklarda BOS'ta total Tau protein yoğunlukları normal bulunmuştur (147) Başka bir çalışmadan ise otizmlili bireylerde serum α -syn ve Tau düzeylerinin kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (182).

Bizim çalışmamızda ise şimdiye kadar bu alanda çalışması yapılmamış olan yaygın anksiyete bozukluğunda Tau düzeyi araştırılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının Tau düzeyleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Katılımcıların cinsiyeti ile serum Tau düzeyleri karşılaştırıldığında, kadınlarda Tau düzeyi erkeklere göre daha düşük saptanmıştır ($p=0,029$). (tablo 10).

Tau düzeyleri ile hastaların klinik ve sosyodemografik bazı özellikleri ayrıca karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Hastalara yapılan beck anksiyete ölçeğine göre hastalık şiddeti ile serum Tau düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.25$). Buna göre Tau düzeyinin hastalık şiddetinden bağımsız olduğu, daha çok hastalığın varlığı ya da yokluğuyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu veriler ışığında serum Tau düzeyinin yaygın anksiyete bozukluğunda biyobelirteç olarak kullanılamayacağı kanaatine varıldı. Az sayıda katılımcıyla yapılan bu çalışma ilerde daha büyük örneklem çalışmalarının verileriyle aydınlatılabilir.

5.5. Çalışmamızın Önemli ve Güçlü Tarafı

Yaygın anksiyete bozukluğu tanısı olan hastalarda, daha önce çalışılmamış olan HO-1, Nrf-2 ve Tau parametrelerinin değerlendirildiği ilk çalışma olmasıdır. Kontrol grubunun olması da diğer güçlü yanıdır. Aynı zamanda çalışmaya alınan vaka ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet gibi faktörler açısından farklılık olmaması, olguların herhangi bir psikotropik ilaç veya antioksidan ajan kullanmamış olması ve nörolojik, genetik veya kronik tıbbi bir hastalıklarının olmaması ayrıca sigara vb. madde kullanımlarının olmaması da gözetilerek oksidatif sistemi etkileyen faktörler en aza indirilmeye çalışılmıştır.

5.6. Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Bu çalışma YAB hastalarında serum Nrf-2, HO-1 ve Tau seviyeleri hakkında değerli bilgiler vermektedir, ancak sonuçlar değerlendirilirken çalışmanın bazı kısıtlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızın kesitsel nitelikte olup, sadece polikliniğimize başvuran YAB tanılı hastaların başvuru esnasında çalışmaya alınmış olması bir kısıtlılıktır

Çok sayıdaki dışlayıcı ölçütler sebebiyle çalışmanın örnekleminde az sayıda kişinin olması çalışmanın en büyük kısıtlılığıdır. Çalışmamızın örneklem büyüklüğü ve literatürde az

sayıda yaygın anksiyete bozukluğu ile ilgili araştırma olduğu göz önüne alınınca bu konuda daha büyük örneklem gruplarını içeren ileri düzey araştırmalara ihtiyaç olduğu aşıkardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nrf-2, HO-1 ve Tau ile ilgili bazı psikiyatrik bozukluklarda araştırılma yapılmasına rağmen YAB' de henüz böyle bir yayına rastlanmamıştır.

Yaygın anksiyete bozukluğunda bu parametrelerle yapılan ilk araştırma olan çalışmamızda hastalarda serum HO-1 ne Nrf-2 düzeyinin düşmüş olduğu gözlenmiştir, YAB ile kontrol grubu arasında serum Tau seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

YAB şiddeti ve süresi ile serum Nrf-2, HO-1 ve Tau düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bu veriler ışığında yaygın anksiyete bozukluğunda Nrf-2ve HO-1' in ilerde bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesinin mümkün olabileceği, Tau'nun biyobelirteç olarak faydalı bulunmadığı ancak bu verilerin daha kapsamlı çalışmalarla doğrulanmaya ihtiyacı olduğu kanaatindeyiz. Biyokimyasal parametrelerin YAB başta olmak üzere tüm psikiyatrik bozuklukların patogenezinde önemli bir rol oynadığının saptanabilmesi için daha fazla çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Mah L, Szabuniewicz C, Fiocco AJ. Can anxiety damage the brain? Current opinion in psychiatry. 2016;29(1):56-63.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Gümüştaş K, Oksidatif AP. nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi. 2008; 62:329-40.
6. Negi G, Kumar A, Joshi RP, Sharma SS. Oxidative stress and Nrf2 in the pathophysiology of diabetic neuropathy: old perspective with a new angle. Biochemical and biophysical research communications. 2011;408(1):1-5.
7. Motohashi H, Yamamoto M. Nrf2-Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism. Trends in molecular medicine. 2004;10(11):549-57.
8. Ewing JF, Maines MD. Immunohistochemical localization of biliverdin reductase in rat brain: age related expression of protein and transcript. Brain research. 1995;672(1-2):29-41.
9. Dwyer BE, Nishimura RN, Lu S-Y. Differential localization of heme oxygenase and NADPH-diaphorase in spinal cord neurons. Neuroreport. 1995;6(7):973-6.
10. Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, Jozkowicz A, Dulak J. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. Cellular and molecular life sciences. 2016;73(17):3221-47.
11. Zemlan F, Rosenberg WS, Luebke PA, Campbell TA, Dean GE, Weiner NE, et al. Quantification of axonal damage in traumatic brain injury: affinity purification and characterization of cerebrospinal fluid tau proteins. Journal of neurochemistry. 1999;72(2):741-50.
12. Cotman CW, Poon WW, Rissman RA, Blurton-Jones M. The role of caspase cleavage of tau in Alzheimer disease neuropathology. Journal of neuropathology & experimental neurology. 2005;64(2):104-12.
13. Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. Trends in neurosciences. 1998;21(10):428-33.
14. Öztürk MO UN. bunalımın belirtileri. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13: Ankara; 2015. p. 57-8.
15. Eşel E. Genelleşmiş anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2003;13(2):78-87.
16. Stanley MA BJ. Anxiety disorders.Clin Psychol Rev. 2000;20: 731-54.

17. İT U. Anksiyetenin nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002; 5 (Ek Sayı:1): 5-13.
18. Berksun O. Anksiyete ve anksiyete bozuklukları. İstanbul: Turgut Yayıncılık. 2003;187-96.
19. Şar V. DSM-5 taslak tanı ölçütlerine genel bir bakış: “Batı cephesinde yeni bir şey yok”mu. Klin Psikiyatr Derg. 2010;13: 196-208.
20. Çuhadaroğlu F Kİ, Özgen G, Öztürk MO, Rezaki M, Uluğ B (çeviri. ed.) Ankara: Medikomat Basım;1993. Dünya Sağlık Örgütü, ICD-10, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları 1992;161
21. Kırılı S SYçe. Yaygın Anksiyete Bozukluğu: Tanı, Tedavi ve Diğer Anksiyete Bozuklukları ile ilişkisi. Bursa: Özsan Matbaacılık 2000; 175-181
22. Çuhadaroğlu F Kİ, 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; 45-63-78
23. Onur E, Monkul S, Alkın T. Panik bozukluğunun fenomenolojisi. Anksiyete bozuklukları”ndan. 2006;1: 41-67.
24. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed, revised). American Psychiatric Association Press, Washington DC 1987
25. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed). Washington DC: American Psychiatric Association Press; 1994
26. In: Morris TL MJ, editors. Flannery-Schroeder EC. Generalized anxiety disorder. . Anxiety Disorders in Children and Adolescents. . New York: The Guilford Press; 2004; 125–40.
27. Barlow D, Wincze J. DSM- IV and beyond: what is generalized anxiety disorder? Acta Psychiatrica Scandinavica. 1998;98: 23-9
28. E K. Psikozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2004; 325–80.
29. Doğan O GH, Ketenoğlu C ve ark. Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi Sivas: Dilek Matbaası; 1995; 221-226
30. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci Udm, Shu Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. 1998; 23
31. Özcan M, Uğuz F, Çilli AS. Ayaktan Psikiyatri Hastalarında Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Yaygınlığı ve Ek Tanılar. Türk Psikiyatri Dergisi 2006;17(4):276-85.
32. Sadock BJ SVe. In: Türkçe Çevirisi; Aydın H BAçe, editor. Kaplan & Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). Ankara Güneş Kitabevi; 2007; 431-443
33. 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; 355-64.
34. Papp LA KM. Phenomenology of generalised anxiety disorder. Textbook of Anxiety Disorders. In: Stein DJ, (ed.) HE, editors. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2002; 109-18.
35. E B. Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Fenomenolojisi Anksiyete Bozuklukları In: Tükel R AT, editor. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları; 2006; 469–79.
36. Yaygın Anksiyete Bozukluğu: Tanı, Tedavi ve Diğer Anksiyete Bozuklukları ile ilişkisi. In: Kırılı S SYçe, editor. Bursa: Özsan Matbaacılık; 2000; 145-53
37. KR M. Anxiety Disorders. Epidemiology. Sadock BJ SVe, Kaplan & Sadock’s

- Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed) New York: Lippincott Williams & Wilkins. Baskı yılı 1720-8.
38. Sadock BJ, Sadock VAe. Kaplan & Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). In: Türkçe Çevirisi; Aydın H BAçe, editor. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007; 258-271
 39. Starcevic V. Anxiety states: a review of conceptual and treatment issues. *Current Opinion in Psychiatry*. 2006;19(1):79-83.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Kendler KS NM, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Generalized anxiety disorder in women: A population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry*; 1992. p. 49:267-72.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Tükel R AT. Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Patogenezi. Anksiyete Bozuklukları. In: Tükel R AT, editors, editor. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları; 2006; 481-508.
 46. AL M. Receptor binding and drug modulation in anxiety *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12: 567-74.
 47. Korpi ER GG, Luddens H. Drug interactions at GABA(A) receptors. *Prog Neurobiol*. 2002;67: 113-59.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Rocca P FP, Gualerzi A ve ark. Peripheral-type biology and drug therapy of GAD. *Biol Psychiatry*. 1991; 44:1286-94.
 51. Cowley DS R-BR, Hommer D ve ark. Benzodiazepine sensitivity in anxiety disorders. *Biol Psychiatry*. 1991;29:57.
 52. 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: 419-46.
 53. 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.
 54. Sadock BJ SV, Ruiz P. Synopsis of Psychiatry Bahavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. In: ed) TÇBAç, editor. Ankara, (11. baskı) Güneş Tıp Kitabevi; 2016; 435-48
 55. Hilbert K LU, Beesdo-Baum K. Neural structures, functioning and connectivity in

- generalized anxiety disorder and interaction with neuroendocrine systems: a systematic review. *J Affect Disord.* 2014; 158:14–26.
56. S M. Synaptic transmission and plasticity in the amygdala. An emerging physiology of fear conditioning circuits. *Mol Neurobiol.* 1996;13: 1–22.
 57. Sajdyk TJ SA. Excitatory amino acid receptors in the basolateral amygdala regulate anxiety responses in the social interaction test *Brain Res* 1997;764: 262-4.
 58. Mathew SJ AJ, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JM. Openlabel trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:2379-81.
 59. Connor KM, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biological Psychiatry.* 1998;44(12):1286-94.
 60. 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.
 61. 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.
 62. Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatric Clinics of North America.* 2001;24(1):75-97.
 63. S L. The psychoendocrinology of stress. *Ann N Y Acad Sci* 1993: 697: 61-9.
 64. Thayer JF, Friedman BH, Borkovec TD. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biological psychiatry.* 1996;39(4):255-66.
 65. Cameron OG SC, Lee MA ve ark. Adrenergic status in anxiety disorders: Platelet alpha two-adrenergic receptor binding, blood pressure, pulse, and plasma catecholamines in panic and generalized anxiety disorder patients and in normal subjects. *Biol Psychiatry.* 1990: 28: 3-10
 66. Sevinçok L. Yaygın anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri.* 2007;10: 3-12.
 67. Sinha SS ML, Gorman JM. Neurobiology Generalized Anxiety Disorder In: Heimberg RG TC, (ed.) MD, editors. New York: The Guilford Press; 2004; 187-216.
 68. Wu JC, Buchsbaum MS, Hershey TG, Hazlett E, Sicotte N, Johnson JC. PET in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry.* 1991;29(12):1181-99.
 69. 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.
 70. Nitschke JB, Sarinopoulos I, Oathes DJ, Johnstone T, Whalen PJ, Davidson RJ, et al. Anticipatory activation in the amygdala and anterior cingulate in generalized anxiety disorder and prediction of treatment response. *American Journal of Psychiatry.* 2009;166(3):302-10.
 71. Etkin A, Prater KE, Schatzberg AF, Menon V, Greicius MD. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Archives of general psychiatry.* 2009;66(12):1361-72.
 72. Andreescu C, Sheu LK, Tudorascu D, Gross JJ, Walker S, Banihashemi L, et al. Emotion reactivity and regulation in late-life generalized anxiety disorder: functional connectivity at

- baseline and post-treatment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2015;23(2):200-14.
73. A W. A cognitive model of GAD: metacognitions and pathological worry In: Heimberg RG TC, Mennin DS (ed.), editor. *Generalized Anxiety Disorder*. New York: The Guilford Press; 2004; 164-86.
 74. Dugas MJ, Buhr K, Ladouceur R. The Role of Intolerance of Uncertainty in Etiology and Maintenance. In: Heimberg RG TC, Mennin DS (ed.) editor. *Generalized Anxiety Disorder*. New York: The Guilford Press; 2004;143-63.
 75. Sungur Z.M GGP. Anksiyete Bozuklukları. In: R.editor. İT, editor. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi; 2000; 59-81: 137-54.
 76. 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.
 77. Angst J. Comorbidity of anxiety, phobia, compulsion and depression. *International clinical psychopharmacology*. 1993;
 78. E. H. Epidemiology of anxiety disorders, *Textbook of Psychiatric Epidemiology*. In: In: M.T. Tsuang M.Tohen PBJ, Ed, editor. 2011; 311-28.
 79. Starcevic V, Portman ME, Beck AT. Generalized anxiety disorder: between neglect and an epidemic. *The Journal of nervous and mental disease*. 2012;200(8):664-7.
 80. P.L F. Psychopathology of generalized anxiety disorder. *Psychiatry*. 2007; 6(5):171-5.
 81. Sartorius N, Üstün TB, Lecrubier Y, Wittchen H-U. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *The British journal of psychiatry*. 1996;168(30):38-43.
 82. Rubio G, López- Ibor JJ. Generalized anxiety disorder: a 40- year follow- up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007;115(5):372-9.
 83. Destoop M, Van Den Eede F, Ansseau M, Albert A, Vanbelle S, Mignon A, et al. Prevalence and clinical characteristics of remission during treatment in generalized anxiety. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2013;17(2):90-7.
 84. Woodman CL, Noyes Jr R, Black DW, Schlosser S, Yagla SJ. A 5-year follow-up study of generalized anxiety disorder and panic disorder. *The Journal of nervous and mental disease*. 1999;187(1):3-9.
 85. Baldwin DS, Allgulander C, Bandelow B, Ferre F, Pallanti S. An international survey of reported prescribing practice in the treatment of patients with generalised anxiety disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2012;13(7):510-6.
 86. Wittchen H-U, Hoyer J. Generalized anxiety disorder: nature and course. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62: 15-21.
 87. Zhang X, Norton J, Carriere I, Ritchie K, Chaudieu I, Ancelin M. Risk factors for late-onset generalized anxiety disorder: results from a 12-year prospective cohort (The ESPRIT study). *Translational psychiatry*. 2015;5(3): 536-7.
 88. Lambiase MJ, Kubzansky LD, Thurston RC. Prospective study of anxiety and incident stroke. *Stroke*. 2014;45(2):438-43.
 89. Tully PJ, Cosh SM, Baune BT. A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. *Psychology, Health &*

Medicine. 2013;18(6):627-44.

90. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby BS, Oh ES, Geda YE, Lyketsos CG. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013;21(7):685-95.
91. A S. Anksiyete kavramı ve anksiyete bakışlarına temel bir bakış. *Psikiyatri Temel Kitabı* In: Güleç C, Köroğlu E e, editors. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1997; 449–526.
92. Öztürk MO UN. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* Ankara: 13; 2015; 337-61.
93. Baldwin DS, Stein DJ, Dolberg OT, Bandelow B. How long should a trial of escitalopram treatment be in patients with major depressive disorder, generalised anxiety disorder or social anxiety disorder? An exploration of the randomised controlled trial database. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2009;24(4):269-75.
94. Starcevic V. Generalized anxiety disorder: psychopharmacotherapy update on a common and commonly overlooked condition. *Australasian Psychiatry*. 2015;23(4):338-42.
95. Boschen MJ. Pregabalin: dose-response relationship in generalized anxiety disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(02):51-6.
96. Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F, Mandel F. Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies. *European Neuropsychopharmacology*. 2008;18(6):422-30.
97. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2014;28(5):403-39.
98. Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2008;193(5):389-94.
99. Stein DJ, Ahokas A, Márquez MS, Höschl C, Olivier V. Original research agomelatine in generalized anxiety disorder: An active comparator and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(4):362-8.
100. Kreys TJM, Phan SV. A literature review of quetiapine for generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;35(2):175-88.
101. Lenze EJ, Mantella RC, Shi P, Goate AM, Nowotny P, Butters MA, et al. Elevated cortisol in older adults with generalized anxiety disorder is reduced by treatment: a placebo-controlled evaluation of escitalopram. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011;19(5):482-90.
102. 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.
103. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2375-6.
104. Le-Niculescu H, Kurian S, Yehyawji N, Dike C, Patel S, Edenberg H, et al. Identifying blood biomarkers for mood disorders using convergent functional genomics. *Molecular*

- psychiatry. 2009;14(2):156-7.
- 105.** M. P-p. Biomarkers for Psychiatric Disorders. In: Turck C e, editor.2009; 299–315.
- 106.** Kremer TM, Rinne ML, Xu Y, Chen XM, Kelley MR. Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase. *Respiratory research*. 2004;5(1):16-7.
- 107.** Kılınç K. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. . *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2002;33(2):110-8.
- 108.** Jensen SJK. Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 2003;666:387-92.
- 109.** Haddad JJ. Oxygen sensing and oxidant/redox-related pathways. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;316(4):969-77.
- 110.** Southorn PA, Powis G, editors. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clinic Proceedings*; 1988; Elsevier 63(4):381-389
- 111.** Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*. 2006;160(1):1-40.
- 112.** Gutteridge JM, Halliwell B. Antioxidant Protection and Ixygen Radical Signaling. *Reactive oxygen species in biological systems*: Springer; 2002; 189-218.
- 113.** Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;899(1):136-47.
- 114.** Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoğlu A, Savaş HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *Journal of Psychiatric Research*. 2012;46(4):451-5.
- 115.** 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.
- 116.** Ceballos L TJ, Nicole A. J. Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erythrocytes. *Clin Chem*. 1992; 36(1) : 66–70.
- 117.** D. N. Oxidants and signol transduction in vasler endothelium. *J Clin Med*. 1994; 125(35): 26–37.
- 118.** Seven A İF, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. *Türk ORL Arşivi*. 1998; 36: 3–6.
- 119.** I. A. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Konya; Mimoza yayınları*. 1995;42-5.
- 120.** Burton G TM. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr*. 1989;119: 9-11.
- 121.** Makarov VG MM, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan*. 2005;74: 10-3.
- 122.** Çavdar C SA, Çamsarı T, Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi* 1997;3-4:92-5.
- 123.** H. Ç. Malarya hastalarında oksidatif stres ve mononükleer lenfosit DNA hasarının araştırılması. *Yüksek Lisans Tezi* 2005;14-18
- 124.** Akyol Ö, Herken H, Uz E, Fadıllıoğlu E, Ünal S, Söğüt S, et al. The indices of

- endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients: the possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2002;26(5):995-1005.
125. Evans P. Free radicals in brain metabolism and pathology. *British medical bulletin*. 1993;49(3):577-87.
 126. Zhang DD. Mechanistic studies of the Nrf2-Keap1 signaling pathway. *Drug metabolism reviews*. 2006;38(4):769-89.
 127. Latchman DS. Transcription factors: an overview. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 1997;29(12):1305-12.
 128. Chan K, Kan YW. Nrf2 is essential for protection against acute pulmonary injury in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(22):12731-6.
 129. Surh Y-J, Kundu JK, Na H-K. Nrf2 as a master redox switch in turning on the cellular signaling involved in the induction of cytoprotective genes by some chemopreventive phytochemicals. *Planta medica*. 2008;74(13):1526-39.
 130. Chan K, Han X-D, Kan YW. An important function of Nrf2 in combating oxidative stress: detoxification of acetaminophen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(8):4611-6.
 131. Giudice A, Montella M. Activation of the Nrf2–ARE signaling pathway: a promising strategy in cancer prevention. *Bioessays*. 2006;28(2):169-81.
 132. Sahin K, Tuzcu M, Orhan C, Gencoglu H, Ulas M, Atalay M, et al. The effects of chromium picolinate and chromium histidinate administration on NF- κ B and Nrf2/HO-1 pathway in the brain of diabetic rats. *Biological trace element research*. 2012;150(1-3):291-6.
 133. Lee J-M, Johnson JA. An important role of Nrf2-ARE pathway in the cellular defense mechanism. *BMB Reports*. 2004;37(2):139-43.
 134. Innamorato NG, Rojo AI, García-Yagüe ÁJ, Yamamoto M, De Ceballos ML, Cuadrado A. The transcription factor Nrf2 is a therapeutic target against brain inflammation. *The Journal of Immunology*. 2008;181(1):680-9.
 135. Tanaka N, Ikeda Y, Ohta Y, Deguchi K, Tian F, Shang J, et al. Expression of Keap1–Nrf2 system and antioxidative proteins in mouse brain after transient middle cerebral artery occlusion. *Brain research*. 2011;1370:246-53.
 136. Chen Q-Y, Wang G-G, Li W, Jiang Y-X, Lu X-H, Zhou P-P. Heme oxygenase-1 promotes delayed wound healing in diabetic rats. *Journal of diabetes research*. 2016; 22-24
 137. Riquelme SA, Carreño LJ, Espinoza JA, Mackern- Oberti JP, Alvarez- Lobos MM, Riedel CA, et al. Modulation of antigen processing by haem- oxygenase 1. Implications on inflammation and tolerance. *Immunology*. 2016;149(1):1-12.
 138. Negi G, Nakkina V, Kamble P, Sharma SS. Heme oxygenase-1, a novel target for the treatment of diabetic complications: focus on diabetic peripheral neuropathy. *Pharmacological Research*. 2015;102:158-67.
 139. Ma D, Fang Q, Wang P, Gao R, Sun J, Li Y, et al. Downregulation of HO-1 promoted apoptosis induced by decitabine via increasing p15p15 INK4B promoter demethylation in myelodysplastic syndrome. *Gene therapy*. 2015;22(4):287-8.

140. Lin Q, Weis S, Yang G, Weng Y-H, Helston R, Rish K, et al. Heme oxygenase-1 protein localizes to the nucleus and activates transcription factors important in oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(28):20621-33.
141. Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD, Cole RN, Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, et al. Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(18):11908-13.
142. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, O'Connor T, Yamamoto M. Keap1 regulates both cytoplasmic- nuclear shuttling and degradation of Nrf2 in response to electrophiles. *Genes to Cells*. 2003;8(4):379-91.
143. Chen X-L, Dodd G, Thomas S, Zhang X, Wasserman MA, Rovin BH, et al. Activation of the Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2006;121-128
144. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*. 1987;235(4792):1043-6.
145. Liu J, Wang L, Tian XY, Liu L, Wong WT, Zhang Y, et al. Unconjugated bilirubin mediates heme oxygenase-1-induced vascular benefits in diabetic mice. *Diabetes*. 2015;64(5):1564-75.
146. Haghighi S, Andersen O, Oden A, Rosengren L. Cerebrospinal fluid markers in MS patients and their healthy siblings. *Acta neurologica scandinavica*. 2004;109(2):97-9.
147. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2003;2(10):605-13.
148. Schönknecht P, Hempel A, Hunt A, Seidl U, Volkmann M, Pantel J, et al. Cerebrospinal fluid tau protein levels in schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2003;253(2):100-2.
149. Zoroğlu SS, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Savaş HA, et al. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *Journal of psychiatric research*. 2002;36(5):309-15.
150. Paşca SP, Nemeş B, Vlase L, Gagyi CE, Dronca E, Miu AC, et al. High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1 arylesterase activity in children with autism. *Life sciences*. 2006;78(19):2244-8.
151. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser Jr V, da Silva Vargas R, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neuroscience letters*. 2007;421(1):33-6.
152. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *Journal of Affective Disorders*. 2008;107(1-3):89-94.
153. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Geçici Ö, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46(1):27-32.
154. Ersoy MA, Selek S, Celik H, Erel O, Kaya MC, Savas HA, et al. Role of oxidative and

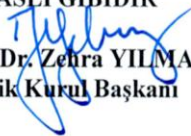
- antioxidative parameters in etiopathogenesis and prognosis of panic disorder. *International Journal of Neuroscience*. 2008;118(7):1025-37.
155. Talalay P, Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD. Importance of phase 2 gene regulation in protection against electrophile and reactive oxygen toxicity and carcinogenesis. *Advances in enzyme regulation*. 2003; 43:121-34.
 156. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. *Journal of cognitive psychotherapy*. 1998;12(2):12-14
 157. Y.W. Yu TJC, Y.C. Wang, Y.J. Liou, C.J. Hong and S.J. Tsai. Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response. *Neuropsychobiology* 2003; 47: 137–40.
 158. Savas HA GH, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E et. al. . Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World 55 J Biol Psychiatry*. 2006;7:51–5.
 159. Akyol O ZS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. 2004; 18:377-90.
 160. Andrezza AC NFB, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, Gonçalves CA, Kapczinski F. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2007; 153: 27-32.
 161. B. H. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journall Neurochemistry*. 2006; 6: 1634–58.
 162. Savas HA HH, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroglu SS, Ozen ME, Cengiz, B AO. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 57–61.
 163. Bilici M EH, Koroğlu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal Affective Disorders*. 2001: 64: 43–5.
 164. Mukherjee SM, S.P., Scheffer, R., Correnti E.E. and Kelkar, H Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis. *Schizophrenia Research* 1996; 19-26.
 165. Kensler TW WN, Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007; 47: 89–116.
 166. Mitsuishi Y MH, Yamamoto M The Keap1- Nrf2 system in cancers: stress response and anabolic metabolism. *Front Oncol* 2012; 2: 200-1.
 167. Stepkowski TM K. Molecular cross-talk between the NRF2/KEAP1 signaling pathway, autophagy, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(9):1186–95.
 168. Aoki Y, Sato H, Nishimura N, Takahashi S, Itoh K, Yamamoto M. Accelerated DNA adduct formation in the lung of the Nrf2 knockout mouse exposed to diesel exhaust. *Toxicology and applied pharmacology*. 2001;173(3):154-60.
 169. Yoh K, Itoh K, Enomoto A, Hirayama A, Yamaguchi N, Kobayashi M, et al. Nrf2-deficient female mice develop lupus-like autoimmune nephritis. *Kidney international*. 2001;60(4):1343-53.
 170. Cho H-Y, Reddy SP, Yamamoto M, Kleeberger SR. The transcription factor NRF2 protects against pulmonary fibrosis. *The FASEB journal*. 2004;18(11):1258-60.
 171. Rangasamy T, Guo J, Mitzner WA, Roman J, Singh A, Fryer AD, et al. Disruption of Nrf2 enhances susceptibility to severe airway inflammation and asthma in mice. *Journal*

- of Experimental Medicine. 2005;202(1):47-59.
172. Cho HY JA, Reddy SP, Kensler TW, Yamamoto M, Zhang LY., SR K. Role of NRF2 in protection against hyperoxic lung injury in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 175-82.
 173. Leung L KM, Hou S, Lee C, Chan JY. Deficiency of the Nrf1 and Nrf2 transcription factors results in early embryonic lethality and severe oxidative stress. *J Biol Chem.* 2003; 278: 48021-99.
 174. Iizuka T IY, Itoh K, Kiwamoto T, Kimura T, Matsuno Y, et al, Nrf2-deficient mice are highly susceptible to cigarette smoke-induced emphysema. *Genes Cells.* 2005; 10: 1113-25.
 175. Schipper. HM. Heme Oxygenase Expression In Human Central Nervous System Disorders. *Free Radical Biology And Medicine*, 2004; 37: 12.
 176. Ark. WXV. Carbon Monoxide Protects Against Hyperoxia-Induced Endothelial Cell Apoptosis By Inhibiting Reactive Oxygen Species Formation. *J Biol Chem.* 2007; 282: 1718-9.
 177. Castilho A. ACA, Leal E.C., Simoes N.F., Fernandes C.R., Meirinhos R.I., et al. "Heme oxygenase-1 protects retinal endothelial cells against high glucose- and oxidative/nitrosative stress-induced toxicity." *PLoS One.* 2012; 7(8): 42428-9.
 178. Ark. KTRV. Inhibitors Of The Heme Oxygenase-Carbon Monoxide System On The Doorstep Of The Clinic? *Can J PhysiolPharmacol.* 2008; 86: 577-99.
 179. Ark. YAV. Oxidative Stres Causes Enhanced Endothelial Cell Injury In Human Heme Oxygenase-1 Deficiency. *J Clin Invest.* 1999;103: 29-30.
 180. ÖU. Y. hem oksijenaz aktivitesi ile çinko protoporfirin düzeyleri arasındaki ilişkinin nöropsikiyatrik hastalarda değerlendirilmesi *Uzmanlık tezi Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İstanbul* 2010;27-32
 181. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neuroscience letters.* 2001;297(3):187-90.
 182. Kadak MT, Cetin I, Tarakçioğlu MC, Özer ÖF, Kaçar S, Çimen B. Low serum level α -synuclein and tau protein in autism spectrum disorder compared to controls. *Neuropediatrics.* 2015;46(06):410-5.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı

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

18/10/07	<p>Karar: Üniversitemiz Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ASOĞLU'nun yürütücüsü olduğu "Yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Serum Nfr2, Ho1 ve Tau 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>
----------	---

EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

ÇALIŞMANIN ADI: YaygınAnksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Serum Nrf-2,HO-1 ve Tau düzeylerinin değerlendirilmesi

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ve amacı; Yaygın Anksiyete Bozukluğun hastalarında kandaki oksidatif parametrelere bakarak bu hastalığın beyin hasarına neden olup olmayacağını göstermeye çalışmaktır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Bu araştırmada size bazı psikiyatrik ölçekler uygulayacağız ve bazı klinik bilgilerinizi kaydedeceğiz. Bu araştırmanın öngörülen süresi bir buçuk sene olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı toplam 90'dır. Bu araştırmada sizin için ek riskler ve rahatsızlıklar söz konusu değildir. Araştırma amaçlı sizden numune olarak en fazla 5 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 araştırmanın 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. Öznur AKIL ' a 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 araştırmaya 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 ve Klinik Veri Formu

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

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

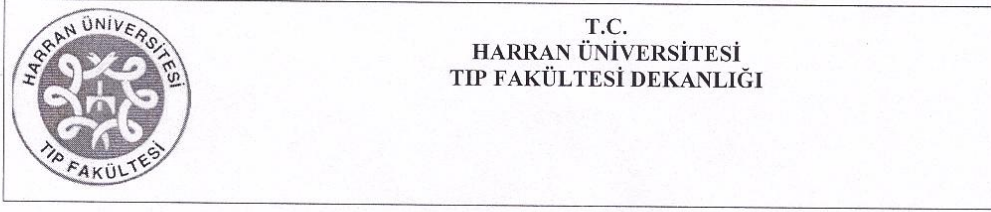
Hastanın Soyadı, Adı: Tarih:

Aşağıda insanlara kaygı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BAĞIM DAHİL SON İKİ (1) HAFTA**DIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirtiniz.

	HİÇ	Hafif düzeyde Biraz çok et- kilimedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama hat- lanabiliydim	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. Sınırlılık				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
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)				

Toplam BECK-A skoru:

EK-5: Turnitin Raporu



TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin
T.C. : 33773071090
Adı, Soyadı : Öznur AKIL
Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Tezin Adı :Yaygın Anksiyete Bozukluğu olan Hastalarda Serum Nrf-2,HO-1 VE Tau Düzeylerinin Değerlendirilmesi

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen” *Yaygın Anksiyete Bozukluğu olan Hastalarda Serum Nrf-2,HO-1 VE Tau Düzeylerinin Değerlendirilmesi*” çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 56 sayfalık kısmına ilişkin, 07/11/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından “TURNITIN” adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %10’dur.

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 alıntılarının 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. 12/11/2019...

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Dr.Öznur AKIL

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 12/11/2019...

Danışmanın

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

İmzası:

Doç.Dr.Mehmet ASOĞLU
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı
Dip.No:65409

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

YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA SERUM NRF2, HO1 VE TAU DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

% 10	% 4	% 1	% 9
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 2
2	Submitted to GATA Öğrenci Ödevi	% 1
3	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
5	Submitted to Beykent Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	www.steteskop.net İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to Inonu University Öğrenci Ödevi	<% 1

9	kutup.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
10	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<% 1
11	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
12	www.tavsiyee diyorum.com İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
14	studylibtr.com İnternet Kaynağı	<% 1
15	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<% 1
16	Submitted to Istanbul Aydin University Öğrenci Ödevi	<% 1
17	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
18	Submitted to Uludag University Öğrenci Ödevi	<% 1
19	www.stratech.co.uk İnternet Kaynağı	<% 1
20	www.cusabio.com İnternet Kaynağı	<% 1

21	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
22	www.newmarketscientific.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	Submitted to Anadolu University Öğrenci Ödevi	<% 1
24	issuu.com İnternet Kaynağı	<% 1
25	kongre2019.toraks.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
26	www.jpmps.org İnternet Kaynağı	<% 1
27	acikerisim.gelisim.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
28	YILDIRIM, Gülsüm, ÇANDIRLI, Celal, MENZİLETOğLU KIZILOđLU, Dilek, MİHMANLI, Ahmet and DOLANMAZ, Doğan. "Comparative efficacy of butamben, iodoform, eugenol mixture", Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliđi Fakóltesi Dergisi, 2012. Yayın	<% 1
29	saglikcalisanisagligi.org İnternet Kaynağı	<% 1
30	www.ftrdergisi.com	

	İnternet Kaynağı	<% 1
31	www.turkdermatolojidergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
32	www.ctf.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
33	Submitted to Istanbul Medipol Āniversitesi Ėđrenci Ėdevi	<% 1
34	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
35	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
36	sbd.gumushane.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
37	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Ėđrenci Ėdevi	<% 1
38	www.gaphaberleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
39	Submitted to Walters State Community College Ėđrenci Ėdevi	<% 1
40	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

www.oftalmoloji.org

41	İnternet Kaynağı	<% 1
42	Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
43	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
44	dspace.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
45	www.tipdergi.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
46	www.sinogeneclon.com İnternet Kaynağı	<% 1
47	doaj.org İnternet Kaynağı	<% 1
48	www.karger.com İnternet Kaynağı	<% 1
49	Submitted to Istanbul Gelisim University Öğrenci Ödevi	<% 1
50	www.fetihhaber.com İnternet Kaynağı	<% 1
51	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1

Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University

Alıntılanı çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 6 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde