

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

**YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞUNDA
OKSİDATİF VE ANTİOKSİDATİF
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali EMHAN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Salih SELEK

ŞANLIURFA
2012

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

**YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞUNDA
OKSİDATİF VE ANTİOKSİDATİF
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali EMHAN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Salih SELEK

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 1114 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2012

ÖNSÖZ

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerinin aktarımını esirgemeyen birbirinden değerli Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. hocalarıma, rotasyonlarım boyunca engin bilgilerinden yararlandığım Nöroloji ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. hocalarıma teőekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu araştırma boyunca yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya A.B.D. hocam ve laboratuvar personeline teőekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım psikiyatri kliniğindeki asistan, psikolog, hemőire ve diğer tüm personel arkadaşlarıma teőekkür ederim.

Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen eőime, oğluma ve aileme teőekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ali EMHAN

şanlıurfa-2012

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Anksiyete Nedir?	3
2.2.Yaygın Anksiyete Bozukluğu	3
2.2.1.Tarihçe	3
2.2.2.Tanım	4
2.2.3.Yaygınlık	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	10
2.2.4.4.Nörofizyoloji	10
2.2.4.5.Farmakolojik Zorlama Çalışmaları	11
2.2.4.6.Beyin Görüntüleme Çalışmaları	11
2.2.4.7.Psikojenik Etkenler	12
2.2.5.Klinik	12
2.2.6.Tanı	13

2.2.7.Eştanı	15
2.2.8.Ayırıcı Tanı	16
2.3.Oksidatif Metabolizma ve Serbest Radikaller	19
2.3.1.Serbest Radikallerin Kaynağı	19
2.3.2.Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türevi Bileşikler	20
2.3.3.Oksidatif Stres Nedenli Biyolojik Zararlar	21
2.3.4.Oksidatif Stresin İlişkili Olduğu Tıbbi Hastalıklar	22
2.3.5.Antioksidan Savunma Sistemleri	23
2.3.6.Beyinde ROT Oluşum Mekanizmaları	26
2.3.7.Beynin Serbest Radikal Hasarına Karşı Hassasiyeti	26
2.3.8.Psikiyatrik Bozukluklarda Oksidatif Metabolizma	27
2.3.9.Anksiyete Bozukluklarında Oksidatif Metabolizma	27
2.4.Araştırmanın Hipotezleri	28
3.GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1.Araştırmanın Tipi	30
3.2.Araştırmanın Yürütülmesi ve Katılımcılar	30
3.3.Veriler Toplama Araçları	31
3.3.1.Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)	31
3.3.2.Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)	31
3.3.3.Sosyodemografik Form	31
3.4.Değerkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması	32
3.4.1.Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	32
3.4.2.Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü	32
3.4.3.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplanması	33
3.5.Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	33
4.BULGULAR	34
4.1.Genel Bilgilerin Dağılımı	34

4.2.Oksidatif Ölçüm Değerleri	36
5.TARTIŞMA	42
6.SONUÇLAR	47
7.KAYNAKLAR	48
8.EKLER	61

ÖZET

YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞUNDA OKSİDATİF VE ANTIOKSİDATİF PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ali EMHAN

Uzmanlık tezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Salih SELEK

Mayıs 2012, 71 Sayfa

Amaç: Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) sıklıkla görülen psikiyatrik bozukluklardandır. YAB'nin kesin nedenleri henüz bilinmemekle birlikte nörokimyasal ve nöroanatomik bozuklukların yanı sıra, genetik etmenler ve çevresel etmenler de tartışılmaktadır. Biz bu çalışmada YAB'de oksidatif metabolizmanın durumunu ve oksidatif metabolitlerin tanısal bir araç olarak kullanılıp kullanılmayacağını incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya dâhil edilen olgulardan ve sağlıklı kontrollerden usulüne uygun olarak alınan serum örneklerinde toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam oksidan seviyesi (TOS) ve Oksidatif stres indeksi (OSİ), Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Sonuçlar gruplar arasında kıyaslandı.

Sonuçlar: Hastaların TOS ve OSİ seviyeleri kontrollerden anlamlı olarak yüksekti. Hastaların TAS seviyeleri ise anlamlı olarak düşük bulundu.

Tartışma: Bulgularımıza göre YAB patofizyolojisinde oksidatif stres mekanizması rol oynayabilir. Total oksidanlar YAB'de ileride bir biyolojik marker olarak kullanılabilir; ancak bu konuyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Yaygın anksiyete bozukluğu, Oksidatif stres, Toplam antioksidan seviye, Toplam oksidan seviye

ABSTRACT

EVALUATION OF OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE PARAMETERS IN GENERALIZED ANXIETY DISORDER

Dr. Ali EMHAN

Residency thesis, Department of Mental Health and Disorder

Supervisor: Assist. Prof. Salih SELEK

May 2012, 71 pages

Aim: Generalized anxiety disorder (GAD) is a prevalent psychiatric disorder. The exact causes of GAD still unknown, in addition to neurochemical and neuroanatomic disorders, genetic and environmental factors are discussed in etiology. In our study we aimed to evaluate the oxidative metabolism's status and investigate whether oxidative metabolites can be used as diagnostic tools or not in GAD.

Method: Blood samples were taken from enrolled subjects in appropriate way and Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS), and Oxidative Stress Index (OSI) were studied in Harran University Biochemistry Labs. Results were compared between groups.

Results: The patients' TOS and OSI levels were significantly higher than control group. The patients' TAS levels were significantly lower than controls'.

Discussion: According to our findings, oxidative stress mechanism might have a role in GAD pathophysiology. In the future, total antioxidants may be used as a biologic marker in GAD etiology but more research is needed.

Key Words: Generalized anxiety disorder, oxidative stress, total antioxidant status, total oxidant status

KISALTMALAR

5-HT	: Serotonin
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
BZ	: Benzodiazepin
CAT	: Katalaz
CCK	: Kolesistokinin
CRF	: Corticotrophin Releasing Factor
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	: Elektro Ensefalo Grafi
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
G-Px/GPX	: Glutasyon Peroksidaz
G-Rd	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon-S-Transferazlar
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
ICD	: International Classification of Diseases
KGİ	: Klinik Global İzlenim Ölçeği
LC	: Locus Ceroleus
MAO	: Monoamin Oksidaz
MCPP	: M-Klorfenilpiperazin
MDA	: Malondialdehit
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NA	: Noradrenalin
NK	: Nörokinin
NO	: Nitrik Oksit
NPY	: Nöropeptid Y
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PUFA	: Poliansatüre Yağ Asitleri
REM	: Rapid Eye Movement
RNOT	: Reaktif Nitrojen Türevleri
ROT	: Reaktif Oksijen Türevleri
SOD	: Superoksit Dismutaz
TAS	: Toplam Antioksidan Seviye
TBARS	: Tiyobarbiturik asit-reaktif maddeleri
TOS	: Toplam Oksidan Seviye
UV	: Ultraviyole
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. YAB’de DSM IV-TR tanı kriterleri	14
Tablo 2. YAB’nin ICD-10 tanı kriterleri	15
Tablo 3. YAB’nin psikiyatrik hastalıklarla ayırıcı tanısı	17
Tablo 4. YAB’nin tıbbi hastalıklarla ayırıcı tanısı	18
Tablo 5. Anksiyete belirtilerine neden olabilecek ilaçlar	18
Tablo 6. Serbest Radikal Kaynakları	20
Tablo 7. Önemli Reaktif Oksijen ve Nitrojenler Türevleri ile Özellikleri	21
Tablo 8. Oksidatif stresin yol açtığı hasarlar	22
Tablo 9. Birincil/Enzimatik antioksidan sistemler	24
Tablo 10. İkincil/Non-enzimatik antioksidan sistemler	25
Tablo 11. Üçüncül antioksidan sistemler	26
Tablo 12. Grupların cinsiyet ve yaş dağılımı	34
Tablo 13. Hastaların Bazı Demografik Verileri	35
Tablo 14. Hastaların Bazı Klinik Verileri	36
Tablo 15. Hasta ve Kontrollerin Ölçülen ve Hesaplanan Değerleri	37
Tablo 16. Hastaların bazı klinik değerleri ve TAS, TOS, OSİ ile ilişkisi	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. YAB’de Eştanıların Dağılımı	16
Şekil 2. Hastaların Öğrenim Durumları	35
Şekil 3. Hastalarla Kontrollerin TAS Değerlerinin Kutu Grafiği ile Karşılaştırılması	38
Şekil 4. Hastalarla Kontrollerin TOS Değerlerinin Kutu Grafiği ile Karşılaştırılması	39
Şekil 5. Hastalarla Kontrollerin OSİ Değerlerinin Kutu Grafiği ile Karşılaştırılması	40

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) hemen her gün ortaya çıkan, çok sayıda günlük olay ile ilişkili aşırı kaygı ve üzüntü duyma ile karakterize bir tablodur. Bu hastalarda anksiyetenin yanı sıra, huzursuzluk ya da heyecan, çabuk yorulma, yoğunlaşma güçlüğü, çabuk sinirlenme, kas gerginliği ve uykusuzluk yakınmaları da bulunur (1). YAB'nin toplumdaki yaşam boyu yaygınlığı %3-6 olarak bildirilmektedir ve kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sık görülür. Birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran hastalarda en sık görülen bunaltı bozukluğunun YAB olduğu ileri sürülmektedir (2). YAB, sıklıkla gözden kaçan ve yeterince tanınmayan bir ruhsal bozukluktur. Klinisyenler, çoğu zaman hastalığın ciddiyeti ve kronik gidişatının farkında değildirler. Bu durum (hastalık), sadece endişeli olmaktan ibaret olmayıp anksiyetenin çoğu zaman hissedilmesidir (3).

YAB etiyojisinde rolü olabileceği düşünülen biyolojik ve psikolojik birçok neden ele alınmış fakat diğer tüm psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi herhangi bir etken kesin olarak sorumlu tutulamamıştır. Kesin tanı konabilmesi için yine diğer psikiyatrik bozukluklar için geçerli olan iyi bir öyküye ve ruhsal durum muayenesine ihtiyaç vardır (4). Son dönemlerde anksiyete bozukluklarının etiyojisinde oksidatif metabolizmanın rolüne ilişkin çalışmalar yapılmıştır (5,6,7). Vücudumuzda oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan (ya da pro-oksidan/serbest radikal) denilen atık moleküller ortaya çıkmaktadır. Bir miktar yararlı etkileri de olan oksidanlar (monosit ve nötrofillerin fagositozu gibi) DNA, protein ve hücre zarı fosfolipidlerinin çoklu doymamış yağ asitleri gibi birçok bileşikle reaksiyona girerler. Bunlardan özellikle DNA'yı etkileyenler ciddi hasara neden olarak çeşitli hastalıkların ortaya çıkışına zemin hazırlarlar. Bu oksidatif ürünlerin canlıdaki zararlı etkilerini ortadan kaldıran maddelere de antioksidanlar adı verilmektedir. Canlıda oksidan ve antioksidan maddeler arasında bir denge söz konusudur ve zararın oluşabilmesi dengenin oksidanların lehine bozulmasıyla meydana gelir. Literatürde bu durum

“oksidatif stres” olarak adlandırılmaktadır (8). Belirtildiği üzere anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde oksidatif metabolizmayı değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, yaygın anksiyete bozukluğunda total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) veya herhangi bir özgül bileşiğe (malondialdehit, katalaz, superoksit dismutaz vs...) ait bir değerlendirme yapılmamıştır (2,5,6,7). Biz bu çalışmada YAB patofizyolojisinde, oksidatif stres mekanizmasının rol oynayıp oynamadığını saptamayı ve total oksidan ile total antioksidanların bu bozukluğun etiyolojisindeki tanısal test performansını incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Anksiyete Nedir?

Anksiyete, bunaltı, kaygı, sıkıntılı durum anlamlarına gelmektedir. Çarpıntı, nefes almada güçlük, boğuluyormuş gibi hissedip bundan kurtulmaya çalışırcasına hızla nefes alma, kalp hızının artması, vücutta titreme, aşırı terleme gibi fizyolojik belirtilerin yanında sıkıntı, heyecan, çok kötü bir şey olacakmış hissi ve beraberinde korku duyma gibi psikolojik belirtileri vardır. Bazı tanımlarda korkudan farkının bu duruma yol açan kaynağın belli olmaması şeklinde ifade edilir (9). Anksiyete, açıkça ayırt edilebilir bir uyarana ilişkili ya da ilişkisiz olabilen, korku ve endişe ile belirli bir duygusal durumdur. Bireyi, çevresinde olan değişikliklere hazırlayan veya yanıt vermesini sağlayan bir emosyondur. Hemen her psikiyatrik bozukluğa eşlik edebilen ve birçok organik bozuklukta da görülebilen bir belirtidir (10). Normal anksiyete, organizmanın biyolojik bir korunma sistemi olup, belli durumlar karşısında insanın daha becerikli ve işlevsel hale gelmesini sağlar. Organizmayı tehdit eden bir olayın varlığında kaçma veya olay ile savaşmayı sağlamak üzere ortaya çıkar yani kısa dönemde yararlı bir tepkidir (11). Ancak anksiyete ortada tehlike oluşturacak bir durum yokken de ortaya çıkıyorsa, uzun sürüyor ve sonlandırılmıyorsa patolojik anksiyeteden bahsedilir (12).

Anksiyete kapsamına giren çeşitli klinik durumların birbirlerinden ayrılarak farklı özellikleri olan, farklı birer hastalık olarak sınıflandırmalarda yer alması, ancak 1960'lardan sonra elde edilen veriler sonucu 1980'de Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabının (Diagnostics and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM) 3. düzenlenmesi ile gerçekleştirilmiştir (13).

2.2.Yaygın Anksiyete Bozukluğu

2.2.1.Tarihçe

1890'larda Freud tarafından tanımlanan anksiyete nevrozu YAB'nin prototipi olarak kabul edilebilir. Bu klinik durum (a) genel, yaygın bir irritabilite, (b) süregelen endişe/ anksiyeteli beklenti, (c) anksiyete atakları ve (d) ikincil fobik kaçınma ile karakterizydi (14). Freud'un anksiyete nevrozu, bir tanı kategorisi olarak etkinliğini 1960'lardaki Klein'in çalışmasına dek sürdürmüştür. Bu çalışmada Klein hastalara verdiği İmipraminin panik ataklarına iyi gelmesine karşın, genel anksiyete üzerine etkili olmaması, buna karşı düşük doz benzodiazepinin panik atakları üzerinde etkisiz olması ama genel anksiyeteyi düzeltmesi nedeniyle panik bozukluğu ile genel anksiyetenin iki farklı hastalık olduğunu bildirmiştir. Böylece panik bozukluğunun ve yaygın anksiyete bozukluğunun ayrı birer hastalık olarak tanımlanmalarına büyük katkıda bulunmuştur (15). Anksiyete bozukluklarının 1980 yılında ayrı birer klinik antite olarak ayrılmasıyla YAB ilk defa DSM III'te ayrı bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (13). Bu sınıflamada YAB güvenilirliği düşük, sınırları belirsiz ve kalıntı bir tanı grubunu oluşturmaktaydı. DSM III-R'de YAB ile ilgili tanı sorunları büyük ölçüde giderilmiştir. Uyum bozuklukları ve kısa süreli anksiyete durumlarından ayrılabilmesi için tanıda gerekli olan süre 1 aydan 6 aya çıkarılmıştır (16). DSM IV'te endişenin denetlenemez olduğu vurgulanmış, anksiyete ve kaygıya 6 somatik belirtiden en az 3'ünün eşlik etmesi gerektiği belirtilmiştir (4). Dünya Sağlık Örgütü ise Yaygın Anksiyete Bozukluğuna 1990 yılında, ICD'nin (International Clasification of Diseases) ancak 10. basımında ayrı bir tanı olarak yer vermiştir (17).

2.2.2.Tanım

YAB'nin başlıca özelliği DSM IV-TR'ye göre, kişinin en az 6 ay süreyle hemen her gün ortaya çıkan, birçok olay ya da etkinlik hakkında aşırı kaygı, endişe, evham ya da huzursuzca bir beklenti içinde olmasıdır. Kişi gerilimini ve kaygısını kontrol etmekte zorlanır. Bu kaygı durumuna huzursuzluk, kolay yorulma, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük çekme, kaslarda gerginlik hissi ve uyku bozukluğu belirtilerinden en az 3'ü de eşlik etmektedir (18). Dünya Sağlık Örgütü'nün Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması gözden geçirilmiş 10. sürümünde (ICD-10) YAB kriterleri DSM-IV'e göre daha geniş ve daha az kuralcıdır. ICD-10'da YAB, önemli bir gerginlik, evham ve gündelik olaylar ve sorunlar hakkında endişe

duygularıyla birliktelik gösteren 22 belirtiden en az 4'ünün (biri "otonom uyarılma" belirtisi olmak şartıyla) 6 aydan az olmayarak bulunduğu durum olarak tanımlanır (17).

Bu bozukluğun temel belirtisi kaygıdır. Kaygı, diğer anksiyete ve depresif bozukluklarda da görülen bir belirti olduğu halde YAB'de tanımlayıcı özelliştir. Kaygı, sağlıklı insanlara göre daha yoğun, uzun süreli, kontrol edilemez şekilde yaşanır (19). YAB'de yaşanan kaygıyı patolojik kılan; kaygının içeriğinden ziyade, aşırı ve kontrol edilemez olarak algılanmasıdır (20). Ayrıca YAB hastalarının büyük bölümü, diğer anksiyete bozukluklarından daha fazla oranlarda, küçük sorunlarda bile aşırı kaygı yaşadıklarını bildirmişlerdir (21). Endişe, halk arasında "evham ve evhamlılık" sözcüğüyle ifade edilmektedir. Bu hastalar genellikle küçük şeylere üzülen, sürekli bir korku içinde olan ve olabileceğın en kötüsünün başlarına gelebileceğini bekleyen, sürekli kaygı içerisinde olan kişilerdir (22).

2.2.3.Yaygınlık

YAB yaygınlığı ile ilgili Türkiye'de yapılmış araştırmalar kısıtlıdır. Sivas ilinde yapılan bir çalışmada DSM III-R tanı ölçütleri kullanılmış ve bu bozukluğa ait yaşam boyu yaygınlık %12,1 bulunmuştur (23). Sağlık Bakanlığınca yapılan bir çalışmada ise ICD-10 tanı ölçütleri kullanıldığında bir yıllık yaygınlık %0,7 olarak bulunmuştur (24). Konya ilinde ayaktan görülen psikiyatri hastalarında DSM IV tanı ölçütlerini karşılayan YAB hastaları tüm başvuran hastaların %10,3'ünü oluşturmuştur ve kadınlarda, evlilerde, ev hanımlarında, ev kızlarında, bedensel hastalık öyküsü olanlarda ve eğitim düzeyi düşük olanlarda bu bozukluğun yaygınlığı anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir (25).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan ve tanı için DSM-III-R ölçütlerinin kullanıldığı bir alan çalışmasında (Ulusal Eştanı Çalışması), YAB'nin güncel yaygınlığı %1,6, bir yıllık dönemdeki yaygınlığı %3,1 ve yaşam boyu yaygınlığı %5,1 olarak belirlenmiştir. Bu araştırma, bozukluğun kadınlarda erkeklere kıyasla iki kat daha fazla olduğunu; ayrıca işsizler, boşanmışlar, ayrı yaşayanlar, dullar ve 24 yaşın üzerindeki bireylerde yaygın olduğunu ortaya koymuştur. Bu araştırma verilerine göre YAB tanılı bireylerin %65'inde hali hazırda eş zamanlı olarak bir başka psikiyatrik bozukluk bulunduğunu ortaya koymuştur (26). Bu veriler aynı ülkede yapılmış benzer

desenli bir diğerk çalışmanın (Epidemiyolojik Alan Çalışması) verileriyle birbirine yakın bulunmuştur. Bu araştırmada YAB'nin yaygınlığı; 12 ay için %3, yaşam boyu için %4-6 olarak belirlenmiştir (27). Avustralya'da yapılan bir alan çalışmasında ise YAB yaygınlığı %5,8 olarak bildirilmiştir (28).

YAB, yaşlılarda en yaygın olan anksiyete bozukluğudur (29). Bu alanda DSM-III ölçütlerinin kullanıldığı, yaşları 65-79 arasında değişen 442 katılımcıyı kapsayan bir araştırmada, YAB'nin bir yıllık yaygınlığı % 7,1 olarak saptanmıştır. Yaygınlık oranı, yaşları 50-64 arasında değişen gruptan (%8,6) daha düşük olmasına karşın, yaşları 18-34 arasında (%5,8) ve 35-59 arasında (%4,7) değişen gruptan daha yüksektir. Bu araştırma verilerine göre, yaşlılarda YAB panik bozukluğu ve fobilerden 3 kat; major depresyondan %20 daha fazla olarak bulunmaktadır (30).

Ergenlerde YAB ve aşırı anksiyete sık görülmekte olup DSM-III-R tanı ölçütleri kullanılarak gerçekleştirilen büyük bir araştırmada 8-16 yaşları arasında 2.762 ikiz değerlendirilmiş; aşırı anksiyete bozukluğunun 3 aylık yaygınlığı % 4,4 olarak saptanmış, eş zamanlı olarak en sık birlikte bulunan psikiyatrik bozukluğun basit fobi (yaygınlık oranı % 4,4) olduğu bildirilmiştir. Bu örneklem grubunda aşırı anksiyete bozukluğu kızlarda (%5,6) erkeklere (%3,1) göre iki kat daha fazla bulunuyordu (31).

YAB, birinci basamakta en sık tanımlanan anksiyete bozukluğudur. Buna karşılık ruh sağlığı merkezlerinde, diğerk anksiyete bozuklukları ile karşılaştırıldığında en düşük yaygınlık oranına sahip olan bir bozukluktur, çünkü hastaların büyük kısmı özelleşmiş ruh sağlığı kurumları yerine birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuruda bulunurlar (32).

2.2.4.Etiyoloji

Çoğu mental bozuklukta olduğu gibi YAB'nin nedeni de bilinmemektedir. Bir dereceye kadar olan kaygı, normal ve uyum sağlamaya yönelik olduğundan normal anksiyeteyi patolojik anksiyeteden ayırt etmek ve neden olan biyolojik etkenleri psikososyal etkenlerden ayırt etmek güçtür. Biyolojik ve psikososyal etkenler muhtemelen birlikte etki gösterirler (33). YAB'nin etiyolojisi için çeşitli düşünce okulları tarafından farklı modeller geliştirilmiştir. Bütün modellerin her olguya katkı yaptığı da söylenebilir. Biyolojik modeller kişilerin genetik kalıtım yoluyla anksiyete

bozukluklarına yatkınlaştıklarını ileri sürer. Davranışçı modeller öğrenme kuramına dayanır. Anksiyete bozukluklarının bilişsel modelleri duygu yaşantısını etkilemede özgün inanç ve tarzlarının rolünü vurgular. Psikodinamik modellere göre anksiyete cinsel ve saldırgan dürtüler ile bu dürtülere karşı yapılan savunmalar arasındaki intrapsişik çatışmaların bir sonucu olarak ortaya çıkar (34). Bu modeller aşağıda özetlenmiştir.

2.2.4.1.Genetik Etkenler

YAB'nin ailesel ve genetik bir temelini olabileceği ileri sürülmüştür. Bir çalışmada YAB görülme oranı, hastaların birinci derece akrabalarında (%19,5) kontrol grubundakilere (%3,5) göre 5 kat daha yüksek bulunmuştur (35).

İkiz çalışmalarında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada monozigot ve dizigot ikizlerin eş-hastalanma oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken (36); diğer çalışmada YAB'nin kadın ikizlerdeki kalıtımsallık oranının %30 olduğu bildirilmiştir. YAB ve duygudurum bozuklukları için paylaşılmış bir kalıttan söz edilmektedir (37). DSM-III-R anksiyete bozuklukları tanımlı 49 yetişkin ikizle yapılan bir çalışmada YAB'nin, monozigot ikizlerinde, dizigot ikizlerinden 4 kat daha sık görüldüğü belirlenmiş; ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Araştırmacılar, YAB'nin, duygudurum bozuklukları öyküsü olan YAB'li bireylerin ikizlerinde daha yaygın olduğunu belirlemişler; anksiyete bozuklukları ve duygudurum bozukluklarında yer alan genlerin bağlantılı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (38). Yaşlı ikizlerde yapılan yeni bir çalışmada YAB'nin ılımlı derecede kalıtımsal olduğu sonucuna ulaşılmıştır (39).

YAB'de moleküler genetik çalışmalar oldukça sınırlı sayıda ve düzeydedir. Moleküler genetik çalışmalarda, gama-amino bütirik asit (GABA), norepinefrin, kortikotropin-salınım faktörünü (CRF) ve serotonin sistemleri üzerindeki reseptörler, aday-gen stratejileri için en önemli adaylar konumundadır (40).

2.2.4.2.Nörokimyasal Etkenler

Gama Amino Bütirik Asit/Benzodiazepin (GABA/BZ) kompleksi: GABA beynin ana inhibitör nörotransmitteridir. GABA'eriik yollar merkezi sinir sisteminde

geniş bir dağılım gösterir. BZ reseptörleri de GABA reseptörleriyle yakın işlevsel ilişki içindedir. BZ molekülü, GABA/BZ reseptör kompleksindeki kendi bağlanma yerine bağlanınca GABA'nın etkisi artar (41,42). GABA/BZ reseptör kompleksi YAB'nin açıklanmasında önemli bir kuramsal yaklaşım getirmiştir. Bu teoriyi destekleyen bulguların bazıları şöyledir: 1. Trombositler ve lenfositler üzerindeki periferik BZ bağlama yerlerinin sayısının azalması (43,44). BZ ile yapılan tedavi sonucunda periferik bağlama yerlerinin sayısında artış (43,45). 2. BZ işlevsel bütünlüğünün bir göstergesi olarak sakkadik göz hareketlerinin hızının ölçüldüğü bir çalışmada merkezi BZ reseptörlerinin duyarlılığının azalması. Bu sınırlı bulgular YAB'nin BZ reseptör aktivitelerinde bozulduğunu ve dolayısıyla BZ ilaçların klinik olarak etkin olduğu görüşlerini desteklemiştir (46).

Noradrenalin (NA): Beyindeki ana noradrenalin çekirdeği lokus seruleus (LC) olup, anksiyetede rol oynayabilecek beyin bölgelerine uzantılar verir ve korku, uyarılma ve stres yanıtları açısından önemlidir. Çeşitli çalışmalar, noradrenalin işlevinin başta panik bozukluğunda olmak üzere anksiyete bozukluklarında anormal olarak arttığını göstermiştir (47). Benzer şekilde, noradrenalinin süregen anksiyete ve YAB'de rol oynadığı ileri sürülmektedir (48).

YAB'de norepinefrinin önemli bir rol oynadığı yönündeki kanıtlar ise şöyledir: 1. Bir uyarma çalışmasında YAB'de klonidine büyüme hormonu yanıtının küntleştiği bildirilmiştir. Bu bulgu α adrenerjik reseptör duyarlılığının azaldığını göstermiştir (49). 2. Presinaptik α_2 adrenerjik reseptör antagonisti yohimbinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında YAB olan hastalarda 3- metoksi 4-hidroksifenilglükol yanıtını uyardığı bildirilmiştir. Bu bulgu da presinaptik α_2 reseptörlerde duyarlılığın azaldığını göstermiştir (50). 3. YAB'de trombosit α_2 adrenerjik periferik reseptör bağlama yerlerinin azaldığı bildirilmiştir (51). Her ne kadar YAB'de katekolamin işlevleriyle ilgili yapılan çalışmaların tümünde adrenerjik anormallik olduğu konusunda bulgular elde edilememiş olsa da kışkırtıcı maddeler kullanılarak yapılan (ör., klonidin, yohimbin) çalışmalarda dolaşımdaki yüksek katekolamin düzeylerine uzun vadeli bir uyum sonucunda adrenerjik reseptör duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (49,50).

Serotonin (5-HT): YAB'de 5-HT'nin rolüyle ilgili kanıtlar belirtilen klinik çalışmalardan elde edilmiştir: 1. m-klorfenilpiperazin (MCP), özgül olmayan 5-HT₁ ve 5-HT₂ agonistidir ve YAB'de anksiyete ve öfkeye neden olur (52). 2. YAB'de 5-

HT'nin azalmış beyin omurilik seviyeleri gözlenmiştir (53). 3. YAB'de azalmış trombosit paroksetin bağlamasının azaldığı gözlenmiştir (54). Özetle YAB'de serotonerjik işlevlerin anormal olduğu yönünde güçlü kanıtlar bulunmaktadır.

Glutamat: Anksiyetede amigdaloïd kompleksin merkezi bir etkinliği olduğuna inanılır. Glutamat, amigdala ile diğer limbik ve kortikal yapılarda yaygın olarak bulunur. Strese yanıtı düzenleyen Merkezi Sinir Sistemi (MSS) döngüsü, esas olarak glutamaterjik yollara bağlıdır (40). Glutamaterjik sistemin anksiyetede olduğ u gibi korku koşullanmasında da önemli bir rol oynadığı düşünülür. Hayvanlarda amigdalanın elektriksel olarak uyarılması korkutucu bir uyarana görüldüğünde benzer davranış değişiklikleri yapmakta buna karşın amigdalada oluşturulan lezyon ise korkutucu uyarana yanıtını engellemektedir (55).

GABA reseptörleriyle oluşan inhibisyon ve glutamat reseptörleriyle oluşan uyarılma arasında, anksiyeteye ilişkin davranışsal ve fizyolojik yanıtları düzenleyen bir denge bulunduğundan söz edilebilir (56).

2005 yılında YAB hastalarıyla, anti-glutamaterjik bir ilaç olan riluzol (100 mg/gün) ile yapılan 8 haftalık açık etiketli bir çalışmada, tedavi yanıtı oranının %80, remisyon oranının %53 (Hamilton Anksiyete Ölçeği puanı <7) bulunmuş olması bu sistem üzerinden etki edecek ilaçların geliştirilmesi için umut vaat etmiştir (57).

Kolesistokinin (CCK): CCK'nin anksiyete ile ilişkisi doğrudan etkilerle ya da dolaylı olarak 5-HT, NA veya GABA üzerindeki etkileri aracılığıyla olabilir (58). CCK-tetrapeptid (CCK-4) ve sentetik analogu olan Pentagastrinin intravenöz uygulamasında YAB olan hastalar kontrollere göre daha fazla panik atak yaşamışlardır (48). Anksiyolitik ilaç geliştirme çabaları doğrultusunda yapılan klinik çalışmalarda ise CCK antagonistleri hayal kırıklığı oluşturmuştur (59).

Nöropeptid Y (NPY): Nöropeptid Y ve reseptörleri anksiyete ve stresin düzenlenmesinde yer alır (40). NPY LC'den girdi alan arkuat nükleusta sentezlenir. Hayvan modellerinde, NPY uygulamasının anksiyolitik ve yüksek dozlara çıkıldığında ise sedatif etkileri vardır. NPY, corticotropin-releasing factor (CRF)'ün oluşturduğu stres yanıtlarını antagonize eder ve beyin sapına enjekte edildiğinde lokus seruleusun ateşlenmesini baskılar (60).

Taşikininler: P maddesi, nörokinin (NK)-A ve NK-B'yi içeren bir grup nöropeptiddir. NK-1-2-3 reseptörleriyle düzenlenir. Çalışmalar, NK-1 antagonistlerinin,

bazıları zayıf da olsa, anksiyolitik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda ise, NK-2 reseptör antagonistlerinin anksiyolitik etkilerinin olduğu açık olarak ortaya konmuştur (60,61).

2.2.4.3.Endokrin Etkenler

Korku ve anksiyete sinyalleri konusundaki bilgi, limbik bölgelerden CRF üreten hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerine gönderilir ardından, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol salınımı gerçekleşir. Kortizolde artma, insanda stres yanıtının en önemli işaretidir ve tehdit ve tehlike karşısında kişinin savunmalarını hazırlama ve homeostazisi sürdürme işlevini görür (62). CRF, anksiyete ve korku yanıtlarıyla ilişkili çeşitli beyin bölgelerinde (amigdala, lokus seruleus, dorsal vagal kompleks vb.) bulunur ve norepinefrin, serotonin gibi CRF salınımını güçlendiren nörotransmitterler tarafından düzenlenir (58). CRF'nin YAB'de rol oynayabileceğine ilişkin güçlü bir kuramsal zemin olmasına karşın, bu alanda klinik bir kanıt ortaya konamamıştır (40).

Tiroid işlev bozuklukları ve anksiyete belirtileri arasında güçlü bir ilişki olduğu bilirse de, çeşitli çalışmalarda YAB'de tiroid anormallikleri olduğuna dair bir bulgu elde edilememiştir. YAB hastaları ve kontroller arasında toplam serum tiroksin, serum serbest tiroksin endeksi ve tiroid-uyarıcı hormon düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (63,64).

2.2.4.4.Nörofizyoloji

YAB'de kardiyovasküler sisteme ait işlevlerdeki değişimler çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışma bu hastaların stresörlerden sonra deri iletiminin, solunum hızının, kan basıncının ve kalp hızı değişkenliğinin azaldığını, fakat dinlenme sırasında hiçbir fark olmadığını bulmuştur (65). Başka bir çalışma hastaların ayaktayken sistolik kan basınçlarının sağlıklı kontrollere göre daha az olduğunu bildirmiştir (51). YAB'de kalp hızı değişkenliğinin azaldığı da gözlemlenmiştir (66). Bu çalışmalar olasılıkla vagal tonustaki azalmaya bağlı olarak YAB hastalarında otonomik esnekliğin azaldığı yönündeki varsayımları

desteklemektedir (67).

EEG çalışmalarından elde edilen uyku ile ilişkili değişikliklerin (REM latansı, evre değiştirmeler, uyanmalar), YAB'yi major depresyondan ve kontrollerden ayırabildiği ileri sürülmüştür. Ancak, EEG bulgularının, YAB'deki altta yatan bazı biyolojik anormalliklere işaret etse de, bir bozukluğu tanımlamaya yetecek kadar özgül olmadığı görülmektedir (68).

2.2.4.5.Farmakolojik Zorlama alışmaları

Farmakolojik zorlama çalışmaları, anksiyete bozukluklarında önemli bir araştırma yöntemi olarak kabul edilirler. Çeşitli çalışmalarda, karbon dioksit ve laktat ile oluşturulan anksiyete, YAB'nin panik bozukluğundan ayrılabilmesi açısından önemli bir parametre olarak değerlendirilmiş, bir yandan da her iki bozukluğun belirli fizyolojik stresörlere karşı ortak bir duyarlılığı paylaştuklarını ortaya koymuştur. Çoğu panik bozukluğu hastasının %5 karbon dioksit soluduğunda panik atağı geçirdiği, ancak YAB hastalarında bu durumun oluşmadığı gösterilmiştir (40,69).

2.2.4.6.Beyin Görüntüleme alışmaları

Bölgesel beyin metabolizmasının değerlendirildiği Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) alışmasında, YAB hastalarında, kontrol grubuna göre, oksipital lob, sağ posterior temporal lob ve sağ presantral frontal girus bölgelerinde glikoz metabolizma oranları görece yüksek; bazal gangliyonlar ve beyaz maddedeki mutlak metabolizma oranları düşük bulunmuştur (70). Manyetik rezonans görüntüleme kullanarak yapılan bir çalışmada, YAB olan ocuk ve ergenlerde kontrollere göre, anlamlı olarak daha geniş sağ ve toplam amigdala volümü bulmuşlardır. Bu çalışmanın uzantısı olan bir diğer çalışmada, YAB olan ocuk ve ergenlerde kontrollere göre, hem gri hem de beyaz madde superior temporal girus volümlerinin daha geniş olduğu bildirilmiştir (71).

YAB ile ilgili görüntüleme çalışmaları, henüz erken bir aşamada olmasına karşın, YAB hastalarının beyin bölgeleri arasında karmaşık etkileşimlerin olduğunu göstermektedir (40).

2.2.4.7.Psikojenik Etkenler

Psikodinamik açıdan anksiyete iç psikolojik dengenin bozulmuş olduğunun bir işaretidir. Anksiyete aynı zamanda kabul edilemeyen bir dürtünün bilinç düzeyinde temsil edilmek ve boşalım yolu bulabilmek için çalıştığında, söz konusu durumu karşılamak ya da ondan kaçınmak üzere, benliğin emrindeki güçleri harekete geçirmesine hizmet eden bir sinyaldir. Bu sinyalle birlikte benlik, içerden gelen baskıya karşı savunma önlemlerine başvurur. Savunmaların yeterince devreye girememesi durumunda, anksiyete sinyal olarak işlev gördüğü düşük düzeyin üstüne çıkarak yaygın anksiyeteye ya da psikanalitik yazındaki ismiyle serbest anksiyeteye (free-floating anxiety) dönüşmektedir (40).

Bilişsel Davranışçı Kuramın Rolü: YAB’de bilişsel kuram endişe üzerine kuruludur. YAB’yi açıklamak üzere farklı bilişsel modeller ortaya atılmıştır. Borkovec, endişeyi, gelecekteki tehlike sorununun çözülmesi için bilişsel bir girişim olarak tanımlar ve kötü olayların olmasından kaçınma işlevi gördüğünü belirtir (72). Wells’in bilişsel modelinde Tip 1 ve Tip 2 olarak iki farklı tipte endişe tanımlanmıştır. Tip 1 endişe, dış olaylar ve fiziksel belirtiler gibi bilişsel olmayan iç olaylara gönderme yaparken, Tip 2 endişe, kişinin kendi bilişsel olayları ve süreci hakkında endişelerini ve bunları olumsuz olarak değerlendirmesini içerir (73). Dugas’ın bilişsel modeli ise, bir kişinin bilgiyi belirsiz bir durumda algılaması ve bu bilgiye bilişsel, emosyonel ve davranışsal tepki dizisiyle yanıt vermesi olarak tanımlanan “belirsizliğe tahammülsüzlük” üzerine kurulmuştur (74).

2.2.5.Klinik

YAB’nin temel özelliği, kişinin gündelik hayatta karşılaştığı olaylarla ilgili olarak, engelleyemediği aşırı bir endişe ve kuruntulu beklenti (evham) içinde olmasıdır. Ekonomik durum, işyeri problemleri, sağlık sorunları, çocukların karşılaşılabileceği sıkıntılar, ev işleri, randevulara yetişememe gibi günlük yaşam olaylarıyla ilgili aşırı endişeler ve kuruntular sıklıkla görülmektedir. Başlangıç yaşını belirlemek güç olabilir, çünkü çoğu hasta “kendimi bildim bileli endişeliyim” şeklinde bildirimde bulunur. Hasta hekime herhangi bir yaşta başvurabilirse de, genellikle ilk yardım arama girişimi

20'li yaşlarda olmaktadır. YAB olan hastaların sadece üçte biri psikolojik tedavi için başvurur. Birçok hasta genellikle pratisyenlere, dâhiliye doktorlarına, kardiyologlara veya göğüs hastalıkları hekimlerine başvurarak, bozukluğun bedensel belirtileri için tedavi aramaktadırlar.

YAB'de özellikle önemli olan ruhsal süreç, kişinin "çevre üzerinde denetiminin olmadığı" inancıdır. Denetlenemez olaylardan kaynaklanabilecek tehlikeler (kazalar, hastalıklar, felaketler v.s.) zihni sürekli meşgul etmektedir. Kişi sürekli olarak potansiyel tehlike yaratan uyaranları izlemekte, tehlike oluşturmayan (hoş) uyaranları ise dikkate almamaktadır. Bu durum, hastalarda otomatik ve farkında olunmadan işleyen bir zihinsel düzenektir.

Hastalar endişelerinin aşırı ve yersiz olduğunu her zaman kabul etmeyebilirler. Kişi yoğun endişesini durduramadığı için dikkatini olağan işlere odaklamada güçlük çeker, dalgınlaşır. Hastalar huzursuz, çabuk heyecanlanan ve sabırsız kimselerdir. Yüz ve beden gergin, eller genellikle titremektedir. Kas gerginliğine bağlı seğirmeler, titreme, ağrı ve sızılar olabilir. Baş, sırt, omuz ağrıları ve sertliği sıktır. Kas gerilimi özellikle alın kaslarında çok yoğundur. Çoğu hasta uyku sorunları, kâbus ve karabasanlar yaşar. Kolay yorulma, ağız kuruluğu, aşırı geçirme, soluk alma ve yutma güçlüğü, çarpıntı, sık idrara çıkma, erken boşalma veya ereksiyon güçlüğü, kulak çınlaması, baş dönmesi, uyuşmalar gibi yakınmalar ayırıcı tanı problemleri doğurmaktadır (75).

2.2.6.Tanı

YAB hemen her gün ortaya çıkan, çok sayıda günlük olay ile ilişkili aşırı kaygı ve üzüntü duyma ile karakterize bir tablodur. Bu hastalarda anksiyetenin yanı sıra, huzursuzluk ya da heyecan, çabuk yorulma, yoğunlaşma güçlüğü, çabuk sinirlenme, kas gerginliği ve uykusuzluk yakınmaları da bulunur (1). Kesin tanı konabilmesi için diğer psikiyatrik bozukluklar için de geçerli olan, iyi bir öyküye ve ruhsal durum muayenesine ihtiyaç vardır (4).

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

Tablo 1. YAB’de DSM IV-TR tanı kriterleri

- A.** En az 6 ay süreyle hemen her gün ortaya çıkan, birçok olay ya da etkinlik hakkında (işte ya da okulda başarı gibi) aşırı anksiyete ve üzüntü (endişeli beklentiler) duyma.
- B.** Kişi, üzüntüsünü kontrol etmeyi zor bulur.
- C.** Anksiyete ve üzüntü, aşağıdaki altı belirtiden üçüne (ya da daha fazlasına) eşlik eder (son 6 ay boyunca hemen her zaman en azından bazı semptomlar bulunur). Not: Çocuklarda sadece bir maddenin bulunması yeterlidir.
- 1) Huzursuzluk, aşırı heyecan duyma ya da endişe
 - 2) Kolay yorulma
 - 3) Düşüncelerini yoğunlaştırmada zorluk çekme ya da zihnin durmuş gibi olması
 - 4) İrritabilite
 - 5) Kas gerginliği
 - 6) Uyku bozukluğu (uykuya dalmakta ya da sürdürmekte güçlük çekme ya da huzursuz ve dinlendirmeyen uyku)
- D.** Anksiyete ve üzüntü odağı bir I. Eksen bozukluğunun özellikleri ile sınırlı değildir. Örneğin, anksiyete ya da üzüntü bir Panik Atağı olacağı (Panik Bozukluğunda olduğu gibi), hastalık bulaşmış olma (Obsesif Kompulsif Bozuklukta olduğu gibi), evden ya da yakın akrabalarından uzak kalma (Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğunda olduğu gibi), kilo alma (Anoreksiya Nervozada olduğu gibi), birçok fizik yakınmanın olması (Somatizasyon Bozukluğunda olduğu gibi) ya da ciddi bir hastalığın olması (Hipokondriyaziste olduğu gibi) ile ilgili değildir ve anksiyete ve üzüntü sadece Travma Sonrası Stres Bozukluğunda ortaya çıkmamaktadır.
- E.** Anksiyete, üzüntü ya da fizik yakınmalar klinik açıdan belirgin bir strese ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da işlevselliğin önemli diğer alanlarında bozulmaya neden olur.
- F.** Bu bozukluğun bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi durumun (örn. Hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir ve sadece bir Duygudurum Bozukluğu, bir Psikotik Bozukluk ya da bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk sırasında ortaya çıkmamaktadır (18).

Tablo 2. YAB'nin ICD-10 tanı kriterleri

Temel özellik belirli çevresel koşullarla sınırlı olmayan yaygın ve sürekli bir bunalıtı halidir ("serbest yüzen" bunalıtı). Diğer bunalıtı bozukluklarında olduğu gibi baskın belirtiler çok değişkendir. Fakat sıklıkla bulunan belirtiler sürekli bir sinirlilik hali, titreme, kas gerginliği, terleme, başta bir hafiflik hissi, çarpıntı, sersemlik hissi ve epigastrik rahatsızlık hissidir. Hastalar sıklıkla kendileri veya yakınlarının başına bir kaza ya da hastalık geleceği korkusunu ifade ederler. Bunun dışında pek çok kaygıları ve kuruntuları vardır. Bu bozukluk kadınlarda daha sıktır ve çoğunlukla kronik çevresel stres ile bağlantılıdır. Gidiş özellikleri değişkendir. Fakat genellikle dalgalı ve kronik bir gidiş gösterir.

Tanı Kılavuzu

Hastada genellikle birkaç ay boyunca ya da en azından haftalarca, çoğu günler ortaya çıkan birincil bunalıtı belirtileri vardır. Bu belirtiler genellikle şunları içerir:

- a. Endişe(kuruntu) (gelecekte kötü şeyler olacağını düşünme, kendini uçurumun kıyısında hissetme, dikkat toplamada güçlük vb.)
- b. Motor gerginlik (yerinde duramama, gerginlik, baş ağrısı, titreme, gevşeyememe)
- c. Otonomik işlevlerde artış (başta hafiflik hissi, terleme, çarpıntı veya sık soluma, epigastrik rahatsızlıklar, sersemlik hissi, ağız kuruluğu vb.)

Çocuklarda kötü bir şey olmayacağına ilişkin yatıştırılma gereksinimi ve yineleyici bedensel yakınmalar ön planda olabilir.

Geçici bir süre için (birkaç gün boyunca) başka belirtilerin ve özellikle depresyonun ortaya çıkışı esas tanının yaygın anksiyete bozukluğu olmasını önlemez. Fakat tanı konabilmek için rahatsızlık depresif nöbet (F32), fobik bunalıtı bozukluğu (F40), panik bozukluğu (F41.0) veya obsesif kompulsif bozukluk (F42) ölçülerini karşılamıyor olmalıdır.

İçerdikleri: Anksiyete nevrozu

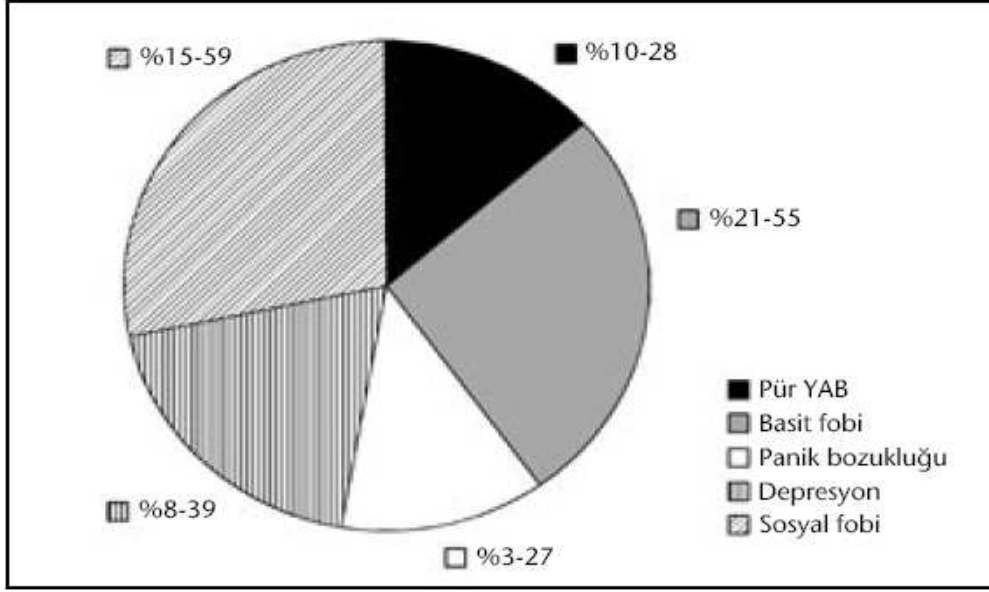
Anksiyete reaksiyonu

Anksiyete durumu

İçermedikleri: Nevrasteni (F48.0) (17)

2.2.7.Eştanı

YAB sıklıkla diğer psikiyatrik bozukluklarla – temelde diğer anksiyete bozuklukları ve duygudurum bozuklukları – birlikte bulunur. Bu durum tanısalsüreci, tedaviyi ve gidişi karmaşıklaştırır (76). YAB ile en sık birlikte görülen bozukluklar şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. YAB’de eştanıların dağılımı (77,78)

ABD’deki Ulusal Eştanı Çalışması’nda YAB ile eş zamanlı olarak en sık birlikte bulunan psikiyatrik bozukluklar olarak major depresyon ve distimik bozukluk bulunmuştur. Bu bozuklukları sırasıyla alkol bağımlılığı, fobik bozukluklar, madde bağımlılığı ve panik bozukluğu izlemektedir (26).

2.2.8. Ayırıcı Tanı

YAB'nin belirtileri birçok farklı durumda ortaya çıkabilir ve tanısının konulması eştanı nedeniyle daha da karışabilir. Anksiyete bozukluğu olanlar, yakınmalarını, algılama, yaşama ve sunma şekilleri açısından sıklıkla diğer tıp dallarına müracaat ederler. Bu durumda, YAB medikal bozukluklara bağlı anksiyeteden ayrılmalıdır. Gerçekten diğer tıp dallarının polikliniklerine müracaat eden hastaların 1/3'ünün ya organik durumuyla açıklanamayacak derecede ağır şikâyetler ile başvuranlar ya da tamamen psikolojik kaynaklı bozuklukları olanlar olduğu bilinmektedir (79). Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken psikiyatrik, tıbbi ve ilaçlara bağlı nedenler aşağıda sunulmuştur (Tablo 3,4,5).

Tablo 3. YAB'nin psikiyatrik hastalıklarla ayırıcı tanısı (*)

Ayırıcı Tanı	
Psikiyatrik Nedenler	
a-Patolojik Olmayan Anksiyete	İşlev bozukluğuna yol açan fiziksel belirtiler ve felaketeleştirici bilişsel süreçler bulunmaz.
b-Anksiyete Bozuklukları	
—Panik bozukluk	Beklenmedik panik ataklar yoktur.
—Travma sonrası stres bozukluğu	Belirtiler ağır bir travma sonrası oluşmamıştır.
—Obsesif kompulsif bozukluk	Düşünceler, dürtüler ya da düşlemler sadece gerçek yaşam sorunları hakkında duyulan aşırı üzüntüler değildir.
—Sosyal anksiyete bozukluğu	Sosyal ortamlara girmek istememe, sosyal performans gerektiren işlerden uzak durma gibi belirtiler gözlenmez.
c-Duygudurum Bozuklukları	
—Major depresif bozukluk	Ağır depresif belirtiler, özkıyım girişimi ve umutsuzluk daha çok depresyonun özellikleridir oysa uyanıklık ve bakınma, bedenselleştirme ve özellikle solunum belirtileri YAB'nin varlığına işaret eder.
—Distimik bozukluk	Anksiyete belirtileri sadece bu bozuklukla beraber görülüyorsa YAB olmadığını düşündürür.
d-Kişilik Bozuklukları	YAB'ye özgü hiçbir kişilik bozukluğu tanımlanmamış olmakla birlikte; çekingen, bağımlı ve obsesif kompulsif kişilik özellikleri ve/veya bozuklukları sıklıkla birlikte bulunmaktadır (40).
e-Madde Kullanım Bozuklukları	Özgül maddenin kullanımıyla ilişkili fizyolojik kanıt yoktur.
f-Hipokondriazis	YAB bulunan bireydeki sağlık anksiyetesi ile hipokondriyak bir hastadaki hastalık inancı karışabilir. YAB'de genellikle sağlık anksiyetesi tek başına değildir.

*Tablonun hazırlanmasında DSM IV tanı ölçütleri kullanılmıştır (4).

Tablo 4. YAB'nin tıbbi hastalıklarla ayırıcı tanısı (80)

Ayırıcı Tanı	
Tıbbi Nedenler	
—Kardiyovasküler hastalıklar	Mitral kapak prolapsusu, miyokard enfarktüsü, aritmiler, kapak hastalıkları, angina pectoris
—Gastrointestinal Sistem hastalıkları	Özefajit, gastrit, mide ülseri, spastik kolon, ülseratif kolit
—Endokrin hastalıklar	Hipertiroidi veya hipotiroidi, hipoglisemi, hiperparatiroidi veya hipoparatiroidi, hiperadrenalizm, insulinoma, feokromositoma, hiperprolaktinemi
—Nörolojik hastalıklar	Merkezi sinir sistemi hastalıkları (tümör, anevrizma, metabolik bozukluklar veya enfeksiyonlar, multipl skleroz, epilepsi, postiktal konfüzyon)
—Solunum sistemi hastalıkları	Astım, pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks, pulmoner ödem
—Hematolojik hastalıklar	Anemiler
—İmmünolojik hastalıklar	Sistemik lupus eritematozus, anaflaksiler
—Metabolik	Hiperkalemi, hipoglisemi, hiponatremi, hipoksi, porfiri, Vitamin B12 eksikliği

Tablo 5. Anksiyete belirtilerine neden olabilecek ilaçlar (80)

<ul style="list-style-type: none">• Amfetaminler• Antikolinergikler• Antihipertansif (örn; reserpin, hidralazin) ilaçlar• Antitüberküloz (örn; izoniazid) ilaçlar• Kafein• Digital (toksikite)• Sempatomimetikler (örn; efedrin, psödoefedrin)• Levodopa• Nöroleptikler• Bronkodilatörler• Tiroid preparatları• Non-steroid anti-inflamatuvarlar• Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
--

2.3.Oksidatif Metabolizma ve Serbest Radikaller

Molekül içine atmosferik oksijeni sokarak veya birleştirerek bir maddeyi daha polar (suda kolay çözünebilen) türlere (örneğin bir metabolite) çevirme işlemi oksidatif metabolizma olarak adlandırılmaktadır. Bazı örneklerde, okside edilmiş ürün son metabolittir, diğer örneklerde ise okside edilmiş ürün ara metabolit olup, daha ileri biyotransformasyona uğrar. Bu biyo-transformasyonların en son neticesinde idrar veya feçesle atılabilen bir polar metabolit oluşur. Sıklıkla son basamak metabolitin polar bölgesi ile glukuronik asit gibi bir madde ile konjugasyonudur (81).

Oksijen (O_2) insanların da içinde yer aldığı aeroblar dünyasının vazgeçilmez elementi olup, karbon ve hidrojenin de içinde olduğu organik moleküllerin temel yapısal atomlarından birisidir. Üstelik yine bu canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle hayati bir öneme sahiptir. Canlılığın sürdürülebilmesi için zorunlu olarak çeşitli biyokimyasal tepkimelerde kullanılan bu kaynağın kullanımı sırasında ne yazık ki bazı toksik ürünler ortaya çıkmaktadır. Bu oksijen artığı toksik ürünler serbest radikaller olarak adlandırılmaktadır (82-85).

Atomların çekirdekleri etrafında dönen elektronlardan en dış yörüngedekiler zıt momentli çiftler halinde bulunurlar. En dış yörüngesinde bir ya da daha fazla sayıda eşlenmemiş –ki yörüngeye bir elektron girmesi ya da çıkmasıyla oluşur– elektron bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir ve bu eşlenmemiş elektron atoma (ya da moleküle) büyük bir aktiflik kazandırır. Radikaller etrafındaki diğer bileşenlerle kısa sürede etkileşip onları işlev dışı bırakırlar (86,87).

Ortaya çıkan oksijen yıkım ürünlerinin (oksidanlar) birtakım yararlı işlevleri (monosit ve nötrofillerin fagositozu gibi) bulunsa bile genel olarak organizmada çeşitli zararlara yol açarlar. Meydana gelen bu biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” tanımı kullanılmaktadır. Bir başka deyişle serbest radikal reaksiyonlarının oluşturduğu zararların tümüne oksidatif stres denmektedir (8,86,87,88).

2.3.1.Serbest Radikallerin Kaynağı

Serbest radikaller organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluşabildiği gibi dış etkenlerin etkisiyle de oluşmaktadır. Çok kısa yarı ömürlü, ancak

yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok reaktif olan serbest radikaller, tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir ve yararlı biyo-moleküllerin fonksiyonlarını yitirmesine neden olmaktadır (89). Başlıca serbest radikal kaynakları tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Serbest Radikal Kaynakları (89,90)

Endojen kaynaklar:	Eksojen Kaynaklar:
<ul style="list-style-type: none">* Mitokondrial elektron transport zinciri* Endoplazmik retikulum* Redoks döngüsü* Araşidonik asit metabolizması* Fagositik hücreler (monosit ve makrofajlar vs.) ve endotelial hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar* Ksantin Oksidaz, NADPH Oksidaz vs. enzimler* Otooksidasyon reaksiyonları	<ul style="list-style-type: none">* Diyet faktörleri* Çevresel faktörler (hava kirliliği)* İlaçlar, ksenobiyotikler* Zararlı ışınlar (x-ray, U.V.)

2.3.2.Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türevi Bileşikler

Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genelde oksijen kısmen de nitrojendir. Genel olarak oksijen kaynaklılar reaktif oksijen türevleri (ROT) ve nitrik oksit (NO) kaynaklılar reaktif nitrojen türevleri (RNOT) olarak isimlendirilirler (89). ROT yanında, RNOT’de psikolojik hastalıkların patolojilerinin oluşumunda etkilidir (90). Belli başlı ROT ve RNOT ile ilgili önemli özellikler tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Önemli Reaktif Oksijen ve Nitrojenler Türevleri ile Özellikleri (90)

ROT, RNOT ve Özellikleri		
O_2^-	Superoksit anyonu	Organizmada çeşitli kaynaklardan oluşur. Oluşum yerinden fazla uzağa difüzenmez ve ROT oluşur.
H_2O_2	Hidrojen Peroksid	Serbest radikal değildir. Fe, Cu gibi geçiş metalleri ile serbest radikal oluşturup, hücre membranını içe ve dışa geçebilir.
$OH\cdot$	Hidroksil radikali	Biyolojik moleküllere en kuvvetli atak yapan ve H_2O_2 ile metal iyonu varlığında oluşan radikallerdir.
$RO\cdot, R\cdot, R-S\cdot$	Organik radikaller	Sırasıyla ROH, RH, RSH gibi yapıli moleküllerden köken alırlar.
$RCOO\cdot$	Peroksil radikali	$LOO\cdot$ olarak da gösterilen örneğin lipid yıkımında oluşan organik peroksil radikali
HOCl	Hipoklor asidi	Zararli mikroorganizmaları yıkan, nötrofil oksidatif patlama reaksiyonunda üretilir. OCL halojenizasyon ve oksidasyon reaksiyonları için toksiktir.
$O_2 \downarrow \uparrow$	Singlet Oksijen	Yüksek oksijen basıncında UV ışını in vivo toksik etkisi yoktur.
NO	Nitrik Oksit	NO sentaz ile endojen iyonlarına bağlanır. O_2 ve diğere O_2 içeren radikallere farklı RNOT'ler üretir.
$ONOO^-$	Peroksinitrit	Serbest radikal olmayan RNOT, fakat güçlü okside ajan olarak, radikal olan NO_2 (nitrojendioksid) oluşturabilir.

2.3.3.Oksidatif Stres Nedenli Biyolojik Zararlar

Aerobik organizmalar solunumla aldıkları oksijenin %90'dan fazlasını Mitokondrial Elektron Taşıma Zincirinde (ETZ) enerji üretimi için kullanırlar. Oksijenin % 1-3'ü tam olarak suya dönüşemez ve süperoksit radikali ile hidroksil radikali oluşturur. Oksijenli ortamda, çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenlerle oluşan ROT ve RNOT'ler; hücreli protein, karbonhidrat, nükleotid ve lipidlerin kimyasal modifikasyonu ile doku hasarına sebep olabilmektedir (tablo 8) (90).

Tablo 8. Oksidatif stresin yol açtığı hasarlar (91)

Hasar tipi	Mekanizması	Sonucu
DNA/RNA	Deoksiriboz halkası yarılması, baz hasarı, zincir kırılmaları	Mutasyonlar, translasyonel hatalar, protein sentezi inhibisyonu
Proteinler	Agregasyon ve çapraz bağlanma, parçalanma ve kırılma, tiyol gruplarının değişmesi	Enzim etkinliklerinde değişimler, iyon taşımada değişimleri, hücre içine Ca ⁺² girişinde artış
Çoklu doymamış yağ asitleri	Lipid peroksidasyon ürünleri	Hücre zar akışkanlığında azalma, geçirgenlik değişiklikleri, hücre zarına bağlı enzim etkinliklerinde değişiklikler
Karbonhidratlar	Monosakkaritlerin oto-oksidasyonu	Antimitotik etki, Karsinogenez

2.3.4.Oksidatif Stresle İlişkili Tıbbi Hastalıklar

Oksidatif stres kanser, ateroskleroz, artrit, yaşlanma, inflamasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı ve birçok dejeneratif olayında patogenezinde rol oynayabilmektedir ve aşağıda belirtilen hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (89,92):

- Kardiyovasküler sistem patolojileri:

Aterosklerozis (93)

- Genetik ve metabolik bozukluklar:

Kronik granülomatöz hastalık

Down Sendromu

- Yaşlanma

- Kanser:

Mesane

Bağırsak

Meme

Kolorektal

Karaciğer

Özefagus

Akciğer

Deri

Prostat

Lösemi (92)

• Enfeksiyöz hastalıklar:

Helikobakter Piloni (94)

Hepatit (95)

Pnömoni

Sıtma (96)

• Nörodejeneratif hastalıklar:

Alzheimer hastalığı

Amyotrofik lateral sklerozis

Parkinson hastalığı

Huntington hastalığı

• Kollajen Doku Hastalıkları:

Osteoartrit (97)

2.3.5. Antioksidan Savunma Sistemleri

Özümleyici (anabolik) ve yadımlayıcı (katabolik) tepkimelerde üretilen değişik oksidanların zararlı etkilerine karşı insanoğlu veya diğer canlılar yalnız değillerdir. Organizmada bu zararlara karşı özelleşmiş bileşikler antioksidan olarak adlandırılmakta ve oksidanlar bu bileşikler tarafından ortadan kaldırılmaktadır.

Antioksidanlar 3 alt gruba ayrılabilir:

1. Birincil/Enzimatik Antioksidanlar: Yeni serbest radikal oluşumunu önlerler. (Süperoksit dizmutaz, transferrin, seruloplazmin gibi)

2. İkincil/Non-enzimatik Antioksidanlar: Yeni oluşan serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırırlar ve radikallerle ilgili tepkimelerin uzamasını engellerler. (C, E vitaminleri, β- karoten, ürik asit, bilirubin, albumin gibi)

3. Üçüncül Antioksidanlar: Serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarını onarırlar (metiyonin, sülfoksit redüktaz ve DNA onarım enzimleri gibi) (89).

Genel olarak enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayan antioksidanlar ise hücre dışında daha fazla etkilidir. (İstisna olarak; GSH hücre içi güçlü antioksidandır) (90). Önemli antioksidanlar ve bunlara ait özellikler tablo 9, 10, 11’de sunulmaktadır.

Tablo 9. Birincil/Enzimatik antioksidan sistemler

Enzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri		
Süperoksit (SOD)	Dismutaz	$O_2^{\cdot-}$ ’yi H_2O_2 ’ye katalizler. SOD ile $O_2^{\cdot-}$ ’nin dismutasyonu ile H_2O_2 çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar (98).
Katalaz (CAT)		H_2O_2 ‘yi suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (99).
Glutatyon Peroksidaz (G-Px)		Birbirine kenetli enzim sistemi G-Px ve G-Rd glutatyon harcayarak H_2O_2 ‘nin redüksiyonunu katalizler. Kofaktör olarak Selenyum elementini kullanır. Fosfolipid hidroperoksid glutatyon peroksidaz da (PLG-Px) membran fosfolipid hidroperoksidlerini, alkollere indirger. Vitamin E yetersiz olduğu zaman PLGSH-Px membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar (100).
Glutatyon-S-Transferazlar (GST)		Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksidleri olmak üzere lipit hidroperoksidlere karşı aktivite göstermektedirler. Selenyumdan bağımsız etki gösterir (101).
Glutatyon Redüktaz (G-Rd)		Oksidasyona uğramış glutatyonu -ki H_2O_2 ve lipid peroksidlerin eliminasyonu sırasında yükseltgenir- tekrar kullanmak için redükte eden enzimdir (101).
Mitokondrial Oksidaz	Sitokrom	Süperoksit radikalini suya çevirerek etkinlik gösterir (101).

Tablo 10. İkincil/Non-enzimatik antioksidan sistemler

Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	
Glutatyon (GSH)	Önemli bir intraselüler antioksidandır. OH^- , O_2^- , gibi reaktif oksijen türevlerinin temizleyicisidir. Serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur (101).
Vitamin C (Askorbik Asit)	Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur (102).
Vitamin E (Tokoferol)	Çok güçlü bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı korur, oluşan radikalleri temizler, lipit peroksidasyonunu inhibe eder (103).
Vitamin A (Beta Karoten)	Son derece güçlü oksijen temizleyicisidir. Serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyona singlet girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu engeller (102).
Seruloplazmin	Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı bu akut faz proteininden kaynaklanır. Oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe^{+2} 'yi Fe^{+3} 'e oksitler. Demir ve bakır bağımlı lipit peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer (104).
Polifenoller	Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir, bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir (105).
Transferin ve Laktoferrin	Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır (105).
Albümin	Kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'yi hızlı bir şekilde temizler (105).
Ürik Asit	Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir (105).
Bilirubin	Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir (105).
Melatonin	En zararlı serbest radikal olan hidroksil serbest radikalini ($\text{OH}\cdot$) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır, günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir (106).

Tablo 11. Üçüncül antioksidan sistemler

Üçüncül Antioksidan Savunma Sistemleri	
Metiyonin	Metiyonin gibi tiyol içeren bileşikler (taurin, sistein, lipoik asit vs.), çeşitli oksidanları indirgeyerek ve temizleyerek biyolojik sistemleri oksidatif strese karşı korurlar (107).
Sülfoksil Redüktaz	Tiyol içeren bileşiklerin indirgenmesini sağlayarak oksidanlar tarafından oluşturulan hücre hasarının onarılmasına zemin hazırlar (108).
DNA onarım enzimleri	Serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarını onarırlar.

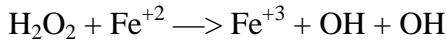
2.3.6. Beyinde ROT Oluşum Mekanizmaları

Başlıcalar şunlardır;

— Katekolaminler ve özellikle de dopaminin monoamin oksidaz (MAO) tarafından katalizlenen oksidasyonu sonucu oluşan kinon metabolitleri, ROT oluşumu yoluyla beyindeki birçok patolojik sürecin başlamasında önemli role sahiptir. Örneğin Şizofrenide ve Parkinson hastalığında nigrostriyal ve mezolimbik yollardaki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu söz konusudur. Bu dejenerasyonun sebebi olarak anormal miktarda üretilen serbest radikaller gösterilmektedir.

— Prostaglandin metabolizması yoluyla serbest radikaller oluşabilir.

— Fenton reaksiyonu ile demir tarafından serbest radikaller oluşturulabilir.



— Makrofaj fonksiyonu gören mikroglial hücrelerin aktivasyonu sonucu oluşabilir.

— Beyin endoteli ve nöronlarında nitrik oksit üretimi gerçekleşir (109).

2.3.7. Beynin Serbest Radikal Hasarına Karşı Hassasiyeti

Merkezi sinir sistemi (MSS) fizyolojik, biyokimyasal, anatomik ve diğer birçok sebepten dolayı ROT hasarına vücudun diğer dokularından daha yatkındır. Bu yatkınlığın sebepleri şunlardır (110);

— Oksidatif metabolik aktivite hızının çok yüksek olması

— Poliansatüre yağ asitleri (PUFA) gibi kolayca okside olabilen membran lipidlerinin beyinde oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunması

- CAT, GSH-Px gibi antioksidan enzimlerin, spesifik aktivite olarak düşünülduğünde diğer organ ve dokulara kıyasla daha düşük düzeyde olması
- Dopamin oksidasyonu gibi bazı spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla aşırı endojen serbest radikal üretilmesi
- Nöronların membran /sitoplazmik hacim oranının yüksek olması
- Akson morfolojisinin periferel hasara oldukça yaktın olması
- Nöronların çoğalma özelliklerinin olmaması ve bu nedenle hasar gören hücrelerin yenilenememesi
- İnsan beyninin bazı bölgelerinin (globus pallidus, substantia nigra) demir, bakır, manganez gibi elementlerden zengin olması

2.3.8.Psikiyatrik Bozukluklarda Oksidatif Metabolizma

Son yıllarda psikiyatrik bozukluklardaki oksidatif metabolizmayı araştıran yayınların sayısı artmıştır. Bu araştırmaların bir kısmında özgül oksidan ve antioksidan moleküller çalışılırken, bir kısmında ise TAS, TOS ve oksidatif stres indeksi (OSİ) değerlendirilmiştir. Yapılan araştırmalar, depresyon, otistik bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, şizofreni, iki uçlu bozukluk başta olmak üzere pek çok psikiyatrik hastalıkta oksidatif dengenin bozulduğu gösterilmiştir (91,111,112,113,114).

Çalışmalarda, oksidatif metabolizmadaki dengesizliklerin hangi yolla psikiyatrik bozukluğa neden olabileceği konusu tartışmalıdır. Bu konudaki en güçlü varsayım, oksidanların zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek, doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabileceğidir. Çünkü oksidanlar, merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler (115).

2.3.9.Anksiyete Bozukluklarında Oksidatif Metabolizma

Serbest radikallerin anksiyete bozukluklarının (obsesif kompulsif bozukluk ve panik atak) patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastaların GPx ve SOD enzim aktiviteleri artmıştır (90).

Bir anksiyete bozukluğu olan obsesif kompulsif bozuklukta oksidan/antioksidan durum incelendiğinde; oksidatif dengesizlik olduğu görülmektedir; ve TOS'nin ileride bu hastalar için teşhiste marker olarak bile kullanılabileceği ileri sürülmektedir (90,115). Obsesif kompulsif bozukluğu olan kişilerin plazmalarında E ve C vitaminlerinin düşük olduğu belirtilmiştir (7).

Post travmatik stres bozukluklarında, akut oluşan radikaller organizma tarafından muhtemelen yeterince detoksifiye edilebildiğinden malondialdehit (MDA), SOD ve GPx değişimleri anlamlı bulunmamıştır (5).

Sosyal fobi olgularında MDA düzeylerinin artışı, antioksidan enzimlerin aktivitesini arttırdığı, sitalopram tedavisi uygulamalarında MDA düzeylerinin normal seviyeler düştüğü gözlenmiştir (6,90).

Ersoy ve arkadaşları panik bozuklukta (153) benzer biyokimyasal desenli birer çalışmada, oksidanları artmış, antioksidanları azalmış bulurken, OSI'nin hastalarda arttığını göstermişlerdir.

Bunlara göre, sonuç olarak psikiyatrik bozukluklarda bozulmuş bir oksidatif denge söz konusudur. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik yanıtla birlikte bu dengesizlik düzelebilirken, orta veya ağır psikiyatrik bozukluklarda oksidatif dengesizlik sebat edebilmektedir. Oksidatif dengesizlikle ilgili veriler halen psikiyatrik tabloların tamamını açıklamaktan uzaktır ancak alternatif tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının biyolojik işaretçilerle daha özgül olarak izlenmesi, özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutmaktadır.

Adı geçen psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresle ilgili veriler giderek artarken YAB ile ilgili hiç araştırma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı YAB'de oksidatif metabolizmanın durumu ve hastalık üzerine etkilerini incelemek, oksidatif parametrelerin olası tanısal yordayıcılıklarını test etmektir. Bu amaçla örneklem grubunda genel oksidan ve antioksidan parametrelerin ölçülüp incelenmesi hedeflenmiştir.

2.4.Araştırmanın Hipotezleri

1- YAB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre toplam oksidan seviyenin artması beklenmektedir.

2- YAB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre toplam antioksidan seviyenin azalması beklenmektedir.

3- YAB ile ilgili ölçek skoru arttıa toplam oksidan seviyenin artması beklenmektedir.

4- YAB ile ilgili ölçek skoru arttıa toplam antioksidan seviyenin azalması beklenmektedir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Genel Psikiyatri Poliklinik Birimine başvuran YAB tanısı almış hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasındaki total oksidan ve antioksidan düzeylerinin karşılaştırılmasını amaçlayan kesitsel bir vaka-kontrol araştırmasıdır.

3.2.Araştırmanın Yürütülmesi ve Katılımcılar

Çalışmamıza, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine ardışık sıra ile başvuran, DSM IV'e göre YAB tanısı almış, 18-65 yaşları arasında ve çalışmaya katılmaya rıza gösteren (yazılı bilgilendirilmiş olur veren) 40 katılımcı dahil edildi. Çalışma için yerel etik kurul (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi) onayı alındı. Hastaların önceki tıbbi kayıtları ve izlem notları incelendi; yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenler, eş hastalıklar, kullandığı ilaçlar ile sigara içip içmediği not edildi. YAB tanılı olsa da beraberinde gebelik, ağır sistemik hastalık, epilepsi, demans, alkol ve madde kullanım bozuklukları, depresyon, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, şizofreni, bipolar bozukluk ve kişilik bozuklukları (Eksen II patoloji) olanlar, orta ve ağır derecede zeka geriliği olanlar, ağır kafa travması öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Katılımcılara serum örneklerinin alındığı gün, Hamilton'un anksiyete değerlendirme ölçeği, Klinik Global İzlenim Ölçeği uygulandı ve araştırma için hazırlanmış sosyodemografik form dolduruldu.

Kontrol grubu sağlıklı ve gönüllü 40 kişiden oluşturuldu. Gönüllülerin de yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenleri ile sigara içip içmedikleri not edildi. Yetersiz örneklem alımı dışlama ölçütü olarak kabul edildi.

Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm de beş dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazmalar Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) çalışılmak üzere -80 oC’de saklandı. Harran Üniversitesi Biyokimya laboratuvarlarında plazmada TAS ile TOS ölçülüp Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı. Kontrol grubuyla hastalar cinsiyet açısından eşleştirildi.

3.3.Veri Toplama Araçları

3.3.1.Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

Çalışmaya katılan tüm olgulara serum örneklerinin alındığı gün Anabilim Dalı’ndan bir araştırma görevlisi (A.E.) tarafından adı geçen ölçek uygulandı.

Anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek amacıyla uygulanan ölçek hem somatik hem de psişik belirtileri sorgulayan alt boyutları da kapsayan toplam 14 soru içermektedir. Beşli Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her maddeden elde edilen puanların toplamı ile toplam puan elde edilir. Türkçe formu geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve ark.(1998) tarafından yapılmıştır (116).

3.3.2.Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ)

KGİ, hastalığın şiddeti (severity), iyileşme (improvement), tedavinin etkinlik endeksini (efficacy index) değerlendiren 3 itemli bir ölçektir. Tedavi etkinlik endeksi ilacın etkisi (effect) ve yan etkisi (adverse effect) olarak iki alt bölümden oluşmaktadır (117). Hastaların eştanılarının kan örnekleri alındığı dönemdeki şiddetini değerlendirmek için KGİ uygulandı. Remisyon için KGİ-şiddet alt skoru 2 ve altında olan eştanılar remisyonunda kabul edildi.

3.3.3.Sosyodemografik Form

Her hastaya rutin olarak izlem ve yan etki ölçekleri ile demografik veriler, boy, kilo, sigara kullanıp kullanmadığı ve laboratuvar verilerinin kaydedildiği araştırma için hazırlanmış sosyodemografik form uygulandı. Hastalara ilişkin veriler bu araçla taranıp kaydedilmiştir.

3.4.Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.4.1.Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur (118).

Reaktifler

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözülerek hazırlanır.

Reaktif-2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

İlke: Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (119).

3.4.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü:

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (120).

Reaktifler

Reaktif 1: 140 mM'lik NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H_2SO_4 çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total hacimde 250 μM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana çözelti içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyum ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

İlke: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (120).

3.4.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması:

Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (121).

3.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi:

İstatistiksel analizler “Windows için SPSS 15.0” programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiğin ardından araştırılan değerlerin dağılımını incelemek için Q-Q grafiği çizdirildi. Normal dağılımı sağlayan verilerin ikili grup karşılaştırması için t testi, oranların kıyaslanması için Ki-kare testi uygulandı. Bağlantı analizi için Spearman’ın bağlantı testi yapıldı. $P < 0.05$ için değerler anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Genel Bilgilerin Dağılımı

Çalışmaya 40 hasta ve 40 sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 80 kişi dahil edildi. YAB grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet birebir eşleştirildi ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların cinsiyet ve yaş dağılımı

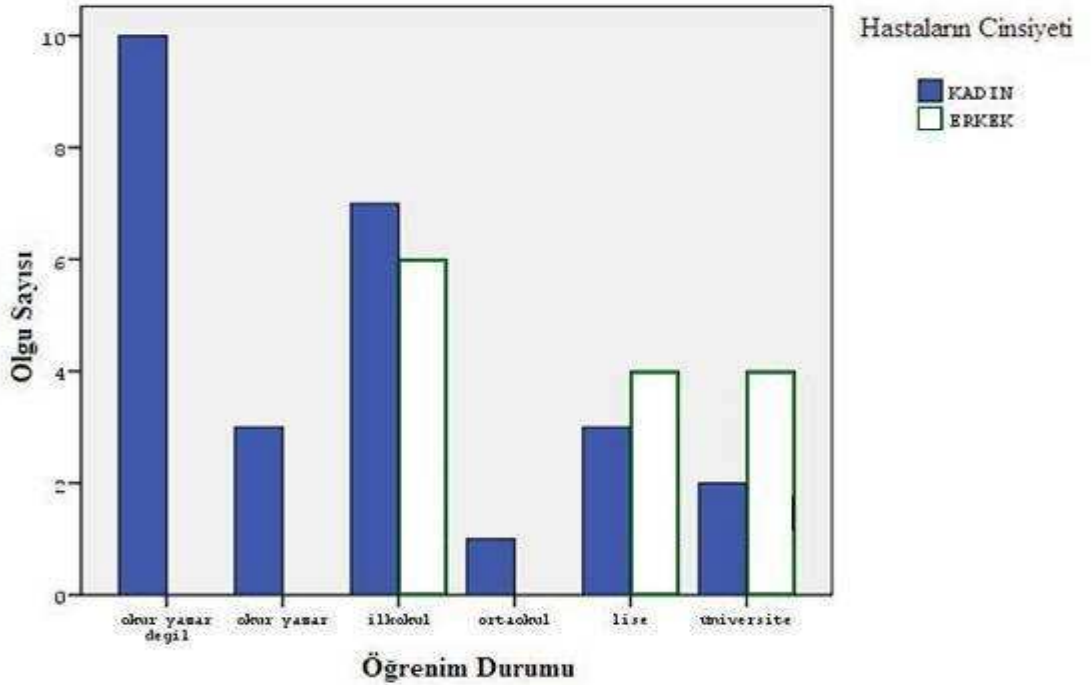
		Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	
Cinsiyet	Erkek	14 (%35)	14 (%35)	
	Kadın	26 (%65)	26 (%65)	
Yaş		Ortalama (yıl)	Standart sapma	p
	Hasta	41,48	12,032	p = 0,993
Kontrol	41,50	12,675		

Hastaların % 75'i evli, % 20'si bekâr, % 2,5'i boşanmış, % 2,5'i dul idi. Olguların yarısı geçmişte travmatik yaşantı tarifledi. Ailelerinde YAB öyküsü hastaların % 47,5'inde bulunuyordu. Hastalara ait bazı demografik veriler tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların Bazı Demografik Verileri

	n=40	%	
Hasta ailelerinde YAB öyküsü			
Var	19	% 47,5	
Yok	21	% 52,5	
Hastaların travma öyküsü			
Var	20	% 50	
Yok	20	% 50	
Hastaların medeni durumları			
	Sayı	Cinsiyet (K/E)	
Bekâr	8	(3/5)	% 20
Evli	30	(21/9)	% 75
Boşanmış	1	(1/0)	% 2,5
Dul	1	(1/0)	% 2,5

Hastaların % 15'i üniversite, % 17,5'i lise, % 2,5'i ortaokul, % 32,5'i ilkökul mezunuydu, olguların % 7,5'i okuma yazma bilmekteydi fakat ilkokulu ara sınıflarda terk etmişlerdi, % 25 olgu ise okuma yazma bilmiyordu (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların Öğrenim Durumları

DSM-IV'e göre YAB hastalarında anksiyetenin yanı sıra, huzursuzluk ya da endişe, çabuk yorulma, yoğunlaşma güçlüğü, çabuk sinirlenme, kas gerginliği ve uykusuzluk yakınmalarından en az 3'ü de bulunmalıdır (4). Olgularımızda sayılan belirtilerden en yüksek oranda bulunanı % 82,5 ile uyku bozukluğu idi, onu % 80 ile huzursuzluk izliyordu, diğer oranlar tablo 14'de sunulmaktadır.

Tablo 14. Hastaların Bazı Klinik Verileri

	n=40	%
Huzursuzluk/Endişe		
Var	32	% 80
Yok	8	% 20
Kolay Yorulma		
Var	29	% 72,5
Yok	11	% 27,5
İrritabilite		
Var	22	% 55
Yok	18	% 45
Konsantrasyon Güçlüğü		
Var	37	% 72,5
Yok	3	% 7,5
Kas Gerginliği		
Var	29	% 47,5
Yok	11	% 27,5
Uyku Bozukluğu		
Var	33	% 82,5
Yok	7	% 17,5

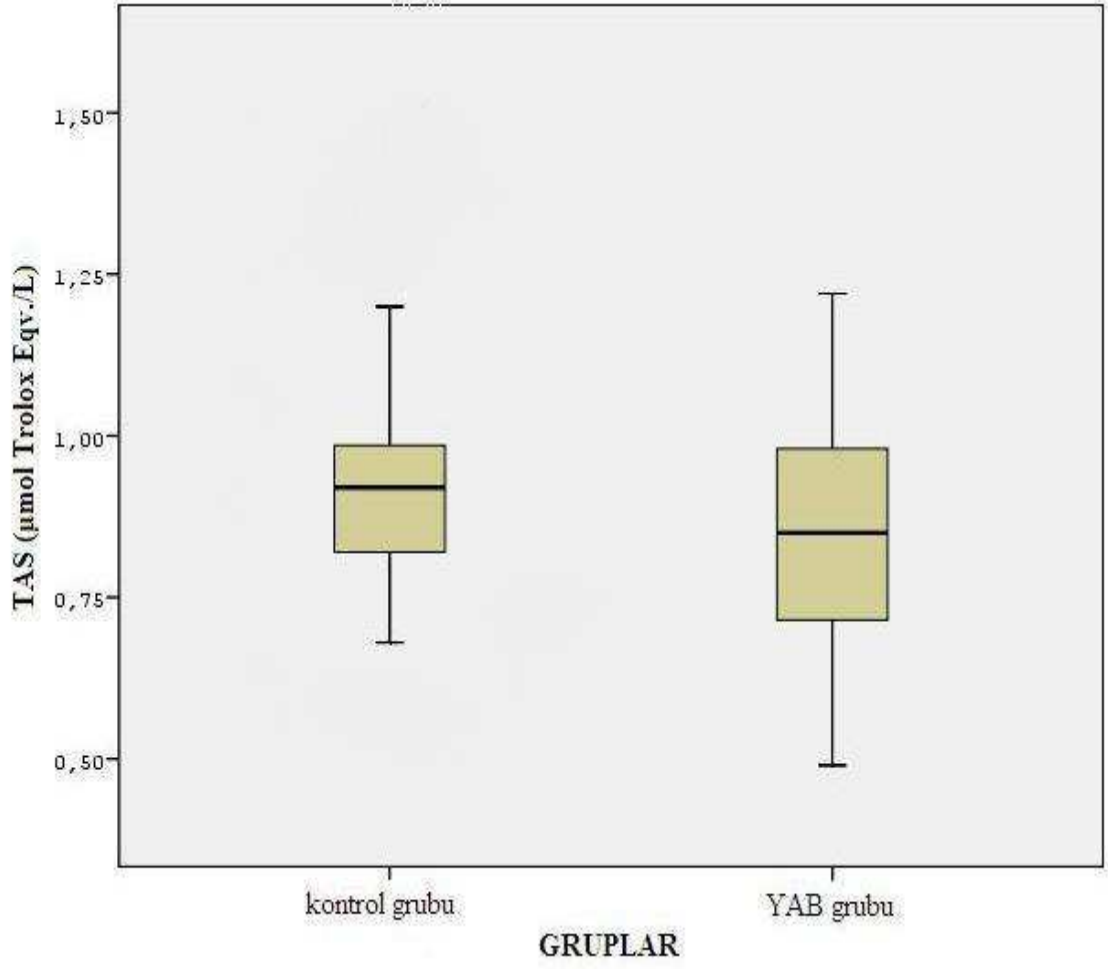
4.2. Oksidatif Ölçüm Değerleri

Hastalar ve kontrollerin TAS, TOS ve OSİ değerleri Tablo 15'de ve Şekil 3,4,5'de verilmiştir. 1 hasta ve 1 sağlıklı gönüllüye ait numunelerde TAS değerleri çalışılmadığından TAS ve bununla bağıntılı OSİ değerlerinin örneklem kümeleri hasta ve kontrol grubu için 39'ar kişiden oluşturuldu. TAS, TOS ve OSİ için hastalarla kontroller arasında anlamlı fark vardı ve bütün değerler hasta grubunda yüksekti.

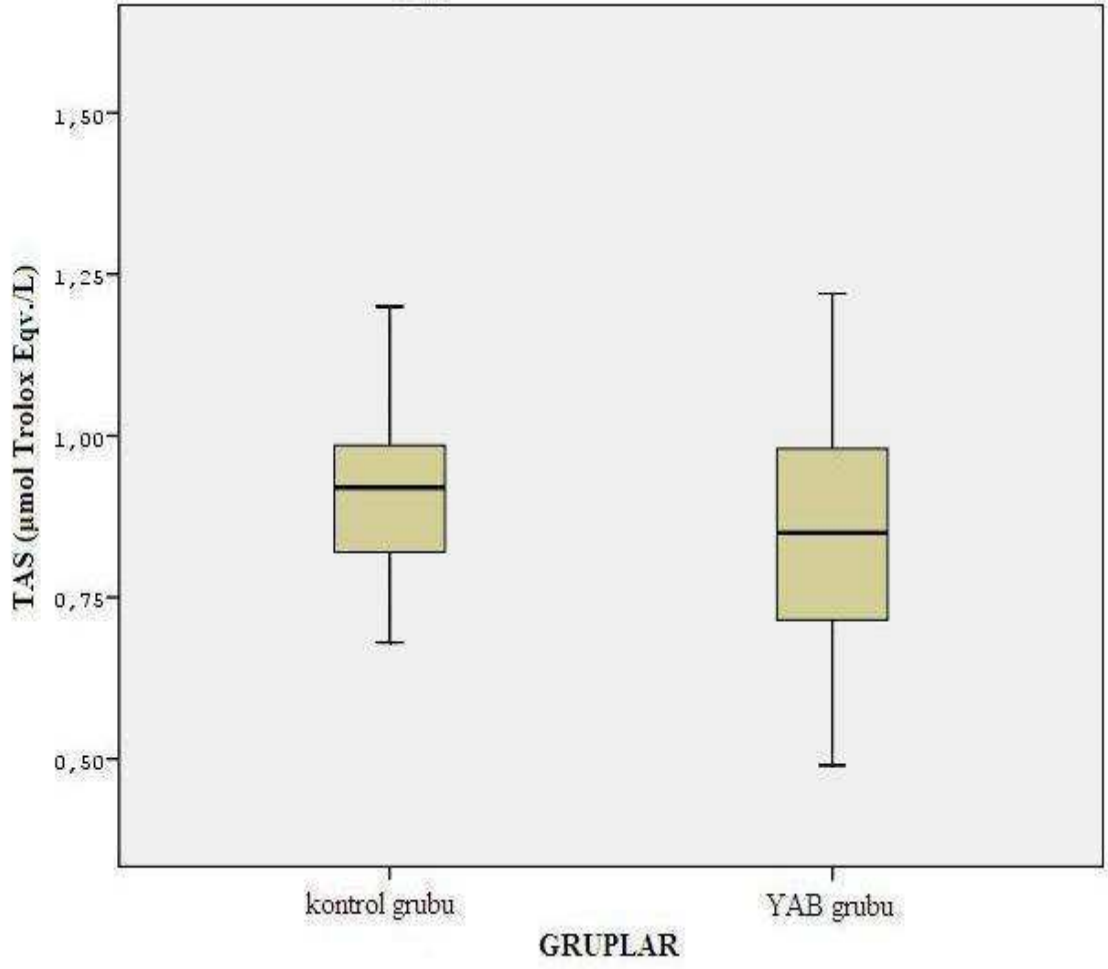
TAS, TOS ve OSİ ile ortalama ölçek toplam skoru, ortalama alt toplam skorlar, vücut kitle indeksi arasında anlamlı bağıntı yoktu (Tablo 16).

Tablo 15. Hasta ve Kontrollerin Ölçülen ve Hesaplanan Değerleri

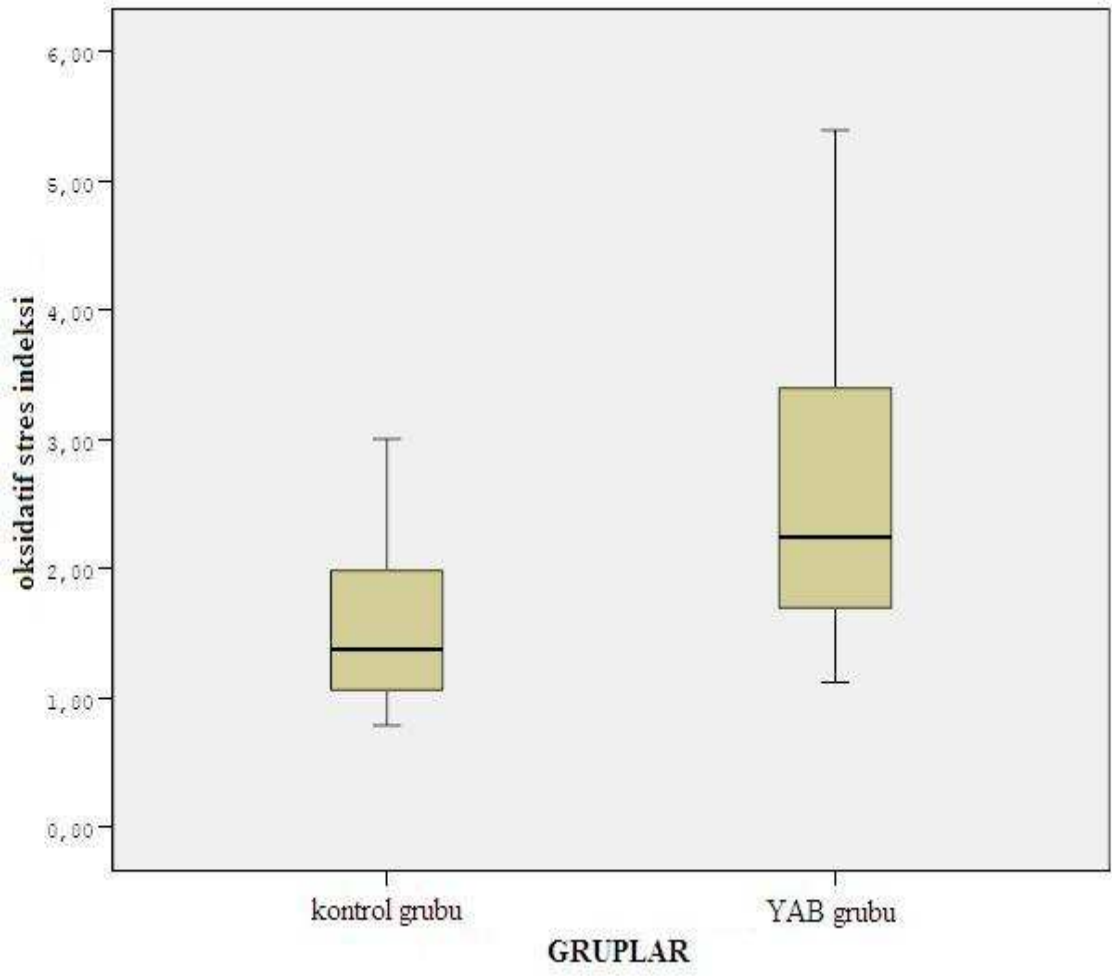
	YAB (ortalama±ss)	Kontrol (ortalama±ss)	P değeri
N	39	39	
Toplam Antioksidan Seviyesi (µmol Trolox Eqv./L)	0,8438 ± 0,20543	0,9421 ± 0,19002	T=-2,192 p=0,031
N	40	40	
Toplam Oksidan Seviyesi (µmol H ₂ O ₂ Eqv. / L)	20,0378 ± 4,46215	13,6230 ± 3,47888	T=7,170 p<0,01
N	39	39	
Oksidatif Stres İndeksi	2,5726 ± 1,07470	1,5097 ± 0,54855	T=-5,502 p<0,01
N:olgu sayısı Ss: standart sapma			



Şekil 3. Hastalarla kontrollerin TAS değerlerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması



Şekil 4. Hastalarla kontrollerin TOS değerlerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması



Şekil 5. Hastalarla kontrollerin OSI değerlerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması

Tablo 16. Hastaların klinik değerlendirme ölçeği skorları ve TAS, TOS, OSİ ile ilişkisi

HAM-A Alt Ölçek Soruları		TOS	TAS	OSİ
anksiyeteli ruh hali	r ₀	0,032	0,160	-0,123
	p	0,846	0,332	0,456
gerilim	r ₀	0,046	0,062	-0,034
	p	0,777	0,707	0,838
korkular	r ₀	0,072	-0,169	0,080
	p	0,660	0,304	0,627
uykusuzluk	r ₀	0,164	0,198	-0,027
	p	0,312	0,228	0,871
entellektüel (kognitif)	r ₀	0,074	0,283	-0,202
	p	0,651	0,080	0,218
depresif mizaç	r ₀	0,163	-0,153	0,197
	p	0,314	0,353	0,230
somatik (muskuler)	r ₀	-0,048	0,018	-0,061
	p	0,769	0,913	0,711
somatik (duygusal)	r ₀	0,119	0,081	0,028
	p	0,464	0,623	0,865
kardiyovasküler semptomlar	r ₀	0,008	-0,072	0,056
	p	0,961	0,662	0,737
solunum semptomları	r ₀	0,010	-0,038	-0,014
	p	0,952	0,819	0,930
gastrointestinal semtomlar	r ₀	0,221	-0,287	0,295
	p	0,171	0,076	0,069
genitoüriner semptomlar	r ₀	0,222	-0,242	0,322(*)
	p	0,170	0,138	0,045
otonomik semptomlar	r ₀	0,228	-0,163	0,220
	p	0,157	0,320	0,178
görüşme sırasındaki davranışlar	r ₀	0,082	0,148	-0,124
	p	0,616	0,368	0,453
psişik alt ölçek	r ₀	0,132	0,078	-0,040
	p	0,417	0,638	0,809
somatik alt ölçek	r ₀	0,190	-0,050	0,110
	p	0,240	0,765	0,504
HAM-A toplam puanı	r ₀	0,171	0,004	0,049
	p	0,291	0,979	0,769
linik global izlenim şiddet	r ₀	0,113	0,049	-0,014
	p	0,489	0,768	0,934
linik global izlenimi iyileşme	r ₀	-0,279	-0,070	-0,165
	p	0,082	0,671	0,316
linik global izlenim etkinlik indeksi	r ₀	-0,052	-0,127	0,010
	p	0,749	0,440	0,952
vücut kitle indeksi (bmi)	r ₀	0,111	-0,289	---
	p	0,496	0,074	---

r₀: Spearman'ın korelasyon katsayısı

*p<0,05 anlamlı

5.TARTIŞMA

Tartışmada oksidanlar ve antioksidanlar ayrı ayrı ele alınacak daha sonra OSİ ile birlikte genel bir değerlendirme yapılacaktır.

Bu çalışmanın ilk bulgusu, YAB’li olgularda kontrol grubuna göre artmış TOS düzeyleridir. Psikiyatrik bozukluklarda toplam oksidan seviyenin arttığına dair pek çok veri bulunmaktadır. Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarıyla yapılan birer çalışmada TOS düzeyi yüksek bulunmuştur (122,123). Aynı şekilde, major depresyon hastalarıyla (124), iki uçlu bozukluklu hastalarla (125), erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu hastalarıyla (126), obsesif kompulsif bozukluğu bulunan bireylerle (127) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu hastalarıyla yapılan birer çalışmada da (128) TOS yüksek bulunmuştur. Bu araştırmalar kontrollü çalışmalardır ve aynı biyokimyasal analiz yöntemlerini kullanmışlardır.

Toplam oksidan seviye yanında özgül alt oksidatif parametrelerde de değişiklikler gözlenmiştir. Şizofrenide yapılan iki ayrı çalışmada şizofrenide bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA, ksantin oksidaz ve nitrik oksit seviyelerinde kontrollere göre artma saptanmış (109,129), Savaş ve ark. (130) tarafından yapılan bir çalışmada manik dönemdeki iki uçlu bozukluk hastalarında NO düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuş, yakın dönemde yapılan diğer çalışmalarda da iki uçlu bozukluğun ötimik, manik ve depresif dönemlerinde NO düzeyi yüksek bulunmuştur (114,131,132). Yine Sarandol ve ark. (133) 96 major depresyonlu bireyde MDA düzeyini, Bulut ve ark. (134) erişkin tipi dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda MDA düzeyini kontrollere göre artmış bulmuşlardır. İçersinde YAB’nin de bulunduğu anksiyete bozukluklarında da özgül alt oksidatif parametrelerde değişiklikler bulunmaktadır. Örneğin, OKB hastalarıyla yapılan iki ayrı çalışmada plazma ve serumda ayrı ayrı olmak üzere MDA düzeyleri (135,136), başka bir çalışmada OKB hastalarında NO düzeyleri (137) yükselmiş olarak bulunmuştur. Sosyal fobili bireylerde MDA düzeyleri, SOD, CAT ve GPX aktiviteleri 2004 ve 2008 yıllarında aynı ekip tarafından farklı hastalarda çalışılmış

ve her iki çalışmada da kontrol grubuna göre anlamlı artış tespit edilmiştir (6,138). Panik bozukluğu tanısı olan hastalarda iki ayrı araştırmanın birinde plazma MDA düzeyi, SOD ve GPX aktiviteleri yüksek, CAT aktivitesi değişmemiş (139), diğerinde ksantin oksidaz yüksek, NO düzeyi ve SOD aktivitesi değişmemiş şeklinde bulunmuştur (140). Travma sonrası stres bozukluğu bulunan bireylerde de oksidatif metabolizmayı değerlendiren, 14 hasta birey ve 14 sağlıklı gönüllünün katıldığı bir çalışmada MDA düzeyi, SOD, CAT ve GPX aktiviteleri değişmemiş olarak tespit edilmiş ve bu durum akut olarak oluşan radikallerin vücut tarafından yeterince detoksifiye edilebilmesine bağlanmıştır (5).

Görüldüğü üzere, psikiyatrik bozukluklarda oksidatif metabolizmadaki değişiklikler ile ilgili çok sayıda araştırma bulunmaktadır fakat DSM'de ayrı bir tanı kategorisi olan YAB'de, ne toplam oksidatif stres ne de özgül alt oksidatif parametre değişikliklerini inceleyen araştırmalar mevcuttur. Bununla beraber, ailesinde ileri derece kanser hastası bulunan ve bu kişilere bakım vermekte olan hasta yakınlarından yoğun anksiyete yaşadığı, hastane anksiyete ve depresyon ölçek (HADÖ) skorunun yüksek bulunduğu tespit edilen 31 kişide, üriner oksidatif metabolit atılımının araştırıldığı bir çalışmada, anksiyete düzeyi yüksek olgu grubunda, kontrol grubuna göre üriner MDA/kreatinin oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (141). Arranz ve ark. yaptıkları bir çalışmada, Beck anksiyete ölçeğine göre yüksek puan alan 33 anksiyeteli kadın bireyin kontrollere göre, hem uyarılmamış hem de uyarılmış nötrofil superoksid anyon düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (142). Kronik hafif strese maruz bırakılan sıçanların bir kısmı birer anksiyete bozukluğu modeli olarak değerlendirilebilir. Bu kobay hayvanlarda birtakım oksidatif metabolizma ürün düzeyleri çalışılmıştır. Şahin ve Gümüşlü, yaptıkları bir araştırmada kronik hareketsiz bırakma stresine maruz tutulan sıçanların postmortem beyinlerinde MDA ve diğer bir oksidatif stres belirteci olan TBARS (tiyobarbiturik asit-reaktif maddeleri) düzeylerini, SOD, CAT aktivitelerini yüksek, GPX aktivitesini düşük bulmuşlardır (143). Benzeri bir çalışmada Kamper ve ark. bu kez sıçan serumlarında MDA düzeyini yüksek, NO düzeylerini ve GPX aktivitesini dişi sıçanlarda yüksek, erkek sıçanlarda değişmemiş, SOD aktivitesini ise her iki cinste de değişmemiş olarak kaydetmişlerdir (144). Ciobica ve ark.nın çalışmasındaysa sıçanlarda GPX ve SOD düzeylerinde değişiklik görülmemesine rağmen MDA düzeyinde belirgin artış gözlenmiştir (145). Görüldüğü

üzere çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar önceki verileri destekler nitelikte oksidanların arttığı yönündedir.

Artmış oksidanların psikiyatrik bozukluklar üzerine etkisi günümüzde en fazla araştırılan konulardan biridir. Oksidan seviyelerinde artma hücre içi yapıtaşları ve işlevsel bileşiklerin hasarına yol açabilmektedir (146). Bunların üzerinde en fazla durulanı DNA hasarıdır. Oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklarda DNA hasarıyla ilişkili bulunduğu dair çalışmalar vardır (147). YAB'de artmış oksidanlar DNA hasarına yol açarak bozukluğa zemin hazırlayabilir ancak YAB'de DNA hasarı ile oksidatif stres arasındaki ilişki henüz gösterilmemiştir. Psikiyatrik bozukluklar ile oksidan artışı arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz net değildir. Artmış oksidanların mı psikiyatrik bozukluklara yol açtığı veya psikiyatrik bozukluğun mu oksidan artışına neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, eldeki veriler oksidanların psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği yönündedir. Örneğin, iki uçlu bozuklukta remisyon döneminde bile oksidatif stresle ilgili bulguların tespit edilmesi, bazı hastalıklarda tedavi ile oksidanların düşmesi gibi (132,148). Bu çalışma kesitsel nitelikte olduğundan YAB süreciyle ilişkili kesin bir yargıya varmak zordur, ancak önceki veriler ışığında oksidan artışının YAB patofizyolojisinde rol oynadığı söylenebilir. Bunun için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Oksidanlarla ilgili diğer bir bulgumuz, oksidan artışının herhangi bir klinik değerlendirme ölçek skoruyla ilişkili bulunmamış olmasıdır. Buna bakarak hastalık şiddetiyle oksidanlar arasında bir ilişki bulunmadığını, daha çok hastalığın varlığı veya yokluğuyla ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızın ikinci önemli bulgusu YAB'de TAS'nin azalmış olmasıdır. Psikiyatrik bozukluklarda toplam antioksidan seviyenin azaldığına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin, şizofreni hastalarıyla yapılmış iki ayrı çalışmada (109,122), major depresyonu olanların dahil edildiği üç ayrı çalışmada (124,133,149) iki uçlu bozukluğu olan hastalarla yapılan bir çalışmada (132), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarla yapılan bir çalışmada (128) TAS düşük bulunmuştur. Toplam antioksidan seviye yanında özgül alt antioksidan parametrelerde de değişiklikler gözlenmiştir. Örnek olarak, OKB hastalarında E vitamini (7) ve selenyum düzeyi (136) azalmış, major depresyon hastalarında glutatyon düzeyi (150), iki ayrı çalışmada ise E vitamini düzeyi azalmıştır (151,152). Buna karşın şizoaffektif

hastalarla olan bir çalışmada (123) TAS düzeyi değişmemiş olarak saptanmış, iki uçlu bozukluk hastalarıyla (125), erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu hastalarıyla (126), obsesif kompulsif bozukluğu olanlarla, (127) ve panik bozukluğu bulunan bireylerle yapılan birer çalışmada (153) TAS düzeyi artmış olarak saptanmıştır. Yukarıda değinildiği gibi YAB ile ilgili antioksidan metabolizmayı değerlendirmiş araştırma bulunmamakla beraber Arranz ve ark. yaptıkları bir çalışmada, Beck anksiyete ölçeğine göre yüksek puan alan 33 anksiyeteli kadın bireyin kontrollere göre, TAS'ı anlamlı olarak düşük bulunmuşlardır (142), yine kronik hareketsiz bırakma stresine maruz tutulan sıçanların beyin dokusunda glutasyon düzeyi oldukça düşük bulunmuştur (143). Bizim çalışmamızda da, sayılan birçok araştırmayı destekler nitelikte, hasta ve kontrol grupları arasında, TAS değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulduk. Oksidatif stresin gösterildiği diğer psikiyatrik bozukluklarda gözlenen özgül antioksidan etkinliği artışları, oksidatif stresi kompanse etme yönünde reaktif artışlar olarak yorumlanmıştır (126,127). Çalışmamızda oksidanların artması ve buna karşın antioksidanlarda bir miktar azalma olması bu hastaların oksidatif stres altında oldukları, oksidan artışına metabolizmanın yeterli reaktif cevabı veremediği ve karşı koyma sistemlerinde bir bozukluğun olduğu veya TAS'ı düşüren henüz belirlenmemiş bir değişkenin ortamda bulunabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızın üçüncü bulgusu YAB'li olgularda artmış OSİ'dir. TOS'nin TAS'ye bölünmesiyle elde edilen bir indekstir ve oksidatif stresle ilgili genel bir değerlendirme ölçütü olarak kullanılmaktadır (121). OSİ ile oksidatif metabolizmanın antioksidan-oksidan her iki bacağına da değerlendirebilir, antioksidanların oksidanları karşılama durumlarını görebiliriz. Kontrollere göre artmış OSİ değerleri, dengeleyici antioksidan sistemin yeterli yanıt oluşturamadığını ve sistemin oksidanlar yönünde bozulduğunu göstermektedir. YAB hastalarındaki bu araştırmamızda dengeleyici TAS değerlerinde artış yerine azalmanın olması antioksidan sisteminde bir defektin olduğunu gösterir ve bu bireylerde organizma oksidatif metabolizmanın dengesini sağlayamamaktadır. Yani bu bozuklukta belirgin oksidatif stres söz konusudur. Nitekim Cumurcu ve arkadaşları major depresyonda (124), Ersoy ve arkadaşları panik bozuklukta (153) benzer biyokimyasal desenli birer çalışmada, oksidanları artmış, antioksidanları azalmış bulurken, OSİ'nin hastalarda arttığını göstermişlerdir. OSİ ilgili diğer bulgularımız, OSİ artışının herhangi bir klinik değerlendirme ölçeği skoruyla

ilişkili bulunmamış olmasıdır. Buna bakılarak hastalık şiddetiyle OSİ arasında bir ilişki bulunmadığını, daha çok hastalığın varlığı veya yokluğuyla ilişkili olduğu belirtilebilir.

Beyin oksidatif strese duyarlı bir organdır ve ortaya çıkan oksidatif dengesizlik hastalığa zemin hazırlamış olabilir (154). Nitekim beynin oksidatif strese duyarlılığı ve diğer psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi bildiren çalışmalar mevcuttur (130). Oksidan seviyelerinde artma hücre içi yapıtaşları ve işlevsel bileşiklerin hasarına yol açabilmektedir (146). Şizofreni ve depresyon patofizyolojisinde serbest radikal aracılı nöronal hasarın rolünü gösteren çok sayıda çalışma vardır (155,156,157). Bunların üzerinde en fazla durulanı DNA hasarıdır ve oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklarda DNA hasarıyla ilişkili bulunduğu dair çalışmalar vardır (158). YAB'de de artmış oksidanlar DNA hasarına yol açarak bozukluğa zemin hazırlıyor olabilir, ancak bu bozuklukla DNA hasarı ile oksidatif stres arasındaki ilişki henüz gösterilmemiştir.

Çalışmamızdaki örneklem kümesinin küçüklüğü, tedavi seçeneklerinin oksidatif denge ile ilişkisinin kurulmamış olması bulguların tüm hastalara genellenmesini güçleştirmektedir.

Sonuç olarak, YAB'de oksidatif denge bozulmuştur. İlerde bir oksidatif durum paneli oluşturularak bazı parametreler birlikte değerlendirilip hastalığın tanısı laboratuvar bulgularıyla desteklenebilir. Biyokimyasal parametrelerin YAB olmak üzere psikiyatrik bozuklukların patogenezinde etkin bir rol oynadığının belirlenebilmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

Bu araştırmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. YAB’de toplam oksidan seviyesi artmıştır.
2. YAB’de toplam antioksidan seviyesi azalmıştır.
3. YAB’de oksidatif stres artmıştır ve bu hastalıkta oksidatif dengenin bozulduğunun bir göstergesidir.
4. YAB şiddeti ve süresi ile oksidatif parametreler arasında anlamlı bağıntı saptanmamıştır.

7.KAYNAKLAR

- 1-Pine DS, McClure EB. Anksiyete bozuklukları: Klinik özellikleri. BJ Sadock, VA Sadock (Eds.), *Comprehensive Text Book of Psychiatry*, sekizinci baskı, (Çev. V Şentürk, OE Berksun, Çev. Eds.: H Aydın, A Bozkurt), Ankara, Güneş Kitabevi, 2006, s.1768-1780.
- 2-Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition and management. *J Clin Psychiatry*, 2002; 8:24-34.
- 3-Ceylan ME, Yazan B. Araştırma ve Klinik Uygulamalarda Biyolojik Psikiyatri, 3.cilt, İstanbul; Altan Matbaacılık; 2000:1–205.
- 4-Amerikan Psikiyatri Birliği: *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı*, Dördüncü Baskı (DSM IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1998.
- 5-Tezcan E, Atmaca M, Kuloglu M, Ustundag B. Free radicals in patients with post-traumatic stress disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253(2):89-91.
- 6-Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Tunckol H. Antioxidant enzyme and Malondialdehyde values in social phobia before and after citalopram treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254(4):231-5.
- 7-Ersan S, Bakır S, Ersan E, Doğan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive compulsive disorder *Progress in Neuro - Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30 Aug 2006 1039–1042.
- 8-Haddad JJ. Oxygen sensing and oxidant/redox-related pathways. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 316:969-977.
- 9-Arkonaç O. Açıklamalı Psikiyatri Sözlüğü. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1999. p.36–37
- 10-Eşel E. Genelleşmiş Anksiyete Bozukluğunun Nörobiyolojisi *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13:78–87
- 11-Stanley MA, Beck JG. Anxiety disorders. *Clin Psychol Rev* 2000; 20: 731–754.

- 12-Uzday İT. Anksiyetenin nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002; 5 (Ek Sayı:1): E5-E13.
- 13-American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. Washington, DC; American Psychiatric Association, 1980.
- 14-Freud S. On the Grounds for Detaching a Particular Syndrome from Neurasthenia under the Description "Anxiety Neurosis" (1895a). Standard Edition, Volume III, London; Hogarth Press, 1986, s. 87-120.
- 15-Klein DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. Psychopharmacologia 1964; 5: 397-408.
- 16-American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed, revised). American Psychiatric Association Press, Washington DC 1987.
- 17-Dünya Sağlık Örgütü, ICD-10, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları, 1992. Çuhadaroğlu F, Kaplan İ, Özgen G, Öztürk MO, Rezaki M, Uluğ B (çev.). Ankara; Medikomat Basım Yayın, 1993.
- 18-Amerikan Psikiyatri Birliği:Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü baskı (DSM IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den Türkçe' ye çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001).
- 19-Flannery-Schroeder EC. Generalized anxiety disorder. In: Morris TL, March JS, editors. Anxiety Disorders in Children and Adolescents. New York: The Guilford Press; 2004. p. 125–140.
- 20-Barlow DH, Wincze J. DSM-IV and beyond: what is generalized anxiety disorder. Acta Psychiatr Scand, Suppl;1998 393: 23–29.
- 21-Sanderson WC, Barlow DH. A description of patients diagnosed with DSM-III-R generalized anxiety disorder. J Nerv Ment Dis 1990; 178: 588–91.
- 22-Köroğlu E: Psikonozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri, Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2004. p. 325–80.
- 23-Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C ve ark. Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi. Sivas, Dilek Matbaası, 1995
- 24-Erol N, Kılıç C, Ulusoy M ve ark. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Ankara: Eksen Tanıtım; 1998.
- 25-Özcan M, Uğuz F, Çilli AS. Ayaktan Psikiyatri Hastalarında Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Yaygınlığı ve Ek Tanılar. Türk Psikiyatri Dergisi 2006; 17(4):276-285.

- 26-Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 355-64.
- 27-Flint AJ. Epidemiology and comorbidity of anxiety disorders in the elderly. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 640-9.
- 28-Roy-Byrne PP, Wagner A, Primary care perspectives on generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 13:20–6.
- 29-Sheikh JI. Anxiety disorders and their treatment. *Clin Geriatr Med* 1992; 8: 411-26.
- 30-Papp LA, Kleber MS: Phenomenology of generalised anxiety disorder. Stein DJ, Hollander E (ed.) *Textbook of Anxiety Disorders*. Washington, DC; American Psychiatric Publishing, 2002; s.109-18.
- 31-Simonoff E, Pickles A, Meyer JM, Silberg JL, Maes HH, Loeber R ve ark. The Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development: influences of age, sex and impairment on rates of disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 801-8.
- 32-Bayraktar E. Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Fenomenolojisi. In Tükel R, Aklın T, editors, *Anksiyete Bozuklukları*. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları: 2006. p.469–479.
- 33-Kaplan & Sadock's Concise Textbook of Clinical Psychiatry 9. Edition 'den Türkçe'ye çeviri editörleri Aydın H., Bozkurt A., Güneş Kitabevi, Ankara, 2005, s: 238-42
- 34-Starcevic V. Anxiety states: a review of conceptual and treatment issues. *Curr Opin Psychiatry*. 2006 Jan;19(1):79-83.
- 35-Noyes R Jr, Clarkson C, Crowe RR ve ark. A family study of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*.1987 Aug;144(8):1019-24
- 36-Andrews G, Stewart G, Allen R, Henderson AS. The genetics of six neurotic disorders: a twin study. *J Affect Disord* 1990; 19: 23-9.
- 37-Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Generalized anxiety disorder in women. A population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 267-72.
- 38-Skre I, Onstad S, Torgersen S, Lygren S, Kringlen E. A twin study of DSM-III-R anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 85-92.
- 39-Mackintosh M, Gatz M, Wetherell J ve ark. A twin study of lifetime generalized anxiety disorder (GAD) in older adults: genetic and environmental influences shared by neuroticism and GAD. *Twin Research Human Genetics*, 2006 Feb;9(1):30-7. 9:30-37.

- 40-Tükel R. Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Patogenezi. In Tükel R, Aklın T, editors, Anksiyete Bozuklukları. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları: 2006. p.481–508.
- 41-Malizia AL. Receptor binding and drug modulation in anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 567–574.
- 42-Korpi ER, Grunder G, Luddens H. Drug interactions at GABA(A) receptors. *Prog Neurobiol* 2002; 67: 113–59.
- 43-Weizman R, Tanne Z, Granek M. Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients. *Eur J Pharmacol*, 1987 Jun 19;138(2):289-92.
- 44-Ferrarese C, Appollonio I, Frigo M ve ark. Decreased density of benzodiazepine receptors in lymphocytes of anxious patients: Reversal after chronic diazepam treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 1990 Aug;82(2):169-73.
- 45-Rocca P, Ferrero P, Gualerzi A ve ark. Peripheral-type biology and drug therapy of GAD. *Biol Psychiatry*, 1991; 44:1286-1294.
- 46-Cowley DS, Roy-Byrne RR, Hommer D ve ark. Benzodiazepine sensitivity in anxiety disorders. *Biol Psychiatry*, 1991; 29:57.
- 47-Charney DS, Deutch A. A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Crit Rev Neurobiol* 1996; 10: 419-46.
- 48-Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Bradwejn J, Villarreal G, Knapp R, Emmanuel N ve ark. Effects of the cholecystokinin agonist pentagastrin in patients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 700-2.
- 49-Abelson JL, Glitz D, Cameron OG ve ark. Blunted growth hormone response to clonidine in patients with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48:157-162.
- 50-Charney DS, Wood SW, Heninger GR Noradrenergik function in generalized anxiety disorder: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res*, 1989; 27:173-182.
- 51-Cameron OG, Smith CB, 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; 28:3-20.
- 52-Germine M, Goddard AW, Woods SW ve ark. Anger and anxiety responses to m-chlorophenylpiperazine in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, 1992; 32:457-467.

- 53-Brewerton TD, Lydiard RB, Johnson Mr. CFS serotonin: diagnostic and seasonal differences. New Research and abstracts of the 148th meeting of the American Psychiatric Association; Miami, Fla, Abstract 1995 NR385:151.
- 54-Iny LJ, Pecknold J, Suranyi-Cadotte BE ve ark. Studies of a neurochemical link between depression, anxiety, and stress from [3H] imipramine and [3H] paroxetine binding on human platelets. *Biol Psychiatry*, 1994; 36:281-291.
- 55-Maren S. Synaptic transmission and plasticity in the amygdala. An emerging physiology of fear conditioning circuits. *Mol Neurobiol* 1996; 13: 1–22.
- 56-Sajdyk TJ, Shekhar A. Excitatory amino acid receptors in the basolateral amygdala regulate anxiety responses in the social interaction test. *Brain Res* 1997; 764: 262-4.
- 57-Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JM. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:2379-81.
- 58-Connor KM, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol Psychiatry* 1998;44:1286-94.
- 59-Adams JB, Pyke RE, Costa J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of a CCK-B receptor antagonist, CI-988, in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:428-34.
- 60-Gould TD, Gray NA, Manjil HK. Cellular neurobiology of severe mood and anxiety disorders. Charney DS editor. *Molecular Neurobiology for the Clinician*. Washington, DC; American Psychiatric Publishing, 2003, s. 123–227.
- 61-Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001; 24: 75-97.
- 62-Levine S. The psychoendocrinology of stress. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 697: 61-9.
- 63-Munjack DJ, Palmer R. Thyroid hormones in panic disorder, panic disorder with agoraphobia, and generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 229–31.
- 64-Fossey MD, Lydiard RB, Ballenger JC, Laraia MT, Bissette G, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid thyrotropin-releasing hormone concentrations in patients with anxiety disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5: 335-7.
- 65-Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Somatic manifestations in women with generalized anxiety disorder. Psychophysiological responses to psychological stress. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1113-9.
- 66-Thayer JF, Friedman BH, Borkovec T. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry*, 1996; 39:255-266.

- 67-Sevinçok L. Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri 2007;10(Ek 5):3-12
- 68-Sinha SS, Mohlman L, Gorman JM. Neurobiology. Heimberg RG, Turk CL, Mennin DS (ed.) Generalized Anxiety Disorder. New York; The Guilford Press, 2004, s. 187-216.
- 69-Brouette TE, Goddard AW. Pathogenesis of generalized anxiety disorder. Stein DJ, Holander E (ed.) Textbook of Anxiety Disorders. Washington, DC; American Psychiatric Publishing, 2002, s. 119-34.
- 70-Wu JC, Buchsbaum MS, Hershey TG, Hazlett E, Sicotte N, Johnson JC. PET in generalized anxiety disorder. Biol Psychiatry 1991; 29: 1181-99.
- 71-De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Dahl RE, Axelson DA, et al. Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. Biol Psychiatry 2002; 51: 553-62.
- 72-Borkovec TD, Alcaine OM, Behar E. Avoidance theory of worry and generalized anxiety disorder. Heimberg RG, Turk CL, Mennin DS (ed.) Generalized Anxiety Disorder. New York; The Guilford Press, 2004, s. 77-108.
- 73-Wells A. A cognitive model of GAD: metacognitions and pathological worry. Heimberg RG, Turk CL, Mennin DS (ed.) Generalized Anxiety Disorder. New York; The Guilford Press, 2004, s. 164-86.
- 74-Dugas MJ, Buhr K, Ladouceur P. The role of intolerance of uncertainty in etiology and maintenance. Heimberg RG, Turk CL, Mennin DS (ed.) Generalized Anxiety Disorder. New York; The Guilford Press, 2004, s. 143-63.
- 75-<http://www.doktorsitesi.com/yazi/yaygin-anksiyete-bozuklugu/873>Yaygın Anksiyete Bozukluğu. Erişim Tarihi:22/12/2011
- 76-Kessler RC, Stang PE, Wittchen HU, Ustün TB, Roy-Byrne PP, Walters EE. Lifetime depression comorbidity in the National Comorbidity Study. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 801-8.
- 77-Brawman-Mintzer O, Lydiard RB. Generalized anxiety disorder: issues in epidemiology. J Clin Psychiatry 1996; 57 (suppl. 7): 3-8.
- 78-Brawman-Mintzer O, Lydiard RB. Biological basis of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 1997; 58 (suppl 3.): 16-25.
- 79-Sürmeli A. Anksiyete kavramı ve anksiyete bakışlarına temel bir bakış. In: Güleç C, Köroğlu E, editors. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara; Hekimler Yayın Birliği 1997; p: 449-526.

80-Dunitz M. Generalized Anxiety Disorder: Diagnosis, Treatment and it's relationship to other Anxiety Disorder, second edition, Bristol 2000'den Türkçeye çevirenler; Kırılı S, Sivrioğlu Y, Özsan Matbaacılık, Bursa, 2000, 1–102.

81-<http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/cocukruh/cyp.htm> Cyp Enzimleri Ve İlaç Etkileşimleri Erişim Tarihi: 25.12.2011

82-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; 5:16.

83-Ercan S: Doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda total oksidan (tos) ve antioksidan seviye (tas) ile oksidatif stres indeksi (osi) düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa 2008 (yayınlanmamış), s.25-33.

84-Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi, 2002; 33:110-18.

85-Jensen SJK. Oxidative stress and free radicals. J Mol Struct. 2003; 666-7.

86-Meister A. Glutathione Ascorbate and cellcycle regulation FEBBS letters. 1994:1–4.

87-Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. J. Mayo Clin. Proc. 1988; 63 (3): 381 – 8.

88-Valko M, Rhodes C J, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 2006; 160: 1–40.

89-Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals and antioxidants in the year 2000: A historical look to the future. Ann N Y Acad Sci. 2000; 899: 136-47.

90-Gümüştaş K, Atukeren P, Oksidatif ve Nitrozatif Stresin Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi 2008; No 62: 329-340

91-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. J Psychiatr Res. 2012 Apr; 46(4):451-5. Epub 2012 Jan 17.

92-Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007 ;39:44-84.

93-Kunt AS, Selek S, Celik H, Demir D, Erel O, Andac MH. Decrease of total antioxidant capacity during coronary artery bypass surgery. Mt Sinai J Med. 2006; 73: 777-83.

- 94-Aslan M, Horoz M, Nazligul Y, Bolukbas C, Bolukbas FF, Selek S, Celik H, Erel O. Insulin resistance in H pylori infection and its association with oxidative stress. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 6865-8.
- 95-Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Aslan M, Koylu AO, Selek S, Erel O. Oxidative stress in hepatitis C infected end-stage renal disease subjects. *BMC Infect Dis.* 2006; 6:114.
- 96-Erel O, Vural H, Aksoy N, Aslan G, Ulukanligil M. Oxidative stress of platelets and thrombocytopenia in patients with vivax malaria. *Clin Biochem.* 2001; 34: 341-4.
- 97-Altindag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2007; 27: 339-44.
- 98-Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *J. Clin. Chem.* 1992; 36(1) : 66–70.
- 99-Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vasler endothelium. *J. Clin. Med.* 1994; 125(35): 26–37.
- 100-Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. *Türk ORL Arşivi* 1998; 36: 33–6.
- 101-Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya; Mimoza yayınları, 1995.s 42-45.
- 102-Burton G,Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr* 1989;119:109-111.
- 103-Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan,* 2005. 74:10-13.
- 104-Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T, Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi* 1997; 3-4:92-95.
- 105-Çelik H. Malarya hastalarında oksidatif stres ve mononükleer lenfosit DNA hasarının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, 2005.
- 106-<http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01s.pdf/> Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar. Erişim Tarihi: 30.12.2011.
- 107-Komarnisky LA, Christopherson RJ, Basu TK. Sulfur: its clinical and toxicologic aspects. *Nutrition* 2003;19:54-61.
- 108-Vogt, W., 1995 Oxidation of methionyl residues in proteins: Tools, targets and reversal. *Free Radical Biology & Medicine,* 18 (1), 93-105.

- 109-Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 995-1005
- 110-Evans PH. Free radicals in brain metabolism and pathology. *Brit Med Bull* 1993; 49: 577-587
- 111-Zoroglu SS, Herken H, Yurekli M ve ark. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *J Psych Research*, 2002; 36:309-315.
- 112-Pasca SP, Nemes B, Vlase L ve ark. High levels of homocysteine and low serum paraoxonase arylesterase activity in children with autism. *Life Sci*, 2006; 78:2244–2248.
- 113-Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI ve ark. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett*, 2007; 421:33-36.
- 114-Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. Probable Oxidative Imbalance in Bipolar Depression: The Course Of Nitric Oxide And Superoxide Dismutase During The Treatment Of Depressive Episode. *J Affect Disord*. 2008;107:89-94.
- 115-Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal Neuropsychobiology*. 2002; 46: 27–32
- 116-Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9: 114-117
- 117-Guy W: *Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised*. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976; 218-222.
- 118-Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37:112– 9.
- 119-Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277–85.
- 120-Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.

- 121-Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005;100:61-4.
- 122-Güneş M: Şizofreni Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Şanlıurfa 2009 (yayınlanmamış), s.58.
- 123-Bülbül F: Şizoaffektif Bozukluklu Hastalarda Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı. Gaziantep 2008 (yayınlanmamış), s.44.
- 124-Cumurcu, B.E., Ozyurt, H., Etikan, I., Demir, S., Karlıdag, R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 63, 639–645.
- 125-Saraçoğlu G: Bipolar Duygudurum Bozukluğunda Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Şanlıurfa 2010 (yayınlanmamış), s.48.
- 126-Selek S: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep 2007 (yayınlanmamış), s.52.
- 127-Deveci Z: Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Şanlıurfa 2008 (yayınlanmamış), s.58.
- 128-Kul M: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara 2010 (yayınlanmamış), s.39-41.
- 129-Altuntaş İ, Çoşkun İ, Akçay F, Çayköylü A, Anaç S: Şizofrenik Hastalarda Lipid peroksidasyonu. II. Biyolojik Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, İstanbul, 1998:46-7.
- 130-Savas HA, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroglu SS, Ozen ME, Cengiz B, Akyol O. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology.* 2002; 45: 57–61.
- 131-Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:697–702.
- 132-Savas HA, Gergerlioglu HS, 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 J Biol Psychiatry.* 2006;7:51–55.
- 133-Sarandol, A., Sarandol, E., Eker, S.S., Erdinc, S., Vatansever, E., Kirli, S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant

treatment does not alter oxidative–antioxidative systems. *Hum. Psychopharmacol.* 2007; 22, 67–73.

134-Bulut M, Selek S, Gergerlioglu HS, Savas HA, Yilmaz HR, Yuce M, Ekici G. Malondialdehyde levels in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2007 Nov;32(6):435-8.

135-Ozdemir, E., Cetinkaya, S., Ersan, S., Kucukosman, S., Ersan, E.E. Serum selenium and plasma malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activities in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2009; 33, 62–65.

136-Chakraborty, S., Singh, O.P., Dasgupta, A., Mandal, N., Nath Das, H. Correlation between lipid peroxidation-induced TBARS level and disease severity in obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2009; 33, 363–366.

137-Atmaca, M., Tezcan, E., Kuloglu, M., Ustundag, B. Plasma nitrate values in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005; 59, 621–623.

138-Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., Ustundag, B. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with social phobia. *Psychiatry Res.* 2008; 159, 95–100.

139-Kuloglu, M., Atmaca, M., Tezcan, E., Ustundag, B., Bulut, S. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology* 2002 b; 46, 186–189.

140-Herken, H., Akyol, O., Yilmaz, H.R., Tutkun, H., Savas, H.A., Ozen, M.E., Kalenderoglu, A., Gulec, M. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum. Psychopharmacol.* 2006; 21, 53–59.

141-Ratnakar, S., Banupriya, C., Doureradjou, P., Vivekanandam, S., Srivastava, M.K., Koner, B.C. Evaluation of anxiety, depression and urinary protein excretion among the family caregivers of advanced cancer patients. *Biol. Psychol.* 2008; 79, 234–238.

142-Arranz, L., Guayerbas, N., De la Fuente, M. Impairment of several immune functions in anxious women. *J. Psychosom. Res.* 2007; 62, 1–8.

143-Sahin, E., Gumuslu, S. Alterations in brain antioxidant status, protein oxidation and lipid peroxidation in response to different stress models. *Behav. Brain Res.* 2004; 155, 241–248.

144-Kamper, E.F., Chatzigeorgiou, A., Tsimpoukidi, O., Kamper, M., Dalla, C., Pitychoutis, P.M., Papadopoulou-Daifoti, Z. Sex differences in oxidant/antioxidant balance under a chronic mild stress regime. *Physiol. Behav.* 2009; 98, 215–222.

- 145-Ciobica A, Hritcu L, Padurariu M, Dobrin R, Bild V. Effects of serotonin depletion on behavior and neuronal oxidative stress status in rat: relevance for anxiety and affective disorders. *Adv Med Sci.* 2010; 55(2):289-96.
- 146-Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo.* 2004; 18:377-90.
- 147-Andreazza AC, Noronha Frey B, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, Gonçalves CA, Kapczinski F. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2007; 153: 27-32.
- 148-Y.W. Yu, T.J. Chen, 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: 137–140.
- 149-Galecki, P., Szemraj, J., Bienkiewicz, M., Florkowski, A., Galecka, E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacol. Rep.* 2009; 61, 436–447.
- 150-Kodydkova, J., Vavrova, L., Zeman, M., Jirak, R., Macasek, J., Stankova, B., Tvrzicka, E., Zak, A. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin. Biochem.* 2009; 42, 1368–1374.
- 151-Owen, A.J., Batterham, M.J., Probst, Y.C., Grenyer, B.F., Tapsell, L.C. Low plasma vitamin E levels in major depression: diet or disease? *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; 59, 304–306.
- 152-Maes, M., De Vos, N., Pioli, R., Demedts, P., Wauters, A., Neels, H., Christophe, A. Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J. Affect Disord.* 2000; 58, 241–246.
- 153-Ersoy, M.A., Selek, S., Celik, H., Erel, O., Kaya, M.C., Savas, H.A., Herken, H. Role of oxidative and antioxidative parameters in etiopathogenesis and prognosis of panic disorder. *Int. J. Neurosci.* 2008; 118, 1025–1037.
- 154-Halliwel B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal Neurochemistry* 2006; 6: 1634–1658.
- 155-Bilici M, Efe H, Köroğlu 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
- 156-Mukherjee, S. Mahadik, S.P., Scheffer, R., Correnti E.E. and Kelkar, H Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis. *Schizophrenia Research.* 1996; 19: 19-26
- 157-Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan E, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Journal Cell Biochemistry Function* 2002a; 20: 171–5.

158-Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, et al. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Progress Neuropsychopharmacol and Biological Psychiatry*. 2007; 31: 283–85.

8.EKLER

8.1.Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON ANKSİYETE DEğERLENDİRME ÖLÇEğİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>
TOPLAM PUAN:
PSİŞİK (1,2,3,5,6)
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)

8.2.Hasta Bilgilendirilmiş Olur Formu

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: Yaygın Anksiyete Bozukluğunda oksidatif ve antioksidatif parametrelerin değerlendirilmesi.

HASTA ADI: _____

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ve amacı: Yaygın Anksiyete Bozukluğunda Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi. Yaygın anksiyete bozukluğunda oksidatif stresin durumunu incelemesidir.

Bu çalışmada size bazı psikiyatrik ölçekler uygulayacağız ve hasta kartındaki bazı klinik bilgileri kaydedeceğiz. Bu araştırmanın öngörülen süresi 9 ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 40'tır.

Bu çalışmada 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. Bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 3183000 - 2377 no.lu telefondan ARŞ. GÖR. DR. ALİ EMHAN' a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

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.

Bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul etmezsem, kabul görmüş tedavileri alma hakkına sahip olduğumun bilincindeyim. Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu doktor, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir. Bu çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım.

Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu çalışmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın kabul ediyorum.

Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım.

Hastanın Adı-İmzası
(Veli veya vasisinin)

Tarih

Sorumlu Doktorun Adı-İmzası

Tarih

Tanığın Adı-İmzası

Tarih