

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

**YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
HİPOKAMPUS VE AMİGDALA HACİMLERİ VE KLİNİK
DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdulğani TEMİZKAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murad ATMACA**

**ELAZIĞ
2015**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Murad ATMACA

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Murad ATMACA

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve becerilerini benden esirgemeyen aynı zamanda tez danışmanım olan ve tezimin oluşmasında her aşamada desteklerini gördüğüm Prof. Dr. Murad ATMACA başta olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Murat KULOĞLU, Yard. Doç. Dr. Osman MERMİ ve Yard. Doç. Dr. Sevda KORKMAZ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarım ve klinik personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca destek ve sevgilerini yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime, karşılaştığım tüm zorlukları birlikte aştığım eşim Funda TEMİZKAN'a teşekkür ederim.

ÖZET

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) tanı özellikleri iyi belirlenmiş, anksiyete bozuklukları içerisinde sınıflandırılan ve üzerinde önemle durulmuş bir psikiyatrik bozukluktur. Son yıllarda yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, hastalığın belirleyici belirti ve bulguları ile ilişkili olması muhtemel anormallikler saptanmıştır. Bu çalışmada, yaygın anksiyete bozukluğunun etyopatogenezini daha iyi anlayabilmek için hastalarda amigdala ve hipokampustaki morfometrik değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören, DSM-IV tanı ölçütlerine göre YAB tanısı almış ve çalışma ölçütlerine uyan 20 hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu, Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve SCID-I uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak amigdala ve hipokampus bölümlerinin volümetrik ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında amigdala volümleri açısından fark gözlenmezken, hasta grubunda sol hipokampus hacmi sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı sayılabilecek ölçüde büyük bulundu ve sol hipokampus hacimleri ile BAÖ puanları arasında ters korelasyon izlendi.

Amigdala ve hipokampusun hem hastalığın patofizyolojisi hem de klinik seyri ile ilişkisinin olabileceği söylenebilir. Bu bölgelerin fonksiyonel özelliklerini inceleyen görüntüleme teknikleri ve bilişsel işlevleri inceleyen testlerin birlikte ele alındığı çalışmaların daha önemli ve verimli sonuçlara ulaşılmasını sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaygın anksiyete bozukluğu, Volüm, Amigdala, Hipokampus, MRG

ABSTRACT

AMYGDALA AND HIPPOCAMPAL VOLUMES IN PATIENT WITH GENERALIZED ANXIETY DISORDER AND RELATIONSHIP WITH THE CLINICAL VARIABILITIES

Generalized anxiety disorder (GAD) is a psychiatric disorder whose properties of diagnosis were well-determined, can be classified in anxiety disorders. Recently, in neuroimaging studies, some abnormalities that may be related to the signs and symptoms of the disease have been shown. In this study; it has been aimed to investigate the morphometric alterations of amygdala and hippocampus in GAD patients for understanding the pathophysiology.

The study comprised 20 GAD patients who had applied to Firat University Hospital Department of Psychiatry as out- or in- patients and had been diagnosed with GAD according to the criteria of DSM-IV and 20 healthy controls. The patients were administered the sociodemographical data form, Beck Depression Scale, Beck Anxiety Scale and SCID. The volumetric measurements of amygdala and hippocampus was performed on patients and control group by using MRI.

For the left and right amygdala volumes and right hippocampus volumes there were no differences between the patients and healthy controls while the patients group had greater left hippocampus volumes compared with healthy controls and there was reverse correlation between beck anxiety scale points and left hippocampal volumes.

This can be considered hippocampus has a relationship with both pathophysiology and clinical course of the disease. Our study suggested that the investigations which use together the imaging technique that examine the functional qualifications of this area and the tests research the cognitive functions, make us to provide to reach more important and effective results.

Key Words: Generalized anxiety disorder, Volume, Amygdala, Hippocampus, MRI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tarihçe	2
1.1.2. Tanım	4
1.1.3. Epidemiyoloji	5
1.1.4. Etyoloji	6
1.1.4.1. Psikopatolojik Yaklaşımlar	7
1.1.4.1.1. Psikanalitik Açıdan Panik Bozukluğu	7
1.1.4.1.2. Bilişsel Davranışçı Kuram	7
1.1.4.2. Biyolojik Etkenler	8
1.1.4.2.1. Genetik Faktörler ve Aile çalışmaları	8
1.1.4.2.2. Nörokimyasal Faktörler	8
1.1.4.2.3. Endokrin İşlevler	13
1.1.4.2.4. Nörofizyoloji	13
1.1.4.2.5. Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları	14
1.1.5. Klinik	16
1.1.6. Tanı Ölçütleri	16
1.1.6.1. DSM-IV-TR'de Yaygın anksiyete bozukluğu tanı ölçütleri	17
1.1.7. Klinik Seyir	18
1.1.8. Ayırıcı Tanı	19
1.1.9. Eşlik Eden Bozukluklar	22

1.1.10. Tedavi	23
1.1.10.1. Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Farmakolojik Tedavisi	24
1.1.10.2. Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Psikoterapisi	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1. Hasta ve Kontrol Grubu	27
2.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar	28
2.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	28
2.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders) (SCID-I)	28
2.2.3. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)	28
2.2.4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	28
2.3. Uygulama	29
2.4. MRG İşlem ve Volümetrik Ölçüm	29
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	32
3. BULGULAR	33
3.1. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri	33
3.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Amigdala Volümleri	34
3.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Hipokampus Volümleri	34
3.4. Ölçek Puanları ve Korelasyon Analizleri	34
4. TARTIŞMA	36
5. KAYNAKLAR	42
6. ÖZGEÇMİŞ	59

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Anksiyete belirtilerini ortaya çıkarabilecek ilaçlar	19
Tablo 2. YAB'nin psikiyatrik olmayan tıbbi hastalıklarla ayırıcı tanısı	20
Tablo 3. YAB'nin diğer psikiyatrik hastalıklarla ayırıcı tanısı	21
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	33
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun amigdala volümleri	34
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun hipokampus volümleri	34

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Kesitlerden örnekler I.	30
Şekil 2. Kesitlerden örnekler II.	31
Şekil 3. Kesitlerden örnekler III.	31

KISALTMALAR LİSTESİ

ACC	: Anterior Cingulate Cortex
BAÖ	: Beck Anksiyete Ölçeği
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
BDNF	: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BZ	: Benzodiyazepin
CCK	: Kolesistokinin
CRF	: Kortikotropin Releasing Faktör
DLPFC	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DMPFC	: Dorsomedial Prefrontal Korteks
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
DSM-IV-TR	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması Ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı
ECA	: Epidemiologic Catchment Area
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GAD	: Generalized Anxiety Disorder
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter- Adrenal aks
ICD	: International Classification of Diseases (Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması)
LC	: Lokus Seruleus
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
SCID-I	: DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi
SNRI	: Serotonin Noradrenalin Reuptake İnhibitörü
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSRI	: Selektive Serotonin Reuptake İnhibitor

TSA : Trisiklik Antidepresan
YAB : Yaygın Anksiyete Bozukluğu

1. GİRİŞ

Yaygın Anksiyete Bozukluğu, DSM-IV-TR (Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı)'de Anksiyete Bozuklukları başlığı altında ele alınan bir hastalıktır (1). Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB), en az altı ay boyunca hemen her gün ortaya çıkan, birçok olay yada etkinlik hakkında (iş yada okul başarısı gibi) aşırı anksiyete ve üzüntü (endişeli beklentilerin olması, kişinin endişe ve üzüntüsünü kontrol etmede güçlük çekmesi, huzursuzluk, aşırı heyecan duyma) ile endişe, kolay yorulma, konsantrasyon bozukluğu, irritabilite, kas gerginliği, uyku bozukluğu gibi altı belirtiden en az üçünün bulunması olarak tanımlanmıştır (2). Yaygın anksiyete bozukluğunun genel nüfustaki yaşam boyu yaygınlığı %3-6 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sık görülür. Temel sağlık hizmetlerine başvuran hastalarda en sık görülen anksiyete bozukluğudur (3). Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre genel toplumda YAB erkeklerde %0.5 iken, kadınlarda %0.8'dir (4).

Son yirmi yılda yapılan ilaç denemeleri ve nörobiyolojik araştırmalar ile eskiden tümden ruhsal kökenli kabul edilen bunaltının etyolojisinde biyolojik bir bozukluk izlenimi edinilmiş ve bu alanda birçok çalışma yapılmıştır (5, 6). İşlevsel beyin görüntüleme çalışmaları anksiyete bozukluklarının nörobiyolojik temellerinin anlaşılmasına önemli katkıda bulunmuştur. Çalışmaların bulguları anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde amigdala, anterior singulat korteks ve insulanın rolü konusunda örtüşmektedir (7). Amigdalanın korku duygusundan ana sorumlu bölge olduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Amigdala muhtemel tehdidin tanınmasından ve korunma yanıtının oluşmasından sorumlu tutulmaktadır. Hipotalamus ile olan bağlantıları dolayısıyla sempatik sinir sistemi ve hipotalamik-pitüiter-adrenal aksı uyarır. Orta beyindeki santral gri maddeye olan efferent lifleri yoluyla da "kaç veya savaş" cevabının ya da donma cevabının oluşmasını sağlar. Kaudal ponda yer alan retiküler çekirdekler ile bağlantıları vasıtasıyla koruyucu reflekslerin ortaya çıkması üzerinde arttırıcı rol oynar. Bu sistemin anksiyete ile olan ilişkisi kesin değildir; ancak amigdala ile oldukça yakın komşuluk içinde olan stria terminalisin anksiyete ve endişe duygusunda rol alabileceği düşünülmektedir. Stria terminalis daha geniş hipokampal sistemin bir parçasıdır. İlk kez 1982 yılında olmak

üzere septohipokampal sistemin Papez döngüsü ile birlikte anksiyetenin düzenlenmesinden ve anksiyolitik ajanların etkilerinden sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Amigdala da bu sisteme hipokampüse ve otonom sinir sistemine uyarılar göndererek anksiyetenin meydana gelmesinde rol oynayabilmektedir (8). Hayvanlarda ve sağlıklı kişilerde yapılan araştırmalar duyguların düzenlenmesinde prefrontal ve limbik bölgelerin, özellikle hipokampus ve amigdalanın kesin olarak rol oynadığını göstermektedir (9). Zhang ve ark. (10) 2013 yılındaki çalışmalarında sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında yaygın anksiyete bozukluğu olan hastaların sağ amigdala beyaz cevherinde önemli ölçüde artmış fraksiyonel anizotropi ve kaudal anterior singulat korteks ile orta singulat korteks beyaz cevherinde azalmış fraksiyonel anizotropi olduğunu göstermiştir. Terlevic ve ark. (11) bir çalışmada da hipotalamus hacimlerinin yaygın anksiyete bozukluğunda belirgin olarak azaldığını ve bu azalmanın hem sol hem de sağ tarafta olduğunu, anksiyete skorlarının hipotalamus hacmi ile ters korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır.

Yaygın anksiyete bozukluğunda daha önce yapılan beyin görüntüleme çalışmaları sonucunda, hastalığın etyolojisi ile ilgili olabilecek beyin yapıları farklılıklarına rastlanmıştır. Bu sonuçların değerlendirilmesi tanı ve tedavi açısından oldukça önemlidir. Bizim bu tez çalışmasındaki amacımız yaygın anksiyete bozukluğu olan hastaların hipokampus ile amigdala volümlerinin manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmesi, böylece yaygın anksiyete bozukluğunun etyolojisindeki nöroanatomik nedenleri belirlemeye katkıda bulunmaktır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tarihçe

1896 yılında Kraepelin psikiyatrik bozuklukları 13 kategoride ele almıştır. Bu kategorilerden biri de anksiyete bozukluklarını sınıflandırmak için ilk girişim olan “psikojenik nevroz”dur. Şiddetli ve kronik bir anksiyete durumunu gerçek ve bağımsız bir tıbbi nozolojik başlık olarak değerlendirmenin ilk girişimi ise Freud’un “anksiyete nevrozu” kavramı idi. 1950'lerin başında yayımlanan DSM-I (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-I) Freud'un görüşlerinden önemli ölçüde etkilenmiştir. Anksiyete bozuklukları, "anksiyöz reaksiyon" -Freud'un anksiyete nevrozuna karşılık- ve "fobik reaksiyon" -Freud'un histerik nevrozuna karşılık- olarak ikiye ayrılmıştır (12).

1968 yılında yayınlanan DSM-II'de nevroz kavramında bazı değişiklikler olmuştur; fakat yine de psikanalitik ekolün etkisinde kalınmıştır. DSM-III yayımlandığında anksiyete nevrozu alt kategorisi, "anksiyete durumları" olarak değiştirilmiştir. Yaygın anksiyete; genelleşmiş ve ısrarlı bir anksiyete duygusu olarak tanımlanmıştır. İsrarlı anksiyete denildiğinde, en az bir ay süredir var olan anksiyete yakınmaları anlaşılmaktaydı. Yaygın anksiyete belirtileri 4 kategoriye ayrılmıştı:

- 1) Otonomik hiperaktivite
- 2) Motor gerilim
- 3) Endişeli beklenti
- 4) Aşırı uyanıklık

Tanı koyabilmek için bir hastada bu dört kategoriden en az üçündeki belirtilerden olması gerekiyordu (13).

Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması Ve Sınıflandırılması El Kitabı, Gözden Geçirilmiş Üçüncü Baskı (DSM-III-R)'da YAB'nin yeniden tanımlanması yapılmıştır (14). Böylece, YAB; kalıntı bir bozukluk olmaktan ziyade birincil bir tanısal kategori olarak ele alınmıştır. Bu tanımlamada "endişeli beklenti" ve "kaygılı olma" (bozukluğun temel özelliğidir) ölçütlerine merkezi bir yer verilmiştir. DSM-III-R'de ayrıca bedensel belirtiler ölçütü de yeniden düzenlenmiştir. Bir hastanın üç kategoriye ayrılmış 18 belirtiden en az altısını karşılaması gereklidir. Bu üç kategori şunlardır:

- 1) Motor gerilim
- 2) Otonomik hiperaktivite
- 3) Uyanıklık.

Yakınmaların süresi ise en az 6 ay olacak şekilde uzatılmıştır (15).

Daha sonra yayınlanan DSM-IV'te de YAB ayrı bir kategori olarak değerlendirilmiştir (16). Ayrıca DSM-III-R'de eşlik eden üç kategoriye (motor gerilim, aşırı uyanıklık ve otonomik hiperaktivite) ayrılmış 18 belirti varken; bu ölçüt DSM-IV'te sadece altı belirtiyi kapsamıştır. DSM-IV'te otonomik hiperaktivitenin bütün belirtileri kaldırılmıştır (17). Beş yıllık izlem çalışmasında bu ölçütlerle tanı konan YAB'nin tanısal kararlılığı gösterilmiş, tanının geçerliliği desteklenmiştir (18).

Özetle, çalışmalardan elde edilen veriler sonucunda DSM-IV sınıflaması YAB tanısı için yenilikler getirmiştir. Bu sınıflama sistemine göre bireyin en az 6 ay

süresince, günlerin çoğunda, belli sayıda olay veya etkinlik ile ilgili aşırı kaygısının olması gerekmektedir. Ek olarak bu kaygı kontrol edilemez olarak algılanmalıdır ve başka bir eksen I bozukluğuna bağlı olmamalıdır (örn. panik bozukluğundaki panik atakları ile ilişkili anksiyete). DSM-III-R'ye göre somatik belirtilerle ilgili değişiklikler yapılmıştır. Huzursuzluk, yorgunluk, konsantrasyon kaybı, irritabilite, kas gerginliği ve uyku bozukluğu gibi 6 belirtiden üçünün bulunması gereklidir. Teşhis konabilmesi için bozukluğun klinik anlamda önemli derecede sıkıntıya veya işlevsellikte bozulmaya neden olması gerekmektedir. DSM-III-R'de olduğu gibi DSM-IV'te de özellikle bir psikotik bozukluk veya duygudurum bozukluğu ile birlikte ortaya çıktığında YAB tanısı konulamaz (19).

1.1.2. Tanım

Anksiyete, bunaltı, kaygı, sıkıntılı olma anlamlarına gelmektedir. Çarpıntı, nefes almada zorluğu, boğuluyormuş gibi hissedip bundan kurtulmak için hızla nefes alıp verme, kalp hızında artma, titreme, aşırı terleme gibi fizyolojik belirtilerle birlikte sıkıntı, heyecan, kötü bir şey olacakmış hissi ve korku duyma gibi psikolojik belirtileri vardır. Bazı tanımlamalarda korkudan farkının bu duruma yol açan kaynağın belli olmaması şeklinde ifade edilir (20). Anksiyete, kişiyi çevresinde olan değişikliklere hazırlayan veya bunlara cevap vermesini sağlayan bir duygudur. Hemen her psikiyatrik bozukluğa eşlik edebilen ve birçok organik bozuklukta da görülebilen bir belirtidir (21). Normal anksiyete, organizmanın biyolojik bir korunma sistemi olup organizmayı tehdit eden bir olayın varlığında kaçma veya olay ile savaşmayı sağlamak üzere ortaya çıkar (22). Ancak anksiyete ortada tehlike oluşturacak bir durum yok iken ortaya çıkıyorsa, uzun sürüyor ve sonlandırılmıyorsa patolojik anksiyete olarak değerlendirilir (23).

Yaygın anksiyete bozukluğu, birçok olay veya etkinlik hakkında aşırı sıkıntı, kaygı ve endişenin yaşandığı, kişinin kaygısını kontrol etmekte zorlandığı ve yaşanan kaygı ve endişe nedeniyle kişinin işlevselliğinin önemli derecede bozulduğu bir anksiyete bozukluğudur (24, 25). Bu bozukluğun temel belirtisi kaygıdır. Kaygı, diğer anksiyete ve depresif bozukluklarda da görülen bir belirti olduğu halde YAB'de tanımlayıcı özelliكتedir. Kaygı, bu hastalarda sağlıklı insanlara göre daha yoğun, uzun süreli, kontrol edilemez şekilde yaşanır (26). YAB'de yaşanan kaygıyı patolojik kılan; kaygının içeriğinden ziyade, aşırı ve kontrol edilemez olarak

algılanmasıdır (27). Ayrıca YAB hastalarının büyük bölümü, diğer anksiyete bozukluklarından daha fazla oranda ve küçük sorunlarda bile aşırı kaygı yaşadıklarını belirtmişlerdir (28). Endişe, kaygı hali 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 (29).

1.1.3. Epidemiyoloji

Yaygın anksiyete bozukluğu birinci basamakta en sık tanımlanan anksiyete bozukluğudur. Buna karşılık ruh sağlığı merkezlerinde, diğer 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 (12).

Yaygın anksiyete bozukluğu 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 (30). Sağlık Bakanlığı’na yapılan bir çalışmada ise ICD-10 tanı ölçütleri kullanıldığında bir yıllık yaygınlık %0.7 olarak bulunmuştur (31). Kadın erkek oranı 2/1’dir. Türkiye ruh sağlığı profili çalışmasında 12 aylık yaygın anksiyete bozukluğu kadınlarda %0.8 ve erkeklerde %0.5 olarak verilmektedir (32). 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 (33). YAB, yaşlılarda en yaygın olan anksiyete bozukluğudur (29). Bu alanda DSM-III tanı 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 (34).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan ve tanı için DSM-III-R ölçütlerinin kullanıldığı en büyük araştırma, Ulusal Eştanı Çalışması (National Comorbidity

Survey)'dir (12). Yaşları 15–54 arası, 8098 bireyin katıldığı bu çalışmada noktasal yaygınlığı %1.6, bir yıllık dönemdeki yaygınlığı %3.1 ve yaşam boyu yaygınlığı %5.1 olarak bulunmuştur. YAB'nin kadınlarda 2 kat fazla olduğu ve boşananlarda, işsizlerde, 24 yaşın üstündeki kişilerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (26). Çoğu çalışmada anksiyete bozuklukları kadınlarda daha sık bulunmaktadır (35, 36). Bir çalışmada, YAB'nin diğer anksiyete bozukluklarıyla, özellikle de agorafobili panik bozukluk ile yaşam boyu eşanısının kadınlarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (37). ABD'de yapılan son epidemiyolojik araştırmalara göre, YAB'nin yaşam boyu yaygınlığı %3.9-5.1, 12 aylık yaygınlığı ise %3.1 olarak bulunmuştur (38).

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 bulunmuştur (39).

1.1.4. Etyoloji

Yaygın anksiyete bozukluğunun nedeni de çoğu mental bozuklukta olduğu gibi tam olarak 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 (40). YAB'nin etyolojisi için çeşitli düşünce ekolleri tarafından farklı modeller geliştirilmiştir. Bütün modellerin her bir olguda katkısının olduğu 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 tarzların rolünü vurgular. Psikodinamik modellere göre anksiyete cinsel ve saldırgan dürtüler ile bu dürtülere karşı yapılan savunmalar arasındaki intrapsişik çatışmaların bir sonucu olarak ortaya çıkar (41). Yaygın anksiyete bozukluğunu açıklamaya yönelik etyolojik modeller aşağıda özetlenmiştir.

1.1.4.1. Psikopatolojik Yaklaşımlar

1.1.4.1.1. Psikanalitik Açıdan Yaygın Anksiyete Bozukluğu

Psikodinamik açıdan anksiyete içsel dengenin bozulmuş olduğunun bir işaretidir. Anksiyete 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 işarettir. Bu işaretle 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 dönüşmektedir (42).

1.1.4.1.2. Bilişsel Davranışçı Kuram

Her ne kadar korku uyuma yönelik bir fonksiyon görse de anksiyete bozukluklarındaki patolojik korku aşırıdır ve gerçekte tehdit etkeni olmayan durumlara cevap olarak uyumsuz davranışa yol açar. Klasik öğrenme kuramı açısından, kişi, geçmişteki olaylar ile tehdit oluşturmayan durumların varlığında bir yanıt olarak anksiyete geliştirir. Koşullu uyarandan kaçındıkça da sönme gerçekleşmez ve öğrenilmiş anksiyete yanıtı devam eder. Korkunun klasik koşullanmayla kazanılmasını, koşullu uyarılara alıştırmamanın yokluğuna bağlı olarak ortaya çıkan ve korkunun sürmesi ile sonuçlanan edimsel olarak koşullanmış kaçınma takip eder. Endişe, insana özgü yaygın bir yaşantıdır ve YAB'nin en önemli özelliğidir. 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 olumsuzlukların ortaya çıkmasından kaçınma işlevi gördüğünü belirtir (43). Wells'in bilişsel modeline göre Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki ayrı 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 (44). 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 (45).

1.1.4.2. Biyolojik Etkenler

1.1.4.2.1. Genetik Faktörler ve Aile çalışmaları

Yaygın anksiyete bozukluğunda oldukça sık olarak aile hikayesinin olması genetik teorinin geliştirilmesine neden olmuştur. İkiz ve aile çalışmalarında %15 ile %40 arasında değişen kalıtsallık gösteren genetik faktörlerin yer aldığı düşünülmektedir. Bir ailede YAB tanısı bulunması diğer bireylerde %20 YAB bulunma riskini oluşturmaktadır. Bazı ikiz çalışmalarında monozigotlarda dizigotlara kıyasla dört kat daha fazla konkordans saptanmış iken bazı çalışmalarda farklılık olmadığında öne sürülmüştür. Kendler'in yapmış olduğu geniş bir çalışmada genetiğin YAB etyolojisinde orta derecede etkili olduğu ortaya konmuştur (46). İkiz çalışmalarında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada monozigot ve dizogit ikizlerin eşit oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken (47); diğer çalışmada YAB'nin kadın ikizlerdeki kalıtsallık oranının %30 olduğu bildirilmiştir. YAB ve duygudurum bozuklukları için paylaşılmış bir kalıttan söz edilmektedir (48). DSM-III-R anksiyete bozuklukları tanıları 49 erişkin ikizle yapılan bir çalışmada YAB'nin, monozigot ikizlerinde, dizogit 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 (49). YAB'de moleküler genetik çalışmalar oldukça sınırlı sayıda ve yetersizdir (12). Bir çalışmada, 17q kromozomunda yerleşen serotonin taşıyıcı geninin, YAB grubunda kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek oranda 5-HT'nin 2.12 alleli saptanmıştır ancak bu sonucun YAB' na özgü olmadığı anlaşılmış; obsesif kompulsif bozukluk hastalarında da benzer bir oran elde edilmiştir (50).

1.1.4.2.2. Nörokimyasal Faktörler

a) Artmış Sempatik Etkinlik

Aslında hemen tüm anksiyeteli hastalarda artmış bir uyarılmışlık ve tetiktelik hali mevcuttur (51). Buna bağlı olarak anksiyete hastalarında dinlenme anında bile aşırı uyarılmışlık ve strese artmış fizyolojik yanıt beklenen bir durumdur. Bu yanıtlar tüm vakalarda aynı olmayabilir (52). Anksiyete hastalarında görülen en tutarlı bulgu

artmış kas tonusu ve azalmış fizyolojik esnekliktir, yani strese verilen fizyolojik yanıtlara azalmış değişkenliktir (53, 54).

b) Noradrenerjik sistem

Beyindeki ana noradrenalin çekirdeği lokus ceruleus (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 (55). Benzer şekilde, noradrenalinin süregen anksiyete ve YAB'de rol oynadığı ileri sürülmektedir (56). YAB'de noradrenalinin önemli bir rol oynadığının kanıtları ise şöyledir: 1. Bir uyarma çalışmasında YAB'de klonidine büyüme hormonu yanıtının küntleştiği bildirilmiştir. Bu bulgu α adrenerjik reseptör duyarlılığının azaldığını göstermiştir (57). 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 (58). 3. YAB'de trombosit α_2 adrenerjik periferik reseptör bağlama yerlerinin azaldığı bildirilmiştir (59). Her ne kadar YAB'de katekolamin işlevleriyle ilgili yapılan çalışmaların tümünde adrenerjik anormallik olduğu konusunda bulgular elde edilememiş olsa da uyarıcı maddeler kullanılarak yapılan (ör: klonidin, yohimbin) çalışmalarda dolaşımdaki yüksek katekolamin düzeylerine uzun vadeli bir uyum sonucunda adrenerjik reseptör duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (57, 58).

c) Serotonerjik sistem

YAB'nin etyolojisinde etkisi olduğu düşünülen bir diğer nörotransmitter ise serotonindir (12). Potansiyel olarak tehdit edici durumlar sinaptik serotonini yükseltir, kortikal ve limbik bölgeler bu veriyi durumu değerlendirme ve tepki vermede kullanır (60). Birçok presinaptik ve post-sinaptik 5-Hidroksitriptamin (serotonin) reseptörü tanımlanmıştır. 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} gibi en azından iki tanesi YAB ile ilişkilendirilmiştir (61). Çeşitli çalışmalarda, düşük serotonin düzeyleri ile anksiyete, agresyon ve impulsivite arasında ilişki bulunmuştur (62, 63). Fakat YAB'de serotonin anormalliklerini belirlemek için yapılan çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (12). Başka bir çalışmada ise, YAB olan hastaların idrarlarında serotonin metaboliti 5-hidroksiindolasetik asit düzeylerinde artış

saptanmıştır. BOS'daki 5-HT düzeyleri, normal vakalarla karşılaştırıldığında YAB'de düşük saptanmıştır (64). Bu da serotonin metabolizmasında artışı gösterdiğini düşündürmüştü ve anksiyetesi daha fazla olan hastalarda serotonin metabolizmasında artış olduğu ileri sürülmüştür (65). Hayvan çalışmalarında korku davranışı ile ilişkili bulunan ve insanlarda anksiyete bozukluklarında en çok ilgi çeken serotonin reseptör alt tipleri 5-HT1A, 5-HT2A ve 5-HT3 olmuştur. 5-HT1A reseptörleri olmadan yetiştirilen sıçanların, yüksek anksiyeteyi gösterir tarzda çevreyi keşfetmelerinin azaldığı ve çevre korkularının arttığı gözlenmiştir (66). Depresyon ve anksiyete basit bir 5-HT fazlalığı veya eksikliği olarak düşünülemez, zira eldeki kanıtlar bu bakımdan çeşitli çelişkiler ile doludur (67). Birçok serotonerjik ajanın YAB'nin tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Erken döneme ait modeller serotonine anksiyolitik bir işlev atfederken, çeşitli çalışmalardan serotoninin anksiyojenik olduğunu gösteren sonuçlar da alınmıştır (12).

d) Gamma Amino Bütirik Asit (GABA) Sistemi

Gamma amino bütirik asit beynin ana inhibitör nörotransmitteridir. GABAerjik yollar merkezi sinir sisteminde geniş bir dağılım gösterir. BZ reseptörleri de GABA reseptörleriyle yakın işlevsel ilişki içindedir. 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. BZ ile yapılan tedavi sonucunda periferik bağlama yerlerinin sayısında artış (68, 69).

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 olduğunu desteklemiştir (70). YAB'de GABA/BZ reseptör kompleksi işlevinin azalmış olduğu ve bu şekilde amigdala gibi anksiyete ve korku cevabı ile ilişkili yapılarda nöronal ateşlemenin artmış olabileceği düşünülmektedir (71). Kronik stres oluşturarak yapılan çevresel uygulamalarla beynin frontal korteks, hipokampus ve hipotalamus gibi anksiyete ile ilişkili bölümlerinde GABA-A reseptör sayısında azalma oluşturulabilmekte ve böylece anksiyete artırılabilir (12, 72). Bir diğer çalışmada, hayvanlarda hipokampus

ve kortekste bulunan BZ reseptörlerinin sayısının stresi takiben azaldığı bulunmuştur (73).

e) Kolesistokinin (CCK)

Bir bağırsak hormonu ya da peptit yapıdaki nörotransmitteri olan CCK anksiyojenik nitelikleri olan bir maddedir. Anksiyete ile ilişkili beyin bölgelerinde oldukça yaygındır (51). CCK-4 ve bir oktapeptid olan CCK-8S YAB'nin ortaya çıkışında önemli olabilir. Hayvan modellerinde bir CCK agonistinin periferik ve merkezi olarak verilmesi korku ve aşırı uyarılmaya yol açar (74). Bunun yanı sıra boyun eğici davranışlarda artış görülebilir (75). Bir CCK-B antagonistinin bu etkileri ortadan kaldırması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır. CCK YAB'nin ortaya çıkışında diğer nörotransmitter sistemleriyle de etkileşebilir. Örneğin hayvan deneylerinde CCK agonistlerinin araştırmacı davranışlar üzerindeki engelleyici etkileri bir 5-HT₃ antagonisti olan ondansetron ile yapılan tedavi ile ortadan kaldırılması CCK sistemi üzerinde serotoninin rolünü göstermiştir (76). CCK aynı zamanda noradrenerjik sistemle etkileşime girerek LC aktivitesini artırır. Bu nedenle CCK'nin serotonin veya noradrenalin üzerindeki düzenleyici etkileri aracılığıyla YAB'deki anksiyete üzerinde doğrudan veya dolaylı etkileri olabilir. Yapılan bir çalışmada da CCK-4 benzeri bir bileşik olan pentagastrinin intravenöz verilmesinden sonra YAB hastalarının önemli bir kısmında panik atakları ortaya çıktığı bulunmuştur (77). Panik ataklar YAB'nin tanımlanmış bir özelliği olmamasına karşın CCK tetiklemesiyle bu belirtilerin ortaya çıkması, YAB'nin CCK aracılı durumlara özgül olmayan bir duyarlılığının olduğunu veya YAB ve panik bozukluk arasında bir bağlantı olabileceğini gösterebilir (78).

f) Adenozin

Adenozin riboza bağlı bir pürindir; beyinde kendine özgü reseptörleri vardır (79). Adenozin GABA gibi santral sinir sisteminin inhibitör nitelikli nörotransmitterlerinden biridir. Beyindeki birçok nöronun ateşlenmesini inhibe edici özelliğe sahiptir (80, 81). Adenozinin santral sinir sisteminde yer alan A₁ ve A_{2a} reseptör tiplerinin anksiyete ile ilişkili olduğuna işaret eden çalışmalar yapılmıştır; şöyle ki adenozin reseptörlerinin nonspesifik bir antagonisti olan metilksantin türevi kafein ve teofilin santral adenozin reseptörlerini bloke ederek adenozinin nöronların ateşlenmesini engelleyen inhibitör etkilerini bloke etmekte ve anksiyete

semptomlarına neden olmaktadır (82-84). Ayrıca farelerde gerçekleştirilen bazı deneysel çalışmaların sonuçları özellikle selektif adenosin A1 reseptör agonistlerinin anksiyolitik etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir (84, 85). Gerek adenosin A1 gerekse A2a reseptörlerinin yokluğunun ise farelerde anksiyete belirtilerini şiddetlendirdiği ileri sürülmüştür (86). Tüm bu çalışmaların sonuçları özellikle adenosin reseptörlerinin anksiyete tedavisinde yeni ilaçların geliştirilmesine yönelik önemli bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (23).

g) Glutamat

Anksiyetede amigdaloid kompleksin merkezi bir etkinliği olduğuna inanılır. Glutamat, amigdala ile diğer limbik ve kortikal yapılarda yaygın olarak bulunur. Strese yanıtı düzenleyen merkezi sinir sistemi döngüsü, esas olarak glutamaterjik yollara bağlıdır (40). Glutamaterjik sistemin anksiyetede olduğu gibi korku koşullanmasında da önemli bir rol oynadığı düşünülür. Hayvanlarda amigdalanın elektriksel olarak uyarılması korkutucu bir uyaran görüldüğündekine benzer davranış değişiklikleri yapmakta buna karşın amigdalada oluşturulan lezyon ise korkutucu uyaran yanıtını engellemektedir (87). 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 verici olmuştur (88).

h) Diğer nöronal ayarlayıcılar

Anksiyete bozukluklarında başka birçok nöropeptid araştırma odağı olmaktadır. Bunlardan nörokinin A ve B, opioidler, P maddesi ve beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), noradrenerjik, serotonerjik ve CRF-HPA sistemleriyle ilişkili olup bu sistemlerde düzenleme işlevini görmektedirler (51). Çalışmalar, NK-1 antagonistlerinin, bazıları zayıf da olsa anksiyolitik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Hayvan modellerinde, NK-2 reseptör antagonistlerinin anksiyolitik etkilerinin olduğu açık olarak ortaya konulmuştur (89). P maddesi, taşikinin-1 reseptörü olarak da bilinen NK-1 reseptörüne bağlanır. Bu reseptörün antagonistleri anksiyolitik ve antidepresan etkiler ortaya çıkartabilmektedir (90). Nöropeptit Y ve reseptörleri de anksiyete ve stresin düzenlenmesinde yer alır (12). Nöropeptit Y LC'tan girdi alan arkuat nükleusta sentezlenir. Hayvan modellerinde, Nöropeptit Y

uygulamasının anksiyolitik ve yüksek dozlara çıkıldığında ise sedatif etkileri vardır. Nöropeptid Y, kortikotropin-releasing factor (CRF)'ün oluşturduğu stres yanıtını antagonize eder ve beyin sapına enjekte edildiğinde locus ceruleusun ateşlenmesini baskılar. Nöropeptid Y'nin stresin olmadığı durumlarda düşük olduğu, ancak strese karşı bir uyum olarak uyarıldığına dair bazı kanıtlar mevcuttur (90). Beyinde ve kalp kasında bulunan atrial natriüretik hormon deney hayvanlarında anksiyolitik etkisi gösterilmiş bir peptiddir (51).

1.1.4.2.3. Endokrin İşlevler

a) Kortikotropin Releasing Faktör (CRF) ve Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal (HPA) sistemi

Nörotransmitter işlevi gören bir nöropeptid olan CRF korku yanıtının oluşumunda, nöroaktif steroidlerin yapımında ve salınımında rol oynamaktadır (91). Stres altındayken CRF'ün düzeyi artmakta ve HPA sistemi aktive ederek kortizol ve dehidroepiandrosteron salınımını artırmaktadır (92). Akut ve kronik strese maruz bırakılmış sıçanlarda LC bölgesinde CRF yoğunluğunda artış olduğu gösterilmiştir (93). CRF, anksiyete ve korku yanıtlarıyla ilişkili çeşitli beyin bölgelerinde (amigdala, lokus seruleus, dorsal vagal kompleks vb.) bulunur ve noradrenalin, serotonin gibi CRF salınımını güçlendiren nörotransmitterler tarafından düzenlenir (94). CRF'nin YAB'de rol oynayabileceğine ilişkin güçlü bir kuramsal zemin olmasına karşın, bu alanda klinik bir kanıt ortaya konamamıştır (40). YAB hastalarının %27 ila %38'inde deksametazon supresyon testinde baskılanmama belirlenmiştir (95) ancak bu veriler değerlendirilirken YAB ve depresyonun yüksek oranda komorbid olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (96).

b) Tiroid hormonları

Tiroid işlev bozuklukları ve anksiyete belirtileri arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinse 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 bulunamamıştır (97, 98).

1.1.4.2.4. Nörofizyoloji

YAB hastalarında psikolojik stres sırasında, sempatik inhibisyonu gösterir tarzda deri iletimi ve kalp hızı değişkenliğinde azalma saptanmıştır (12) bu

hastalarda kontrollere göre, hem dinlenme hem de endişe sırasında düşük vagal tonus, artmış kalp hızı ve düşük kalp hızı değişkenliği bulmuşlardır (99). YAB' de otonomik işlevleri araştıran çalışmalardan elde edilen bulgular, muhtemelen düşük vagal tonusa bağlı olan azalmış otonomik esnekli varsayımını destekler niteliktedir. YAB hastalarında saptanan stresin daha az güçlü otonomik yanıtı neden olması ve bazen düzelmeye için daha uzunca bir zaman geçmesi, azalmış kalp hızı değişkenliği gibi bulgular, erken mortalite açısından ciddi bir risk olarak değerlendirilmektedir (94).

1.1.4.2.5 Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Yaygın anksiyete bozukluğunda çeşitli yapıların işe karıştığı bilinmektedir. Locus ceruleus ve sempatik sinir sistemi korku ve uyarılmada rol oynadığı bilinmesine karşın, anksiyetede rolü tam olarak anlaşılamamıştır. HPA eksenini ve kortizol salınımı strese yanıtta rol oynar. Bazı kanıtlar sürekli stresle karşı karşıya gelmenin kortizol salınımının düzensizleşmesine ve inatçı bir anksiyetenin ortaya çıkmasına neden olduğunu gösterir. Amigdala ve stria terminalisin yatak nükleusunun önemli olduğu görülmektedir. Amigdala korku tepkilerinin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar (100). Amigdala potansiyel tehditleri kontrol eder ve hipotalamusla yaptığı bağlantılarla da sempatik sinir sistemi ve HPA aksını aktive eder; merkezi orta beyinle yaptığı bağlantılarla savaş ya da kaç ve donma kalma gibi davranışsal savunma yanıtlarına aracılık eder. Bununla birlikte amigdalanın anksiyetede rolünün daha az önemli olabileceği söylenebilir. Amigdala bağlantılı bir yapı olan stria terminalisin yatak nükleusu anksiyetede önemli bir rol oynayabilir (101). Amigdala, hipokampus ve periaquaduktal gri alan son yıllarda hayvanlarda ve insanda korkuya yanıtın düzenlenmesi ve anksiyete giderici ilaçların önemli bir etki yeri olarak amigdala üzerindeki araştırmalar yoğunlaşmıştır (102). Amigdala kortikal, limbik, monoaminerjik ve strese duygusal, bilişsel, otonomik ve endokrin yanıtlarda rol oynayan diğer yapılarla yoğun bir şekilde karşılıklı bağlantılar kurar (103). Preklinik ve klinik görüntüleme çalışmaları korku ve anksiyeteyi yaşama ve kontrol etmede bir dizi nöroanatomik bölgenin etkilendiğini göstermiştir. YAB'li hastalarda yapılan bir PET çalışmasında oksipital, temporal ve frontal loblarda göreceli metabolik oranların yükseldiği, fakat mutlak bazal gangliyon metabolizmasının azaldığı, serebellar bütün beyin metabolik oranlarının azaldığı

gösterilmiştir (104). Tiihonen ve ark. (105) da YAB hastalarında serebral BZ reseptör bağlanması ve dağılımını değerlendirmek amacıyla MRI ve tek foton emisyon tomografisi ile yapılan bir araştırmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında YAB olgularında sol temporal kutuptaki anlamlı azalmayla birlikte serebral BZ reseptör yoğunluğunda daha büyük bir homojenite gösterilmiştir. Araştırmacılar bu bulguların, yüksek bölgesel perfüzyon, metabolizma ve reseptör heterojenliğinin canlı organizmasında uyum sağlayabilmeyi sürdürmede gerekli olduğu genel varsayımıyla uyumlu bulmuşlardır. Bu sonuçlar aynı zamanda yüksek şiddetteki anksiyetenin YAB'deki birçok beyin alanında beyin kan akımında azalmayla bağlantılı olduğu bulgularının elde edildiği Mathew ve ark.'ın (106) çalışmalarıyla da uyumludur. YAB'de prefrontal kortikal bölgelerde hipermetabolizma ve limbik yapılarda nöronal hipertrofi gözlenmiştir. Proton manyetik rezonans spektroskopisi çalışmalarında nöronal canlılığın bir belirteci olarak kabul edilen N-asetilaspartatın prefrontal kortikal veya hipokampal düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgunun aksine N-asetilaspartat/kreatin oranının YAB hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında sağ dorsolateral prefrontal kortekste arttığı bulunmuştur. Ancak çocuklukta cinsel istismara uğrayan YAB hastalarında bu bölgedeki N-asetilaspartat/kreatin oranı istismara uğramayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu verilere göre YAB'de biyolojik bir alt tip olabileceği ileri sürülmüştür. Bölgesel beyin metabolizmasının değerlendirildiği Pozitron Emisyon Tomografisi çalışmasında, 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 (107). Manyetik rezonans görüntüleme kullanarak yapılan bir çalışmada, YAB olan çocuk ve ergenlerde kontrollere göre, anlamlı olarak daha geniş sağ ve toplam amigdala volümü bulunmuştur (12). Bu çalışmanın uzantısı olan bir diğer çalışmada, YAB olan çocuk ve ergenlerde kontrollere göre, hem gri hem de beyaz madde superior temporal girus volümlerinin daha geniş olduğu bildirilmiştir (108). 2011 yılındaki bir çalışmada YAB olan yetişkin hastalarda dorsomedial prefrontal korteks ve amigdala hacimleri sağlıklı kontrollere göre daha geniş bulunmuştur (109).

1.1.5. Klinik

Yaygın anksiyete bozukluğunun 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 tedavi için başvurur. Birçok hasta genellikle pratisyenlere, dahiliye 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...) zihni sürekli meşgul etmektedir. Kişi sürekli olarak potansiyel tehlike yaratan uyanları izlemekte, tehlike oluşturmayan uyanları 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 gerginliği özellikle alın kaslarında çok yoğundur. Çoğu hasta uyku sorunları, kâbus ve karabasanlar yaşar. Kolay yorulma, ağız kuruluğu, aşırı geğirme, 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 (110).

1.1.6. Tanı Ölçütleri

Yaygın anksiyete bozukluğunun başlıca özelliği en az 6 ay süreyle hemen hergün ortaya çıkan, birçok olay ya da etkinlik hakkında aşırı kaygı ve kuruntu (endişeli beklentiler) duymadır. Kişi kuruntularını kontrol etmeyi zor bulur. Kaygı ve kuruntuya huzursuzluk, kolay yorulma, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük

çekme, irritabilite, kas gerginliği ve uyku bozukluğunun kapsandığı bir listeden en az 3 belirti eşlik eder (111).

Bu bölümde DSM-IV-TR’de yer alan tanı ölçütlerine yer verilecektir.

1.1.6.1. DSM–IV-TR’de yaygın anksiyete bozukluğu için tanı ölçütleri

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 belirtiler bulunur).

Not: Çocuklarda sadece bir maddenin bulunması yeterlidir.

1) Huzursuzluk, aşırı heyecan duyma ya da endişe

2) Kolay yorulma

3) Düşüncelerini yoğunlaştırmada zorluk ya da zihnin durmuş gibi olması

4) İrritabilite

5) Kas gerginliği

6) Uyku bozukluğu (uykuya dalmada veya uykuyu sürdürmede 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, 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 (1).

1.1.7. Klinik Seyir

Yaygın anksiyete bozukluğu olan birçok kişi kendisini bütün yaşamı boyunca anksiyeteli ve sinirli olarak hissettiğini bildirir. Tedavi olmak için başvuranların yarısından çoğu bu bozukluğun çocukluk ya da ergenlik döneminde başladığını bildirirse de 20 yaşından sonra başladığı da görülür. Kronik ancak dalgalanan bir gidiş gösterir ve çoğu zaman stresle karşılaşıldığında kötüleşir (111). Bu hastalığın gidişi ile ilişkili epidemiyolojik ve klinik çalışmaları kapsayan retrospektif raporlar hastalığın genellikle 10 yıl ya da daha uzun süren epizodlarla giden kronik bir durum olduğunu göstermektedir. YAB tanısı alanların sadece %15'inde ilk yıl boyunca iki ay ya da daha uzun süre tam remisyon gözlenirken, iki yıl boyunca yalnızca %25'inde ve 5 yıl boyunca %38'inde tam remisyon gözlenmiştir. Tahmin edileceği gibi YAB'nun gidişi genel topluma göre tedavi altındaki hastalarda daha inatçıdır. Geniş çaplı bir genel toplum taraması olan ECA (Epidemiologic Catchment Area) çalışmasında derlenen YAB kronisitesi ile ilgili veriler de bu hastalığın süresinin tipik olarak oldukça kronik olduğunu göstermektedir (2). YAB kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülür. Ortalama başlangıç yaşı 21 olarak bildirilmektedir. Daha geç (30-40 yaşlarından sonra) başlayanlarda genellikle başka bozukluklara sekonder olarak gelişmektedir. Bu hastaların 40 yıllık bir izleme çalışmasında yaş ilerledikçe anksiyetenin yerini somatizasyon bozukluğu belirtileri almaktadır. Bizim toplumumuzda sağaltım görmeyen hastaların çoğunda bir süre sonra konversiyon, hipokondriazis ya da başka somatoform bozukluk belirtileri ortaya çıkar ya da tipik depresyon başlar. YAB tedavi edilmezse süregenleşebilir. Tedavi uyumu iyi olmayan hastalarda, kadınlarda ve erken başlangıçlı olanlarda hastalık daha kötü gidiş göstermektedir (3). Hastalığın prognozunu olumsuz etkileyen etkenler şu şekilde sıralanabilir (112):

- 1) Depresyon ektanısı bulunması
- 2) Kişilik bozukluğu ektanısı olması
- 3) Semptomların şiddetli olması
- 4) Nevrotiklik düzeyinin yüksek olması
- 5) Sosyal uyumun zayıf olması

- 6) Düşük sosyoekonomik düzey
- 7) İşsizlik
- 8) Süregelen aile içi sorunlar ve çatışmalar

YAB olan hastalarda diğer psikiyatrik bozukluklar sıklıkla birlikte görüldüğü için bu hastalığın klinik gidişini ve prognozunu öngörmek oldukça zordur (111). Ayrıca bu hastaların %50'sinde eşlik eden kişilik bozukluğu da bulunmaktadır (3).

1.1.8. Ayırıcı tanı

Yaygın anksiyete bozukluğunun belirtileri birçok farklı durumda ortaya çıkabilir ve tanısının konulması eşanı nedeniyle daha da karışabilir. Anksiyete bozukluğu olanlar, yakınmalarını, algılama, yaşama ve sunma şekilleri açısından sıklıkla diğer tıp dallarına başvuruda bulunurlar. Bu durumda, YAB tıbbi nedenlere bağlı anksiyeteden ayrılmalıdır. Gerçekten diğer tıp dallarının polikliniklerine başvuran hastaların 1/3'ünün, ya organik durumuyla açıklanamayacak derecede ağır şikayetler ile başvuranlar ya da tamamen psikolojik kaynaklı bozuklukları olanlar olduğu bilinmektedir (113). YAB'nun ayırıcı tanısında düşünülmesi gerekenler tablolar şeklinde ele alınacaktır.

Tablo 1. Anksiyete belirtilerini ortaya çıkarabilecek ilaçlar (19)

-
- 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
-

Tablo 2. YAB'nin psikiyatrik olmayan tıbbi hastalıklarla ayırıcı tanısı (19)

-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 3. YAB'nin diğer psikiyatrik hastalıklarla ayırıcı tanısı (114)

a-Patolojik olmayan anksiyete	İşlev bozukluğuna yol açan fiziksel belirtiler ve felaketleştirici 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.
e-Madde kullanım bozuklukları	Özgül maddenin kullanımıyla ilişkili fizyolojik kanıt yoktur.
f-Hipokondriazis	YAB'deki sağlık anksiyetesi ile hipokondriyak bir hastadaki hastalık inancı karışabilir. YAB'de genellikle sağlık anksiyetesi tek başına değildir.

1.1.9. Eşlik Eden Bozukluklar

Çalışmalarda YAB'ye başta duygudurum bozuklukları ve diğer anksiyete bozuklukları olmak üzere yüksek oranda eksen I bozukluklarının eşlik ettiği gösterilmiştir (115). Çalışmalarda YAB'nin duygudurum ve diğer anksiyete bozuklukları ile birlikte olduğunda, hastaların yardım arayışlarının belirgin olarak arttığı saptanmıştır (116). Garyfallos ve ark. (117), YAB'de herhangi bir duygudurum bozukluğu ve majör depresyonun yaşam boyu ek tanı oranlarını sırasıyla %51 ve %23 oranlarında bildirmiştir. Carter ve ark. (118) ise aynı ek tanıların bir yıllık yaygınlığını sırasıyla %70.6 ve %59 olarak bildirmiştir. Otonomik hiperaktivite, kas gerginliği, gerilim ağrıları, huzursuzluk gibi belirtiler YAB ile ilişkili iken ilgi kaybı, apati, retardasyon, ümitsizlik, geri çekilme depresyon için daha karakteristiktir. Ayrıca bitkinlik, disfori, irritabilite, uyku bozukluğu hem depresyon hem de YAB'de görülebilir. YAB'ye sekonder depresyonu olan hastalar, daha şiddetli belirtiler ve sosyal işlevlerde bozulma gösterirler (119).

Yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında diğer bir depresif bozukluk olan distimik bozukluk da sık görülebilmektedir. Bu tanının YAB ile birlikteliği hastanın değerlendirildiği sırada %21-22, bir yıl içinde %36.2 ve yaşam boyu %21-39 oranlarında bildirilmiştir (117, 118, 120).

Özcan ve ark. (121) 2006 yılındaki çalışmalarında hastaların yaklaşık yarısında (%56.1) YAB'ye diğer anksiyete bozukluklarının eşlik ettiği bulunmuştur. Bu oran Garyfallos ve ark. (117) ayaktan psikiyatri hastalarında bildirdiğinden (%31) daha yüksek, Carter ve ark. (118) toplumda bildirdiği (%55.9) ile hemen hemen aynı görünmektedir.

Saha çalışmalarında YAB'nin sosyal fobi ile birlikteliği Özcan ve ark. (121) 2006 yılındaki bulgularına (%30.6) benzer şekilde bir yıllık %28.9 ve yaşam boyu %34.4 oranında bulunmuştur (118, 120). Garyfallos ve ark. (117) ise bu ek tanının ayaktan psikiyatri hastalarında yaşam boyu %14 oranında görüldüğünü, bu düşük oranın sosyal fobinin YAB hastalarında yardım arama davranışını olumsuz etkilemesinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Çalışmalarda YAB'de panik bozukluğu ek tanısı bir yıllık sürede %21.5, yaşam boyu %23.5-27 (117, 118, 120) bildirilmiştir. Hastaların bir kısmında YAB'nin panik bozukluğun prodromal aşamasını temsil ettiğine dair görüş vardır

(122). Fava ve ark. (123) panik bozukluktaki prodromal belirtiler içinde yaygın anksiyetenin de olduğunu göstermesi ve bazı panik bozukluklu hastalarda panik nöbetler durduktan sonra YAB belirtilerinin sürdüğünün anlaşılması (124) bu iddiayı destekler niteliktedir.

Özcan ve ark. (121) çalışmalarında OKB ek tanı oranı (%19), polikliniğe başvuran (%6) (117) ve toplumda bulunan YAB hastalarında (%10) (118) bildirilenlerden daha yüksek bulunmuştur. OKB hastalarının yakınlarında YAB oranı daha yüksek bulunmuştur (125). YAB'deki endişe ve OKB'deki obsesyonel belirtilerin ortak özellikleri vurgulanmıştır. Her ikisi de tekrarlayıcıdır ve kontrol edilmeleri güçtür ve her ikisi de gelecekteki bir tehlikeye yönelmişlerdir. YAB'nin, obsesyonel kontrol etmenin bilişsel bir varyantını temsil ettiği ileri sürülmüştür (126). Bir çalışmada YAB hastalarında kompulsif kontrol etme davranışlarının beklenenden yüksek olduğu bulunmuş ve temel özellik olan endişe ile kompulsif davranışlar arasında -özellikle kontrol etme- belirgin ilişki olduğu yönünde değerlendirilmiştir (127).

Hastaların %56.1'inde YAB dışında herhangi bir anksiyete bozukluğu bulunurken, en sık eşlik eden anksiyete bozuklukları sosyal fobi (%30.6), obsesif kompulsif bozukluk (%19.4) ve özgül fobidir (%17.4). Panik bozukluk (%8.2) ve posttravmatik stres bozukluğu (%3.1) daha az sıklıkta görülen ek anksiyete bozukluklarıdır (121).

1.1.10. Tedavi

Yaygın anksiyete bozukluğunun tedavisinde ilaç tedavisi, davranışçı ve bilişsel psikoterapiler, relaksasyon eğitimi gibi tedavi yöntemlerinin yararlı olduğu kabul edilmektedir. Ancak bu tedavi yöntemlerinin birbirlerine üstünlüğü yeterince araştırılmamıştır (128-130). Hangi tedavi seçilirse seçilsin, başlangıçta hastayla anlaşmak, eğitim ve güvence vermek yararlıdır (131). Tedavide hem farmakolojik hem de psikolojik uygulamaların kullanıldığı birleşik modelin kullanılması önerilmektedir (132). YAB'nin tedavisi için gereken ilaçların seçimi ve tedavinin yöntemi önemlidir. Tıbbi durumlardan veya yasa dışı madde kullanımından kaynaklanan anksiyetenin özellikle ayırt edilmesi başlangıç tedavisi için önem teşkil etmektedir. Psikiyatrik değerlendirmede depresyon, psikoz veya diğer psikiyatrik durumların ayırt edilmesi önemlidir. Anksiyeteyi artırabilecek ürünlerden uzak

durulması önerilmelidir. Mükünse kafein içeren gıdalar (kola, çay, kahve) ve çikolata diyetten kaldırılmalıdır (131, 132). Teofilin, stimulanlar, dekonjestanlar, kokain, esrar ve alkol kullanımı durdurulmalıdır. Hastanın alkol ve madde kullanımını gizleyebileceği akılda tutulmalıdır. Bunun dışında kalan ve anksiyeteye yol açabilecek tüm tıbbi durumlar dışlandıktan sonra anksiyete tedavisine geçilir (131).

1.1.10.1. Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Farmakolojik Tedavisi

Yaygın anksiyete bozukluğunun tedavileri diğer anksiyete bozuklukları ve depresyonla benzerlik gösterir. Bugün ilk sıra tedaviler arasında SSRI'lar ve SNRI'lar yanında benzodiazepinler ve buspiron bulunur. Bazı klinisyenler genel olarak anksiyete bozukluklarında ve YAB'de hastalığın uzun dönemli doğası, bağımlılık, kötüye kullanım ve olası yoksunluk tepkileri sebebiyle BZ reçete etmekten kaçınırlar. Her ne kadar diğer maddeleri, özellikle alkolü kötüye kullanan bir YAB hastasına BZ vermek akılcı bir yaklaşım olmasa da BZ'ler bir SSRI veya SNRI başlanmasında yardımcı olabilir, çünkü serotonerjik ajanlar sıklıkla aktive edicidir, erken dönemde tolere edilmeleri zordur ve etkileri geç başlar. Bu yüzden başka bir ajanla tedaviye başlarken BZ'lerin tedavide rolü olabilir. Semptomlarında kısmi azalma olan hastalarda BZ'ler bir SSRI veya SNRI'ı tamamlayabilir. BZ'ler ayrıca semptomların hızlıca ortaya çıktığı ve hızlı iyileşmenin istendiği bazı durumlarda aralıklı olarak kullanılabilir (133). BZ'lerin anksiyetenin bedensel belirtilerine, endişe ve kaygı yakınmalarından daha etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu ilaçlar depresyon belirtilerini iyileştirmedeği gibi bazen artmasına da yol açabilir. Bu durum sıklıkla depresif bozukluk eştanısı olan YAB'nin tedavisinde BZ kullanımını kısıtlamaktadır (134). Bir SSRI veya SNRI kullanan YAB hastalarında semptom remisyonunun depresyonda olduğundan daha geç ortaya çıkacağı ve bu sürenin 6 ay ya da daha uzun olabileceği akılda tutulmalıdır. Eğer bir YAB hastası haftalar veya aylar sonra iyileşmemişse başka bir SSRI/SNRI ya da buspirona geçiş veya BZ ile güçlendirme düşünölmelidir. Bu tedavilere yanıtızsızlık durumunda mirtazapin, trazodon trisiklik antidepresanlar gibi sedatif antidepresanlar veya hidroksizin gibi sedatif antihistaminikler denenebilir (133). Antidepresan tedavilerinde özellikle de trisiklik antidepresanlar (TSA) ilaçların başlanmasından sonra, özellikle de birinci haftasında Jitteriness sendromu denilen sinirlilik, titreme

ve uykusuzluk gibi anksiyete belirtilerinde belirgin alevlenmelere yol açan bir duruma sebep olabilirler. Bu nedenle tedaviye genel olarak düşük dozda başlanmaları önerilmektedir (135). TSA'ların yan etkileri, başta ağız kuruluğu, terleme, ortostatik hipotansiyon, taşikardi ve kilo alma, özellikle uzun dönem kullanımda tedaviye uyumu oldukça bozmaktadır (136).

Hidroksizin 50mg/gün kadar düşük dozlarda bile hızlı fakat hafif anksiyolitik etki gösterir. Bu dozlarda kullanıldığı zaman gün boyu sedasyona fazla sebep olmaksızın iyi tolere edilir. Daha etkili olduğu yüksek dozlarda yan etki nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Hidroksizin ara ara ihtiyaç halinde kullanım ya da hafif durumlarda düşük dozlarda düzenli kullanım için uygundur. Uzun süreli kullanımda sedasyon yan etkisine bir miktar tolerans gelişir ve bağımlılık potansiyeli yoktur. Bu yüzden YAB'nin tedavisinde kullanışlı bir alternatiftir (137-139).

Beta bloker ilaçlar da nabız hızını ve tremoru azaltarak anksiyetenin periferik belirtilerinin algılanmasını azaltırlar. En sık kullanılan propranolol aslında kan beyin bariyerini geçemez Ayrıca astımı olanlarda tehlikelidir ve depresyona neden olabilir. Bu ilaçlar ancak açık şekilde endike oldukları zaman performans anksiyetelerini azaltmada kullanılabilir (2).

Belirtilen bu tedavilere yanıtızsızlık durumunda alfa 2 delta ligandlar olan gabapentin veya pregabalin gibi epilepsi, nöropatik ağrı, fibromiyaljide onaylanan fakat anksiyete bozuklukları için test edilmekte olan ajanlar denenebilir. Bunların da ötesinde YAB tedavisine eklenebilecek ilaçlar arasında insomnia için hipnotikler, agresif tedaviye rağmen süren şiddetli, refrakter ve yeti yitimine yol açan semptomlar için atipik antipsikotikler bulunur (133).

1.1.10.2. Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Psikoterapisi

Yaygın anksiyete bozukluğunda orta şiddette anksiyetesi olan hastalara farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri uygulanabilir (94, 140). Farmakolojik yaklaşımların yanısıra psikolojik terapilerin de bilinmesi gereklidir. Dinamik psikoterapi, destekleyici psikoterapi ve bilişsel-davranışçı terapi yaklaşımları önemlidir. Bu farklı terapilerin hedefi şu şekilde açıklanabilir (140-142):

Dinamik psikoterapide tedavinin temeli çatışmanın çözülmesi olup; işlev bozukluğuna ait ilişkiler, uyum bozukluğuna yönelik savunmalar ele alınır.

Destekleyici psikoterapide anksiyetenin zedeleyici doğası, çevresel stresin azaltılması ve bozulmaya sebep olan sıkıntılı durumların düzeltilmesi sağlanmaya çalışılır.

Bilişsel-davranışçı terapide bilişsel yapılanma, psikolojik eğitim, gevşeme, nefes kontrolünü sağlama, yüzleşme, pratik ayırıştırma, yol gösterici benlik eğitimi içermektedir. Bilişsel terapi, bilişsel bozuklukların yarattığı endişeleri daha gerçekçi olarak görmeyi sağlamakta ve bu şekilde daha iyi planlama yapılarak anksiyeteyi kontrol etmenin yollarını göstermektedir. Hastalar aynı zamanda “endişe için endişelenmenin” anksiyeteyi beslediğini, ertelemenin ve göz ardı etmenin problemleri çözmek için işe yarar yollar olmadığını da anlarlar (143). Günümüzde davranışçı ve bilişsel terapinin birlikte kullanıldığı psikoterapi şeklinin daha fazla yarar sağladığı belirtilmektedir. Yapılan az sayıda araştırma bilişsel davranışçı terapinin psikodinamik psikoterapiden (144) ve farmakoterapiden (145, 146) daha etkili olduğunu göstermektedir. Fakat bilişsel davranışçı terapinin üstünlüğünün kesinlik kazanması için daha fazla araştırmanın yapılması gerekmektedir (145-147). YAB’de uygulanan bilişsel davranışçı psikoterapi kısa sürelidir. Ortalama 5-20 seans sürer. Başlangıçta tedavi süreci ve tedavinin amaçlarına yönelik bilgiler hastaya aktarılır. İyi bir hasta-terapist ilişkisi önemlidir. Anksiyete, düşünce, duygu ve davranışla ilgili ev ödevleri verilip hastadan kayıt tutması istenir. Başlangıçta anksiyete ve ona bağlı fizyolojik belirtilere ilişkin hastanın düşünceleri ve düşünme özellikleri değerlendirilir. Bilişsel davranışçı psikoterapilerde amaç hastanın davranışı, duyguları ve düşünceleri arasında bağlantı kurmasını sağlayarak, düşünce özelliklerini hastaya göstermektir (148, 149). Marks (150), YAB’de bilişsel davranışçı psikoterapinin anksiyeteyi azalttığını, semptomları yatıştırdığını ve bu iyileşmenin 6-12 aydan fazla sürdüğünü belirtmektedir. Anksiyetenin tedavisinde kişilik bozukluğu, kronik sosyal stres etkeni olan ve psikolojik tedaviden çok az fayda bekleyen hastalar psikoterapötik tekniklere çok iyi cevap vermemektedirler. Bu hastalara çoğunlukla psikoterapi ve farmakoterapi birlikte uygulanmalıdır (144, 151).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre YAB tanısı almış hastalardan, çalışma ölçütlerine uyan 20 hasta araştırmaya alındı. Yine çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşan 20 kişi kontrol grubu oluşturularak olarak çalışmaya alındı.

2.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Hastalar için çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri:

1. 18-65 yaşlar arası olma,
2. DSM-IV-TR'e göre yaygın anksiyete bozukluğu tanısı konması
3. Eşlik eden başka bir DSM-IV Eksen-I bozukluğunun olmaması (major depresif bozukluk dışında)
4. Nörolojik bir hastalığın olmaması ya da geçmişte herhangi bir nörolojik hastalık öykü ya da tedavisinin bulunmaması
5. Kafa travması öyküsünün bulunmaması
6. MRG incelemeleri için herhangi bir kontrendikasyonun bulunmaması
7. Hastada varolan psikiyatrik belirtilerin dağılımını etkileyecek herhangi bir önemli bedensel patolojinin veya herhangi bir bedensel hastalığın olmaması
8. Son 6 ay içerisinde alkol ve madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı öyküsünün olmaması.
9. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması.

Fırat Üniversitesi Hastanesinde sağlık personeli olarak çalışan, çalışma ölçütlerini karşılayan 20 sağlıklı kadın ve erkek bireylerden kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubu için çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri:

1. Kendisinde ya da birinci derece yakınlarında herhangi bir DSM-IV Eksen-I bozukluğunun olmaması
2. Önceden geçirilmiş stresli yaşam olayı bulunmaması
3. Son üç ay içerisinde tıbbi tedavi hikâyesinin olmaması
4. Herhangi bir psikiyatrik ya da nörolojik hastalık öyküsünün olmaması
5. MRG incelemeleri için herhangi bir kontrendikasyonun bulunmaması

2.2.Çalışmada Kullanılan Araçlar

2.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları gözönünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanılan yer, ekonomik durum gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık süresince aldığı tedaviler gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

2.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) (SCID-I)

Spitzer ve ark. (152) tarafından tanıtılan SCID-I, 1997 yılında DSM-IV'e yönelik olarak hazırlanan birinci eksen tanısı koymaya yönelik bir yapılandırılmış görüşme formudur. SCID-I, Çorapçioğlu ve ark. (153) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemizdeki güvenilirlik araştırması tamamlanmıştır (154). Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören hastalarda DSM-IV tanı ölçütleri ve SCID-I'e göre yaygın anksiyete bozukluğu tanısı konmuş hastalardan, çalışma ölçütlerine uyanlar araştırmaya alındı. Yine hastalardaki komorbid psikiyatrik bozuklukların varlığı SCID-I kullanılarak araştırıldı. Çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

2.2.3. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçmektedir. Toplam 21 sorudan oluşur. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır. Toplam puanın yüksekliği kişinin yaşadığı anksiyetenin yüksekliğini gösterir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Ulusoy ve ark. (155) tarafından yapılmıştır.

2.2.4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Hastada depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddetini ölçmek amacıyla yapılır. Toplam 21 sorudan oluşur. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilir. Toplam 0-63 arasında değişebilir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli (156) tarafından yapılmıştır.

2.3. Uygulama

Çalışmaya başlamak için yerel etik kurul onayı alındı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın şekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatılarak yazılı ve imzalı bir onam formu alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerle psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubunda SCID-I uygulanarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre, klinik görüşme ve aile anamnezi sonucunda tanısal değerlendirme yapıldı. Hasta ve kontrol grubuna BAÖ ve BDÖ uygulandı. Uzman bir psikiyatrist tarafından hastalar ikinci defa değerlendirilerek tanıları pekiştirildi. Hasta gruplarında ilaç dozları çalışmadan bir ay önce stabilize edildi.

2.4. MRG İşlem ve Volümetrik Ölçüm

İşlem: Görüntüleme üç boyutlu (3D) T1 ağırlıklı MRI görüntüleri elde eden 1,5 Tesla GE SİGNA Scanner (GE Medical System) kullanılarak gerçekleştirildi. Şu görüntüleme parametreleri izlendi: 1,5 mm sagittal kesitler, eko zamanı [TE]: 15.6 ms, repetisyon zamanı: 14.4 ms, eksitasyon sayısı: 1, görüntü açısı [FOV]: 240 mm, rotasyon açısı: 20°, bant genişliği: 20.8, kesit kalınlığı: 2.4 mm ve rezolüsyon: 0.9375 x 0.9375 x 2.4 mm. Bu parametrelerle elde edilen görüntüler work station programında işlendi.

Volümetrik ölçümler: Kontrol grubu ve hasta grubundan herbirinin MRG ile hipokampus ve amigdala bölgelerinin volümetrik incelemeleri gerçekleştirilmiştir.

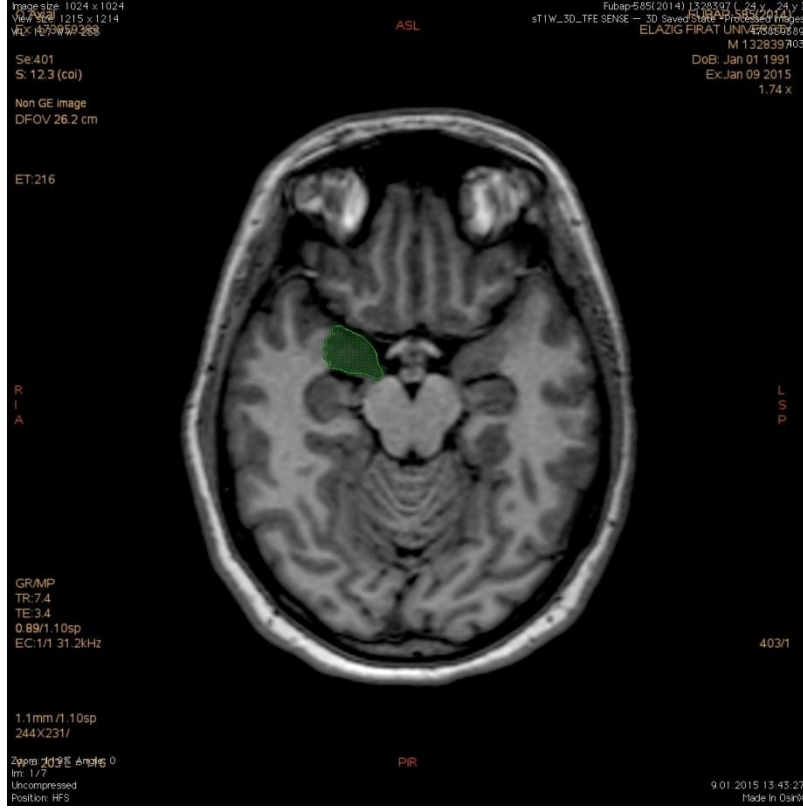
Hipokampus ve amigdala bölgelerinin ölçümleri için sınırların belirlenmesinde Caetano ve ark. (157), Brambilla ve ark. (158) ile Atmaca ve ark. (159) çalışmaları temel alındı.

Hipokampus için trase superior colliculusun talamusla tamamen birleştiği coronal kesitten başladı ve mamillar cisimlerin görünmesinden bir önceki kesitte sona erdi. Korona radiata ve öne doğru gidildiğinde ambient sistern üst sınır olarak belirlendi. Alt sınırı beyaz cevher ve lateral sınırı da lateral ventrikülün alt boynuzu oluşturdu.

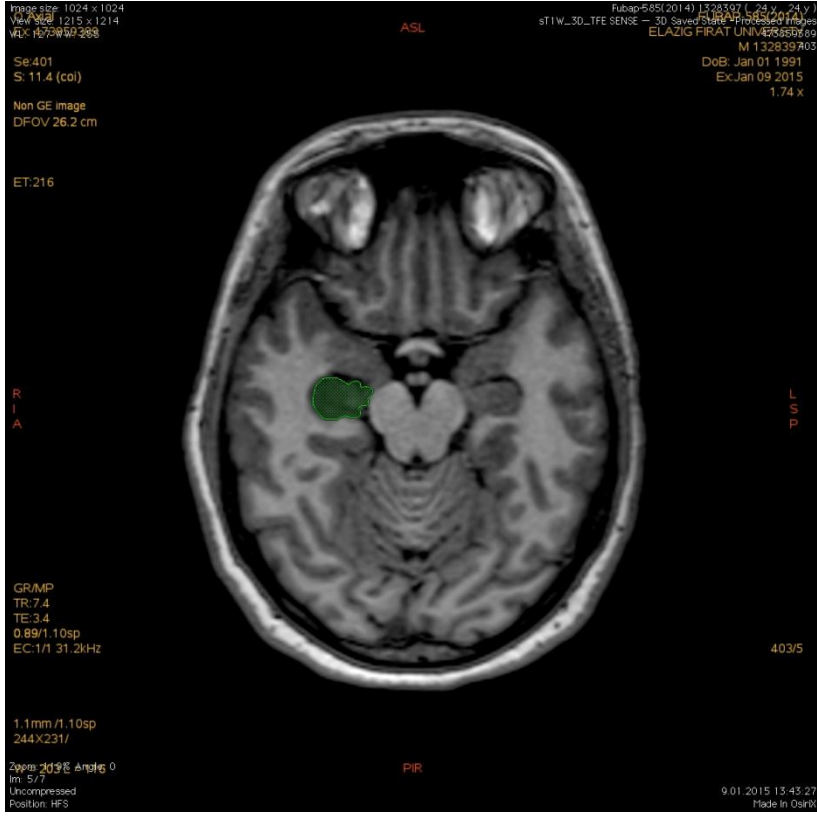
Amigdala bölgeleri için trase mamiller cisimlerin ilk görünmeye başladıkları yerden itibaren başladı. Üst ve lateral sınırları temporal lobun beyaz cevheri oluşturdu. Alt sınırı parahipokampal girusun beyaz cevheri oluşturdu. Ön sınır ise amigdalanın gri maddesinin temporal lobun geri kalanından artık daha fazla ayırt

edilemediği yerden itibaren çizildi. Çizimler ve volümetrik ölçümler olguların cinsiyetine ve tanısına kör olacak şekilde iki ayrı değerlendirici tarafından yapıldılar.

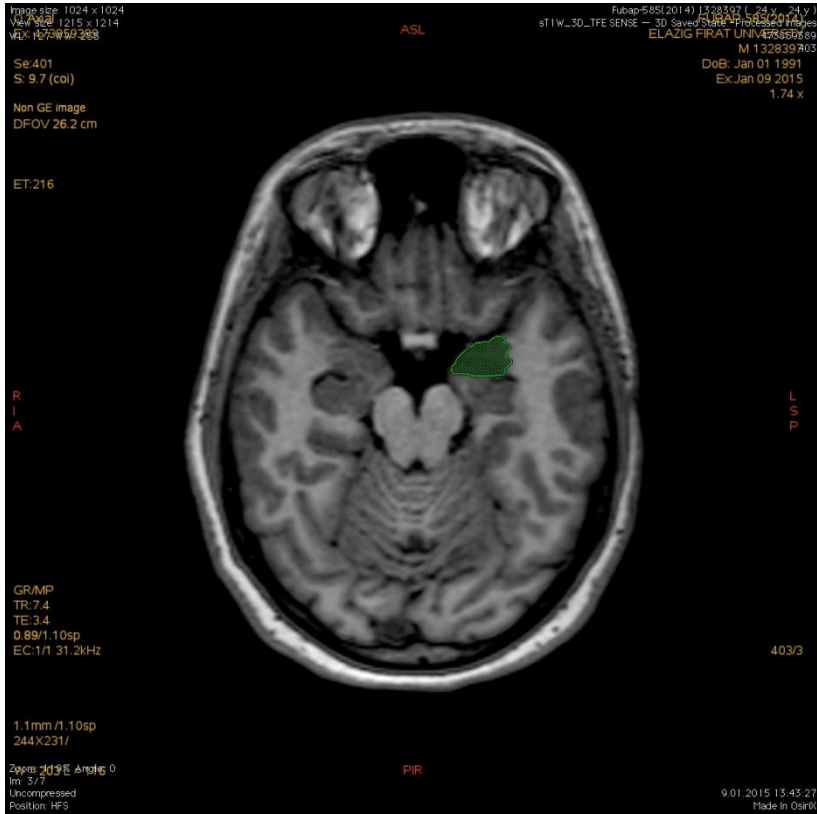
Volümetrik ölçümler esnasında kesitlerden aldığımız örneklerden bazıları Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kesitlerden örnekler I.



Şekil 2. Kesitlerden örnekler II.



Şekil 3. Kesitlerden örnekler III.

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplardan elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma (ort \pm SD) olarak gösterildi. İstatistiksel yöntem olarak kovaryans analizi (ANCOVA), Student t ve chi-square testleri kullanıldı. Gruplardaki volümetrik değerlerin yaşı ve hastalık süreleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon test kullanıldı. İstatistiki değerlendirme SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

3.1. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 10'u kadın ve 10'u erkek olmak üzere toplam 20 hasta alındı. Hastaların yaşları 25-60 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 47.30 ± 10.51 yıl idi. Kontrol grubu da 11'i kadın ve 9'u erkek toplam 20 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Kontrollerin yaşları 33-51 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 40 ± 3.9 yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.001$). Sosyodemografik özellikler ele alındığında; hasta grupta ilköğretim ya da ortaöğretim-lise mezunu olma, evli olma, orta veya kötü sosyo ekonomik düzeyde olma önde gelen özelliklerdi. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri*

	Kontrol (n=20)	Hasta (n=20)
Yaş	40.0±3.9	47.30±10.51**
Cins (E/K)	9/11	10/10
Hastalık süresi		
0- 5 Yıl	-	9
6-10 yıl	-	7
11 yıl ve üzeri	-	4
Eğitim Durumu		
Okuryazar değil	-	-
İlkokul	7	7
Ortaöğretim-Lise	8	11
Üniversite	5	2
Medeni Durum		
Evli	16	18
Bekar	3	1
Dul	1	1
Sosyoekonomik düzey		
İyi	2	-
Orta	14	16
Kötü	4	4
İkamet		
İl-İlçe	17	19
Kasaba	-	-
Köy	3	1

* $p > 0.05$, Tüm değişkenlerde (yaş dışında) hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

** $p < 0.001$

3.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Amigdala Volümleri

Yaygın anksiyete bozukluğu olan hasta grubunun yapılan ölçümlerinde amigdala volümü sağda 2.14 ± 0.35 ml ve solda 2.14 ± 0.36 ml olarak ölçüldü. Kontrol grubunun amigdala volümü sağda 2.03 ± 0.25 ml ve solda 1.98 ± 0.33 ml olarak ölçüldü. Gruplar arası karşılaştırmalarda kontrol grubuyla hastalar arasında amigdala hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi. Hem hasta hemde kontrol grubunda amigdala volümleri açısından lateralite gözlenmedi. Hasta ve kontrol gruplarının amigdala ölçümlerine ait veriler Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun amigdala volümleri

	GRUPLAR		
	Kontrol(n=20)	Hasta (n=20)	P
Sağ amigdala (ml)	2.03 ± 0.25	2.14 ± 0.35	$p > 0.05$
Sol amigdala (ml)	1.98 ± 0.33	2.14 ± 0.36	$p > 0.05$

3.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Hipokampus Volümleri

Yaygın anksiyete bozukluğu olan hasta grubunun yapılan ölçümlerinde hipokampus volümü sağda 3.30 ± 0.41 ml ve solda 3.13 ± 0.44 ml olarak ölçüldü. Kontrol grubunun hipokampus volümü sağda 3.00 ± 0.24 ml ve solda 2.98 ± 0.27 ml olarak ölçüldü. Gruplar arası karşılaştırmalarda kontrol grubuyla hastalar arasında solda olmak üzere hipokampus volümleri açısından istatistiksel olarak anlamlılığa yakın farklılık belirlendi ($p=0.062$). Hem hasta hemde kontrol grubunda hipokampus volümleri açısından lateralite gözlenmedi. Hasta ve kontrol gruplarının hipokampus ölçümlerine ait veriler Tablo 6'te verilmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun hipokampus volümleri

	GRUPLAR		
	Kontrol(n=20)	Hasta (n=20)	P
Sağ hipokampus (ml)	3.00 ± 0.24	3.30 ± 0.41	$p > 0.05$
Sol hipokampus (ml)	2.98 ± 0.27	3.13 ± 0.44	$p = 0.062$

3.6. Ölçek Puanları ve Korelasyon Analizleri

Yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ile belirlenen ölçek puanı 26.50 ± 7.97 iken; kontrol grubunun düzeyi ise 6.15 ± 2.20 olarak belirlendi ($p < 0.001$). Diğer taraftan hastaların Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puanı 14.35 ± 9.81 olarak belirlenirken; kontrol grubunun ortalaması ise 7.85 ± 1.92 idi

($p < 0.001$). Hastaların ortalama hastalık süresi 7.40 ± 5.59 yıl idi. BAÖ puanı ile sol hipokampüs volümü arasında ileri düzeyde ($r = -0.72$; $p < 0.001$) negatif korelasyon gözlemlendi. Bunun dışındaki klinik ya da volumetrik parametreler arasında hem hasta hem de kontrol grubunda anlamlı ilişki gözlemlenmedi ($p > 0.05$).

4. TARTIŞMA

Son zamanlarda beyin görüntüleme yöntemlerinde kaydedilen ilerlemeler ile birlikte psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinin aydınlatılması için bu yöntemlerden sıkça faydalanılmaktadır. Günümüzde pek çok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi YAB'nin de nörobiyolojisinin aydınlatılamadığı bilinmektedir. YAB ile ilgili az sayıda nörogörüntüleme çalışması bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında YAB'nin henüz aydınlatılamamış olan etyopatogenezinin ve biyolojik yönünün aydınlatılmasına katkıda bulunulması amaçlandı.

Yaygın anksiyete bozukluğunda bugüne kadar yapılan nörogörüntüleme çalışmaları genel olarak yapısal (bilgisayarlı tomografi, MR) ya da fonksiyonel (tek foton emisyon tomografi, pozitron emisyon tomografi; fonksiyonel MR, manyetik rezonans spektroskopisi) görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları beyin anatomisi hakkında bilgi vermekte iken; fonksiyonel görüntüleme çalışmaları da beyin canlı etkinliği ve aktivitesi hakkında bilgi vermektedir.

Yaygın anksiyete bozukluğunda şu ana kadar yapılmış çok az sayıda volümetrik beyin görüntüleme çalışması bulunmaktadır. Bunlardan Schienle ve ark. (109) 2011 yılındaki voxel tabanlı morfometrik çalışmalarında 16 YAB hastası ve sosyodemografik özellikler açısından eşleştirilmiş 15 kontrol yer almıştır. Bu çalışmada kontrollerle kıyaslandığında YAB'li hastalarda daha büyük amigdala ve dorsomedial prefrontal korteks (DMPFC) hacmi tespit edilmiş. Dahası hastaların semptom şiddeti DMPFC ve anterior singulat korteks (ACC) hacimleri ile korelasyon göstermiştir. Bu hastaların emosyon regülasyonu ve beklenti anksiyetesi ile ilişkili beyin bölgelerinde lokalize gri cevher anormallikleri gözlenmiş, bu anormalliklerin YAB için predispozisyon ya da kronik korku gibi hastalığa spesifik davranışın sonucu olabileceği sonucuna varılmıştır. 1998 yılındaki Davis'in (160) çalışmasında da YAB'nin anksiyeteye bağlı otonomik hiperaktivitenin aracılığıyla genişlemiş olan amigdala ve korku uyaranlarına bağlı merkezi amigdala disfonksiyonunun sonucu olabileceği belirtilmiştir. Temporal lob epilepsisi veya status epileptikus olan çocuk ve yetişkinlerin amigdala harabiyeti olanları iktal korku ile daha çok ilişkili bulunmuştur (161). Temel olarak tüm anksiyete bozukluklarının emosyonel yönünde filogenetik olarak etkili olan limbik sistem ve

bunun bir parçası olan amigdalanın öneminin anlaşılması ile çalışmalar bu bölgeler üzerine yoğunlaşmıştır (162).

Moon ve ark.'ın (163) çalışmasında ise YAB hastaları ve kontrol grubunda intrakraniyal hacimde belirgin farklılık gözlenmezken cinsiyetler arasında belirgin fark bulunmuştur. Kadın hastalarda erkeklere göre artmış DLPFC hacmi gözlenmiş ve bu durum Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçek puanları ile de pozitif korelasyon göstermiştir. Bu nedenle YAB'nin cinsiyete bağlı prevelans değişikliklerinin DLPFC'deki hacim değişiklikleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Adolesanlarda yapılan başka bir morfometrik çalışmada ise YAB 'de kadın ve erkekler arasında gri cevher değişiklikleri olmakla beraber bu değişikliklere cinsiyet etkisi tespit edilememiştir (164). Yine Moon ve ark.'ın (163) çalışmasında hipokampus, orta beyin, talamus, insula ve süperior temporal girus hacminde azalma bulunmuştur. Bilindiği üzere hipokampus HPA aksı ile ilişkili nöroendokrin sistemde önemli bir rol oynar ve çeşitli hormon reseptörlerini innerve eder (165). Özellikle anksiyete ve stres gibi duygusal deneyimlere karşı cevapta psikiyatrik hastalıkları olanların hipokampusunda aşırı duyarlılık bildirilmiştir ve hipokampustaki psikiyatrik bozukluk belirtisi olan stresin ve duygusal cevabın düzenlenmesi bu semptomların uyardığı HPA hiperaktivasyonu sırasındaki glukokortikoid hipersekresyonu ile olmaktadır. Sonuç olarak glukokortikoid konsantrasyonundaki bir artışın hipokampusta nörotoksisite ve hacim azalmasına yol açabileceği belirtilmiştir (163, 166). Bu durumu destekleyen 2011 yılındaki bir hayvan çalışmasında depresyon ve anksiyete sırasındaki glukokortikoid hipersekresyonunun hipokampusta nöronal hasar, hacim azalması ve nörojenez defisitine neden olduğu bildirilmiştir (167). Terlevic ve ark.'ın (11) çalışmasında hipotalamus hacimlerinin YAB'de belirgin olarak azaldığı ve bu azalmanın hem sol hem de sağ tarafta olduğu, anksiyete skorlarının hipotalamus hacmi ile ters korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Manyetik rezonans görüntüleme kullanarak yapılan başka bir çalışmada YAB olan çocuk ve ergenlerde kontrollere göre, anlamlı olarak daha geniş sağ ve toplam amigdala volümü bulunmuştur (12). Bu çalışmanın uzantısı olan bir diğer çalışmada, YAB olan çocuk ve ergenlerde kontrollere göre, hem gri hem de beyaz madde superior temporal girus volümlerinin daha geniş olduğu bildirilmiştir (108).

Psikiyatrik bozukluklarda beyinde çoğu kez belirgin yapısal değişikliklerin görülebilmesi, araştırmacıları buralardaki işlevsel bozuklukların incelenmesine yöneltmiştir (168). Geçmişteki beyin görüntüleme ve nöroanatomik çalışmaların sonucunda elde edilen anksiyete ile ilgili 6 fonksiyonel nöroanatomik hipotez vardır: oksipital lob hiperaktivitesi, hipokampal ve temporal loblarda hiperaktivite, frontal loblarda hipoaktivite, bazal ganglion-serebellar dengesizlik, tüm beyin aktivitesinde artma veya azalma (169). Anksiyete bozukluklarının nörobiyolojisinde benzodiyazepin reseptör işlevlerinde bir değişimin rol aldığı bir takım çalışmalarda öne sürülmüştür. Hayvan modelleri ile yapılan bazı çalışmalarda tehdit edici bir uyaran maruziyeti sonrasında deneklerde frontal korteks ve hipokampusta azalmış benzodiyazepin reseptör bağlanması saptanmıştır (170). Bir PET çalışmasında beyinde BZ reseptörlerinin en yoğun bulunduğu bölgenin oksipital lob olduğu gösterilmiştir ve YAB olan hastalarda BZ verilmesinden sonra oksipital korteks metabolizmasında anlamlı azalma bulunmuştur (171, 172). YAB olan hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında topografik haritalama ile oksipital farklılıklar olduğu tespit edilmiştir (173). Laktat sensitif anksiyete ataklarının temporal loblar ve insular kortekste iki taraflı kan akımı artışıyla ve beklenti anksiyetesinin ise temporal kortekste kan akımı artışıyla bağlantılı olduğu bulunmuştur (174, 175). YAB ölçütlerini karşılayan 18 hasta ile 15 kontrolün karşılaştırıldığı bir PET çalışmasında, dinlenme koşullarında YAB olan hastalarda kontrollere göre oksipital, temporal ve frontal lob metabolizmasında artış izlenmiştir. Pasif gözlem deney şartlarında, YAB olan hastalarda bazal ganglion metabolizmasında azalma ve serebellar/tüm beyin metabolik oranlarında artış saptanmış; katılımcılardan uyanıklık durumunu artıran bir ödev yapmaları istendiğinde ise göreceli olarak bazal ganglionların metabolizmasında ve sağ parietal lob metabolizmasında artışlar olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada BZ tedavisini takiben korteks, limbik sistem ve bazal ganglionlardaki metabolizmada azalma olduğu bulunmuştur (169). Bu çalışma, YAB hastalarını beyin metabolik fonksiyonları açısından sağlıklı kontrollerden ayıran veriler sağlamış ve birçok anatomik bölgenin (kortikal yapılar, limbik sistem, bazal ganglionlar ve serebellum) YAB’de etyolojik önemi olabileceğine dikkat çekmiştir (176). Tiihonen ve ark.’ın (105) 1997 yılında yaptıkları, ilaç kullanmayan 10 yaygın anksiyete bozukluğu ve 10 sağlıklı gönüllünün katıldığı bir SPECT çalışmasında;

YAB grubunda kontrol grubuna göre sol temporal bölgede BZ reseptör bağlanma oranlarında azalma bulunmuştur. YAB'de prefrontal kortikal bölgelerde hipermetabolizma ve limbik yapılarda nöronal hipertrofi gözlenmiştir. Proton manyetik rezonans spektroskopisi çalışmalarında nöronal canlılığın bir belirteci olarak kabul edilen N-asetilaspartatın prefrontal kortikal veya hipokampal düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgunun aksine N-asetilaspartat/kreatin oranının YAB hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında sağ dorsolateral prefrontal kortekste arttığı bulunmuştur. Ancak çocuklukta cinsel istismara uğrayan YAB hastalarında bu bölgedeki N-asetilaspartat/kreatin oranı istismara uğramayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu verilere göre YAB'de biyolojik bir alt tip olabileceği ileri sürülmüştür (106). Anksiyete bozukluklarında PET ve SPECT ile yapılan araştırmalardan elde edilen veriler çok çeşitli ve çelişkili görünmektedir. Bu durumun nedeni yapılan araştırma sayısının yetersizliği ve yöntemsel farklılıklar olabilir.

Son yıllarda YAB'nin nörobiyolojisini anlamaya yönelik yapılmış fMRI çalışmalarında da değişik sonuçlar elde edilmiştir. Zhang ve ark.'ın (177) 2013'teki çalışmalarında sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında yaygın anksiyete bozukluğu olan hastaların sağ amigdala beyaz cevherinde önemli ölçüde artmış fraksiyonel anizotropi ve kaudal anterior singulat korteks ile orta singulat korteks beyaz cevherinde azalmış fraksiyonel anizotropi olduğu gösterilmiştir. Başka bir gözden geçirme çalışması ise; hastalarda anormal amigdala ve prefrontal korteks aktivasyonu ve bu bölgeler arasında işlevsel bağlantıların azalmış olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada bu bölgelerin gri cevher artışı ile beraber amigdala ve prefrontal korteks arasındaki yapısal bağlantıların da azalmış olduğu tespit edilmiştir. (178). 2007'deki bir pediatrik YAB çalışmasında negatif duygusal yüz ifadesine cevabın değerlendirilmesinde amigdalada hiperaktivite gösterilmiş (179). Benzer bulgular yetişkin YAB hastalarında da ortaya çıkmıştır ve emosyonel regülasyonda ACC'nin amigdalayı doğrudan etilediği bununla birlikte ACC-amigdala bağlantılarındaki defisitinin YAB hastalarında emosyonel disregülasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (180). 2014 yılındaki Mochcovitch ve ark.'ın (181) yapmış olduğu bir gözden geçirme çalışmasında emosyonel disregülasyonun yaygın anksiyete bozukluğunda önemli bir bilişsel disfonksiyon olduğunu ve bunun korteks-amigdala

işlevsel bağlantılarındaki defisit kadar prefrontal korteks ve anterior singulat korteksin işlevselliğinde azalma ile ilişkili olabileceğini göstermişler. Yapısal MRG çalışmaları ile birlikte ele alındığında bu veriler yaygın anksiyete bozukluğunda ACC-amigdala döngüsünde anormallik olduğunu göstermektedir (177). Yapılan diğer iki yetişkin fMRI çalışmalarında ise amigdalanın yaygın anksiyete bozukluğundaki sorumluluğunu araştırmak için korkulu yüz görüntüleme cevabında amigdala aktivitesi değerlendirilmiş; birinde kontrol grubu ile hastalar arasında amigdala açısından farklılık bulunmamışken diğerinde hasta grubunda azalmış amigdala aktivitesi bulunmuştur (182, 183). Bunlara zıt olarak yaygın anksiyete bozukluğu olan ergenlerde amigdala hiperaktivitesi saptanmıştır (179, 184).

Bizim bu tez çalışmamızdaki bulgularımız değerlendirildiğinde amigdala hacimlerinde hem sağ hem de solda olmak üzere hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ve yaş, eğitim durumu, hastalık süresi ve hastalığın şiddeti ile amigdala hacimleri arasında korelasyon saptanmadı. Literatüre baktığımızda genel olarak görülen amigdala hacim artışı ve amigdala hiperaktivitesidir. Buna rağmen Whalen ve ark.'ın (183) yaptıkları fMRI çalışmasında bizim çalışmamızla benzer şekilde amigdalada hasta ve kontroller arasında farklılık tespit etmediği gibi Blair ve ark. (182) da tam tersine azalmış amigdala aktivitesi bulmuşlardır. Etkin ve ark.'ın (185) belirttiği üzere bazal amigdala aktivitesi, görevle ilişkili aktivasyon kapasitesi, duygusal ifadeye genel cevaplar ve yaygın anksiyete bozukluğunun patofizyolojisinin her bir hastalık grubundaki doğası ile nisbi seviyeleri gibi birçok faktör bu değişiklikleri açıklıyor olabilir.

Hipokampus hacimlerini değerlendirdiğimizde ise literatürdeki azalmış hipokampus hacimlerinin aksine sağ hipokampus için hasta ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken sol hipokampusta hasta grupta anlamlı sayılabilecek hacim artışı tespit edildi. Bununla beraber sol hipokampus hacmi ile BAÖ puanları arasında da ileri düzeyde negatif korelasyon ($r = -0.72$, $p < 0.001$) tespit edildi. Hipokampus hacimleri açısından tutarsız gibi görülen bu sonuç literatürdeki çalışma sayısının kısıtlılığı ve yöntem farklılıkları ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Bu çalışma bir dizi tartışılabilir kısıtlılıklar içermektedir. Bunlardan birincisi çalışmada kullanılan örneklem sayısının küçüklüğüdür ve bu da çalışmadaki bulguların anlamlılığını kısıtlamaktadır. Yine çalışmada kullanılan ölçüm tekniğinin

uygulanmasındaki farklılıklardan kaynaklanan değişimler sonuçları etkilemiş olabilir. Yine bu çalışmadan önce yaygın anksiyete bozukluğunda yapılmış kısıtlı sayıda beyin görüntüleme çalışmaları bulunmakta olup, bu durum çalışmadan elde edilen bulguları yorumlayıp genellemeyi kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak yaygın anksiyete bozukluğunun patofizyolojisiyle de ilişkili olabilecek sol hipokampusu ait anormallikler ve bunun anksiyete skorları ile ilişkisinin olduğu saptandı. Bununla birlikte bu bulguların önem kazanabilmesi için daha büyük örneklem gruplarında daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı. Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000. Köroğlu E (çeviren), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2001.
2. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. İkinci Baskı, Ankara: HYB Basım Yayın, 2007: 360-368.
3. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2007: 452-456.
4. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin Nüfusta Hastalıkların Yaygınlığı, İlişkili Faktörler, Yetiyitimi ve Ruh Sağlığı Hizmeti Kullanımı Sonuçları. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı, 1998.
5. Abby JF, Salvatore M, Jeremy DC. Anxiety Disorders in Comprehensive Textbook of Psychiatry. 6.Baskı, Baltimore: Williams Wilkins, 1995: 1191-1204.
6. Barlow DH, Shear KM. Panic disorder. Frances AS, Hales RE (eds). Review of Psychiatry. Washington DC: American Psychiatric Press, 1998: 10-88.
7. Karadağ F, Anksiyete bozukluklarında beyin görüntüleme. Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Dergisi 2010; 3(4): 19-30.
8. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. İkinci Baskı, Ankara: HYB Basım Yayın, 2007.
9. Davidson JR, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. Trends in Cognitive Sciences 1999; 3: 11-21.
10. Zhang Y, Li L, Yu R, Liu J, Tang J, Tan L, et al. White matter integrity alterations in first episode treatment-naive generalized anxiety disorder. J Affect Disord 2013; 148 (2-3): 196-201.
11. Terlevic R. Decreased hypothalamus volumes in generalized anxiety disorder but not in panic disorder. J Affect Disord 2013; 146(3): 390-394.

12. Bayraktar E. Yaygın anksiyete bozukluğunun fenomenolojisi. Tükel R, Aklın T, (editors), Anksiyete Bozuklukları. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları, 2006: 469–508.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.
14. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed. (DSM-III-R). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
15. Sanderson WC, Barlow DH. A description of patients diagnosed with DSM-III-R generalised anxiety disorder. J Nerv Ment Dis 1990; 178: 588-591.
16. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
17. Brown TA. The nature of generalised anxiety disorder and pathological worry: current evidence and conceptual models. Can J Psychiatry 1997; 42: 817-825.
18. Woodman CL. A 5-year follow-up study of generalized anxiety disorder and panic disorder. J Nerv Ment Dis 1999; 187: 3-9.
19. Dunitz M. Generalized Anxiety Disorder: Diagnosis, Treatment and it's Relationship to Other Anxiety Disorder. 2nd ed. Bristol, 2000. Kırılı S, Sivrioğlu Y (çeviren), Bursa: Özsan Matbaacılık, 2000: 1-102.
20. Arkonaç O. Açıklamalı Psikiyatri Sözlüğü. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1999: 36-37.
21. Eşel E. Genelleşmiş Anksiyete Bozukluğunun Nörobiyolojisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003; 13: 78-87.
22. Stanley MA, Beck JG. Anxiety disorders. Clin Psychol Rev 2000; 20: 731-754.
23. Uzbay İT. Anksiyetenin nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002; 5(1): 5-13.
24. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed. text revision. (DSM-IV-TR), Washington DC: APA, 2000.

25. Işık E, Işık Y. Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Anksiyete Bozuklukları. İstanbul: Asimetrik Paralel, 2006: 425-442.
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: 355-364.
27. Flint AJ. Epidemiology and comorbidity of anxiety disorders in the elderly. Am J Psychiatry 1994; 151: 640-649.
28. Roy-Byrne PP, Wagner A, Primary care perspectives on generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2004; 65(13): 20-26.
29. Sheikh JI. Anxiety disorders and their treatment. Clin Geriatr Med 1992; 8: 411-426.
30. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C. Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi. Sivas: Dilek Matbaası, 1995.
31. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Ankara: Eksen Tanıtım, 1998.
32. Köroğlu, E. Ruhsal Bozuklukların Tanısal Ve Sayımsal El Kitabı, DSM IV TR. 4. Baskı. Ankara, 2007: 43-53.
33. Özcan M, Uğuz F, Çilli AS. Ayaktan psikiyatri hastalarında yaygın anksiyete bozukluğunun yaygınlığı ve ek tanılar. Türk Psikiyatri Dergisi 2006; 17(4): 276-285.
34. Papp LA, Kleber MS: Phenomenology of generalised anxiety disorder. Stein DJ, Hollander E (ed.), Textbook of Anxiety Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2002: 109-118.
35. Yonkers KA. Factors predicting the clinical course of generalized anxiety disorders. Br J Psychiatry 2000; 176: 544-549.
36. Howell HB, Brawman-Mintzer O, Monnier J, Yonkers KA. Generalized anxiety disorder in women. Psychiatr Clin North Am 2001; 24(1): 165-178.
37. Yonkers KA. Phenomenology and course of generalized anxiety disorder. Br J Psychiatry 1996; 168: 308-313.

38. Hunt C. The diagnosis and the nature of generalized anxiety disorder. *Current Opinion in Psychiatry* 2000; 13: 157-161.
39. Simonoff E, Pickles A, Meyer JM, Silberg JL, Maes HH, Loeber R et al. The Virginia twin study of adolescent behavioral development: influences of age, sex and impairment on rates of disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 801-808.
40. Kaplan & Sadock's Concise Textbook of Clinical Psychiatry 9. Edition. Aydın H, Bozkurt A (çevirenler), Ankara: Güneş Kitabevi, 2005; 238-242.
41. Starcevic V. Anxiety states: a review of conceptual and treatment issues. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19(1): 79-83.
42. Tükel R. Yaygın anksiyete bozukluğunun patogenezi. Tükel R, Aklın T, (editors), *Anksiyete Bozuklukları*. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları, 2006: 481-508.
43. 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: 77-108.
44. 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: 164-186.
45. 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: 143-163.
46. Köroğlu E, Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2.Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007: 304-317.
47. Andrews G, Stewart G, Allen R, Henderson AS. The genetics of six neurotic disorders: a twin study. *J Affect Disord* 1990; 19: 23-29.
48. 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: 267-272.

49. 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.
50. Ohara K, Suzuki Y, Ochiai M, Tsukamoto T, Tani K, Ohara K. A variable number-tandem-repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23: 55-65.
51. Tükel R, Alkın T. *Anksiyete Bozuklukları. I. Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2006: 41-143.*
52. Hoehn-Saric R, McLeod DR. Somatic manifestations of normal and pathological anxiety. Hoehn-Saric R, McLeod DR (eds.). *Biology of Anxiety Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1993: 177-222.*
53. Klein E, Cnaani E, Harel T, Brown S, Ben Haim SA. Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 18-24.
54. Duran A. *Anksiyete ve panik ataklarında hasta değerlendirilmesi ve tedavisi. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, İstanbul, 1999: 145-156.*
55. 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: 419-446.
56. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Bradwejn J, Villarreal G, Knapp R, Emmanuel N et al. Effects of the cholecystokinin agonist pentagastrin in patients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 700-702.
57. Abelson JL, Glitz D, Cameron OG. Blunted growth hormone response to clonidine in patients with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 157-162.
58. Charney DS, Wood SW, Heninger GR. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 1989; 27: 173-182.
59. Cameron OG, Smith CB, Lee MA. 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.
60. Munjack DJ, Baltazar PL, DeQuattro V, Sobin P, Palmer R, Zulueta A, et al. Generalized anxiety disorder: some biochemical aspects. *Psychiatry Res* 1990; 32: 35-43.
 61. Wu JC, Buchbaum MS, Hershey TG, Hazlett E, Sicotte N, Johnson JC. PET in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 1181-1199.
 62. Goddard AW, Charney DS. Toward an integrated neurobiology of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (2): 4-11.
 63. Mann JJ, Brent DA, Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 467-477.
 64. 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, 1995.
 65. Garvey MJ, Noyes R Jr, Woodman C, Laukes C. The association of urinary hydroxyindoleacetic acid and vanillylmandelic acid in patients with generalized anxiety. *Neuropsychobiology* 1995; 31: 6-9.
 66. Bergink V, Van Megen HJ, Westenberg HG. Glutamate and anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 175-183.
 67. Kocabaşoğlu N, Erdoğan A. Yaygın anksiyete bozukluğu nörobiyolojisine giriş. *Yeni Symposium* 2002; 40(4): 130-135.
 68. 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; 138: 289-292.
 69. Ferrarese C, Appollonio I, Frigo M. Decreased density of benzodiazepine receptors in lymphocytes of anxious patients: Reversal after chronic diazepam treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 169-173.

70. Cowley DS, Roy-Byrne RR, Hommer D. Benzodiazepine sensitivity in anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 57-58.
71. Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001; 24: 75-97.
72. Eşel E. Genelleşmiş anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13: 78-87.
73. Farabollini F, Hick E, Aibonetti ME, File SE. Sex differences in benzodiazepine binding in the frontal cortex and amygdala of the rat 24 hours after restraint stress. *Neurosci Lett* 1996; 218: 177-180.
74. Harro J, Vasar E, Bradwejn J. CCK in animal and human research on anxiety. *Trends in Pharmacol Sci* 1993; 14: 244-249.
75. Woodruff GN, Hughes J. Cholecystokinin antagonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1991; 31: 469-501.
76. Vasar E, Pueranen E, Oopik T. Ondansetron, an antagonist of 5-HT₃ receptors, antagonizes the antiexploratory effects of cerulein, an antagonist of CCK receptors, in the elevated plus maze. *Psychopharmacology* 1993; 110: 213-221.
77. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Villarreal G. Biological findings in GAD: CCKB agonist challenge. Presented at the 15th National Conference of the Anxiety Disorders Association of America, Pittsburgh, Pennsylvania, 1995.
78. Adams JB, Pyke RE, Costa J. 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: 428-434.
79. Daly JW, Burns RF, Snyder SH. Adenosine receptors in the central nervous system: Relationship to the central actions of methylxanthines. *Life Sci* 1981; 28: 2083-2097.
80. Hoehn-Saric R. Neurotransmitters in anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 735-742.
81. Brundege JM, Dunwiddie TV. Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Adv Pharmacol* 1997; 39: 353-391.

82. Greden JF, Fontaine M, Lubetsky M. Anxiety and depression associated with caffeinism among psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 963-966.
83. El Yacobui M, Ledent C, Parmentier M. The anxiogenic- like effect of caffeine in two experimental procedures measuring anxiety in the mouse is not shared by selective A(2A): Adenosine receptor antagonists. *Psychopharmacology* 2000; 148: 153-163.
84. Jain N, Kemp N, Adeyemo O. Anxiolytic activity of adenosine receptor activation in mice. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 2127-2133.
85. Florio C, Prezioso A, Papaioannou A. Adenosine A1 receptors modulate anxiety in CD1 mice. *Psychopharmacology* 1998; 136: 311-319.
86. Johansson B, Halldner L, Dunwiddie TV. Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotection in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Proc Natl Acad USA* 2001; 98: 9407-9412.
87. Maren S. Synaptic transmission and plasticity in the amygdala. An emerging physiology of fear conditioning circuits. *Mol Neurobiol* 1996; 13: 1-22.
88. Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JM. Openlabel trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2379-2381.
89. Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001; 24: 75-97.
90. Gould TD, Gray NA, Manjĭ HK. Cellular neurobiology of severe mood and anxiety disorders. Charney DS (editor). *Molecular Neurobiology for the Clinician*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2003: 123-227.
91. Topçuoğlu V, Karabekiroğlu A, Yazgan Ç. Panik bozukluğu provokasyon çalışmaları ve provokasyon ajanlarının farklılıkları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6; 197-205.
92. Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th Edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995; 191-203.

93. Nemeroff CB, Weiss JM, Bissette G. Evidence for a role for corticotropin-releasing factor in the pathogenesis of anxiety disorders and in the action of triazolobenzodiazepines. *J Psychiatry Res* 1990; 24: 90-91.
94. Connor KM, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1286-1294.
95. Avery DH, Osgood TB, Ishiki DM, Wason LG, Kenny M, Dunner DL. The DST in psychiatric outpatients with generalized anxiety disorder, panic disorder, and primary affective disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 844-848.
96. Brouette TE, Goddard AW. Pathogenesis of generalized anxiety disorder. Stein DJ, Holander E (ed.), *Textbook of Anxiety Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2002: 119-134.
97. Munjack DJ, Palmer R. Thyroid hormones in panic disorder, panic disorder with agoraphobia, and generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 229-231.
98. 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: 335-337.
99. Thayer JF, Friedman BH, Borkovec TD. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 255-266.
100. LeDoux J. Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1229-1238.
101. Davis M. Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1239-1247.
102. Weidenfeld J, Newman ME, Itzik A. The amygdala regulates the pituitary-adrenocortical response and release of hypothalamic serotonin following electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus in the rat. *Neuroendocrinology* 2002; 76: 63-69.
103. McGaugh JL, McIntyre CK, Power AE. Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiol Learn Memory* 2002; 78: 539-552.

104. Wu JC, Buchsbaum MS, Hershey TG. PET in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 1181-1199.
105. Tiihonen J, Kuikka J, Rasanen P. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractional analysis. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 463-471.
106. Mathew SJ, Mao X, Coplan JD. Dorsolateral Prefrontal Cortical Pathology in Generalized Anxiety Disorder: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1119-1121.
107. Kocabaşoğlu N, Erdoğan A. Yaygın anksiyete bozukluğu nörobiyolojisine giriş. *Yeni Symposium* 2002; 40: 130-135.
108. De Beilis 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: 553–562.
109. Schienle A, Ebner F, Schafer A. Localized gray matter abnormalities in generalized anxiety disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 303-307.
110. Emhan A. Yaygın Anksiyete Bozukluğunda Oksidatif ve Antioksidatif Parametrelerin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Bölümü, 2012: 12-13.
111. Köroğlu E. Psikozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Ankara: HYB Yayıncılık, 2004; 372-377.
112. Durham RC. Treatment of generalized anxiety disorder. *Psychiatry* 2007; 6: 183-187.
113. Sürmeli A. Anksiyete kavramı ve anksiyete bakışlarına temel bir bakış. Güleç C, Köroğlu E (editors). *Psikiyatri Temel Kitabı*, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997; 449–526.
114. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV)*. Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC: 1994. Köroğlu E (çeviren). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1998.

115. Hidalgo RB, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: An important clinical concern. *Med Clin North Am* 2001; 85: 691-710.
116. Kessler RC. The epidemiology of pure and comorbid generalized anxiety disorder: a Review and evaluation of recent research. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 406: 7-13.
117. Garyfallos G, Adamopoulou A, Karastergiou A. Psychiatric comorbidity in Greek patients with generalized anxiety disorder. *Psychopathology* 1999; 32: 308-318.
118. Carter RM, Wittchen HU, Pfister H. One-year prevalence of subthreshold and threshold DSM-IV generalized anxiety disorder in a nationally representative sample. *Depress Anxiety* 2001; 13: 78-88.
119. Piccinelli M. Comorbidity of depression and generalized anxiety is there any distinct boundary? *Curr Opin Psychiatry* 1998; 11: 57-60.
120. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 355-64.
121. Özcan M, Uğuz F, Çilli AS. Ayaktan psikiyatri hastalarında yaygın anksiyete bozukluğunun yaygınlığı ve ek tanılar. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17(4): 276-285.
122. Garvey MJ, Cook B, Noyes JR. The occurrence of a prodrome of generalized anxiety in panic disorder. *Compr Psychiatry* 1988; 29: 445-449.
123. Fava GA, Grani S, Rafanelli C. Prodromal symptoms in panic disorder with agoraphobia: a replication study. *J Affect Disord* 1992; 26: 85-88.
124. Katon W, Vitaliano PP, Anderson K . Panic disorder residual symptoms after the acute attack abate. *Compr Psychiatry* 1987; 28: 151-158.
125. Black DW, Goldstein RB, Noyes RJ. Psychiatric disorders in relatives of probands with obsessive-compulsive disorder and comorbid major depression or generalized anxiety disorder. *Psychiatr Genet* 1995; 5: 37-41.
126. Tallis F, de Silva P. Worry and obsessional symptoms: a correlational analysis. *Behav Res Therapy* 1992; 30: 103-105.
127. Schut AJ, Castonguay LG, Borkovec TD. Compulsive checking behaviors in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychol* 2001; 57: 705-715.

128. Brown TA, Barlow DH, Liebowitz MR. The empirical basis of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1272-1280.
129. Gliatto MF. Generalized Anxiety Disorder. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1591-1602.
130. Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Chronic medical conditions in a sample of the general population with anxiety, affective, and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1440-1446.
131. Alkın T, Alptekin K. Yaygın anksiyete bozukluğu. Koroğlu E (ed.). *Anksiyete Monograflar Serisi 4*. Ankara: Medikomat Basım, 1995: 149-188.
132. Taylor CB. Treatment of anxiety disorders. Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds.). *Textbook of Psychopharmacology*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc, 1998: 775-789.
133. Stahl SM. *Anksiyete ve Psikofarmakoloji*. 3. Baskı. Cambridge University Press. Karamustafalıoğlu O. (çeviren) Sigma Publishing, 2011:97-99.
134. Gorman JM. Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(8): 17-23.
135. Pohl R, Yeregani VK, Balon R, Lycaki H. The jitteriness syndrome in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 49: 4-100.
136. Mavissakalian M, Perel JM, Guo S. Specific side effects of long-term imipramine management of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 155-161.
137. Hoehn-Saric R, Borkovec TD, Crits-Christoph P. Generalized anxiety disorder. Gabbard GO. (ed.) *Treatments of Psychiatric Disorder*. 3. Edition, Washington DC: American Psychiatric Press, 2001; 1587-1622.
138. Hollander E, Simeon D. Anxiety disorder. Hales RE, Yudofsky SC (ed.) *Textbook of Clinical Psychiatry*. 4. Edition. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc, 2003; 543-630.
139. Nutt D, Argyropulos S, Sforshall S. Yaygın Anksiyete Bozukluğu. Kırılı S, Siviroğlu Y, (çev). 2. Baskı. Bursa: Özsan Matbaacılık, 2000.

140. Gelder M. Psychological treatment for anxiety disorders. *The Clinical Management of Anxiety Disorders*. Coryell W, Winokur G, (eds.). New York: Oxford University Press, 1991: 10-27.
141. Papp LA, Gorman JM. Generalized anxiety disorder. Kaplan HI, Sadock BJ, (eds.) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 1236-1249.
142. Roerig JL. Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder. *J Am Pharm Assoc* 1999; 39: 811-821.
143. Butler G, Fennell M, Robson P, Gelder M. Comparison of behavior therapy and cognitive behavior therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59: 167-175.
144. Durham RC, Murphy T, Allan T, Richard K, Treiving LR, Fenton GW. Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 315-323.
145. Power KG, Jerrom DW, Simpson RJ, Mitchell MJ. A controlled comparison of cognitive-behaviour therapy, diazepam and placebo in the management of generalised anxiety. *Behav Psychother* 1989; 17: 1-14.
146. Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA. A controlled comparison of cognitive-behavior therapy, diazepam, and placebo, alone and in combination, for the treatment of generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 1990; 4: 267-292.
147. Ladouceur R, Dugas MJ, Freeston MH, Leger E, Gagnon F, Thibodeau N. Efficacy of a cognitive-behavioral treatment for generalized anxiety disorder: evaluation in a controlled clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 957-964.
148. Freeman A, Simon KM. Cognitive therapy of anxiety. Freeman A, Simon KM, Beutler E, Arkowitz H (eds.). *Comprehensive Handbook of Cognitive Therapy*, New York: Plenum Press, 1989: 347-365.
149. Wells A. Cognitive therapy for anxiety and cognitive theories of causation. Burrows GD, Roth M, Noyes RJr (eds.), *Handbook of Anxiety*, Vol. 5, Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1992: 233-254.

150. Marks M. Behavioral psychotherapy for generalized anxiety disorder. *Int Rev Psychiatry* 1989; 1: 235-244.
151. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd Jr FJ. Treatment with antianxiety/sedative-hypnotic agents: Treatment of generalized anxiety disorder. Retford DC, (ed). *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. 1st ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1993: 416-423.
152. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Klinik Versiyon, SCID-I, Uygulama Kitapçığı. Washington, DC:American Psychiatric Press, 1997. Çorapçioğlu A (Çeviren), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1999: 1-84.
153. Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1999.
154. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uygulanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavisi Dergisi* 1999; 12: 233-236.
155. Ulusoy M. Şahin NH. Erkmén H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy* 1988; 12: 163-172.
156. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin Üniversite Öğrencileri için Geçerliliği, Güvenirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7-13.
157. Caetano SC, Hatch CP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Malingér AG, et al. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res* 2004; 132: 141-147.
158. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Malingér AG, Frank E, et al. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatry Res* 2003; 37: 287-295.
159. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Ozler S, Kara B, Ozler Z et al. Hippocampus and amygdalar volumes in patients with refractory obsessive- compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry* 2008; 32: 1283-1286.

160. Davis M. Are different part of the extended amygdala involved in fears versus anxiety. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1271-1284.
161. Cendes F, Anderman F, Gloor P, Gambardella A, Lopes-Cendes I, Watson C. Relationship between atrophy of amygdala and ictal fear in temporal lobe epilepsy. *Brain* 117: 739-746.
162. Parıldar Ş. Panic disorder. *Turkiye Klinikleri J* 2010; 3: 64-69.
163. Moon CM, GW Kim, GW Jeong. Whole brain gray matter volume abnormalities in patients with GAD: voxel-based morphometry. *NeuroReport* 2014; 25: 184-189.
164. Liao M, Yang F, Zhang Y, He Z, Su L, Li L, et al. Lack of gender effects on gray matter volumes in adolescent generalized anxiety disorder. *J Affect Disord* 2014; 155: 278-282.
165. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the HPA axis. *Endocr Rev* 1991; 12: 118-134.
166. Rauch SL, Shin LM. Structural and functional imaging of anxiety and stress disorders. Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, (editors). *Neuropsychopharmacology*. 5th ed. Philadelphia: University of Pennsylvania, 2002: 953-966.
167. Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behavior. *Nature* 2011; 476: 458-461.
168. Şimşek A, Kuğu N. Şizofrenide beyin patolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 1996; 18: 118-125.
169. Joseph CW, Monte SB, Tamara GH, Erin H, Nancy S, Johnson JC. PET in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 1181-1199.
170. Weizman R, Weizman A, Kook KA, Vocci F, Deutsch SI, Paul SM. Repeated swim stress alters brain benzodiazepine receptors measured in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249: 701-707.

171. Persson A, Ehrin E, Eriksson L. Imaging of ¹¹C-labelled Ro 15-1788 binding to benzodiazepine receptors in the human brain by positron emission tomography. *J Psychiatr Res* 1985; 19: 609-622.
172. Buchsbaum MS, Wu J, Haier R. Positron emission tomography assessment of effects of benzodiazepines on regional glucose metabolic rate in patients with anxiety disorder. *Life Sci* 1987; 40: 2392-2400.
173. Grillon C, Buchsbaum MS. EEG tomography of response to visual stimuli in generalized anxiety disorder. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 66: 337-348.
174. Reiman EM, Fusselman MJ, Fox PT, Raichle ME. Neuroanatomical correlates of anticipatory anxiety. *Science* 1989; 243: 1071-1074.
175. Reiman EM, Raichle ME, Robins E. Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Arc Gen Psychiatry* 1989; 46: 493-500.
176. Güleç C, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı. Cilt 1.* Ankara: Hekimler yayın Birliği, 1997: 461-479.
177. Zhang Y. White matter integrity alterations in first episode treatment-naive generalized anxiety disorder. *J Affect Disord* 2013; 148(2-3): 196-201.
178. Hilbert K, Lueken U, Baum KB. Neural structures, functioning and connectivity in GAD and interaction with neuroendocrine systems: A systemic review. *J Aff Disord* 2014; 158: 114-126.
179. McClure EB, Monk CS, Nelson EE, Parrish JM, Adler A, Blair RJ, et al. Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry* 2007; 64(1): 97-106.
180. Etkin A, Prater KE, Hoefl F, Menon V, Schatzberg AF. Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 545-554.

181. Mochcovitch MD, Freira RCR, Garcia RF, Nardi AE. A systemic review of fMRI studies in generalized anxiety disorder: Evaluating its neural and cognitive basis. *J Aff Disord* 2014; 167: 336-342.
182. Blair K, Shaywitz J, Smith BW, Rhodes R, Geraci M, Jones M, et al. Response to the emotional expression in generalized social phobia and generalized anxiety disorder: evidence for separate disorders. *Am J Psychiatry* 2008; 165(9): 1193-1202.
183. Whalen PJ, Johnstone T, Somerville LH, Nitschke JB, Polis S, Alexander AL, et al. A functional magnetic resonance imaging predictor of treatment response to venlafaxine in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(1): 97-106.
184. Monks CS, Telzer EH, Mogg K, Bradley BP, Mai X, Louro HM, et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(5): 568-576.
185. Etkin A, Prater KE, Menon V, Schatzberg AF, Greicus MD. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(12): 1361-1372.

6. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Hatay'ın Altınözü ilçesinde dünyaya geldim. İlkokulu aynı ilçenin Tepehan Köyü İlkokulu'nda okudum. Orta öğrenimimi Antakya'da Ayşe Fitnat İlköğretim Okulu ve Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2004 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitime başlayıp 2010 yılında mezun oldum. 2011 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.