

## PANİK BOZUKLUK TA BİYOLOJİK MEKANİZMALAR (\*)

### ANTİPANİK DROGLARIN BİR ETKİ MEKANİZMASI OLARAK SEROTONERJİK NÖROTRANSMİSYON'U KOLAYLAŞTIRMASI

Elias ERIKSSON

Farmakoloji Bölümü, Göteborg Üniversitesi, İsveç.

İmipramin panik bozukluğunda etkili olduğu gösterilen ilk antidepresandır, ve birçok ülkede hala panik atakları için tedavi de ilk seçilecek antidepresan olarak kabul edilmektedir. Clomipramine'in panik bozukluğunda etkisi daha az ayrıntılı olarak incelenmiştir; ancak yapılan bazı klinik çalışmalar ve kontrollü araştırmalar bu drog'un da çok etkin bir antipanic drog olabileceğini düşündürür sonuçlar vermektedir. Yeni yapılan placebo ile kontrollü bir çalışmada agorafobi ve agorafobisiz panik bozukluğunda imipramine ve clomipramine'in tedavi etkinliğini karşılaştırdık. Her iki madde placebo'ya üstündü. Ayrıca clomipramine'in etkisi imipramine'e bariz bir şekilde üstündü. Bu drog ile tedavi edilen gruptan (N = 22) ayrılan hiç olmadı ve 3 aylık bir tedavi sonrası haftalık şiddetli panik atağı sayısı ortalaması 6.0'dan 0.0'a indi. Ayrıca yapılan açık bir takip çalışmasında clomipramine'in panik bozukluğunun uzun süreli tedavisindeki yeri incelendi ve hastaların çoğunun günde 25 mg veya 10 mg gibi çok düşük dozlarla hiç panik atağı olmadan yaşadıkları görüldü. Buna karşın imipramine panik anksiyetede kullanıldığında genelde daha yüksek dozlara çikilmesine gerek duyuldu. Böylece, clomipramine'in imipramine'e göre panik bozukluğu tedavisinde daha etkin ve/veya daha güçlü olduğu kanaatına varıldı.

Clomipramine ve imipramine arasındaki ana farmakolojik fark, ilkinin serotonin reuptake (gerialım) inhibisyonu açısından daha güçlü olmasıdır. Panik ataklarının antidepresanlarla tedavi edilmesinde serotonerjik nörotransmisyon'un kolaylaştırılmasının önemli bir şart olduğu savının bir diğer delili de ben Boer ve Westenberg (1988)'in selektif serotonin re-uptake inhibitörü olan fluvoxamine'in, noradrenalin re-uptake inhibitörü maprotiline'e panik anksiyete tedavisinde üstün olduğu şeklindeki bulgularındır. Ayrıca diğer birkaç çalışmada da görülmüştür ki, diğer selektif serotonin re-uptake inhibitörlerinin (fluxetine, citalopram) düşük dozları ile panik atakları kontrol edilebilirken, noradrenerjik profili olan (örneğin desipramine) antidepresanlar daha az etkin ve daha az güçlü etki göstermektedirler. Panik bozukluğunun fizyopatolojisinde serotonin'in rolü olduğu görüşünü destekleyen başka çalışmalar, monoamino oksidaz inhibitörleri ve serotonin prekürsörlerinin panik atakları tedavisinde yararlı etkisi olduğunu göstermektedir. (Kaynak için Eriksson ve Humble, 1990) Daha da ilginç olarak, panik bozukluğunun tedavisinde kullanılan triazolobenzodiazepinlerin de bu etkileri kısmen beyin serotonin aktivitesinin kolaylaştırması ile ilgili olabilir (Turmel ve De Montigny, 1984).

Kuvvetli serotonin gerialım (re-uptake) inhibitörlerinin panik bozukluğunun tedavisinde-serotonin sinapsı üzerinde daha az belirgin etkisi olan-antidepresanlara oranla daha

üstün olması, buna karşın depresyon tedavisinde bunun söz konusu olmaması, antidepresanların etki mekanizmasının panik ataklarında ve depresyonda farklı farklı olduğuna işaret etmektedir. Yine ilginç olan bir nokta da obsesif-kompulsif bozukluk tedavisinde serotonin gerialım inhibitörlerinin noradrenalin gerialım inhibitörlerine üstün olmasıdır (Eriksson ve Humble 1990). Ayrıca, geç luteal faz disforik bozukluk (premenstrüel sendrom) ve sosyal fobi'de clomipramin ve diğer güçlü serotonin gerialım inhibitörleri çok etkili olmaktadır.

Panik ataklarının tedavisinde ve fizyopatolojisinde çeşitli serotonin reseptör alt tiplerinin olası önemine görülmektedir. Ayrıca, hayvan deneylerinde serotonin nörotransmisyonunun anksiyeteyi artırırken klinik çalışmalarda serotoninin serotonerjik panik ataklarını önlemesinin birbiri ile çelişiyor izlenimi vermesini de önemlidir. Son olarak da serotoninle ilişkili biyolojik işaretleyiciler-örneğin, BOS 5-HIAA,-ve bunların panik bozukluğu hastalarındaki durumu hakkında bizim ve başka laboratuvarların verileri tartışılmaktadır.

### KORTİKOTROPİN-RELEASİNG HORMON'UN PANİK BOZUKLUĞUNDA OLASI ROLÜ

Phillip W. GOLD

Klinik Nöroendokrinoloji Dalı, Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü

Locus Ceruleus (LC) Noradrenalin (NA) ve Kortikotropin-releasing hormon (CRH) sistemleri, stres yaratıcı veya tehlikeli stimuluslara karşı cevabın en iyi açıklanmış iki merkezi komponentini oluşturur. Laboratuvar hayvanlarında ve insanlarda deneyisel olarak yaratılan stres'de hem sempatik sinir sisteminin hem de hipofiz-sürrenal sisteminin aktivasyonuna ait deliller bulunmaktadır. Ayrıca Locus Ceruleus'un (LC)'in doğrudan elektriksel uyarılması veya CRH'un merkezi uygulanması, stresli bir duruma uyuma ya da bazen şiddetli anksiyeteye işaret eden davranışlar olarak yorumlanabilecek değişikliklere yol açmaktadır. Stres ile ilgili davranışlarda ve psikolojik yanıtlarda LC-NA ve CRH sistemlerinin oynadığı bariz rol göz önüne alınırsa, panik bozukluğunun önemli bir bulgusu olan paroksizmal aşırı anksiyete episodlarının sadece ilımlı sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve çok az (veya hiç) hipofiz-sürrenal aktivasyonu ile beraber olmasına hayretle karşılamak gerekmektedir. Bu yazıda, panik bozukluğunda CRH sisteminin rolü üzerinde durulacak ve bu peptidin panik bozukluğunda olası rolü hakkındaki prelinik ve klinik veriler özetlenecektir.

Panik bozukluğu olan hastalar CRH'a küntleşmiş bir ACTH yanıtı vermekte, beraberinde bazal hiperkortizolizm bulunmaktadır. Bu da hipofiz kortikotrop'unun kortizol negatif geri-beslemesine (feedback'ine) uygun yanıt verdiğini, ve bazı yazarların bildirdiği bazal hiperkortizolizmin hipotalamus düzeyinde veya daha üstünde bir defekte bağlı olduğunu düşündürmektedir. Panik bozukluğundaki bu defekt endojen CRH'un aşırı salınımına yol açmaktadır.

CRH'un panik bozukluğundaki olası rolünü ima eden ikinci bir delil bizim bir çalışmamızdan gelmektedir. Adı geçen çalışmada panik bozukluğunda en etkili tedavi ajanlarından biri olan alprazolam'ın in vitro CRH salınımında doza bağımlı bir baskılama yaptığı, ve maksimal baskılayıcı dozun 10-M olduğu gösterilmiştir. Alprazolam'ın bu CRH baskılayıcı etkisi diazepam'dan en az 10 kez daha kuvvetlidir ve bu bulgu akut anksiyete ataklarında alprazolam'ın daha belirgin klinik etkinliğinin bir açıklaması olabilir. Alprazolam'ın in vitro hipofiz ACTH salınımına hiçbir etkide bulunmadığının gösterilmesi yanında serbest dolaşan primatlarda alprazolam'ın ACTH ve kortizol sekresyonu üzerinde doza bağımlı bir baskılama yarattığını gösterdik. Bu bilgilere dayanarak alprazolam'ın hipofiz-sürrenal eksenini üzerindeki baskılayıcı etkisinin büyük olasılıkla CRH nöronunun baskılanması sonucu oluştuğunu düşünmekteyiz. Vardığımız bu sonuç, hipotalamik CRH salınımı üzerinde alprazolam etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları ile de uyumludur. Parantez içinde şunu da belirtmeliyiz ki, alprazolam'ın CRH nöronunu baskılayıcı etkisi, sadece benzodiazepin reseptör agonisti etkisi ile değil, aynı zamanda trombosit-aktif edici faktör (PAF) antagonisti etki ile de oluşmaktadır. Buna bağlı olarak PAF'ın CRH nöronu üzerindeki en büyük ve en kuvvetli uyarıcı olduğunu da gösterdik.

Fiziksel stres'in (egzersiz) hipotalamik-hipofizer-sürrenal fonksiyon üzerindeki etkisini inceleyen yeni bir çalışmada, gönüllü denekleri maksimal oksijen ütilizasyon kapasitelerinin % 50, %70, ve % 90'ında inceledik. Egzersiz esnasında doza bağımlı bir plazma ACTH ve kortizol cevabı saptadık. Ek olarak konkominant bir doza bağımlı plazma laktat'ın in vitro sıçan hipotalamus kültüründe doza bağımlı bir CRH salgılanması artımına yol açtığı görülmüştür. Maksimum uyarıcı laktat dozu da egzersizde maksimum oksijen ütilizasyon kapasitesinin %90'ının kullanıldığı esnada ortaya çıkan laktat konsantrasyonu ile uyum göstermektedir. Bu çalışmalar dolayı olarak hem laktat ile oluşturulan, hem egzersiz ile oluşan panik ataklarının kısmen de olsa CRH nöronu aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Panik bozukluğunda CRH sisteminin de rolü olduğunu ima eden bu modeli, bu hastalığın fizyopatolojisini açıklamak için geliştirilmiş olan diğer modeller ile uyumsuz değildir. Özellikle, panik bozukluğunun beyinde LC-NA sistemi ile aktive olduğuna dair bulgular, CRH sisteminde olası bir defekt görüşü ile güzel bir şekilde korele olmaktadır. Bizim çalışmamız NA'nın in vitro sıçan hipotalamik organ kültüründe CRH salgılanmasını uyardığını gösterirken, Valentino, Foote ve Aston-Jones'in (1983) çalışması da deney hayvanlarında CRH'un locus ceruleus uyarım hızını belirgin bir biçimde arttırdığını ispatlamıştır. Tüm bu bulgular bir araya getirildiğinde, CRH ve LC-NA sistemlerinin beraberce bir pozitif feedback düzeninde etki ederek panik bozukluğu klinik ve biokimyasal bulgularını ortaya çıkardığını düşündürmektedir.

Panik bozukluğunda CRH sisteminin de rolü olduğunu ima eden bu modeli, bu hastalığın fizyopatolojisini açıklamak için geliştirilmiş olan diğer modeller ile uyumsuz değildir. Özellikle, panik bozukluğunun beyinde LC-NA sistemi ile aktive olduğuna dair bulgular, CRH sisteminde olası bir defekt görüşü ile güzel bir şekilde korele olmaktadır. Bizim

çalışmamız NA'nın in vitro sıçan hipotalamik organ kültüründe CRH salgılanmasına uyardığını gösterirken, Valentino Foote ve Aston-Jones'in (1983) çalışması da deney hayvanlarında CRH'un locus ceruleus uyarım hızını belirgin bir biçimde arttırdığını ispatlamıştır. Tüm bu bulgular bir araya getirildiğinde, CRH ve LC-NA sistemlerinin beraberce bir pozitif feedback düzeninde etki ederek panik bozukluğu klinik ve biokimyasal bulgularını ortaya çıkardığını düşündürmektedir.

## GÖĞÜS AĞRISI VE PANİK BOZUKLUĞU

Bernard D. BEITMAN

Psikiyatri Bölümü, Missouri Üniversitesi, Üniversite Hastanesi

Panik bozukluğu ve depresyon açısından iki grup kardiyoloji hastasını inceledik. İlk grupta atipik veya non-anjinal göğüs ağrısı olan 104 kardiyoloji poliklinik hastası vardı. Bunların yetmiş dördünde koroner arter hastalığı yoktu ve bu 74 kişinin 43'ü (% 58) panik bozukluğu kriterlerine uyuyordu. Koroner arter hastalığı otuz kişide mevcuttu ve bu 30 kişinin 16'sı (% 53) yine panik bozukluğu kriterlerine uyuyordu. Bu son gruptaki (koroner arter hastalığı olan otuz kişi) hastalar tipik angina'sı bulunan bir grup hasta ile karşılaştırılınca; atipik angina ve koroner arter hastalığı olan hastalarda, tipik angina ve koroner arter hastalığı olan hastalara nazaran daha yüksek oranda panik bozukluğu bulunduğu görüldü. Koroner arter hastalığı olmayan hastalarda ortalama yaş 42.5 yıl idi. Bunlar çoğunlukta kadın olup non-anginal göğüs ağrısı tanımlıyorlardı. Ayrıca 43 kişinin 19'u yaşam boyunca süregelen majör depresyon bildiriyordu.

Koroner arter hastalığı ile ilgisi olmayan göğüs ağrılarının maddi bedeli oldukça fazladır. Bu hastalar acil servislere ve poliklinikleri sıkça meşgul etmekte ve bu kişilere teşhise yönelik birçok, test örneğinin thallium treadmill'leri ve anjiogram, yapılmaktadır.

Ayrıca anjiyografik olarak normal koroner arterlere sahip 94 hastayı da inceledik. Bunların 32'si (% 34) panik bozukluğu kriterlerine uyuyordu. Normal koroner arterli 94 hastada panik bozukluğu olan ve olmayan gruplarda cinsiyet dağılımı açısından bir fark bulunamadı. (Her iki grupta % 60 kadın), fakat panik bozukluğu olan hastalar anlamlı olarak daha gençti (42'ye karşılık 53 ortalama yaş). Panik bozukluğunun başlangıç yaşı 41 ve ortalama süresi 3,5 yıl idi. Bu panik bozukluğu hastalarının 12'si (% 38) yaşam boyunca süre gelen bir majör depresyon hikayesi verdiler. Anjiyografik olarak koroner arteri normal hastalarda panik bozukluğu teşhisinde kullanılacak endeksleri tesbit etmek için geniş çaplı araştırmalarımızı halen sürdürmekteyiz. Bunlar;

- 1.) Bir takip çalışması,
- 2.) Aile çalışması,
- 3.) CO<sub>2</sub> yüklemesi ve
- 4.) Placebo ile kontrollü tedavi denemesi şeklindedir.

Göğüs ağrısı olan ve koroner arter hastalığı delili olmayan 20 hastada alprazolam ile bir tedavi denemesi yaptık. İlk 8 haftalık akut fazda bu 20 hastanın 15'i, başarı kriteri olarak kabul ettiğimiz-panik sıklığında % 50 veya daha fazla azalmayı gerçekleştirdiler. Tedavinin sonuna kadar de-

vam eden 15 hastanın tümü başlangıçtan 8. haftaya kadar geçen sürede göğüs ağrısı sıklığında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir.

Birleşik Amerika'da yılda 500.000'den fazla anjiyogram yapılmaktadır. Bunların % 20'si normal olduğuna göre, yılda 30.000 kişi anjiyogram testi yapılan ve normal koroner arterler tespit edilen panik bozukluğu kategorisine girmektedir.

Bu gruptaki göğüs ağrısının bir açıklaması "mikrovasküler angina" olup, kalbe damarsal akışı etkileyen düz kasın jeneralize bir bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bir gastroenterolog olan Joel Richter de bu hastaların bazılarında özofagus motilite bozuklukları ve gastro-özofageal reflünün bu ağrıları açıklayabileceğini önermiştir. Şu an için normal koroner arterli hastaların en azından bir kısmında yukarıdaki bozukluklar ve panik bozukluğunun beraber bulunduğu düşünülmektedir.

Kardioloji hastaları açısından panik bozukluğunu incelemenin bir sonucu da panik bozukluğunun yeni bir alt grubunun tespit edilmesidir: "Korkusuz panik bozukluğu." Bu rahatsızlık epizodik somatik olaylar ile karakterize olup, korku olmamakta, ancak şiddetli sıkıntı-ağrı olmaktadır. Çalışmalarımızda atipik veya non-anginal göğüs ağrısı olan ve koroner arter hastalığı bulgusu olmayan 12 (% 32) poliklinik hastası ve anjiyografik olarak normal koroner arterleri olan 32 yatan hastanın 13'ü (% 41) korku bulunmayan panik bozukluğu kriterlerine uymaktadır. Bu alt grubun varlığı bazı sonuçlara varmamızı gerektirir:

1.) Bu klinik görünüm, tanınması gereken bir tıbbi tablodur.

2.) Bu alt grup, hekimlerin panik atağı ile beraber korku bulunmasını beklemeleri nedeniyle bazen psikiyatrik muayenede atlanabilir.

3.) ECA ve diğer epidemiyolojik çalışmalar bu alt grubu göz önüne almadıklarından panik bozukluğu prevalansı gerçekte olduğundan daha az olarak hesaplanıyor olabilir.

## BENZODİAZEPİN'LERİN ETKİ MEKANİZMASI

Brian E. LEONARD

Rahakoloji Bölümü, Galway Üniversitesi Koleji

Günümüzde yaygın olarak kabul edilmektedir ki, benzodiazepin'ler GABA supra-moleküler reseptör kompleksindeki özel bir bölge ile etkileşime girerek GABA 'in inhibituar (baskısal) etkisini potansiyalize etmektedirler. (Kompleks üzerindeki başka bölgeler ise barbitüratlar, etanol, ve picrotoxin ve pentilen tetrazol gibi konvülsan droglar tarafından işgal edilebilir.) GABA'ın bu reseptör kompleksi üzerindeki etkisi, klor iyon kanalını açmak ve membran boyunca negatif istirahat potansiyelinin artmasına, böylece hücrenin hiperpolarizasyonuna neden olmak şeklindedir. Benzodiazepinlerin tek başına klor iletimine doğrudan etkisi çok azdır, fakat klor kanalının açılış sıklığını artırarak GABA'e bağlı etkileri belirgin şekilde potansiyalize ederler. Benzodiazepin olmayan sedatifler, örneğin barbitüratlar, meprobamat ve etanol, ise doğrudan klor kanalını stimüle ederler ve böylece iyon kanalının açık kalma süresini (açılış sıklığını değil) uzatarak etki ederler. Bu durum, bu tür ajanların benzodiazepinlerin güvenilirliği ve etkinliğine oranla daha fazla toksisite ve istenmeyen yan etkiye sahip

olmalarını da açıklayabilir.

Benzodiazepinlerin belli spesifik bir reseptör bölge yolu ile etki ettiğinin gözlenmesi, endojen bir takım ligand'ların var olduğunu düşündürmüştü; ve sonuç olarak bu ligand'ların sentez anomalilerinde anksiyete durumlarının ortaya çıkabileceği önerilmiştir. Bu maddelerin yapısı konusunda henüz bir anlaşma sağlanamamıştır, fakat beta karbolinler, diazepam-bağlayıcı inhibitör, endozepinler ve desmetil-diazepam bu güne kadar önerilenler arasındadır.

Memeli beyindeki benzodiazepin reseptörlerinin esas olarak GABA A tipi reseptör kompleksi ile ilgili olduğu günümüzde bilinmektedir. GABA- B reseptörleri beyinde değişik fizyolojik fonksiyonlara sahip görünmektedir; "klasik" nörotansmitter'lerin salınmasının modülasyonunda görev aldıkları sanılmaktadır. Başka bir tip benzodiazepin reseptörü periferde, meselâ böbrek, sürrenaliler, mitokondri ve eritrosit membranı ve ayrıca glia'da ve koroid pleksus'ta, bulunur. Bu reseptörler "merkezi" reseptörlerle karşılaştırılınca bazı benzodiazepinlere karşı daha değişik bir afiniteye sahip oldukları görülmüştür.

Merkezi reseptörlerin dağılımı incelendiğinde heterojen bir dağılım olduğu görülmüştür. En yoğun olarak limbik bölgelerde ve en seyrek olarak da pons-medulla ve omurilikte bulunurlar. Yakın zamanda antikonvülzan ve anksiyolitik dozda diazepam tatbikinden sonra merkezi reseptörlerin sadece % 10 - % 20 kadarının olduğu gösterilmiştir. Bu da benzodiazepinlerin sedatif, ataksik, kas gevşetici ve diğer özellikleri için başka bir reseptör alt popülasyonunun görev aldığı ima etmektedir. Bu ve benzeri bulgular, merkezi benzodiazepin reseptörlerini Tip I (hem konvansiyonel benzodiazepinlere, hem triazolopiridazinlere yüksek afinitesi olan) ve Tip II (konvansiyonel benzodiazepinlere yüksek, triazolo türevlerine düşük afinitesi olan) olarak iki grupta sınıflandırmayı gerektirmiştir.

Benzodiazepinlerin karmaşık farmakolojik profilini daha da karmaşıklaştıran; antagonist, ters agonist, kısmi ters agonist ve kısmi agonist etkileri olan drogların da sentezlenmiş olmasıdır. Bu özellikler, drogların benzodiazepin reseptörleri üzerindeki özgül etkilerinden dolayı oluşmaktadır. Flumazenil (RO 15-1788) reseptörde diazepam gibi tüm agonistlerin etkisini yarışmalı olarak bloke eder ve bu nedenle bir antagonisttir. Kısmi agonistler de (örneğin RI 16-6028) de bilinmektedir. Bunların intrinsek etkinliği saf bir agonistinki ile saf bir antagonistinki (sıfır intrinsek etkinlik) arasında yer alır.

Benzodiazepin olmayan bir grup madde, ilk olarak insan idrarından izole edilmiş, beta karbolinler olarak adlandırılmış ve hayvan deneylerinde saf bir agonistin etkilerinin tam ayna hayali etkide buldukları saptanmıştır. Yani bu maddeler anksiyenik, konvülsan ve kas tonüs'ünün arttırıcı etki gösteriyorlardı. Bu maddeler ters agonistler olarak isimlendirilmişlerdir. Bunlara örnek olarak FG-7142 ve beta karbolin 3-karboksilat etil esteri gösterilebilir. Etkileri flumazenil tarafından bloke edilir. Kısmi ters agonistlere örnek RO 15-4513 olup, bunlar kısmi agonist benzodiazepinlerininin ayna hayali bir etki profiline sahiptirler.

Benzodiazepin reseptör agonistlerinin (lorazepam ve diazepam gibi.) Tolerans ve bağımlılık yapabilme eğilimi drog tedavisinin süresi ve doz ile bağlantılıdır. Deneysel olarak kısmi agonistlerin tam agonistlere göre daha az tolerans

geliştirdiği ve bunların bağımlılık yapma eğilimine sahip olmadıkları gösterilmiştir. Diğer deneysel ve klinik çalışmalar da antagonist olan flumazenil'in akut etanol dozunun sedatif ve ataksik etkilerini zayıflatığı, attenü ettiğini; aynı şekilde saf benzodiazepin reseptör agonistlerinin sedatif etkilerini bozduğunu ispatlamıştır. Bu iki örnek, benzodiazepin reseptörünün yapı ve fonksiyonunun ayrıntılı olarak bilinmesinin, terapötik olarak değerli, etkinliği fazla ve yan etkisi az ajanların geliştirilmesinde ne kadar yararlı olabileceğini göstermektedir.

## PANİK BOZUKLUĞUNUN PATOGENEZ VE TEDAVİSİNDE NÖROBİYOLOJİK MEKANİZMALAR

George R. HENINGER.

Ribicoff Araştırma Merkezi Direktörü, Yale Üniversitesi ve Connecticut Akıl Sağlığı Merkezi

Anksiyete semptomlarının çok saydaki tıbbi sebebi ve panik bozukluğunun klinik görünüşleri, anksiyete durumlarının patogeneğinde birçok nörobiyolojik mekanizmanın rol oynadığını düşündürmektedir. Panik Bozukluğu olan hastalar değişik etki mekanizmaları olan birkaç ilaç tedavisine aynı derecede olumlu cevap vermektedirler. Anksiyete semptomları ve panik atakları çeşitli farmakolojik ve fizyolojik uyarılar ile yaratılabilir. Anksiyete ile ilgili nörobiyolojik sistemlere bir ilk örnek, GABA-benzodiazepin (BZ), noradrenalin (NA), serotonin (5HT), adenozin ve birkaç peptid sistemini içerir. Bu nörotransmitter reseptör sistemleri hem seri hem paralel olarak ilişkiindedir ve bu sistemlerin herhangi birindeki anksiojenik veya anksiolitik etki, sıra ile anksiyeteyi artırabilir veya azaltabilir.

BZ'lerin anksiyete ve Panik Bozukluğunun tedavisindeki hızlı ve geniş etkinliği, bu sistemin anksiyete bozukluklarındaki önemini ispatlamaktadır. BZ ters agonistleri laboratuvar hayvanlarında ve sağlıklı insanlarda anksiojenik etki gösterirler. Son bulgular panik Bozukluğu olan hastaların bu sistemde bir anomalilikleri olduğunu, BZ agonistlerinin etkilerine karşı duyarlılıklarının azalmış olduğunu göstermektedir. Ayrıca sağlıklı kişilerde hiçbir etkisi olmayan bir BZ antagonisti panik bozukluğu bulunan hastalarda anksiojenik etki gösterir. Bu da GABA-BZ reseptör kompleksinin ters agonist bir konuma geçtiği veya bu hastalarda endojen BZ benzeri bir maddenin olduğunu düşündürmektedir.

Anksiyete ve panik bozukluğunun semptomatik ifadesinde NA sisteminin etkin olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Isoprotenerol ve NA gibi periferik NA agonistleri anksiyete ve panik atakları oluşturmaktadırlar. Hem periferik hem merkezi olarak etkili olan yohimbine, anksiojeniktir. Serebral kan akımı çalışmaları, yüksek anksiyete durumlarında beyin NA sistemlerinin aşırı aktivasyonu olduğunu göstermiştir. Alfa-2-adrenerjik reseptör duyarlılığını azaltan droglar, örneğin desipramin, imipramin ve MAOI ile yapılan tedaviler panik bozukluğunun iyileştirilmesinde etkilidir, fakat etkilerinin başlaması BZ'lerden daha geçtir. Bu hastalarda alfa-2-adrenerjik sistemde hem agonist hem antagonist anomalilik vardır. Bu da alfa-2-adrenerjik sistemde regülasyon bozukluğu bulunabileceğini ve panik bozukluğu patojene-

zinde aşırı NA cevabı oluşmasında bu regülasyon bozukluğunun rol ayndığını düşündürmektedir.

Özgül 5HT uptake inhibitörleri panik bozukluğu tedavisinde etkindirler. Fluvoxamine anksiojenik cevabı bloke eder, fakat yohimbine'e karşı MHPG cevabını değiştirmez. 5 HT agonisti olan fenfluramine ve m-klorfenilpiperazin (MCPP), eğilimli olan bireylerde panik atakları oluştururlar. Buna karşı, 5 HT prekürsörleri triptofan veya 5-hidroksitriptofan'ın anksiojenik etkileri hiç yoktur. Bu da panik bozukluğunda bir 5 HT reseptör sisteminde postsinaptik bir aşırı duyarlık bulunduğunu ve bu durumun 5-HT uptake inhibitörleri veya MAOI tedavisi ile düzeltilildiğini ima etmektedir.

Laktat ve CO<sub>2</sub>, panik bozukluğunda panik ataklarını ortaya çıkarır. Kokain panik ataklarını artırır. Kolesistokinin (CCK) hem sağlam deneklerde hem panik bozukluğu hastalarında anksiojeniktir. Bu yanıt pentagastin ile beraber de görülür, fakat merkezi veya periferik reseptörlerin rolleri henüz tam açığa çıkmamıştır. Kafein anksiojeniktir, ve adenozin reseptör fonksiyon anomalileri bazı panik bozukluğu hastalarında saptanmıştır. Ayrıca CRF infüzyonuna küntleşmiş bir ACTH cevabı da panik bozukluğunda CRF artışı olabileceğini düşündürmektedir. Hayvan deneyleri CRF'ün kesinlikle anksiojenik olduğuna işaret etmektedir.

Birçok farmakolojik manipülasyon anksiojenik olabileceğinden panik bozukluğu patogenezi için önerilecek bir nörobiyolojik modelin tüm muhtemel faktörleri gözönüne alması gerekir. Karmaşık-entegre bir model (NA ve 5 HT sistemlerinin GABA-BZ sistemleri yolu ile değişimi ve hipokampus ve amygdala ile ilgili peptid iletim sistemlerinin genel anksiyete patterni üzerinde etkisi) düşünülebilir. Böyle bir model, kullanılan deneysel maddelerin anksiojenik etkisini ve tartışılan tedavilerin anksiolitik etkilerini açıklayabilir. Bu modelin ana özelliği, panik bozukluğu patogenezinde rolü olan birçok yolun varlığıdır. Farmakolojik tedaviler esas olarak semptom ifadesini sekonder düzeyde bloke ettiklerinden, bundan sonra yapılacak araştırmalar, panik bozukluğu patogenezinde rol alan ana moleküler nörobiyolojik anomalileri ortaya çıkarmaya yönelik olmalıdır. Bu tür araştırmalar panik bozukluğu patogenezinin daha iyi anlaşılmasını ve daha etkili tedavilerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

## PANİK BOZUKLUĞU: ALPRAZOLAM, IMIPRAMINE VEYA PLACEBO İLE UZUN SÜRELİ TEDAVİ VE SONUÇLARI

George G. CURTIS

Michigan Hastaneleri Üniversitesi

Uluslararası Panik Bozukluğu Ortak Çalışması II.Faz'daki çalışma düzeni ve metodoloji ve ilk 8 haftalık tedavi sonuçları başka yerde anlatılmıştır. Belirli seçilmiş çalışma bölgelerinde 8 haftalık akut tedavi fazını bitiren hastalara tedavide 6 ay daha devam edilmesi önerildi. Bu hastaların seçimi tedaviden yarar gördüğüne hekimi ve kendisinin kanaat getirdiği hastalar arasından yapıldı. Çalışmaya 4 çalışma bölgesinden (Belçika, Brezilya, İtalya ve İspanya) toplam 181 hasta alındı. Bu hastaların 78'i alprazolam, 65'i-

imipramine ve 38'i placebo ile tedaviye alındı. Bu sayılar bu bölgelerde akut faz öncesi tedavisi planlanan hasta gruplarının sırasıyla % 58.2, % 47.1 ve % 27.3'ünü temsil ediyordu. Hastalar ayda bir defa klinik değerlendirme, puanlama ve doz ayarlaması için, akut faz çalışmasındaki gibi çift-kör şartlarda, görüldü.

İtalya ve İspanya'da daha fazla ve Belçika'da daha az denek uzatılmış çalışmaya katıldı. Alprazolam alan hastalar imipramine alanlara oranla anlamlı olarak daha büyük oranda ve imipramine alan hastalar placebo alanlara oranla anlamlı olarak daha büyük oranda çalışmaya katıldı. Akut faz öncesi başlangıç noktasında hastalarda yaş, cinsiyet, panik bozukluğu alt tipi ve halihazır veya eski majör depresyon sıklığı, haftalık toplam panik atağı sayısı, anksiyete şiddeti ve miktarı, toplam fobi puanları, SCL-90 toplam puanı, hastalığın süresi, ve iş ve sosyal maluliyet değerlendirilmesi açısından anlamlı olarak farklılık saptanmadı. Kronik tedavi gören hastalarda erken anksiyete şiddeti daha yüksek iken kronik tedavi görmeyen hastalarda ise Hamilton Anksiyete ve Hamilton Depresyon puanları daha yüksek bulundu. Akut tedavi sonunda daha sonra kronik tedavi gören ve görmeyen hastalar ortalama ilaç dozu açısından anlamlı olarak farklı değildi. Tedaviye devam edenler daha iyi bir klinik durumda idiler. Bunu da haftalık toplam atak sayısı, erken anksiyete şiddeti, erken anksiyete sayısı, toplam fobi puanları, toplam SCL-90 dozu, Hamilton anksiyete puanı, Hamilton Depresyon Puanı, İş ve Sosyal Maluliyet puanı ve hekimin global düzleme değerlendirilmesi gibi parametrelere dayanarak saptadık.

Başlangıçta, daha sonra alprazolam, imipramine veya placebo ile kronik tedaviye alınan hastalar yaş, cinsiyet, panik bozukluğu alt tipi, halihazır veya daha önce geçirilmiş majör depresyon, haftada panik atağı sayısı, erken anksiyete şiddeti, erken anksiyetede zaman yüzdesi, toplam fobi puanı, Hamilton Anksiyete Puanı, Hamilton Depresyon Puanı, ve iş-sosyal maluliyet puanı açısından anlamlı olarak farklı değillerdi. SCL 90 puanları ise alprazolam ve imipramine gruplarında placebo grubuna göre daha yüksekti. Akut tedavinin sonunda hasta grupları günde alınan toplam tablet sayısı, haftada toplam panik atağı sayısı, erken anksiyete miktarı, SCL-90 toplam puanları, Hamilton Anksiyete puanları veya iş ve sosyal maluliyet puanları açısından anlamlı olarak farklı bulunmadı. Bu noktada aktif tedavi alan iki grup erken anksiyete şiddeti, toplam fobi puanları, Hamilton depresyon puanları ve hekimin global genel düzleme değerlendirilmesi gibi parametrelerde anlamlı olarak daha iyi durumda idiler.

Gruplar, istatistik olarak rastgele seçilememiş olduklarından, uzatılmış tedavi fazı esnasında etkinliğin ölçümü için sadece tasviri istatistikler ve hata payı hesaplaması yapılmış, ayrıntılı karşılaştırmalar yapılmamıştır. Uzatılmış çalışmaya alınan hastalardan alprazolam alanların % 62.8'i, imipramine alanların % 73.8'i ve placebo alanların % 55.3'ü çalışmanın sonuna kadar tedaviye devam ettiler. Ortalama doz sabit kaldı. Etkinlik açısından, tüm gruplar akut tedavi sırasında sağlanan düzelmeyi korudular. Her iki aktif tedaviyi alan hastalar placebo alanlara göre hafifçe daha iyi etkinlik puanları aldılar.

Hemen tüm ölçümlerde, imipramine alan hastalar kronik tedavi süresi boyunca gün geçtikçe daha iyi sonuçlar

göstermeyi sürdürdüler. Alprazolam ve placebo grupları ise bu süre boyunca puanlar açısından aynı kaldılar veya hafif gerilemeler gösterdiler. Tek istisna, toplam fobi puanları için söz konusu olup alprazolam olan hastalar bu puan açısından iyileşmeye devam ettiler. Tüm tedavi grupları için dozaj sabit kaldı. Uzatılmış tedavi süresince belirgin yan etki veya tıbbi komplikasyon görülmedi. Minör yan etkiler ve minör tıbbi olaylar alprazolam grubunda hafifçe daha fazla oranda ortaya çıktı.

Sonuçlar dikkatle ve itiyatla karşılanmalıdır. Bunun en önemli sebebi uzatılmış çalışmaya alınan hastaların istatistiksel olarak rastgele seçilmemiş olmasıdır. Her ne kadar başta uzatılmış çalışmaya alınması teklif edilen hastalar dikkatli seçilmiş ve rastgelelik özelliğini taşıyor idiyse de, hem değişik gruplarda değişik tedaviyi terk oranları oluşması hem de uzatılmış tedaviyi kabul oranlarının değişik gruplarda farklı olması sonucu bu avantaj ortadan kalkmıştır. İdame tedavileri arasındaki farklılık az olmakla beraber iki aktif tedavi grubunda sonuçlar placebo grubuna göre daha iyi olma eğilimindedirler. Akut tedavi fazında erken dönemde alprazolam imipramine'e biraz daha üstün gibi görüldüyse de 8 haftanın sonunda aradaki fark büyük oranda imipramine tarafından kapatılmıştı. Uzun süreli idame fazında bu droglardan birinin diğerine üstünlüğü söz konusu ise, daha avantajlı olan ilaç muhtemelen, tedavi etkinliği hafifçe artmaya devam eden imipramine olabilir.

## BENZODİAZEPİNLERİN PSİKOFARMAKOLOJİSİ

Malcolm H. LADER

Psikiyatri Enstitüsü, London Üniversitesi, İngiltere

Benzodiazepinler en çok ve yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasındadır. Ancak son yıllarda bazı ülkelerde anksiyolitik olarak kullanılmaları popülarlığı azalmaktadır. İlaç yazan hekimler, bu drogların istenmeyen yan etkileri, rebound ve yoksunluk belirtilerinin bilincine varmakta ve alternatif farmakolojik veya nonfarmakolojik tedavilere yönelmektedirler. Bu nedenle benzodiazepinlerin yararları ve riskleri açısından ayrıntılı olarak gözden geçirilerek değerlendirilmeleri gereklidir. Ancak bu gözden geçirme yapılırken şu noktalara dikkat edilmelidir. Önerilen alternatif tedavilerin etkisi ve yarar/zarar oranları göz önüne alınmalıdır. Ayrıca bu faktörler kontrollü klinik araştırmaların suni ortamlarında değil, klinik pratiği açısından değerlendirilmelidir. Son olarak benzodiazepinlerin tümünün aynı etkilere sahip olduğu ve sadece farmokinetik açıdan fark gösterdiği düşüncesi yanlıştır. Tüm bu hususlar ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Benzodiazepinlerin anksiyolitik olarak etkinliği sayısız çalışmada değerlendirilmiştir. Fakat 100'den az çalışma meta-analiz kriterlerine uygundur. Benzodiazepinlerin anlamlı olarak placebo dan daha iyi olduğu ispatlanmıştır. Fakat bunların görülen etki büyüklüğü azdır. Etkinlikleri büyük oranda şiddetli kaygı düzeyinde olan hastalarla sınırlı kalmıştır. Daha az kaygı düzeyindekilerde çoğunluğu primer hekimlik hizmeti veren pratisyenlere baş vuran hastalar olmak üzere benzodiazepinler placeboya göre çok az daha etkili bulunmuş, ve basit nonfarmakolojik tedaviler (örneğin

rehberlik) ile etkinlik açısından bir ayırım saptanmamıştır.

Son 10 yıl içerisinde panik bozukluğu tedavisinde alprazolam'ın (ve diğer bazı benzodiazepinlerin) etkili olduğunu belirlemek için birkaç çalışma yapılmıştır. Panik bozukluğu olan hastaların tedavisinde anksiyolitik dozdan daha yüksek dozda ve daha uzun süreler tedaviler uygulanmıştır. Karşılaştırmalı çalışmalar trisiklik antidepresanların da aynı toplam etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Benzodiazepinler genellikle emin ve iyi tolere edilebilen ilaçlar olarak tanınırlar. Ölüm nadirdir, ancak aşırı dozda öldürücü olabileceğine ait bilgiler de mevcuttur. Sedatif etkileri iyi bilinir ve doza bağlıdır. Tolerans geliştiği bu etkileri azalarak ortadan kalkar. Psikomotor ve kognitif gerileme bulguları bazen görülebilir. Bu etki daha çok normal deneklerde ortaya çıkar. Hafıza genellikle büyük oranda etkilenir ve defisitler tedavi boyunca devam eder. Özellikle yüksek etkili benzodiazepinler bu açıdan büyük risk taşırlar.

Benzodiazepinlerin istenmeyen etkileri genellikle pratik sosyal mahzurlar taşırlar; örneğin otomobil kullanma yeteneği bozulur. Bu drogları alan yaşlı hastalarda, drog kullanma yeteneği bozulur. Bu drogları alan yaşlı hastalar, drog kullanmayan yaşlılarına göre daha fazla düşme riski taşırlar. Benzodiazepinler ve alkol arasındaki etkileşim özellikle tehlikelidir. Ara sıra anksiyetede artma ve saldırganlık ile karakterize "paradoksal" etkileri ortaya çıkabilmektedir. Bu konuda bilinmeyen nokta benzodiazepinlerin risk taşıyan hastalarda bu etkilerinin depresyonu ortaya mı çıkardığı, yoksa depresyona neden mi olduğudur.

Son zamanlarda ana ilgi noktası rebound etki ve bağımlılıktır. Tartışma daha çok şu konularda odaklanmaktadır: İlaç bırakılmasından sonra ortaya çıkan semptomların relaps (ilk semptomlara dönüş) mu, rebound (daha öncekinden daha şiddetli olarak semptomların ortaya çıkması) mı, yoksa yoksunluk (haftalarca, hatta aylarca devam eden yeni semptomların ortaya çıkması) mu, olduğu tam bilinmemektedir. Bu konuda kesin cevaplar mevcut değildir, zira ilaç bırakılmasının etkilerini ve anksiyete bozukluklarının seyrini inceleyen prospektif çalışmalar henüz elimizde yoktur. Bu nedenle yeni tam konmuş bir hastada benzodiazepin tedavisine başlamanın uzun vadeli riskleri şu anda bilinmemektedir.

Yine de rebound ciddiye alınması gereken bir durumdur. Doğru olarak yaklaşılmadığı takdirde benzodiazepine yeniden başlama ve sonuçta bağımlılık oluşabilir. Sendromun şiddeti benzodiazepinlerin etki süresi ile ilişkilidir. Lorazepam ve alprazolam'a son vermek özellikle zordur. Yoksunluk reaksiyonlarının tedavisi karmaşıktır ve klinisyenin önemli bir zamanını alabilir. Uzun süren veya/ve şiddetli yoksunluk olan az sayıdaki belirtiler aşırıdır. Ayrıca bazı benzodiazepinlerin bırakılması diğerlerine göre daha fazla yoksunluk sorunu yaratmaktadır. Birleşik Krallık'ta lorazepam ile yapılan çalışmada bu drogun özellikle sorun yaratıcı olduğu anlaşılmıştır.

Yalnızca anksiyetenin benzodiazepin kullanma için bir endikasyon olduğu düşüncesi birçok insan için üzüntü kaynağı olmuştur. Benzodiazepinler ılımlı yararlılığı ve belirgin riski olan droglar olup şiddetli anksiyete için kısa süreli tedavide kullanılması gereken ajanlardır. Anksiyete tablosundaki hastaların çoğunda nonfarmakolojik tedaviler yeterli olmaktadır.

## ANKSİYETE BOZUKLUKLARINDA UZUN SÜRELİ İLAÇ TEDAVİSİ

Graham D. BURROWS

Psikiyatri Bölümü, Melbourne Üniversitesi

Anksiyete epizodik bir tablodur; bu nedenle drog tedavisinin intermittent olması yeterlidir. Bu görüş sıklıkla öne sürülür ve farmakoterapinin temeli olmuştur. İntermittent farmakoterapi uygulamanın bir diğer sebebi de benzodiazepinlerin bağımlılık yapıcı potansiyelidir. İlaçları Gözden Geçirme Komisyonu'nun bildirdiğine göre, 4 aylık devamlı kullanımdan sonra benzodiazepinlerin etkinliklerini sürdürebildiklerini gösteren çok az delil vardır (Committee on the Review of Medicines, 1980). Benzer şekilde FDA (Food and Drug Administration) da uzun süreli benzodiazepin kullanımına karşı uyarıda bulunmaktadır (Greenblatt, Shaker ve Abernethy, 1983). Bu makalede kronik anksiyetede hasta ve böyle hastaların tedavisinin özellikleri tartışılacaktır.

Anksiyete bozukluklarının uzun vadeli seyrini izleyen ve inceleyen çok az çalışma vardır, fakat genellikle bu bozuklukların kronik ve dalgalı bir seyri olduğu düşünülür. Bazı hasta popülasyonları uzun süreli anksiyolitik tedaviden yarar görür ve bu tedaviye ihtiyaç duyar. Örneğin DSM-III-R kriterlerine göre yaygın anksiyete bozukluğu olan hastaların en az 6 ay devam eden sürekli semptomları olur. Çeşitli deliller, bu bozukluğun kısa süreli bir rahatsızlık olmadığını ve sıklıkla kronik depresif semptomların yaygın anksiyete bozukluğuna eşlik edebileceğini göstermektedir. Panik bozukluğu kronik bir hastalık olabilir. Panik atakları sık olarak agorafobi, sekonder depresyon ve alkol veya drog kötüye kullanımının komplikasyonları ile beraber olur (Noyes, 1988). Anksiyete bozuklukları anlamlı derecede mortalite ve morbidite ile birliktedir. Uzun süreli tedavi için birkaç terapötik seçim vardır.

Anksiyete tedavisinde benzodiazepinlerin kanıtlanmış etkinliği, iyi tolere edilmeleri ve tedavide güvenilir olmaları gibi özellikleri vardır. Bazı kontrollü çalışmaların da gösterdiği gibi, anksiyete tedavisinde etkinlikleri zamanla azalmaz (Rickeles, 1987). Alprazolam ile yapılan yeni çalışmalar, bu drogun panik bozukluğunda dozu yükseltmeye gerek kalmaksızın uzun süre etkili olabileceğini göstermektedir. Benzodiazepinlerin güvenilir ve etkili olmasına karşın, devamlı kullanılmalarının en büyük dezavantajı fiziksel ve psikolojik bağımlılık yapabilmeleridir (Committee on the Review of Medicines, 1980). Uzun süreli kullanımlık ve yoksunluk reaksiyonlarına yol açar. Bu reaksiyonlar özellikle ani olarak bırakılmadan sonra ortaya çıkabilmektedir. Fakat daha yavaş bir bırakılmadan sonra da yoksunluk semptomları çıkabilir. Genellikle çoğunluğun kabul ettiği yoksunluk reaksiyonunun ortaya çıkmasının doz, kullanım süresi ve eliminasyon yarı-ömrü ile ilgili olduğu şeklindedir. Ancak bizim tecrübelerimize göre benzodiazepin kullanan hastaların 1/3'ü planlı bir azaltma ile bu drogları tamamen bırakabilmektedir. Yaklaşık aynı oranda hasta ise hafiften şiddetliye kadar yoksunluk belirtileri göstermekte ve ek medikasyon kullanılmadan drog dozu azaltılmasına gidilememektedir.

Uzun vadeli tedavi için ikinci bir seçenek trisiklik antidepresanlardır. Panik ataklarının tedavisinde imipramine

başarı ile kullanılmıştır; clomipramine ise obsesif-kompulsif bozuklukta etkin olmaktadır. Genellikle trisiklik antidepressanlar'ın etkisi 2-3 haftadan önce belirgin olmaz ve yan etkileri nedeniyle bazı hastalarda kullanımları sınırlıdır. Trisikliklerin aşırı dozları ciddi yan etkiler, özellikle kardiovasküler sistemle ilgili yan etkilere yol açabilir.

Monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI) gıda ve diğer bazı maddelerle etkileşime girebildiğinden anksiyete bozuklukları olan hastalarda kullanılmaya uygun değildirler.

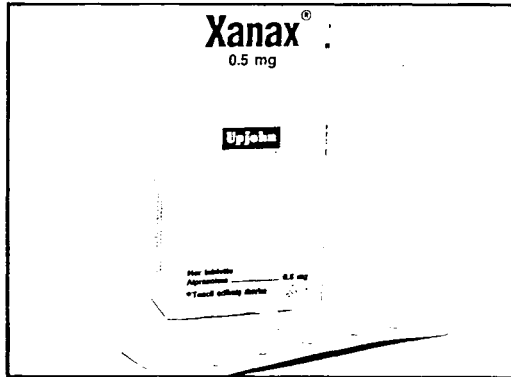
Yeni bir antianksiyete ajan olan buspiron yaygın anksiyete bozukluğunda etkili olmakla beraber panik bozukluğu ve diğer anksiyete bozukluklarındaki etkisi henüz yeterince araştırılmamıştır. Görüldüğü kadarıyla bu drogun kötüye kullanım ve bağımlılık yapma potansiyeli çok düşüktür ve

bu nedenle anksiyete bozukluklarının uzun süreli tedavisinde uygun bir ilaç olabilir. Bazı çalışmalar, hastaların uzun süre kullanımdan sonra bu drogu aniden kesebildiğini göstermektedir. (Rickels, 1987).

En son olarak, panik bozukluğunun komplikasyonlarının uzun süreli kontrolünde, (özellikle agorafobi gibi komplikasyonların) davranış terapileri büyük önem kazanır. Oluşan fobik kaçınmanın tedavisi ve kişiye kendi kendine yardım etme metodlarının öğretilmesi, ilaçların kesilmesinden önce sağlanmalıdır. Alternatif nonfarmakolojik tetkikler örneğin meditasyon ve spor, özellikle yaygın anksiyete bozukluğunda kullanılacak seçeneklerdir. Davranış tedavisi obsesif kompulsif bozuklukta iyi sonuç için gerekli bir metoddur.

**Xanax**<sup>®</sup>  
(alprazolam) Tablet

## DEPRESYONUN EŞLİK ETTİĞİ ANKSİYETE SEMPTOMLARININ TEDAVİSİNDE ANLAMLİ BİR AŞAMA



- Anksiyete Durumları
- Anksiyeteye Eşlik Eden Depresyon Durumlarında

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

**Upjohn** lisansı ile

**Eczacıbaşı**

**EİP** Eczacıbaşı  
İlaç Pazarlama A.Ş.

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

## PANİK BOZUKLUKTA UZUN SÜRELİ İLAÇ TEDAVİSİ

Graham D. BURROWS

Psikiyatri Bölümü, Melbourne Üniversitesi, Avustralya

Panik bozukluğunun tedavisi hem farmakolojik, hem nonfarmakolojik yaklaşımları içermiştir. Bu yazımızın odak noktası farmakolojik tedaviler olacaktır. Etkinlik çalışmaları, trisiklik antidepresanların ve monoaminooksidaz inhibitörlerinin panik ataklarının şiddetinin azaltılmasında etkili olduğunu göstermiştir (Leibowitz, Fyer, Gorman, Campeas, Sandberg, Hollander, Papp ve Klein, 1988; Tyrer ve Shawcross, 1988). Daha yeni yapılan bir çalışma, benzodiazepinlerin de panik ataklarının tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (Judd, Norman ve Burrows, baskıda). Özellikle bir triazolo benzodiazepin olan alprazolam'ın panik ataklarının tedavisinde placebo'ya göre daha üstün ve etkin olduğu geniş bir çok merkezli çalışmada kanıtlanmıştır (Ballenger, Burrows, DuPont, Lesser, Noyes, Pecknold, Rifkin ve Swinson, 1988). Farmakolojik tedavi çalışmalarının çoğu kısa süreli, tipik olarak 4-8 hafta süre ile yapılmıştır. Tedavi ile ilgili bazı önemli noktaların saptanması gereklidir. Örneğin optimum tedavi zamanı ve semptomların tekrarı önlemek için profilaktik tedavinin yeri sistematik olarak incelenmesi ve belirlenmesi gereken noktalar.

Bu çalışmaya alınan hastaların tümü, daha önce panik bozukluğu tedavisinde alprazolam'ın etkisi hakkında yapılan çok merkezli, çift-kör ve placebo kontrollü bir çalışmaya katılmış deneklerdir. Takip edilen protokol, bu çalışmadaki protokole üç merkezde devam edilmesi şeklindedir. Tüm hastalar DSM-III'e göre agarofobili panik bozukluğu veya panik bozukluğu kriterlerine uymaktaydı. Hastalar 6 ay süre ile aynı şekilde kaplanmış alprazolam veya placebo kapsüllerini "kör" olarak aldılar. Bu idame tedavisi fazi boyunca genel destek haricinde hiçbir psikoterapi veya drog tedavisi görmediler.

Tedavinin etkinliği standart değerlendirme skalaları (Hamilton Anksiyete ve Hamilton Depresyon Skalaları, Klinik global skala, fobi skalası, yan etkiler skalası ve SCL-90 dahil) ile değerlendirildi. Ancak etkinlik değişkeni panik ve anksiyete atak skalası idi. Bu skala ile son hafta veya ay içinde geçirilen panik ataklarının tipi (spontan veya duruma bağlı), süresi ve sıklığı incelenmektedir. Hastalar olayları kaydetmek için panik atağı günlüğüne tedaviye teşvik edildiler (Ballenger ve ark. 1988). Uzun süreli tedaviye 85 denek alındı. Bunların 69'u alprazolam, 16'si ise placebo aldılar. Toplam panik atağı sayısı hem alprazolam hem placebo gruplarında akut çalışma başlangıç noktasına göre azaldı. Fakat uzun süreli kronik çalışmada başlangıç noktasına göre toplam atak sayısında değişiklik olmadı. (Akut çalışmanın 8, haftası.) Her iki gruptaki hastaların çoğunluğu uzun çalışmanın son muayenesinde panik atağundan kurtulmuş görünümündeydiler (Alprazolam tedavi grubunun % 70'i, Placebo grubunun % 68'i) Kronik tedavinin süresi değişkenlik gösterdi: Alprazolam ile tedavi olanların çoğunluğu (% 52.2) en az 24 hafta tedavi gördüler. Öte yandan bu drog ile tedavi edilenlerin altı tanesi 52 hafta tedavi gördüler. Placebo ile tedavi görenlerin % 44,8'i 24 haftaya kadar devam eden placebo tedavisi gördüler. Her iki grupta dozu

arttırmaya gerek kalmadan etkinlik devam etti. Alprazolam için doz ortalama 0,52 mg + 1,87 mg azaldı. Placebo için ise doz ortalama 0,30 + 1,55 kapsül azaldı. Bu veriler alprazolam'ın terapötik etkisine tolerans gelişmediğini düşündürmektedir.

Uzun süreli tedavi boyunca alprazolam'ın devamlı etkileri hakkındaki diğer veriler öbür değerlendirme skalalarındaki değişikliklerden sağlandı. Hamilton Depresyon ve Anksiyete puanları tedavi boyunca anlamlı olarak değişiklik göstermedi. Ayrıca toplam fobi puanları ve hekimin global düzelme değerlendirmesi gibi parametrelerde de değişiklik olmadı. Çalışma boyunca 4-5 mg/gün gibi yüksek bir dozda Alprazolam verildiği halde drog çok iyi tolere edildi. Uzun süreli tedavi sonuçları kısa süreli tedavi ile karşılaştırıldığında, yan etkilerin şiddeti azaldı veya hiç değişmedi.

Bu çalışma kronik olarak alprazolam tedavisinin panik ataklarında etkin, iyi tolere edilebilen ve tehlikesiz olduğunu göstermişse de bazı noktaların açığa kavuşturulması gerekmektedir. Bunlar farmakolojik tedavinin optimum süresi, farmokoterapi ve davranış terapilerinin ilişkileri gibi konulardır. Ayrıca panik ataklarının tedavisinde benzodiazepin kullanımının bağımlılık yapıcı ve yoksunluk belirtileri yapıcı etkileri olduğunda göz önüne alınmalıdır. Her hasta için hekim tarafından yararlılık risk analizi yapılmalıdır.

## PANİK BOZUKLUĞUN İLAÇLA TEDAVİSİ

James C. BELLENGER

Psikiyatri ve Davranış Bilimleri Bölümü ve Psikiyatri Enstitüsü, South Carolina Tıp Üniversitesi

Panik bozukluğu için etkin farmakoterapi 1960'larda ilk kez kullanılmaya başlanmıştır. Bu yıllarda aynı anda hem monoamino oksidaz inhibitörlerinin (MAOI), hem de trisiklik antidepresanların panik ve fobik kaçınma semptomlarını azaltmada etkin oldukları anlaşılmış ve yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Bu tarihlerden önce psikofarmakolojik tedavi hastaların % 75'ine yetersiz olmaktadır. Ancak artık anlamlı ve belirgin olarak ilerlemeler kaydedilmiş bulunmaktadır. Günümüzde hastalarımızın % 65 - % 90'ında psikofarmakolojik tedavi ile, özellikle davranış tedavisi de eklenince, anksiyete ve fobi semptomlarında iyileşme veya belirgin gerileme oluşmaktadır. Bu yazıda panik bozukluğunda farmakoterapinin etkinliği, kullanılan drog sınıfları, drogların etki, doz, olası yan etkileri, ve her drogun avantaj ve dezavantajları gözden geçirilecektir.

Trisiklik antidepresanların etkinliğini inceleyen çalışmaların çoğunda imipramine ile çalışılmıştır. Bir düzineye yakın kontrollü çalışmadan alınan sonuca göre imipramine, ve beraberinde davranış terapisi, panik bozukluğunun tedavisinde placebo'ya göre bariz bir şekilde üstündür. İmipramine ile tedavi edilen hastaların çoğunluğu tedaviye iyi cevap verirler: En geniş dört çalışmadan alınan sonuçlara göre % 70 - % 90 oranında fobik semptomlarda ve sekonder belirtilerde azalma ortaya çıkmaktadır. Ancak bu düzelmenin olması için en az 6 haftalık bir tedavi, bazen 12-24 hafta, gerekebilmektedir. 150 mg'dan daha büyük dozda imipramine verilen hastalarda düzelme derecesi daha fazla olmaktadır. İmipramine haricinde yine placebo ile kontrollü



bazı çalışmalarda clomipramine ile çalışılmış ve bu drogun da placebo'dan daha etkin olduğu görülmüştür. Desipramine, nortriptilin, doxepin, amitriptyline ve en son olarak fluoxetine'in klinik olarak etkili ve yararlı olduğu bildirilmiştir. Maprotiline, trazodone ve amoxapine daha az etkili görünmektedirler. Buspirone ise panik bozukluğunda etkisiz olmaktadır. Birleşik Amerika'da imipramine üzerine çalışmalar sürerken, Avustralya, İngiltere, ve Kanada gibi ülkelerde araştırmacılar da yaptıkları açık çalışmalarda MAOI'lerinden iyi sonuçlar aldıklarını bildirdiler. Beş ana MAOI çalışmasının beşi fenelzin, biri ise iproniazid kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her iki ajan etkili bulunmuştur. Panik bozukluğunda MAO inhibitörlerinin etkinliğini belirtmek için daha başka kontrollü çalışmaların yapılması gereklidir; ancak halihazır mevcut ön bilgi ve deliller bu drog grubunun bu klinik tabloda etkili olduğunu ve bazı açılardan trisikliklere üstün olduğunu düşündürmektedir.

Daha yeni çalışmalar triazolo benzodiazepin grubundan alprazolam'ın da panik bozukluğu tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Son sonuçlar, alprazolam'ın tek başına (davranış tedavisi yapılmadan) hastaların % 50'sinde belirgin düzelmeye yaptığı, % 40'ında ise orta derecede bir düzelmeye yaptığını göstermiştir. Bu çok merkezli, çift-kör, placebo ile kontrollü 526 hastalık çalışmada alprazolam hem spontan, hem durumsal panik atakların azalttı ve 8 haftalık sürenin sonunda hastaların yaklaşık % 60'ı tamamen ataksız hale geldiler. Alprazolam ayrıca fobileri, fobik anksieteleri ve erken anksiete atakların: da anlamlı olarak azalttı. 8 Haftalık deneme süresince iş, aile ve sosyal hayata ait maluliyetler normal sınırlara getirildi. Alprazolam ile görülen düzelmeye, 8 haftanın sonunda 6 haftalık ek bir tedavi ile devam etti ve doz azaltımı yapılmasına karşın etkinliğin korunabildiği görüldü.

Yeni dozaj çalışmaları Alprazolam'm 6 mg'lık dozunun 2 mg'a göre daha etkin olduğu ve panik ataklarının ortadan kaldırılması ve fobik davranışın azaltılması açısından anlamlı olarak daha etkili olduğunu göstermiştir. Ancak daha düşük yüzdede bazı hastalarda 2 mg dozun etkili olduğu ve panik bozukluğunun tüm psikopatolojik bulgularını ortadan kaldırdığı da görülmüştür. Panik bozukluğu için kullanılan her üç drog sınıfı değerlendirildiği zaman, bunların antipanic etkinlik açısından yaklaşık eşit oldukları tesbit edilmiştir. Ancak alprazolam, anksiete semptomlarından kurtulma açısından bir miktar daha yararlı olmaktadır. Diğer yandan MAOI'leri diğerlerinden daha fazla antifobik aktiviteye sahiptirler. Bu üç ilaç grubu arasında etkisi en çabuk başlayan alprazolam olup, ilk veya ikinci hafta etkisi başlar.

İmipramine, phenelzine, alprazolam ve lorazepam ile her biri psikoterapi ile kombineli olarak yapılan bir açık çalışmada dört drogun da aynı derecede etkili olduğu görülmüştür. Altıncı hafta sonunda her dört drog grubu ile tedavi edilen hastalarda da anlamlı klinik düzelmeye saptandı.

Klinik pratiğinde genellikle seçilen drog alprazolam olmaktadır. Zira diğer tedavilerin sıkıcı yan etkileri bu drogda yoktur. İmipramine veya MAOI'leri ile tedavi genellikle hastaların % 25'inde ilk 2-3 hafta içinde bir "aşırı uyarım" reaksiyonu veya fobik ve anksieteye bağlı semptomlarında bir artış ve bir şiddetlenmeye neden olur. Antidepresanlar ile beraber antikolinergik yan etkiler ve hipotansiyon görü-

lürken alprazolam ile beraber bunlar olmamaktadır. Alprazolam'm ana yan etkileri sedasyon ve, ani kesildiğinde, yoksunluk belirtileridir.

Relaps hakkında veriler genellikle elimizde yoktur. Basılmış tek çalışmada ilk 2 yıl içinde % 20 - % 30 relaps oranı bildirilmiştir; Oysa resmi olmayan bazı bildirimler % 80'i bulan relaps oranları bildirmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu tedavilerinin tekrar düzenlenmesine iyi cevap verirler. Bu hastalarda 3-6 ay sonra drog dozunun tekrar azaltılması denemelidir. Son zamanlarda yapılan takip çalışmaları, tedavinin 2 aydan 8 aya uzatıldığında süreklilik kazanan düzelmeler olduğunu göstermiştir. Genellikle bu idame fazı sırasında doz biraz daha azaltılabilmektedir. Uzun süreli takip çalışmaları, ilk tedaviden sonra 3-6 yıl devam eden düzelmeleri belirlerken, hastaların sadece % 50'sinin ilaç almaya devam ettiğini göstermektedir.

## FARMAKOEPİDEMİYOLOJİDE KLİNİK DEĞİŞKENLER

E.H. UHLENHUTH (\*) ve Mitchell B. BALTER (\*\*)

(\*) Psikiyatri Bölümü, New Mexico Üniversitesi Tıp Fak.

(\*\*) Psikiyatri Bölümü, Tufts Üniversitesi Tıp Fak.

Farmakoepidemioloji, geleneksel olarak drogların genel popülasyonda kullanılma oranı ile ilgilenmektedir. Genelde bu oranların psikotrop droglar için öncelikle bu drogların farmakolojik özelliklerini yansıttığı kabul edilmiştir. Son dekadlarda ise drog kötüye kullanımı (suistimali) konusunda endişelerin artması, kullanım oranlarının öncelikle psikotrop drogların takviye edici özelliklerinin bir göstergesi olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu bağlamda, kullanım prevalansının "uyuşturuculara karşı savaş" ta başarı veya yenilgi gösterdiği şeklinde yorumlar yapılmış ve kullanım oranı yüksek olan psikoterapötik droglar, örneğin benzodiazepinler, kötüye kullanım drogu olarak damgalanmıştır. Psikoterapötik drog kullanımını etkileyen nonfarmakolojik faktörlerin arasında, burada tüketicilerin bir takım klinik özelliklerinin drog kullanımındaki rolü ele alınacaktır.

Veriler, Birleşik Amerika'da 18-79 yaş arası 3161 deneklik bir istatistiksel gelişigüzel seçilmiş örneklerden toplanmıştır. Bu şahıslar 1979 yılında taranmıştır. Bir yıllık kullanım prevalans oranı ve en uzun hergün alım süresi, drog kullanımının göstergeleri olarak ele alınmıştır. 43 maddelik bir psikolojik semptom kontrol listesinden alınan puanlar bu çalışmada kullanıldı. Bu kontrol listesi Hopkins Semptom Kontrol Listesi'nden değiştirilerek hazırlandı ve bundan elde edilen puanlar deneklerde iki klinik göstergenin psişik sıkıntı düzeyinin kantitatif bir işareti ve kalitatif olarak sendromun sınıflanması (depresyon, agorofobi/panik, diğer fobiler, genel anksiete...vs..) hesaplanmasında kullanıldı.

Tüm sıkıntı düzeylerindeki hastalar antidepresanlardan daha sık olarak anksiolitikleri kullanıyorlardı. Her iki ilaç grubu için de sıkıntı düzeyleri arttıkça ilaç alım düzeyleri de yükselmekte idi. Fakat sıkıntı düzeyleri arttıkça anksiolitik kullanımı, antidepresan kullanımından daha çabuk yükselmekte idi. Sonuçlar iki faktörlü bir yapıya benzemekte

idi. Burada drog sınıfı ana etkisi, sıkıntı düzeyi ana etkisi ve bu iki faktörün birbiri ile ilişkisi söz konusu idi.

Tüm sıkıntı düzeylerindeki denekler arasında anksiyolitikler en sık olarak kısa süreli (1 aydan kısa) kullanılmakta idi. Antidepresanlar için düşük sıkıntı düzeylerinde uzun süreli (12 aydan uzun) kullanım ön planda idi. Bu da antidepresanların primer tedavideki non-psikiyatrik kullanımlarını yansıtabilir. Orta düzeylerde sıkıntıda kısa süreli kullanım, yüksek kaygı düzeylerinde ise orta süreli (1-11 ay arası) kullanım ön plana çıkıyordu.

Denekler arasında, sendrom ne olursa olsun, anksiyolitik kullananlar antidepresan kullananlardan daha fazla idi. Belli sendromlara sınıflandırılmış (örneğin agorafobi/panik) şahıslar, diğerlerine nazaran daha sık olarak psikoterapötik drog kullanıyorlardı. Anksiyetede deneklerden farklı olarak depresyondaki denekler antidepresanları anksiyolitiklerden daha sık olarak kullanıyorlardı. Bu da klinik beklentilerle uyum içindedir.

Çoğu sendrom grubundaki denekler anksiyolitikleri kısa süreli kullanıyorlardı, fakat agorafobi/panik grubundaki şahısların % 40'ı 1 yıl, veya daha uzun süre anksiyolitik kullandılar. Tüm gruplarda orta ve uzun süreli kullanımda antidepresanlar daha çok seçildi. Özellikle agorafobi/panik bulunan denekler antidepresanları uzun süreli kullanıyorlardı. Bu da bu klinik tablonun kronik olması ile uyumludur. Buna karşın depresyondaki şahıslar genellikle antidepresanları ara periodlarda kullanıyorlardı. Bu bulgu da sıklıkla epizodik olabilen bir klinik sendrom ile uyumludur.

Özetle, bu veriler değişik psikoterapötik ajanların karakteristik prevalans ve kullanım süresine sahip olmasına karşın, kullanıcıların bir takım klinik özelliklerinin de bu drogların kullanım paternini etkileyebileceğini göstermektedir. Hatta bazı tablolarda kullanıcının klinik özellikleri, ilacın farmakolojik özelliklerinin önüne çıkmakta ve drog kullanım paternini bu klinik özellik belirlemektedir. Örnek olarak, agorafobi/panik bozukluğu olan hastalar hem anksiyolitikleri hem de antidepresanları yüksek dozlarda ve uzun süreli olarak kullanmaktadırlar. Hatta bu denekler antidepresanları anksiyolitiklerden daha uzun süreli kullanma eğilimindedirler.

Psikoterapötik ajanların sosyal fonksiyon ve önemlerini aydınlatmak, bu drogların yararlılığı hakkında karar vermek ve tıbbi seçim yapmak için drog kullanım prevalansının ve kullanım süresinin bilinmesi yeterli değildir. Bu ajanların kullanımında klinik değişkenlerin böyle majör bir rol oynamadığı gözönüne alınırsa, psikoterapötik drog kullanım paternlerinin epidemiolojik bir değerlendirilmesinde bu değişkenler hakkında da bilgi ilave etmek gerekmektedir. Birleşik Amerika ve diğer ülkelerde yeni yapılan çalışmalardan bu konuyla ilgili olanlar tartışılacaktır.

## ANKSİYETE BOZUKLUKLARININ PATOGENEZİNDE KORTİKOTROPİN-RELEASING FAKTÖRÜN ROLÜ HAKKINDA DELİLLER VE TRIAZOLOBENZODİAZEPİNLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Charles B. NEMEROFF ve ark.  
Bio.Psik.Böl., Duke Üni.Tıp Merk., ABD.

41 amino asitten oluşan bir polipeptid olan ve hipofiz-sürrenal ekseninin ana fizyolojik regülatörü pozisyonundaki kortikotropin-releasing faktör, hipotalamik ve ekstra-hipotalamik beyin alanlarında heterojen bir şekilde yayılmıştır. Nörotransmitter olma kriterlerinin çoğuna sahiptir. Son dekad içinde kortikotropin-releasing faktör (CRF)'ün stress'te hem nöroendokrin hem davranışsal cevapları koordine ettiği konusunda oldukça fazla miktarda veri birikmiş ve bu hipotezi kuvvetlendirmiştir. Bu yazıda dört ana çalışmaya ait bilgiler tartışılacaktır:

- 1.) Sıçan beyninde mikrodisekte edilmiş belli bölgelerdeki CRF konsantrasyonu üzerine akut ve kronik stress'in etkisi.
- 2.) Bölgesel beyin CRF konsantrasyonu üzerine triazolobenzodazepinlerin, alprazolam ve adinazolam'ın etkileri.
- 3.) Anksiyete ile ilgili davranışlarda sıçanların locus ceruleus'una doğrudan CRF enjeksiyonunun etkileri.
- 4.) Posttravmatik stress bozukluğu olan hastalarda ve yaş-cinsiyet açısından eşlenmiş kontrollerde intravenöz verilen CRF'ün ACTH ve kortizol cevabına etkisi.

İlk çalışmamızda sıçanları akut veya kronik stress'e maruz bıraktık ve 36 mikrodisekte edilmiş sıçan beynini alanında CRF konsantrasyonlarını ölçtük. En çarpıcı bulgular median tümsekte stress'in oluşturduğu CRF konsantrasyonunda azalma (bu muhtemelen hipofiz-sürrenal eksenini aktive eden hipotalamik CRF salgılanmasına bağlıdır.) ve locus ceruleus'ta CRF konsantrasyonunda belirgin bir artma şeklindeydi.

İkinci çalışmada beyin bölgesel CRF konsantrasyonları üzerinde alprazolam ve adinazolam ile akut tedavinin etkileri incelendi. Her iki triazolobenzodiazepin locus ceruleus'ta CRF konsantrasyonunu azaltırken median tümsekte (Hipotalamus'a ait bir yapı olup 3, ventrikül 4 tabanında bir çıkıntıdır. Altındaki infundibuler gövde ile devamlılığı olan bu yapı hipofizeal portal sistemin ana kapiller yumağım da ihtiva eder.) CRF konsantrasyonunu arttırdılar. Böylece stress'te oluşan cevabın tam tersini oluşturdular. Alprazolam daha da ayrıntılı olarak CRF konsantrasyonları üzerindeki etkisinin zaman içinde değişimi gözlenerek incelenmiştir. Tek akut alprazolam dozundan sonra hipotalamik CRF artışı sadece 30 dakika sürdüyse de, Locus Ceruleus'taki CRF konsantrasyonu düşmesi 3 saat devam etmiştir.

Bu drogların locus ceruleus CRF konsantrasyonları üzerindeki etkisi görülünce, üçüncü çalışmamızda locus ceruleus'a bilateral düşük dozlarda (500 pg) CRF'ün locus ceruleus'a enjeksiyonu sonucunda dahi anksiyolitik etkinin uyandırılabilirdiği görüldü. Bu etki doza bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Son olarak posttravmatik stress bozukluğu olan hastalarda ve yaş ve cinsiyet açısından eşlenmiş kontrollerde intravenöz olarak verilen CRF'e ACTH ve kortizol cevabı ölçüldü. Depresyondaki hastalar gibi, posttravmatik stress bo-

zukuğu olan hastalar da küntleşmiş bir ACTH cevabı ve normal kortizol cevabı gösterdiler.

### PANİK BOZUKLUĞUNDA PATOFİZYOLOJİK BİR MEKANİZMA OLARAK KORTİKOTROPİN-RELEASİNG HORMON VE KORTİKOSTERON'UN NÖROMODÜLATUAR ETKİLERİ ARASINDAKİ DENGE-SİZLİK

Josef B. ALDENHOFF

Psikiyatri Bölümü, Mainz Üniversitesi, Almanya

Limbik-hipotalamik-hipofizer-adrenokortikal (LHPA) eksenin fizyolojisindeki, özellikle kortikotropin-releasing hormon (CRH) ve kortikosteroidlerle ilgili değişimler, panik bozukluğunda sıkça bildirilmiştir. (Holsboer, Bardeleben, Buller, Heuser, Steiger, 1987). Ana bulgular azalmış ACTH cevabı ve hiperkortisolizm şeklinde olup, suprahipotalamik yapılardan gelen artmış CRH sekresyonu ile açıklanmaya çalışılmıştır. Tek hücre fizyolojisi için bu klinik bulguların sonucu, hücre homeostasis'ini etkileyebilir.

Merkezi sinir sisteminde majör sinir hücreleri, örneğin locus ceruleus'taki hippokampus nöronlarının piramidal hücreleri, deşarj patternlerini kalsiyum ve kalsiyuma bağlı dalgalar ile kontrol ederler (Uinas 1988). Bu hücreler spontan bir fazik aktivite patterni gösterirler ve eksitatuvar (uyarımsal) ve inhibituar (baskısal) faziar birbirini izler. Hippokampus (Aldenhoff, Gruol, Rivier, Vale, Siggins, 1983) ve locus ceruleus (Valetino, Foote, Aston, Jones, 1983)'de yapılan tek hücre kayıtları ile CRH'un bu nöronlardaki fazik deşarj patternini değiştirerek daha yüksek ve daha düzensiz bir nöronal aktivite patternine dönüştürdüğü gösterilmiştir.

Alta yatan iyon mekanizması, kalsiyuma bağımlı potasyum akımı dalgasının azalması, böylece sekonder olarak kalsiyum akımının artmasıdır. Bu mekanizma ile CRH hücresele düzeyde uyarılabilirliğin artmasına, habituasyon'un ve negatif feedback'in azalmasına neden olur. İlgincidir ki diğer panik oluşturan ajanlarda benzer şekilde etki ederler: Kafein kalsiyum akımlarını artırır ve potasyum akımlarını azaltır (Greene, Haas ve Herman 1985). Yohimbine alfa-2 reseptörleri yolu ile potasyum akımlarını azaltıyor olabilir (Aghajanian, Rogawski 1983); her iki yöne pH değişikliği kalsiyum akımlarını artırır (Konnerth, Lux ve Morad 1987). Buna mukabil kortikosteron hippokampus'taki piramidal nöronların inhibituar kapasitesini, örneğin inhibituar postsinaptik potansiyelleri (IPSP'ler) ve sonraki hiperpolarizasyonları artırarak ortaya çıkarır (Aldenhoff ve Hennig 1988).

Bu sistem homeostasis'i koruyan çeşitli inhibituar mekanizmalarla dengelenir. Fizyopatolojiye yönelik değişiklikler bu mekanizmaların eksitatuvar mekanizmalar tarafından kaldırıldığı durumlarda ortaya çıkabilir. Burada anlatılan nöroendokrin modelde patojenezde doğru bu şekilde bir değişim CRH salgılanması çok artığında veya kortikosteroidlerin nöronal aktivite üzerindeki inhibituar etkileri bozulduğu zaman ortaya çıkmaktadır. Böylece negatif feedback'in yerini pozitif feedback almakta, beraberinde habituasyon yeteneğinde azalma da mevcut kalmaktadır. Bu değişikliklerin panik bozukluğundaki kognitif-emosyonel düzensizlikleri ortaya çıkaran mekanizmalar olduğu tartışılabilir.

### PANİK BOZUKLUĞUNUN PATOGENEZ VE TEDAVİSİNDE NORADRENERJİK MEKANİZMALAR

George R. HENINGER

Ribicoff Araştırma Merkezi, Yale Üniversitesi  
Connecticut Akıl Sağlığı Merkezi

Laboratuvar hayvanları, sağlıklı insanlar ve anksiete bozuklukları olan hastalarda yapılan araştırmalar, anksietenin başlamasında ve açığa çıkmasında noradrenalin sisteminin kritik bir değişken olduğunu göstermiştir. Noradrenalin (NA) içeren değişik hücre grupları içinde en önemlisi locus ceruleus (LC) olup buradan çıkan aksionlar beyin alanlarının birçoğuna uzanır, yaygın bir dallanma yaparak korteks, limbik sistem, thalamus ve mezensefalon'daki birçok nöronla bağlantı kurar. Presinaptik yerleşimli alfa-2 reseptörlerinin bu sistem için önemli bir inhibituar fonksiyonu vardır. Uyarılınca alfa-2 NA reseptörleri hücre impuls iletim hızını ve her impulsta salınan NA miktarını azaltırlar. Bilinen diğer inhibituar etkiler serotonin, opioidler ve GABA-benzodiazepin reseptörlerince oluşturulur. Eksitatuvar etkiler ise asetil kolin, P maddesi, CRH ve diğer peptid ve uyarıcı amino asitleri içerir. LC'unda elektrodlar bulunan serbest dolaşan laboratuvar hayvanlarında yapılan araştırmalarda, zararlı stimullarla ve tehlike ile karşılaşıldığında LC impuls iletim hızının beş kat arttığı görülmüştür. Ayrıca primatlar da LC leze olduğunda hayvanlar daha uysal olurlar ve korkunun emosyonel yönlerini kaybederler. Kontrol edilemeyen stress, LC stimülasyonunu potansiyalize eder ve alfa-2 reseptörlerinin blokajı, ağrıya karşı LC cevabını artırır.

Panik bozukluğu olan hastalar alfa-2 antagonisti yohimbine ve alfa-2 agonisti klonidin verilerek incelenmiştir. Panik bozukluğu olan ve yohimbine verilmesini takiben bir panik atağı geçiren hastalarda anksiete testlerinde kan basıncında, plazma metoksi-4 hidroksifenil glikol (MHPG) ve kortizol düzeylerinde anormal artmalar saptanır. Buna karşın alfa-2 agonisti klonidin ile yapılan stimülasyon, küntleşmiş bir sedasyon ve büyüme hormonu (Growth hormone) cevabına; ve aşırı artmış arteriyel kan basıncı, plazma MHPG ve kortizolu cevabına neden olmaktadır. Bu bilgiler bir araya getirildiğinde, panik bozukluğunda alfa-2 adrenerjik sistemin regülasyonunda bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Bu bozukluk diğer diagnostik gruplarda yoktur.

Panik bozukluğunda NA sisteminin önemi, tek foton emisyonu bilgisayarlı tomografisi (SPECT) görüntüleme çalışmalarına ile ispatlanmıştır. Panik bozukluğu olan hastaların placebo veya intravenöz yohimbine enjeksiyonundan hemen sonra serebral kan akımları ölçülmüştür. Bozukluğu olan hastalarda serebral kan akımı azalmış, buna karşın normal kontrollerde hiçbir değişiklik olmamıştır. Bu bulgu, NA stimülasyonunun serebral kan akımını azalttığını gösteren başka hayvan deneyleri ile uyumludur. Na'in anksiete bozukluklarındaki rolünü gösteren başka bir delil, yohimbine yüklem testi uygulanan posttraumatik stress bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada bulunmuştur. Bu hastaların % 60'ında ayrıca bir panik atağı da vardı ve bu % 60'ın yarısında travma öncesindeki stress'i yaratan olaylarla ilgili fikir içeriklerine ait ani flashback'leri görülmekte idi.

İmipramine ve desipramine, alfa-2 NA sisteminde bir

azaltma düzenlemesi, aŖađıya alma düzenlemesi (down regulation) sağlarlar. Buna karŖın, alprazolam ve diğer benzodiazepinler noradrenerjik fonksiyonda hızlı bir baskılanma sağlar ve bu baskılanma tedavi boyunca devam eder. Trisikliklerin ve monoaminooksidaz inhibitörlerinin terapötik yararlılığının en iyi açıklaması yukarıda sözü edilen aŖađıya alma düzenlemesi (down regulation)'dır. Buna karŖın benzodiazepinlerin etki mekanizması daha doğrudan olup GA-BA-benzodiazepin sistemi yolu ile dir.

Epidemiyolojik veriler, 15 yaŖından sonra panik bozukluk insidens ve prevalansında artış, 40 yaŖından sonra da azalma göstermektedir. Nörotransmitter-reseptör sistemlerinde oluŖan olgunlaŖma deđiŖiklikleri bu bulguların sebebi olabilir. NA sistemi adolesans'a kadar tam olgunlaŖmıyor

olabilir. NA sisteminin yaŖa bağlı olarak duyarlılığının azalması; LC'da NA nöronlarının azalması, NA reseptör ve postsinaptik NA hassasiyetinin azalması, LC aktivitesinde ve beyin NA düzeylerinde azalma, monoamino oksidaz düzeylerinde artma ve LC'ü aktive eden uyarılara cevapta azalma gibi olayları içerir. NA sisteminde yaŖla ortaya çıkan deđiŖiklikler panik bozukluğundaki yaŖa bağımlı deđiŖikliklerin de sebebi olabilir.

Panik bozukluğu olan hastalarda Fluvoxamine tedavisi, yohimbine tarafından oluŖturulan anksiyetede küntleŖme yapar, fakat MHPG ile ilgili olaylarda bir deđiŖiklik olmaz. Bu ve baŖka veriler, anksiyete patogenezinde NA sisteminin tek sistem olmadığını göstermektedir. NA sisteminin uyarılmasının tek başına anksiyete oluŖurmaya yetmemesi, NA sisteminin anksiyetenin baŖlamasında, modülatör rolünü oynadığını gösterir. NA sistemi anksiyetenin ifadesinde çok önemli bir yoldur, ancak diğer bazı sistemlerle bağımlıdır.

## DEĞİŞİK YÖNLERİYLE PANİK BOZUKLUK (\*)

Psikiyatrik hastalıklarda, mortalite ve morbiditenin gide-rek arttığını gösteren bir çok çalışma vardır. Yüksek morta-lite için bir çok neden ortaya konulmakta, bu nedenler de, zaman içinde değişmektedir. Yakın geçmişte ortaya konu-lan, mortalite yüksekliği ile infeksiyon hastalıkları arasında-ki ilişkidir; ayrıca henüz tanınmayan bir dizi somatik hasta-lık da, psikiyatri hastaları arasında büyük oranda ölüme ne-den olmaktadır.

Artık, günümüzde, psikiyatrik hastalıklarda, yetersiz ya-pılan fizik muayene ve takip-bakım eksikliği, ölüm nedenle-ri arasında hiçte önemli bir yer tutmamasına karşın, nor-mal popülasyona oranla, psikiyatri hastalarında ölüm oranı hala yüksektir. Çok kaliteli hasta bakımı hizmeti sunan mer-kezlerde yapılan çalışmalar, psikiyatrik hastalık tanısının yüksek mortalite için hazırlayıcı bir neden olduğunu ortaya koymaktadır. Depresif, alkolik ve ilaç bağımlılarında suisid sonucu ölüm, normal popülasyona oranla bir kaç kez daha yüksektir.

### PANİK BOZUKLUK VE MORTALİTE

Önceleri anksiyete nörozu içinde yer alan panik bozuk-luk tanımı, DSM III'ün yayımlanmasından sonra iyi bilinir olmuştur. Anksiyete nörozu ve nörotik bozukluklardaki mortalite üzerine yapılan çalışmalar ancak küçük bir tanısıl farklılığı ortaya koymuştur. Panik bozukluğu olan hastala-rın takibine ilişkin pek fazla çalışma olmadığından panik bozuklukta mortalite karşılaştırmasını yapmak sağlıklı gö-rünmemektedir. Bu açıdan, hastalık ve ölüm arasındaki iliş-kiyi ortaya koyabilmek için, doğal ve doğal olmayan ölüm nedenlerini ayrı ayrı incelemek ve özellikle intiharlara dik-kat göstermek daha akılcıdır.

### 1- Panik Bozukluk ve Doğal Ölüm

Tablo-1'de, anksiyete nörozu yada panik bozuklukla do-ğal ölüm arasındaki ilişki gösterilmektedir. İlk göze çarpan, veri eksikliğine karşın, anksiyete nörozu yada panik bozuk-luk ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkidir. Yıllık doğal ölüm mortalitesi % 2.2 ile % 10.4 arasında değişmek-tedir. Olguların dörtte birinde ölüm nedeni kardiyovaskü-ler sistem kaynaklıdır. Coryell ve arkadaşlarının çalışmala-rında, Panik bozuklukta kardiyovasküler mortalite, erkekler-de iki kat daha fazla oranda iken, kadınlarda fark yoktur. Sims ve arkadaşlarının ciddi nörozu olan yatan hastalarda yaptığı çalışmalarda da benzeri sonuçlar elde edilmiştir. Mortalite, erkeklerde hemen iki kat daha fazladır. Martin ve ark. ise anksiyete nörozu, ayakta takip ettikleri hasta-lar arasında yaptığı çalışmada; doğal ölüm oranında artış bulunamamış, ancak seks ayırımında yapılmamıştır. Wheller ve arkadaşlarının uzun dönem takip ettikleri nörotik hasta-larda da kardiyovasküler mortalitenin artmış olduğuna iliş-kin bir bulgu elde edilememiştir.

(\*) Many Faces of Panic Disorder,  
Proceedings of the WPA Symposium on the  
Psychopathology of Panic Disorders  
( Psychiatria Fennica Supplementum 1989 )' dan  
Kısaltarak çeviren Dr.Mehmet Saraçoğlu

Tablo 1: ANKSİYETE NÖROZU yada PANİK BOZUK-LUKTA DOĞAL ÖLÜM

Çalışma	Takip süresi (Yıl)	Olgu sayısı (N)	Takip süresi boyunca do-ğal ölüm (N)	Kardiyovasküler Hastalık neden-ile ölüm (N)	Yıllık Mortalite oranı (% 0)
Weheeler ve ark.	20	171	17	0	5,0
Kerr ve ark.	4	72	3	1	10,4
Sims ve ark.	11	1482	108	37*	6,6
Coryell ve ark.	35	113	23	15**	5,7
Coryell ve ark.	12	115	3	3	2,2

\* : 23 Erkek 14 Kadın  
\*\* : 12 Erkek 3 Kadın

### 2- Panik Bozukluk ve İntihar

Tablo 2'de anksiyete nörozu yada panik bozuklukta inti-har araştırılan çalışmalar görülmektedir. Ortalama, yıllık inti-har oranı % 2.2'di ve % 0.1 ile % 6.9 arasında değişmekte-dir Harris ve ark.nın takip ettikleri 123 anksiyete hastasın-dan 16 tanesi ölmüştür, bunlardan üçü (% 19) suisid nede-niyledir. Coryell ve ark. 113 hastayı 35 yıl takip etmişlerdir. Bu süre içinde ölen 30 hastanın 6'sı suisid nedeniyledir (% 19). Yine, Black ve ark. 248 nörozu 4 yıl boyunca takip etmişler, 14 tanesi ölmüş, bunlardan beşinin (% 36) ölüm ne-deni suisiddir. Tersine; Wheeler ve ark.nın 20 yıl boyunca takip ettiği 181 hastanın 18'i ölmüş, yalnızca birisi intihar-dan dolaydır (% 6). Coryell ve ark.nın daha sonra yaptığı bir çalışmada panik bozukluk tanısı olan 155 hasta 12 yıl ta-kip edilmiş, 6 ölümden yalnızca biri (% 17) intihar etmiş-tir. Takip süresinin 10 yıldan az olduğu çalışmalarda yıllık ortalama Suicid oram % 0.4, 8 iken, 10 yıldan fazla olanlar-da % 0.9'dur. Panik bozuklukta, uzun dönem prognoz ile karşılaştırıldığında hastalığın erken dönemlerinde intihar riski beş kez daha fazladır.

Tablo 2: ANKSİYETE NÖROZU yada PANİK BOZUK-LUKTA İNTİHAR

Çalışma	Takip sür. (Yıl)	Olgu say. (N)	Takip sür. boy. bütün ölümler (N)	İntihar nedeniyle ölüm (N)	Yıllık İntihar oranı (%)
HARRIS ve ark.	11	123	16	3	2,2
WHEELER ve ark.	20	171	18	1	0,3
KERR ve ark.	4	72	5	2	6,9
SIMS ve ark.	11	1482	139	14	0,9
CORYELL ve ark.	35	113	30	6	1,5
RORSMAN ve ark.	15-25	694	126	1	0,1
BLACK ve ark.	4	248	14	5	5,0
MARTIN ve ark.	7	60	3	1	2,4
CORYELL ve ark.	12	155	4	1	0,5

### ANKSİYETE NÖROZU yada PANİK BOZUKLUK-TA MORTALİTE ARTIŞININ NEDENİ

Anksiyete nörozu yada panik bozuklukta, kardiyovaskü-ler hastalıklara bağlı olarak mortalite artmış görünmekte-dir. Ancak, tanı ve mortalite arasındaki ilişki heterojen ve hemen yalnızca erkek olguları içermektedir. Böyle olsa bi-le, panik bozuklukta erkeklerde kardiyovasküler mortalite-nin artmasının nedeni nedir? Nojes ve ark. 9 yıllık takip ça-lışmalarında bir çok yeni esansiyel hipertansiyon olgusu sap-

tamışlardır. Ek olarak, anksiyete nörozlu/panik bozukluklu hastalar çok miktarda sigara içmektedir. Bu da kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür.

Öne sürülen bir başka varsayım da, yüksek düzeyde anksiyete kronik olarak sempatik aktiviteyi ve kan kolesterol düzeyini artırmaktadır. Anksiyolitik tedavi uygulandıktan sonra yapılan ölçümlerde bu fark saptanamamaktadır. HDL Kolesterol, LDL kolesterol yada lipoprotein düzeylerini ait çalışmalar ise henüz yoktur.

Anksiyete nörozu ya da panik bozuklukta, intihar oram yüksektir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar henüz az sayıda olduğundan, yeni ve daha fazla sayıda olgu içeren çalışmalara gerek vardır. Böylece, normal populasyona göre oranın ne kadar fazla olduğu sağlıklı biçimde söylenebilecektir.

Panik bozukluğun prognozu hakkındaki bilgilerimiz ise hala yetersizdir. Hastalığın gidişinin diğer kronik hastalıklardaki gibi olduğu düşünülebilir. Uzun dönem takip edilen anksiyete nörozlulara suisid oranları çok farklı olduğundan bir çok olguda suisidi panik bozukluğa bağlamakta güçtür.

Sekonder depresyon, panik bozuklukta suisid riskini artırabilir. Ayrıca bu hastalar, alkol yada psikoaktif madde kullanma ve bağımlı olma riski yüksek hastalardır. Alkol, madde ve depresyon ise, iyi bilindiği gibi suisid riskini artıran en önemli faktörlerdendir.

Hemen kesin olan bir nokta da, panik bozukluğu olan bireyin sık tekrar eden ataklar ve kontrol edilemeyen yoğun anksiyeteden kaçmak amacıyla suisid girişiminde bulunabileceğidir. Suisid girişimi ile birey, ataklardan kaçmakta ve bir anlamda anksiyeteyi kontrol altına almaktadır. Bu varsayım, panik bozukluğun erken döneminde suisid riskinin neden arttığını açıklamaktadır. Hastalık kronikleştikçe, suisid nedeni; ataklar yada bastırılmayan anksiyete değil, eşlik eden ikincil faktörlerdir.

Nasil ve neden olursa olsun, panik bozuklukta suisid riskinin yüksek olduğunun bilinmesi önemlidir. Günümüzde panik bozukluk etkili biçimde kontrol altına alınabilmektedir. Tedavi ile birlikte iyi bakım ve izleme hastayı yüksek suisid riskinden korumaktadır.

#### PANİK PATOGENEZİ - VARSAYIMLAR

Panik bozukluğun patogenezi özellikle plazma çalışmalarını araştırılmıştır. Yakın geçmişte BOS değişikliklerini gösteren çalışmalarda görülmeye başlamış potansiyel hayvan modelleri de oluşturulmuştur.

En çok üzerinde durulan biyolojik teori paniğin santral nöradrenerjik sistem anormallüğünden kaynaklandığıdır. (Tablo III-IV) Bir dizi kaynaktan elde edilen verilerde bu teoriyi desteklemektedir MSS noradrenerjik nöron esas yerleşim bölgesi olan lokus Coeruleus Hiperaktivitesi, plazma ve qiriner noradrenalin metaboliti 3-metoksi 4-hidroksi fenilglükol (MHPG) düzeyi ölçülerek ortaya konulmuştur. Yine de sonuçlar çelişkilidir, plasmada hem yüksek, hemde normal MHPG düzeyleri saptanmıştır. Hayvan deneyleri de, anksiyete ve korku durumlarında santral noradrenerjik aktivasyonun rolü olduğu varsayımını desteklemektedir.

Farmakolojik çalışmalar, noradrenalin salgılatan ajanların anksiyolitik, noradrenerjik nöronları inhibe edenlerin de anksiyolitik olduğunu ortaya koymuştur. Panik hastaları-

na verilen klonidine ve yohimbine'den sonra hormon yanıtına bakılarak, alfa 2 adrenerjik reseptör anomalitesi olabileceği de öne sürülmüştür.

Hayvan deneyleri ile uğraşanlar, anksiyete ile dorsal raphe nukleus arasında ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir. Anksiyete bozukluklarında serotonin rolü konusunda ki diğer veriler erkeklerde yapılan farmakolojik çalışmalardan elde edilmiştir. Selektif olarak serotonin nöronlarına etkili antidepressanlar, panik bozukluğun tedavisinde de etkili bulunmuştur. Panik bozukluğu olanlarda trombosit imipramine bağlama bölgelerinde azalma bu nedenle de serotonin nörotransmisyonunda disfonksiyon bulguları saptanmıştır. Yine de tersine bulgular da vardır.

GABA erjik mekanizmada, panik bozuklukta rol oynamaktadır. Benzodiazepinler, barbitüratlar ve etanol gibi bütün konvansiyonel anksiyolitik ilaçların GABA mekanizmasını harekete geçirecek etki ettikleri öne sürülmüştür. Bir diğer teoride periferik otonomik hiperaktivite, paniğin somatik semptomlarından oronumlu tutulmuştur. Periferik beta adrenerjik hipersensitivite de suçlanmış, ancak bu konuda yeterli kanıt elde edilememiştir.

Solunum disfonksiyonun panik anksiyetesine yol açtığı öne sürülmüştür. Çalışmalarda, panik bozukluklu hastaların kronik hiperventilatorler olduğu gösterilmiştir. CO<sub>2</sub> inhalasyonunun panik atağı provoke edebilmesi, panik patogenezinde solunumsal disfonksiyonun rolünü araştırmaya yol açmıştır.

30 yıl önce Cohen ve White, nörosirkulator asteni tanısı koydukları hastalarda (panik bozukluk benzeri hastalık) ekzersiz sonrasında kan laktat düzeyini normale oranla yüksek bulmuşlar ve hastalarda aerobik metabolizma kapasitesinde defekt olduğunu öne sürmüşlerdir.

#### PROVAKATİF TESTLER:

Pitts ve Mc Clurelin 1967'de sodyum laktat infizyonu ile normallerde çok ender ama panik bozukluğu olanlarda hemen her zaman atağın ortaya çıktığını gözlemlemeleri sonucunda bir çok araştırmacı temel biyokimyasal mekanizmayı saptamak amacıyla sodyum laktatla oluşan panik ataklarını incelemeye başlamışlardır.

Charney, bir alfa 2 adrenerjik antagonisti olan yohimbinin normal yada panik olgularda verildiğinde anksiyojenik etki oluşturduğunu gözlemiştir. Dorow ise, spesifik benzodiazepine reseptör antagonisti örneğin beta-karbolin'le (BC-CE) daha spesifik etki olduğunu bildirmiştir.

Kafein'de, panik bozukluklu hastada, atağı provoke etmiştir. Bu hastalar çoğunlukla kafeine aşırı duyarlıdır ve küçük dozların bile atağı tetikleyebildiği gösterilmiştir.

Gorman ve ark % 5 CO<sub>2</sub> inhalasyonu ile panik provokasyonu yapmışlardır. CO<sub>2</sub> olasılıkla, panik bozukluğu olan hastalara spesifik, potent bir panikojenik ajandır.

#### DİĞER BİYOLOJİK BULGULAR

Uykuya bağlı ataklar yada insommia şeklinde uyku bozuklukları, panik bozuklukta bildirilmiştir. Mellman ve ark, panik hastalarında uyku EEG'sinde uyku süre ve etkinliğinde azalma ile birlikte normal REM latensisi saptamışlardır. Gece uykusu sırasında da gerçek atak gözlemişler ve bu atağın düş görme yada REM uykusundan bağımsız olduğunu söylemişlerdir. Bilindiği gibi Sleep-Panik sırasında REM

latansı uzamaktadır.

Görüntüleme teknikleride yapısal yada metabolik değişiklikleri saptamak amacıyla kullanılmıştır. Deiman ve ark, PET tetkikinde, parahipocampal gyrus bölgesinde kan akımı hızında hemisferik asimetri bulunmuşlardır. laktatla provoke atakları olanlarda panik olmadığı dönemlerde istirahat sırasında da parahipokampal gyrusta birçok anormaliteler saptanmış ve bu bölgede kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış olduğu ileri sürülmüştür.

Günümüzde, parahipokampal gyrustaki yapısal asimetri MRI ile de araştırılmaktadır. İlk elde edilen bulgular subkortikal atrofi insidansında artış ve beyaz cevherde düşük yoğunluk alanlarıdır ve bunlara çoğunlukla sağ temporallobda rastlanmaktadır.

Tablo 3: BİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

**VARSAYIMLAR**

- 1 . Santral Noradrenejik aktivasyon
- 2 . Santral Serotonerjik defisit
- 3 . Santral GABA'erjik anormalite
- 4 . Periferel nöronal hipersensitivite
- 5 . Solunum disfonksiyonu
- 6 . Metabolik dengesizlik

Tablo 4: PANİK BOZUKLUKTA LOCUS COERULEUS MODELİ

Plasma norepinefrin ↑  
 Plasma epinefrin ↑  
 Plasma MHPG ↑  
 (Ballanger JC. 1984)

BOS Norepinefrin (-)  
 BOS Epinerin (-)  
 BOS MHPG (-)  
 (Ballanger JC. 1988)

Noradrenerjik reseptör sistem ↑  
 (Heninger GR. 1988)

**GENETİK**

**AİLE ÇALIŞMALARI**

1800'lü yıllarda, panik bozukluğa ait bir kaç aile çalışması yayımlanmıştır. Yayınların çoğu Iowa'dandır.

1987'de araştırma grubu tarafından en son ve tamamlanmış çalışmaya göre hem panik bozukluk, hemde yaygın anksiyete bozukluğunun aynı soyda olduğu görülmüştür (Tablo-5).

Aynı şey agorafobi içinde kısmen söz konusudur. Agorafobisi olanların akrabalarında anksiyete bozukluğu, diğer fobiler, obsesif, kompulsif bozukluk ve atipik anksiyete bozukluğu gibi hastalıklar bulunmaktadır. Bunların hiçte az sayıda olmayan akrabalarında panik bozuklukta bulunabilmektedir. Bu bulgular şunu göstermektedir: Panik bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu aynı soyda görülmele birlikte

ayrı ailelerde ortaya çıkmaktadır, agorafobi ise kısmen panik bozukluk ve anksiyete ile beraber familial etyolojiye sahiptir.

Tablo 5: IOWA ANKSİYETE BOZUKLUĞU AİLE ÇALIŞMASI SONUÇLARI

TANI:	AKRABA TANILARI			
	PANİK %	AGOROFOBİ %	YAYGIN ANKSİYETE %	DİĞER ANKSİYETE BOZUKLUKLARI %
Panik bozukluk	15	2	5	4
Agorofobi	7	5	4	7
Yaygın Anksiyete	4	3	20	3
Hastalık yok	4	4	4	3

**İKİZ ÇALIŞMALAR**

Herne kadar panik bozukluk özgün ailesel geçiş gösterse, geçişin genetik olduğu kesin değildir. Bu sorunun çözümlü için ikiz yöntemine başvurulmuştur. Nozoigot ikizler (MZ) genetik olarak benzer iken, dizigot (DZ) ikizler de bu benzerlik MZ'da olduğu kadar değildir. Bu yüzden MZ ikizler arasında hastalığın rastlanma oranı, dizigotlara oranla daha yüksek bulunursa, hastalığın gelişiminin genetik kökenli olduğu düşünülür.

Tablo 6'da Norveç ikiz çalışma sonuçları gösterilmiştir. Anksiyete bozukluğu sıklığı MZ'larda belirgin olarak yüksektir. Panik ataklarla beraber anksiyete bozukluğu sıklığı da MZ ikizlerde yüksektir. Diğer taraftan yaygın anksiyete bozukluğu olan bireylerin MZ ve DZ ikiz akrabalarında bu hastalığın rastlanma oranında farklılık yoktur.

Sonuç olarak aile ve ikiz çalışmaları, genetik faktörlerin panik bozukluğun oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir. Agorafobi ile beraber olan yada olmayan panik bozukluk aynı genetik faktörden etkilenmektedir. Ender ortaya çıkan panik ataklarla birlikte giden anksiyete bozuklukları içinde aynı etyolojiden söz etmek olasıdır.

Tablo 6: NORVEÇ İKİZ ÇALIŞMA SONUÇLARI

TANI:	İKİZ TANILARI	
	PANİK ATAKLA BİRLİKTE ANKSİYETE BOZUKLUĞU %	BÜTÜN ANKSİYETE BOZUKLUKLARI %
Panik Bozukluk ve agorafobi MZ : 31 ile birlikte panik ataklar DZ : 0	46	25
Yaygın anksiyete bozukluğu MZ : 0 DZ : 10	17	20

**PANİK BOZUKLUK ve MAJOR DEPRESYON**

DSM III'le göre, geçmişinde major depresif epizoda olanlara panik bozukluk tanısı konulmalıdır. Ancak bu hiyerarşik kural bir süre sonra bozulmuş ve major depresyonlu hastaların bir kısmının (% 20) panik bozukluğu da olabileceği söylenmiştir. Daha da ötesi, panik bozukluğu olan bir

hastada major depresyon gelişebilir ya da tam tersi de olabilir. Bu gözlem sonucu panik bozukluk ve major depresyonun, aynı genetik temele sahip olabileceği düşünülmüştür. Bu soruya doğru yanıt verebilmek için major depresyon + panik ataklı karışık olguları incelemek gerekmektedir.

Coryell ve ark. yakın geçmişte yaptıkları bir çalışmada, major depresyonlu hastalarını üç gruba ayırmışlardır.

I: Panik bozukluk öyküsü olmayan major depresyonlular.

II: Major depresyonla beraber panik bozukluk.

III: Panik bozukluk tanısı olan bir yaşam üstüne süperimpose major depresyon.

Coryell ve ark.nın saf panik bozukluk grubu yoktur, ama son grup en yakın gruptur.

Saf major depresyon yada major depresyon + panik atak tanısı konularının yakın akrabalarında major depresyon olmaksızın panik bozukluk görülme olasılığı çok düşüktür. Yalnızca, panik bozukluk yaşam öyküsü ve halihazır major depresyonu olanların yakın akrabada çevresinde panik bozukluk görülme oranı yüksektir.

Bu sonuçlar ne saf major depresyonun ve nede major depresyon + panik bozukluk kompleksinin, saf panik bozukluk ile karşılaştırıldığında, ailesel olmadığını göstermektedir.

Norveç ikiz çalışmalarında da benzeri sonuçlar bulunmuştur. Panikle beraber major depresyon yada saf major depresyonda ikiz kardeşler arasında panik bozukluk sık değildir. (Tablo 8)

Bir tarafta saf major depresyon yada mikst tip, diğer tarafta da saf panik bozukluk arasında bir ilişki var gibi görünmektedir. Saf major depresyon ve mikst panik, depresyon arasındaki ilişki de genetik olasılığı akla geritmekte, bunun en kuvvetli kanıtlarına da karışık tip olgularda rastlanılmaktadır.

Tablo 7: MAJOR DEPRESYON VE PANİK BOZUKLUK AİLE ÇALIŞMASI

TANI	AKRABA TANILARI		
	Panik olmaksızın Major depresyon	Panikle birlikte Major Depresyon	Major depresyon Olmaksızın Panik Bozukluk
	%	%	%
Panik Atak olmaksızın Major depresyon	28	2	1
Panik Atakla birlikte Major Depresyon	37	2	1
Primer panik bozukluk sekonder major dep.	22	2	7

Tablo 8: PANİKLE BERABER OLAN VE OLMAYAN MAJOR DEPRESYON VE MAJOR DEPRESYON OLMAKSIZIN PANİKLE BERABER ANKSİYETE BOZUKLUĞU TANISI ALAN HASTALARIN İKİZ KARDEŞLERİN'DE TANILAR:

TANI:	İKİZ TANILARI		
	Panik olmaksızın Major Depresyon	Panikle beraber Major Depresyon	Major Depresyon Olmaksızın Panik
	%	%	%
Panik olmaksızın	MZ 8	13	8
Major Depresyon	DZ 5	5	5

Panikle birlikte	MZ(*) 56	0	0
Major Depresyon	DZ(*) 8	0	4
Major Depresyon	MZ 0	0	0
Olmaksızın panik	DZ 0	0	0

(\*)Bir ikizde bipolar bozukluk var.

### GENETİK GEÇİŞ

1800'lerde Iowa kaynaklı kimi çalışmalar, panik bozuklukta genetik geçişin monogenetik olabileceğini ileri sürmüştür. Bu gözlemin temeli panik bozukluğu olanların akrabalarında da rastlantı ile açıklanamayacak kadar fazla oranda hastalığın görülebilmesi, bu akrabalarında anne yada baba tarafından aktarılabildiği.

Yakın geçmişte, Iowa grubu olası genetik geçişi gösteren bir çalışma yayımladı. 29 kırmızı hücreye protein polimorfizimi ile çalışan grup, panik bozuklukla, 16'ncı kromozomda yerleşmiş haptoglobulin arasındaki ilişkiyi ve 186'da 1 geçiş oranlığını ortaya koydu. Kimi hastalarda 16'nci kromozomun bir geninin beşi bir alleli saptanmıştır. Ancak yine de bu çalışmayı destekleyecek başka çalışmalarda gerek sinme vardır. Örneğin hipolar bozukluğun 11'nci kromozomdaki bir gen tarafından belirlendiği savi, daha sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır.

Söylenecek olan belirti miktarda bir heterojenitenin var olduğu, değişik genetik ve çevresel faktörlerin panik bozukluğa yol açtığıdır.

### PANİK BOZUKLUKTA NÖROENDOKRİN BELİRLİYİCİLER

Major depresif bozuklukta, anormal endokrin işlevi saptamak için kullanılan nöroendokrin tesler arasında en fazla bilinen ve kullanılan deksametazon supresyon testidir (DST). Günümüzde, bu testin nondeprese panik bozukluğa olan hastalarda hangi derecede anormal sonuç vereceğine ilişkin çalışmalarda yapılmıştır. Veriler gelişmesine karşın % 20 panik bozukluklu hastada, deksametazon verilmesinden sonra yüksek plasma kortisol konsantrasyonu saptanmıştır. Patolojik DST oranı depresyonla karşılaştırıldığında, panik bozuklukta daha düşük, normalle karşılaştırıldığında ise daha yüksektir.

Yakın geçmişte bir çalışmada agorafobinin eşlik ettiği yada etmediği panik bozukluklu hastalara DST'i uygulanmıştır. Agorafobi'si olanlarda kortinol düzeyi, agorafobisi olmayanlara göre belirgin biçimde yüksektir. (113,8 + 22,9 nmol/litre, n=17) (50,5 + 11,7 nmol/litre, n=20) (P < 0,05) ilginç olan, agorafobili panik bozuklukta üriner kortisol düzeyi de yine yüksektir. Bu bulgular, agorafobinin, panik atak varlığından ziyade, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksında hiperaktivite ile beraber olabileceğini düşündürmektedir.

Yine 7 olguluk bir çalışmada agorafobi de DST'nin, panik ataklar kaybolduğunda ve iki aylık klomipramine yada imipramin tedavisi ile agorafobik davranış kontrol altına alındığında bile, anormal kaldığı gösterilmiştir. (Tedaviden önce 266.9 + 34.4 nmol/litre, tedaviden sonra 235.6 + 39.0 nmol/litre) Deprese hastalarda ise tedaviden sonra DST normal düzeyine dönmektedir.

Hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın durumu, kortikotropin releasing faktöre (CRF) ACTH yanıtı ölçülerek'te ortaya konabilir. Depresyonda bu yanıt düşüktür ve bir çalışma-



da panik bozuklukta da aynı sonuç bildirilmiştir. Depresyonda BOS CRF düzeyi artmış olmasına karşın, panik bozuklukta, normalle aynı oranda BOS CRF düzeyi saptanmıştır.

TRH Tiroid Stimulan Hormon salınımını uyarır, klonidine ise Growth hormon salınımını artırır. Her ikisinde depresyonda düşüktür. Ancak tanı için ele alındığında bu testler çok spesifik ve sensitif değildir.

Panik bozuklukta, klonidine GH yanıtı iki ayrı bağımsız araştırma grubu tarafından çalışılmıştır. Her iki çalışmada yanıtlar kontrol grubuna oranla belirgin biçimde düşük bulunmuştur. Daha sonra yapılan bir çalışmada ise, tersine 26 hastada kontrol grubuna göre ortalama GH düzeyinde farklılık saptanmamıştır.

Panik bozuklukta TSH'nin TRH'a olan yanıtında da azalma olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise TRH'a TSH yanıtı 28 panik bozukluklu hastada normale oranla yüksek bulunmuştur.

### PANİK BOZUKLUKTA BOS NÖROTRANSMİTER VE NÖROTRANSMİTER METABOLİTLERİ

Bir çok farmakolojik çalışmada, beyin serotonin nörotransmisyonun artırılmasıyla panik atakların azaldığı yada önlendiği ortaya konulmuştur. Ancak, serotonin metaboliti olan 5 hidroksiindol asetik asitin (5 HIAA) BOS konsantrasyonu, panik bozukluğu olanlarda normaldir. daha da ötesi, serotonerjik reseptörlerin durumunu araştırmaya yönelik çalışmalarda da bu varsayımı destekleyecek hiç bir bulgu elde edilememiştir. Ancak, herşeye karşın serotonin eksikliği hipotezi hala elimizdeki tek farmakolojik yaklaşımdır.

Beyin noradrenalin de panik anksiyetisinin fizyopatolojisinde önemlidir. Klonidin ile beyin noradrenerjik -2 adreseptörlerin uyarılması sonucu panik anksiyete azalırken, -2 adreseptör antagonistleri (örneğin yohimbin) panik atak oluşturabilir.

Panik bozuklukta beyin noradrenerjik nörotransmisyonu ölçüm çalışmaları çelişkili veriler sunmaktadır. Kimi araştırmacılar anksiyete ve plazma noradrenalin metaboliti (MHPG) düzeyi arasında korelasyon olduğunu, bununda beyin noradrenalin nöron aktivitesini yansıttığını ileri sürmektedir. Diğer taraftan plazma temel MHPG düzeyi, panik bozuklukta, kontrollere oranla daha düşüktür. Bir başka noktada laktatla oluşturulan panik anksiyetede plazma MHPG düzeyi yüksek değildir. Üriner MHPG düzeyi panik ataklı deprese hastalarda yüksek iken, panik bozuklukta normal yada düşüktür. Nihayet son yapılan bir çalışmada da (9 olguda) panik bozuklukta BOS MHPG düzeyinde normale göre bir fark yoktur. Özet olarak BOS, plazma ve üriner MHPG çalışmaları, panik bozukluk ile beyin düşük noradrenerjik aktivitesi arasında kesin ilişki kurmayı güçleştirmektedir.

Beyin alfa 2 adreseptörleri, opiat reseptörleri ile beraber noradrenerjik nöronlarda ve postsinaptik olarak etkilenebilir. Bu yüzden klonidin, yalnızca panik bozukluk tedavisinde değil opiat kesilmesinde de etkilidir. Buradan yola çıkılarak endojen opioidlerin anksiyetenin regülasyonunda ve panik bozukluk fizyopatolojisinde etkili olabileceği söylenebilir. Bu varsayımı destek olarak BOS beta endorfin konsantrasyonunun, panik bozuklukta normal gruba -50-

oranla daha yüksek olması gösterilebilir.(Panik bozuklukta 5.2 + 0.4 pmol/litre, n=17) (normal grup 5.2 + 0.4 pmol/litre, n=17) (P < 0.002). Elde edilen sonuçlar, endojen opioidlerin, panik anksiyetesinin biyolojisindeki etkisini daha fazla araştırmayı gerektirmektedir.

Panik bozuklukta BOS diğer nöropeptidleri de araştırılmıştır. İlk sonuçlar BOS nöropeptid Y, delta uykusuyla oluşan peptid, Somatostatine, arginine ve vazopreinin konsantrasyonlarının normal gruplarla aynı olduğunu göstermektedir.

### PANİK BOZUKLUĞUN KARDİYOVASKÜLER YÖNÜ

Kardiyovasküler hastalıklar ve anksiyete arasında ilişki bir yüzyıldan fazla zamandır bilinmektedir. 1971 yılında Dacosta Birleşik Amerika Sivil Savaş askerleri arasında yaygın olan irritabl kalp sendromunu tanımlamıştır. Sendromun belirtileri çarpıntı, göğüs ağrısı ve sık nefes almaz Benzeri semptomlara birinci dünya savaşında askerler arasında da rastlanmış ve bu tabloya Asker kalbi yada efor sendromu gibi adlar verilmiştir. Yıllar boyunca Dacosta sendromu, Nörosirkulatuar asteni kardiyak nöroz, hiperventilasyon sendromu gibi terimler aynı klinik tabloyu tanımlamak için kullanıla gelmiştir. 1941 yılında Wood, semptomların nedeninin öncelikle psikiyatri kaynaklı olduğunu belirtmiştir. Açık olan şudur ki, o dönemde hekimler büyük olasılıkla panik bozukluk yada panik atakları tanımlamakta idiler.

Günümüzde DSM III'e göre panik bozukluk 4 haftalık süre içinde 4 panik atağı içermelidir. ve her atakta aşağıdaki semptomlardan en az 4'ü bulunmalıdır.

1. Dispne
2. Çarpıntı
3. Göğüs ağrısı-huzursuzluk
4. Duyum değişikliği
5. Vergito, düşme duygusu
6. Gerçek dışı olma duygusu
7. Ellerde ve ayaklarda titreme
8. Sıcak yada soğuk basması
9. Terleme
10. Bayılma
11. Sallanma, vucutta titreme
12. Ölme, çıldırarak gibi olma, elinde olmadan birşey yapacakmış gibi olma korkusu

Hastaların % 90 gibi çok büyük bir çoğunluğunda fazla çarpıntı dispne, göğüs ağrısı olduğundan, hastalar esas olarak fiziksel hastalıkları olduğunu düşünür ve kalp krizi geçirme korkusuyla sıklıkla kardiyolojiye başvurlar (olguların % 39'u). Birçok panik bozukluk olgusunda çok yönlü somatik semptom bulunur. Bir çalışmada, hastaların % 70'inde 12 semptom bulunduğu ve 100 hastanın 70'inin 10'dan fazla hekime görüldüğü saptanmıştır. Bu hastaların toplumdaki prevalansı % 2-5 arasındadır. kardiyoloji kliniklerinde ise bu oran % 10-14'le yükselmektedir. Bu yüzden hastalığın tanımı ve uygun tedavisi çok önem taşımaktadır.

### PANİK ATAĞI HASTALARDA MEDİKAL ÇALIŞMA

Panik atak semptomları nonspesifik olduğundan, bir dizi değişik durum ile beraber olabilir. Doğru tam, ataklar sı-

rasında ortaya çıkan tipik semptomlar kompleksi ve konuya yabancı olmayan hekim yardımıyla kolayca konulabilir. Ancak yinede panik bozukluk tanısı konulmadan kimi organik bozukluklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. (Tablo 9)

Psikiyatrik anamnez ve muayeneye ek olarak, kardiak, nörolojik, endokrin bozukluk ve ilaç bağımlılığına ait anamnez dikkatlice alınmalı, iyi bir fizik muayene yapılmalıdır. Rutin kan tetkikleri (tam kan, elektrolitler, Ca, fosfor) ve tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. EKG ve AC filmi çekilmeli oskültasyonda kardiyak anomalite düşündürecek küçük bir bulgu varsa bile kardiyoloji konsültasyonu alınmalıdır. Eforlu EKG, 24 saat EKG kaydı, EKO, anjiyografik tetkikler selektif olgularda yapılmalıdır.

**Tablo:9 PANİK BOZUKLUĞU TAKLİT EDEN ORGANİK HASTALIKLAR**

#### Kafeinizm

İlaç bağımlılığı ve kesilmesi

#### Endokrin Hastalıklar

- I . Hipertiroidi
- II . Hipoglisemi
- III . Feokromasitoma
- IV . Hipoparatiroidi
- V . Cushing Sendromu

#### Kardiyak Hastalıklar

- I . Paroksizmal Supraventriküler taşikardi
- II . Anjina Pectoris
- III . Mitral Valve Prolapsusu

#### Solunum Sistemi Hastalıkları

- I . Bronşial astım
- II . Pulmoner emboli
- III . Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

#### Nörolojik Bozukluklar

- I . Transient iskemik atak
- II . Parsiyel kompleks nöbet

#### Menapoz

#### Anemi

### PANİK ATAKLARLA BERABER KARDİYAK ANORMALLİKLER

**Supraventriküler Taşikardi:** Kısa süren supraventriküler taşikardi paroksizimleri panik ataklara benzer semptomlar oluşturabilir. Taşikardi genellikle kendiliğinden sona erer ve ataklar arasında EKG normal bulunur, bu da tanısız güçlüğe yol açabilir. Preaksisasyon sendrom bulgularına (kısa P-Q aralığı ve delta dalgası) EKG de dikkat edilmelidir. Atakların çok sık olduğu olgularda, 24 saatlik EKG kaydı tanı için yardımcıdır. Uygun anti aritmik tedavi genellikle atakları önler.

**Hiperventilasyon:** Hiperventilasyon, panik atakların kardinal bulgularındandır. Genellikle göğüs ağrısı ve huzursuzluk ile beraberdir ve hastalar bu yüzden sıklıkla kardiyoloji kliniklerine başvururlar. Böyle bir tabloya anjina pectoris

tanısı da konulabilir, çünkü myocardial iskemi bulgusu olan ST segment değişiklikleri hiperventilasyonda da ortaya çıkabilir. Ayrıca hiperventilasyon sırasında sinüzal taşikardi, supraventriküler yada ventriküler aritmilerde görülebilir. İskemik kalp hastalığı iyi bir anamnez ve fizik muayene ile kolayca tanınabilir.

**Panik Atak Sırasında Aritmiler:** atak sırasında birkaç dakika içinde nabız dakika sayısı dakikada 25 vuruş daha artar bu arada günlük ortalaması 1-2 olan ventriküler prematür vurularda da artış olur ancak kompleks ventriküler aritmiler ortaya çıkmaz. Atak sırasında potansiyel malign olabilecek aritmiler çok ender oluşan ritim bozukluklarında genellikle ihmal edilir. Bu sonuçlar panik atağın otonomik sinir sisteminde'ki bozuklukta kaynaklandığına işaret etmektedir.

**Hipertansiyon:** Panik bozukluğu olan hastalarda sıklıkla HT vardır ve özellikle atak sırasında ortaya çıkar % 15 panikli hastada HT yerleşmektedir. Birçok hasta normotansif olmasına karşın, panik bozukluğun kimi hastalarda HT gelişiminde rol oynadığı yolunda kanıtlar vardır.

**Angina Pectoris Benzeri Göğüs Ağrısı:** Yakın geçmişte yapılan çalışmalar göğüs ağrısı ve normal koroner anjiosu olan hastaların çoğunluğunda tanı konulmamış panik atak bulunduğunu ortaya koymuştur. Çeşitli çalışmalarda bu oran % 33 ile % 61 arasında değişmektedir. Belirgin koroner arter hastalığı olanlarda ise psikiyatrik morbidite (çoğunlukla depresyon) % 5-23 arasında saptanmıştır. Göğüs ağrısı ve normal koronerleri olan hastalarda daha çok nonspesifik semptomlar örneğin taşikardi, dizziness ve hiperventilasyon görülmüştür. İskemik kalp hastalığı olanlarda % 15 oranında eşlik eden panik bozukluk bulunduğu da ortaya konulmuştur.

**Kalp dışı kaynaklı göğüs ağrısı,** dikkatli alınan öykü egzersize bağlı olmayan atipik sol meme altında ağrı ve diğer nonspesifik semptomlarla tanımlanabilir. Eforlu EKG genelde normaldir, hiperventilasyonda miyokard iskemisine benzer şekilde ST segment elevasyonu ortaya çıkabilir. Koroner anjio, özellikle 40 yaşın üstündeki erkeklerde ve tipik göğüs ağrısı olanlarda yapılmalıdır.

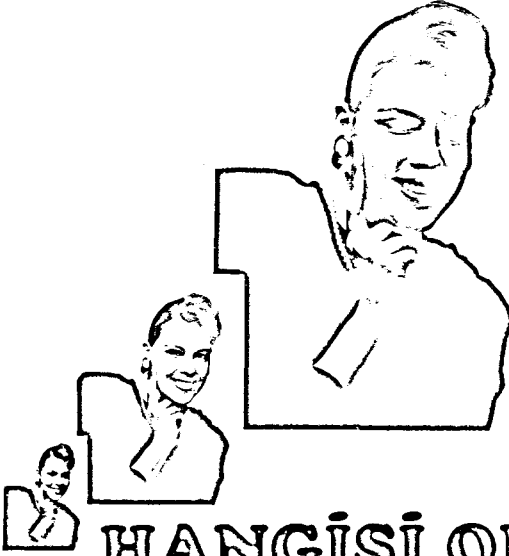
**Mitral Valv Prolapsusu:** Sık görülen bir hastalıktır. Oskültasyonda mid yada geç sistolik klik ve/veya sistolik üfürüm duyulur. Hastalık konjestif kalp yetmezliği, kardiak aritmiler, inflektif endokardit ve embolilerle beraber olabilir. Mitral valv prolapsusu kaltsal olabilir yada diğer kaltsal konnektif doku hastalıklarıyla birlikte de görülebilir (örneğin Marfan, Ehlers-Danlos sendromu).

Kimi hastalarda panik bozukluğa uygun bir semptom kompleksinde bulunur. (=Mitral Valve Prolapsus Sendromu) Nöroendokrin ve otonomik disfonksiyon söz konusudur yani adrenerjik aktivitede artış, adrenerjik stimülasyona artmış yanıt, adrenerjik reseptör anomalitesi anormyal vagal tonus vardır.

**Panik ataklı hastalarda mitral valve prolapsus prevalansı** çok yüksektir. (% 15-59) Tersine mitral valve prolapsusu olanlarda ise panik atak prevalansı yüksek değildir. Çelişen bu sonuç olasılıkla çalışmalarda hasta seçimine yönleme ve tanı kriterlerindeki farklılığa bağlıdır.

Mitral valve prolapsus tanısı dikkatli bir kardiak oskültasyon ile konulabilir. Ancak hastalık dinamik bir fenomen olduğundan dinleme bulguları bir muayeneden diğerine değişebilir. Tanı için en kesin yöntem ekokardiografik tetkiktir. Kardiak semptomlar ön planda ise hasta bir kardioloji kliniğine gönderilir. Spesifik tıbbi tedaviye ender olarak

gerek vardır. Mitral kapak regürjitasyonu olan olgularda, endokardit açısından antibiyotik profilaksisi gerekebilir. Tedavide esas önemli olan, hastaya bu hastalığın toplumda büyük çoğunlukta olduğunu ve yaşam kalitesine zarar vermediğini anlatabilmektir.



**HANGİSİ ORJİNAL ?**

**SELEX GR-2250**  
**Fotokopi Makinası**

GİRİŞİM Elektronik Büro Sistemleri  
San. ve Tic.A.Ş.  
Kasap Sok. Eser Sitesi 20-24 C Blok Kat.2  
Esentepe-İstanbul  
Tel : 174 21 40 - 174 21 41