

PANİK BOZUKLUKTA UZUN SÜRELİ TAKİP SONUÇLARI

Dr. Mesut ÇETİN *

ÖZET

DSM-III-R tanı kriterlerine göre Panik Bozukluk (Agorafobili ve Agorafobisiz) tanısı almış 22 erkek ve 30 kadın hastada, yalnız ilaç tedavisi ve ilaç + kognitif -davranışçı psikoterapi teknikleri kombinasyonunun tedavi etkinliğini belirlemek amacıyla bu çalışma gerçekleştirildi. Hastalara tedavi başlangıcında sosyodemografik görüşme formu uygulandı ve ve iki yıllık tedavi süresince her ay Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Klinik Global İzlenim (CGI) ve Covi Skalası uygulandı. Yalnız ilaç tedavisi uygulanan hasta grubu ile ilaç tedavisi + davranışçı-kognitif psikoterapi tekniklerinin uygulandığı hasta gruplarından elde edilen verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında: hem anksiyete (HAM-A, Covi) ve hem de depresyon (HAM-D) puanları ile CGI (hastalık şiddeti) puanlarının her iki grupta da anlamlı olarak ($p < 0.001$) azaldığı ; ancak, ilaç tedavisi + kognitif -davranışçı psikoterapi tekniklerinin uygulandığı hastalarda , yalnız ilaç tedavisi uygulanan hastalardan anlamlı olarak ($p < 0.01$) daha fazla olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Panik Bozukluk, Agorafobi, Antidepresan Tedavi, Kognitif-Davranışçı Psikoterapiler.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 5:(1-4) (51-59), 1995.

SUMMARY

Long Period Follow-up Results in Panic Disorder

This study aimed to compare the treatment effectiveness of drug therapy versus drug therapy + cognitive-behavioral psychotherapy combination in 22 male and 30 female patients who had panic disorder (with agoraphobia and without agoraphobia) according to DSM-III-R criteria. In the beginning of treatment, a sociodemographic interview form was given, and during two years of treatment period, Hamilton Anxiety Scale, Hamilton Depression Scale, Clinical Global Impression and Covi Scale were applied to the patients. When the statistical comparison between only drug therapy given patient group versus drug therapy + cognitive-behavioral psychotherapy techniques combination given patient group data was carried out, all anxiety (HAM-A, Covi) and depression (HAM-D) points and CGI (severity of illness) points decreased in both groups significantly ($p < 0.001$) but the aforementioned points were lower in drug therapy + cognitive-behavioral psychotherapy techniques combination given patient group significantly ($p < 0.01$) than only drug therapy given patient group.

Key Words: Panic Disorder, Agoraphobia, Antidepressant Therapy, Cognitive-behavioral psychotherapies.

Bull. Clin. Psychopharm., 5:(1-4) (51-59), 1995

* Psikiyatri Doçenti, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi Kadıköy 81327 İstanbul.

GİRİŞ

Panik bozukluğu(PB), ilk defa 1871'de da Costa "irritabl kalp sendromu", 1905 'de Sir William Osler "kalp nevrozu", 1919'da Lewis "asker kalbi"; kadınlardaki benzeri tabloya da " efor sendromu" ; 1972'de muhtelif yazarlar "nörosirkulatuvar asteni" olarak adlandırılmak üzere; ilk kez 1980'de DSM-III'de ayrı bir antite olarak yer almıştır. Daha sonraki DSM-III-R ve ICD-10 ile DSM -IV sınıflandırmalarında da ayrı bir antite olarak yerini korumuştur(1,2,12,46).

PB'nun etyolojisi ile ilgili çok sayıda araştırma sonuçlarına göre özetle:

Sodyum laktat enfüyonu panik atağı (PA) oluşmasının PB tanısı için biyolojik bir belirteç olduğu ve(1,14), PET çalışmalarında bu hastalarda sağ/sol parahipokampal bölgede kan akımında asimetri olduğu saptanmıştır(1,15).

PB'na ilişkin noradrenerjik(NA-jik) ve serotonerjik(5-HT-jik) teorilerle; PB hastalarının "kronik hiperventilatuvar" kişiler olduğunu ileri süren solunum teorileri tamamen uyumsuzdur.Lokus seruleus (LC), solunumu kontrol eden nöronlara çok yakın olan medulla merkezlerinden çıkan sinir liflerini barındırmaktadır.CO₂ inhalasyonu LC'un ateşlenme hızını artırır. PB'da NA-jik sistemde bulunduğu iddia edilen bozukluklar, solunum işlevindeki anormalliklere bağlı olabilir. CO₂ yalnızca NA-jik sistemi uyarmakla kalmayıp,5-HT turnover'ini de artırmaktadır.Ayrıca nukleus ambiguus ve nukleus traktus solitarius gibi solunum kontrolündeki en aktif yapılar beyinde 5-HT_{1B} reseptörlerinin %60-90'nını içermektedir(1).

Akut ve kronik strese maruz kalmış sıçanlarda LC bölgesinde kortikotropin releasing faktör(CRF) yoğunluğunda artış olduğu gösterilmiştir(1). Bu alanda insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda sonuç olarak PB'nun ;CRF sistemindeki bir bozukluk ile birlikte LC-NA sistemini,n aktivasyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir(1).

Son zamanlarda hayvan ve klinik çalışmaları PB'nun fizyopatolojisinde CCK'nın etkileri üzerinde odaklanmıştır. CCK, A ve B olmak üzere iki farklı tipte reseptöre bağlanabilmektedir. CCK-A reseptörleri hemen hemen tamamıyla periferik yerleşimli olmalarına karşın; CCK-B reseptörleri beyinin tümünde yaygın olarak bulunurlar. CCK-4 veya analogu olan pentagastrinin (her ikisi de CCK-B reseptör agonistidir) intravenöz bolus tarzında enjeksiyonları sonucu PB olan hastaların %91-100'ünde, kontrol deneklerinin ise % 17-47'sinde PA gelişmektedir (1,2).

Ayrıca alprazolam tedavisinden sonra klinik tablodaki düzelmeye karşın lenfosit CCK-8 konsantrasyonunun anlamlı şekilde değişmemiş olması nedeniyle bu anormalliğin hastalık sürecinden bağımsız bir özellik olduğu düşünülmektedir. Aslında bu hastalarda lenfosit CCK konsantrasyonunun düşük değil aksine

yüksek olması beklenirdi. Ancak kuramsal olarak beyin CCK-8 konsantrasyonlarının düşük oluşu nedeniyle CCK reseptörleri aşırı duyarlı hale gelmiş olabilir ve dışarıdan verilen CCK'dan sonra gözlenen benzer şekilde PA'larının ortaya çıkmasına yol açabilir.(1,13).

Serotoninin, CCK salınımını güçlü bir şekilde uyarması ve bu etkide 5-HT₃ reseptörlerinin önemli bir rol oynamasının yanı sıra fluvoksaminin (seçici serotonin geri alım inhibitörü), CCK-4'ünü PA oluşturucu etkilerini bloke etmesi CCK ile serotonin arasında önemli bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir(1,5).

Lokus seruleus(LC)'un aşırı aktivitesinin anksiyete ile ilişkili olduğu teorisi, maymunlarda LC'un uyarılması sonucu korku tepkisinin ortaya çıktığı şeklindeki gözlemlere dayanmaktadır. Aksine LC'ü çıkarılmış olan maymunların anksiyete yaratan uyarılara daha az duyarlı oldukları belirlenmiştir. Bu davranış LC'un elektrikle uyarılmasının ardından da ortaya çıkmaktadır. Yohimbin presinaptik bölgedeki alfa-2 adrenerjik bloke etmek uretiyle LC'ü uyuracak kadar noradrenalin miktarını artırarak etki gösterir. Yohimbinin normal bireylere kıyasla PB olan hastalarda daha fazla anksiyete ve panik ataklarına yol açması bu hipotezi desteklemektedir (1,5,25,31-34).

Hayvanlardaki çalışmaların önemli bir bölümü serotonin ve anksiyetenin birbirleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle serotonin sentezinin azalması ve 5-HT_{1c} ve 5-HT₃ reseptörlerinin bloke edilmesi sonucu serotonerjik işlevdeki azalmanın hayvanlardaki anksiyetenin azalmasına yol açtığı belirlenmiştir. Aksine serotonerjik işlevin artışı anksiyeteyi artırmaktadır(1).

Serotonin geri alım inhibitörleri (SGİ) PB'nu etkin bir şekilde tedavi etmektedir. Seçici olmayan fakat güçlü bir SGİ olan klomipraminin de PA'ları ve agorofobinin tedavisinde etkin olduğu saptanmıştır. Seçici SGİ olan,fluoksetin,sertralin ve fluvoksamin ile de benzer sonuçlar alınmıştır. PB'nun tedavisinde serotonin önemli rol oynamakla birlikte,SGİ'lerinin etkinliği PB'nda serotonin reseptör alt tiplerinin etkilenebildiğini göstermez. Parsiyel 5-HT_{1A} agonistleri (buspiron, gepiron, issapiron), 5-HT₂ agonistleri ritanserin ve seçici 5-HT₃ antagonistleri PB'nun patogeneğinde bu reseptörlerin olası rollerin olası rollerinin anlaşılmasını kolaylaştırır. Ritanserin ile fluvoksaminin karşılaştırıldığı bir çalışmada ritanserinin panik belirtileri üzerinde etkili olmadığı belirlenmiştir. İki ayrı çalışmada ise buspiron, PB'nun tedavisinde etkisiz bulunmuştur. 5-HT_{1c} ve 5-HT₃ antagonistlerinin PB'nun tedavisindeki etkinliği henüz kanıtlanmamıştır (1,6,7,8).

Özetle presinaptik nöronda serotonin sentezindeki bozukluk PB olan hastalardaki m-CPP ve fenfluramin

gibi serotonin agonisti ilaçların anksiyojenik etkilerine karşı eşğin azalmış oluşunu (artmış 5-HT_{2c} reseptör işlevi nedeniyle); ipsapirona verilen yanılardaki düzleşmenin (5-HT_{1A} reseptör işlevinin azalması nedeniyle); triptofan ve 5-HTP gibi serotonin öncü maddelerinin bu hastalarda anksiyete ve panik oluşturmataki yetersizliğini (presinaptik serotonin metabolizmasındaki bozulma nedeniyle) açıklamaktadır (1,9).

Anksiyetenin patogeneğinde 5-HT'in rolü, noradrenerjik tutuluşa ilişkin kanıtlarla nasıl bağdaştırılabilir? Bunun birkaç olası açıklaması vardır:

(1) Belli anksiyete durumları bir nörotransmitter sistemindeki egemen işlev bozukluğu ile ilişkili iken, diğer anksiyete bozuklukları diğer nörotransmitter sistemindeki bozukluklarla ilgili olabilir.

(2) Serotoninerjik ve nöroadrenerjik sistemler arasında bağlantı sağlayan yollar bulunduğu için birisindeki bozukluk, diğerindeki bozulmaya bağlı olabilir veya tamamlayıcı etki gösterir. Serotoninerjik nöronlar dorsal rafe nükleusundan LC'ya uzanırlar. Rafe sisteminin mezensefalik parçasının hasarı sonucu LC içerisindeki nöroadrenalin turnoverında artış oluşur. Ayrıca dorsal rafe nükleuslarının uyarılması, nahş uyarıların uygulanmasından sonra tipik olarak gözlenen LC nöronlarının ateşlenmesindeki artış bloke eder. Keza serotoninin doğrudan uygulanması sonucu LC nöronlarının ateşlenme oranı azalır. Aksine nöroadrenerjik aktivite artışı, rafe nükleuslarında serotoninerjik aktivitenin artışına neden olur. Tüm bu etkileşimlere dayanarak noradrenalinin anksiyete oluşturucu etkilerinin serotoninerjik işlevin artışı aracılığıyla ortaya çıktığı sonucuna varmak mümkündür(1).

Benzodiazepin reseptörlerinin bulunması ve benzodiazepinlerin klinik etkinliğindeki rollerine ilişkin bilgilerin artışı bazı araştırmacıların anksiyete oluşumunda "benzodiazepin-GABA hipotezi"ni öne sürmelerine yol açmıştır. Benzodiazepinler, GABA'eriş işlevi artırmak suretiyle anksiyeteyi azaltırlar. Benzodiazepin reseptör antagonistlerinin uygulanması sonucu gerek maymunlarda, gerekse insanlarda anksiyete benzeri davranışlar ortaya çıkmaktadır(1).

GABA'nın anksiyetede rolü, diğer nörotransmitterlerle etkileşimi çerçevesinde de gözden geçirilebilir. GABA ve serotonin sistemleri hem anatomik, hem de işlevsel olarak birbirleriyle son derece bağlantılı olan sistemlerdir.

(1) Rafe nükleuslarındaki bazı nöronlar hem serotonin, hem de GABA içermektedir.

(2) GABA agonistlerinin sistemik uygulanması sonucu muhtemelen rafe nükleuslarındaki nöronların aktivitelerinin inhibe olması ile serotonin sentez ve iletimi azalır.

(3) Rafe nükleuslarına lokal GABA infüzyonu, buradaki nöronların projeksiyon alanlarında serotoninerjik aktivitenin azalmasına neden olur.

(4) Median rafeye enjekte edilen GABA agonistleri serotoninerjik turnoverı azaltırlar; antagonistleri ise GABA turnoverını artırır.

Sonuç olarak benzodiazepinler, merkezi sinir sisteminde serotoninerjik işlevi dolaylı olarak azaltmak suretiyle anksiyolitik etkilerini göstermektedirler (1,4).

PB olan hastalar, atak sırasındaki belirtilerini yanlış bir biçimde yorumlama eğilimindedirler. Sözelimi göğüs ağrısı yakınması, hasta tarafından bir kalp krizi geçirmekte olduğu biçiminde değerlendirilebilir. Depersonalizasyon ve/veya derealizasyon duyumlarını, davranışları üzerindeki denetimi kaybetmekte ya da delirmekte olduğu biçimde algılayabilirler. Ayrıca bu hastalar, tekrar bir PA geçirebilecekleri yolunda otomatik düşünceler, kendi savunmalarını küçümsemelerine ve güven duygularının yıkılmasına yol açar. Sonuç olarak hasta, kelimenin tam anlamıyla anksiyete sarmalına kapılır. Buradan yola çıkılarak PB; depresyonda olduğu gibi, otomatik düşünce ve imgelerin gelişmesi ile açıklanır. Bu düşünce ve imgeler, kişinin kendisi ve çevresi hakkındaki yanlış değerlendirmelerinden kaynaklanmaktadır. Panik bozukluğundaki otomatik düşünce ve imgeler, bireyin fiziksel, sosyal ve psikolojik iyilik halini tehdit eden temalar ile belirlidir (1,14).

Sorunu öğrenme-koşullanma kuramı açısından ele alır. Anksiyete ve korku, genelleştirme sonucu öğrenilmiş durumlar olarak değerlendirilir. Nitekim hayvan çalışmalarında bu yöntemle, deneysel fobiler oluşturulabilmektedir. İnsanlarda ise basit koşullu öğrenme yerine çok karmaşık öğrenme süreçleri sonucunda korku duyumları yerleşebilmektedir(1).

Sonuç olarak şunları söyleyebiliriz: Güncel savlar, PB'nun etyolojisini tam olarak açıklamaktan uzak görünmektedir. Bu alandaki biyolojik çalışmaların sonuçları oldukça umut vericidir. Ancak birçok olgunun psikodinamik yönden değerlendirilmesi de geçerli olabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında, sorunu salt biyolojik ya da psikopatolojik yönden ele almayan bütüncü bir yaklaşım modeli daha gerçekçidir (1).

Son yıllarda Mitral Valv Prolapsusu (MVP) ile PB arasındaki bağlantı büyük bir bilgi toplamıştır. Bu ilginin altında MVP ile PA'larının klinik görünümünün şaşırtıcı bir şekilde birbirine çok benzemesinin yanı sıra her iki bozukluğun gerek genel nüfus içindeki görülme sıklığının (yaklaşık % 5), gerekse cinsiyetlere göre dağılım oranının (kadın/erkek oranı=2/1) benzer olması yatmaktadır. Bu nedenle klinisyenlerin bir bölümü, bu iki durumun etyolojisini ortak olduğuna inanmaktadır.

Günümüzde en çok tutan görüşe göre ise, bu tür bireylerde bir tür otonomik yatkınlık mevcut olup, birçok faktör (tirotoksikoz, MVP, doğum vb.) bu bozukluğun ortaya çıkmasına yol açabilmektedir.

Son hipoteze göre PB, MVP'na yol açmaktadır (15). Bu hipotez doğruysa PB'nun başarılı bir şekilde

tedavi edilmesinden sonra yinelenen ekokardiyografik incelemelerde MVP'nun da düzelmesi gerekir. PB olan 20 hastayı kapsayan bir çalışmada; PB'nun tedavisinden sonra MVP'nun düzeldiği ve bu etkinin normal kontrol deneklerine göre anlamlı olduğu belirlenmiştir(16).

Ekokardiyografik olarak normal popülasyonda MVP yaygınlığının %5 olduğu konusunda bir uzlaşma vardır. PB olan hastalarda MVP'nun yaygınlığına ilişkin çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Az sayıdaki çalışmada, PB olan hastalarda MVP yaygınlığının normal popülasyondan farklı olmadığı saptanmıştır (17,18). Buna karşılık birçok çalışmada PB olan hastalarda saptanan MVP oranı, normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (19,20).

PB olan hastalarda tiroid işlev bozuklukları daha sık olup, hipertiroidinin yaygınlığı genel popülasyona göre daha yüksektir (21,22).

PB'nda tedavi evreleri şöyle sıralanabilir: Akut tedavi evresi, stabilizasyon evresi, idame evresi.

Akut tedavi evresi : Bu evrede temel hedefler; PA'larının ortadan kaldırılması, anksiyetelerinin ve fobik yakınmaların düzeltilmesi ve hastanın ulaşabilecek en üst iyilik düzeyine kavuşturulmasıdır. Bu hedeflere ulaşmak için psikofarmakoterapinin yanı sıra davranışçı tedavi yöntemlerinin de uygulanmalıdır.(1)

Akut tedavi evresinde iki temel yaklaşım vardır: (a) Oluşmuş bir PA'nın önlemek. (b) PA'nın yinelenmesini önlemek. Oluşmuş bir PA'nın yönelik yaklaşımda iki psikoterapötik tedavi yöntemi vardır. Bunların ilkinde PA'ları bilişsel davranışçı yöntemlerle tedavi edilir. Bu yöntem hastalar, PA'larının başlangıcı sırasında oluşan katastrofik yaşantıları baskılamayı öğrenirler. Diğer yöntem ise gevşeme (progresif relaksasyon) tekniğidir. Burada ise hasta , PA başlar başlamaz uygulayacağı gevşeme tekniğini öğrenmektedir(1). Hastanın günlük tutması güçlü bir psikoterapötik etki yapabilir. Bu sayede hasta , PA'larının ortaya çıkmasına yol açan nedenleri ayırt edebilir ve bunları önleyebilir. Böylece PA'larının sayısında bir azalma olabilir. Psikofarmakolojik tedavi yöntemleridir. Bu amaçla trisiklik antidepressifler (imipramin, klomipramin) (35-39), RIMA (moklobemid v.b.) ve klasik MAO inhibitörleri (25), (fenelzin)(36-41); seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) (fluvoksamin, fluoksetin, sertralın) (6,31) ve triazolobenzodiazepinler (alprazolam)(13) kullanılmaktadır. Bu yaklaşım ile yalnızca PA'ları azaltılmakla kalınmaz, aynı zamanda ikincil olarak ortaya çıkan beklentisel anksiyete, agorafobi ve depresyon da önlenir(1).

Stabilizasyon evresi . Ortalama 2-6 ay olarak kabul edilen bu evrede, akut tedavi evresinde sağlanan düzeltilmeler pekiştirilir. Hastanın ikincil fobik kaçınması çözümlenmeye ve yan etkiler olmaksızın en küçük etkili ilaç dozu belirlenmeye çalışılır. Temel amaç, kişiyi hastalık öncesi sağlık düzeyine kavuşturmaktır(1).

İdame evresi: Hasta akut tedaviye iyi yanıt verdiğinde birkaç ay daha sürdürülmesi gereklidir (1). Böylece akut tedavi evresinde sağlanan iyileşme pekiştirilebilir; sosyal izolasyonun veya kaçınma davranışının üstesinden gelinebilir ve nüks önenebilir (23).

İdame tedavisine alınacak hastanın belirlenmesinde bazı ölçütlerden söz edilebilir. Kişinin uzun süreli bir hastalık öyküsünün bulunup bulunmadığı , geçirdiği PA'larının şiddeti ve sıklığı, kaçınma ve uyumsuz davranış örnekleri ile alkolizm ve depresyon gibi ikinci psikiyatrik bozuklukların bulunup bulunmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hastada bu ölçütlerden herhangi biri varsa, bu kişi idame tedavisine alınmalıdır. İdame tedavisinin süresi konusunda yapılmış olan kontrollü çalışma verileri, klinik düzelmeyi en üst düzeye çıkartmak için tedavinin en az 6-12 ay sürdürülmesi gerektiğine işaret etmektedir(1).

Klomipramin düşük dozlarda bile PA'larını etkin bir şekilde ortadan kaldırmakla birlikte bu ilacın PB'nun tedavisindeki etkileri daha az araştırılmıştır. Bu hastalarda klopiramine karşı, depresif ve obsesif-kompulsif hastalarda görülmeyen özel bir duyarlılık vardır. Hastaların çoğunda günde 50mg veya daha az dozda klomipramin ile PA'ları tedavi edebilmektedir (1,29). Tedavi edici etki uygulamanın ikinci haftasında başlamaktadır. Klomipraminin yüksek dozda kullanılması çok sayıda rahatsız edici yan etkinin ortaya çıkmasına yol açar.(1)

Benzodiazepinlerin etkisi ise, trisiklik antidepressiflere ve MAO'lilerine göre daha çabuk başlamaktadır. Böylece PA'larının daha tedavinin ilk haftasında kontrol altına alınabilmesi olasıdır. Genel olarak 1-3 haftalık bir süre yeterli olabilmektedir(1,13).

PB'nun tedavisinde kullanılan en etkili benzodiazepinler alprazolam ve klonazepamdır (1,13). Fobik durumların ortadan kaldırılabilmesi için daha yüksek alprazolam konsantrasyonlarına veya 6 haftadan daha uzun süreli ilaç tedavisine gerek vardır. Başka bir deyişle fobilerin alprazolama, anksiyete belirtileri ve panik atakları kadar yanıt vermediği gözlenmektedir(1). Hastaların çoğunda iki haftalık bir tedaviden sonra PA'ları tamamen ortadan kalkabilmektedir. Yarıömrü kısa olduğu için günlük dozun üç ya da dört kereden verilmesi gerekmektedir. Dozlar arasındaki sürelerde belirtilerin rebound olarak ortaya çıkması olasılığı bu ilacın önemli dezavantajlarından biridir(1).

PB'nun tedavisinde ancak son zamanlarda kullanılmaya başlanan bu ilacın genellikle kabul edilen bir doz rejimi belirlenememiştir. Klonazepam kullananların %5-10'unda depresyonun oluşurken bu oran alprazolam alanlarda % 0.7'dir (1,27).

İlaç kesilmesini kolaylaştırmak üzere alprazolam gibi kısa etkili bir ilaç yerine daha sonra, daha uzun etkili bir ilaç (klonazepam) eklenebilir. Bu konuda sadece tek tek yayınlar vardır (1,28).

Kognitif (bilişsel)-davranışçı teknikler, benzodiazepin tedavisinin kesilmesi ile ilişkili sonuçların kavranması ve tedavisinde özellikle yararlı olabilir. Bu amaçla interoseptif alıştırma (anksiyetenin bedensel belirtileri ile yüzleştirmek) ve bedensel belirtilerin denetlenmesine ilişkin tekniklerle kombine edilir (1,29).

E'deki veriler beta-blokerlerin sınırlı da olsa anksiyolitik etkileri olduğunu göstermektedir (1). Özellikle anksiyetenin bedensel belirtileri üzerinde etkili olmalarına karşın anksiyetenin emosyonel yönü ile ataklar arasındaki beklentisel anksiyete üzerinde hemen hiçbir etkileri yoktur.

Agorafobinin PA'ları ile birlikte sık görülen bir durum olduğu göz önüne alındığında bu durumun en etkili tedavi biçiminin in vivo alıştırma (in vivo exposure) olduğu bilinmektedir. Bu tedavide temel ilke, bir PA oluştuğunda kişinin; korkulan, kaçınılan, yardım almanın ya da kaçmanın zor olacağını düşündüğü durumlar ile yineleyici bir biçimde karşı karşıya getirilmesidir. Böylece şartlanmış yanıtın sönmesi, bireyin kendine güveninin gelişmesi ve bilişsel yönden yeniden yapılanma (restructuring) mümkün olmaktadır. In vivo alıştırma tekniği ile birlikte anksiyeti kontrol etmekte kullanılan dikkati dağıtma (diversion), ters niyetlendirme (paradoxical intention) gibi bilişsel yöntemlerin uygulanması sonucunda ise hastaların tedaviye uyum ve devam oranları arttırılabilir(1).

PB'nun bilişsel davranışçı tedavisinde hastalar, otomatik düşünce ve imgeleri tanımları konusunda eğitilir ve daha sonra bunların geçerliliğini nesnel olarak değerlendirilir. Hasta panik atağını iyice tanıma aşamasını tamamladıktan sonra, örneğin hiperventilasyon gibi bazı yöntemlerin aracılığı ile panik tablosunun yeniden oluşturulması uygulamasına geçilir. Başlangıçta PA sırasında ortaya çıkan taşikardi ve çarpıntıyı bir kalp krizi olarak değerlendiren hasta; daha sonra bunu tehlike ve tehdit algısı durumunda, hiperventilasyonla ilgili olarak ortaya çıkan bedenin normal ve zararsız bir reaksiyonu olarak yorumlamaya başlar. Ayrıca süreç içerisinde PA sırasında kontrolünü kaybetme ve olmadık davranışlar sergileme olasılığının bulunmadığı öğrenilir. PA sırasında dikkatini başka noktalara yönlendirilmesi de son derece yararlıdır. Böylece hastada egemenlik ve kontrol etme duygusu oluşturulur. Hiç bitmiyecekmiş gibi gelen PA'nın belirli bir süresinin olduğu bilgisi de kazandırılır. Yukarıda ana hatları ile verilen bu tedavi modelinde temel amaç hastaların panik belirtilerinin tehlikeli olmadığına, kontrol edilebilen basit mekanizmalar sonucunda oluştuğuna ayırdına varmalarınıdır(1).

DSM-III-R tanı kriterlerine göre Panik Bozukluk (Agorafobili ve Agorafobisiz) tanısı almış 22 erkek ve 30 kadın hastada, yalnız ilaç tedavisi ile ilaç + davranışçı-kognitif psikoterapi teknikleri kombinasyonunun tedavi etkinliğini belirlemek amacıyla bu çalışma gerçekleştirilmiştir.

Tablo-I: Çalışmaya katılım ölçütleri.

1. 18 yaşdan büyük olmak,
2. Bilinçli muvafakat,
3. DSM-III-R Panik bozukluk tanı kriterlerine uymak,
4. Kadınlarda hamile ve emzikli olmamak,
5. EKT veya psikoterapi uygulanmamak,
6. İki hafta öncesinden TSA'ları kesmek,
7. İki hafta öncesinden MAOI, lityum rezepin, alfa metil dopa kullanmamak,
8. Altı hafta öncesine kadar fluoksetin kullanmamak,
9. Serotonerjik başka ilaç (ömğ; migren için pizotifen, şişmanlık için fenfluramin veya deksfenfluramin) almamak,
10. SSS'a depresan etkili antihistaminik veya antikonvülsan almamak,
11. Demans, Epilepsi veya organik beyin hastalığı olmamak,
12. Anamnezinde şizofreni veya psikotik bozukluk olmamak,
13. Anamnezde obsesif kompulsif bozukluk, anoreksiya nervosa, bulimiya nervosa veya pürgatif kötüye kullanımı olmamak,
14. Şiddetli allerji veya multipl advers ilaç reaksiyonu olmamak,
15. Süpervizyonu gerektirir intihar riski olmamak,
16. Anamnezinde son altı ayda alkolizm veya madde kötüye kullanımı olmamak,
17. Çalışmayı etkileyecek veya risk oluşturacak patolojisi olmamak,
18. Hastada bilinçli muvafakat vermesini engelleyici veya geçersiz kılıcı veya protokol gereklerine uyum göstermeyi kısıtlayan alkolizm, ilaç bağımlılığı, psikoz, kötü motivasyon, debilite, demans v.b. olmamak,
19. Bir ay önceden bu yana başka deneysel ilaç çalışmasına katılmamış olmak,
20. Çalışma sırasında veya çalışmadan bir ay sonra kan bağıışı yapma niyetinde olmamak,
21. Hastada böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu veya çalışmayı engelleyici hastalık olmamak.

GEREÇ VE YÖNTEM

DSM-III-R tanı kriterlerine göre panik bozukluk (agorafobili ve agorafobisiz) tanısı alan 30 kadın ve 22 erkek hasta çalışmaya alındı. Etik yönden hastalara gerekli bilgi verilerek çalışma için izinleri alındı. Hastalar bir psikiyatrist tarafından DSM-III-R yapılandırılmış klinik görüşmesi Türkçe versiyonu kullanılarak değerlendirildi (SCID) (44).

Hastaların klinik değerlendirilmeleri 17 maddelik-Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A) ile yapıldı. Hastaların iyileşme düzeyleri bir psikiyatrist tarafından "klinik global iyileşme formu" ile değerlendirildi. 7 puan üzerinden yapılan değerlendirmede 1 "çok iyileşme", 2 "oldukça iyileşme", 3 "çok az iyileşme", 4 "değişiklik yok", 5 "çok az daha kötüleşme", 6 "oldukça daha kötüleşme", 7 "çok daha kötüleşme" karşılığı olarak kullanıldı.

DSM-III-R tanı kriterlerine göre Panik Bozukluk (Agorafobili ve Agorafobisiz) tanısı almış 22 erkek ve 30 kadın hasta, randomize yöntemle yalnız ilaç tedavisi ve ilaç + davranışçı-kognitif psikoterapi teknikleri kombinasyonunun tedavi etkinliğini belirlemek amacıyla iki gruba ayrıldı.

Hastalara tedavi başlangıcında sosyodemografik görüşme formu uygulandı ve tedavi süresince her ay Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Klinik Global İzlenim (CGI) ve Covi Skalası uygulandı. Her iki grup arasında cins, ortalama yaş veya ortalama hastalık süresi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo-I, II, III).

Hastalar DSM-III-R panik bozukluk tanı kriterlerini içeren belirti listesini, ilk hafta ve 2, 4, 6, 8. haftalarda ve 3, 6, 9, 12, 18, 24 aylarda doldurdular. Hamilton Anksiyete Ölçeği ve Hamilton Depresyon Ölçeği ise aynı sürelerde bir psikiyatrist tarafından dolduruldu. Bir önceki 7 gün ve bir ay içindeki panik atakların sıklık ve şiddetini belirlemek için doktor tarafından bir panik atak envanteri haftalık/aylık olarak dolduruldu. Yan etkiler ilk üç ayda haftalık olarak aktif sorgulama ile belirlendi.

Hastalar tedavi öncesi ve sonrasında klinik olarak (sistemik muayene ve vücut ağırlıkları), kan (hemoglobin, hematokrit, lökosit) ve biyokimyasal parametreler (SGPT, SGOT, açlık kan şekeri, kreatinin) T_3 , T_4 , TSH değerlerine bakıldı. EKG ve gerektiğinde mitral valv prolapsusu yönünden dopler ile değerlendirildi. Tolere edilebilir belirtilen ve gözlenen yan etkiler ve vital bulgular (kan basıncı ve nabız) ile izlendi. Çalışmanın başında ve tedavinin sonunda fizik muayene yapıldı. EKG ve laboratuvar incelemeleri (hemoglobin, eritrosit, formül lökosit, platelet, bilirubin, kreatinin, üre, kan şekeri, alkalen fosfataz, AST, ALT, Gamma-GT) ve idrar tetkikleri başlangıçta 3 hafta sonra yapıldı. Tedavinin üçüncü haftası tamamlanmadan çalışmayı bırakanlar değerlendirme kapsamına alınmadı.

İstatistiksel değerlendirme: SPSS for Windows programında çalışmadan elde edilen verilerin Wilcoxon testi, Mann-Whitney U hipotez testi ve Chi-kare testi ile farkların anlamlılığı sınılandı.

SONUÇLAR

Her iki grup hastalar arasında cins, ortalama yaş veya ortalama hastalık süresi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ve gruplara ait özelliklerle, uygulanan

tedaviler ve alınan sonuçlar Tablo-II, III ve IV'te gösterilmiştir.

Tablo-II: Hastaların Aldıkları İlaçlara, Hastalık Sürelerine, Haftadaki Panik Atak Sayılarına ve Sosyodemografik Durumlarına Göre Dağılımı (n=52)

	Aldıkları İlaçların Dozajı	Yaş	Panik Atak/Hafta	Hastalık Süresi	Cinsiyet
Birinci Grup (Sadece İlaç Tedavisi Grubu) (n=30)	Klomipramin (30-150mg/gün), (n=6) Moklobemid (200-450mg/gün) (n=6), Fluksetin (20-60mg/gün) (n=6), Fluvoksamin (100-300mg/gün) (n=6), Sertralin (50-200mg/gün) (n=6)	Ort: 28.6+12.8 (20-65 yaş)	7.2+6.1	Ortalama 12.6+11.8 ay (1-60 ay)	18 Kadın 12 Erkek
İkinci Grup İlaç + Davranışçı-kognitif psikoterapi teknikleri (n=22)	Klomipramin (n=5) Moklobemid (n=5) Fluoksetin (n=4) Fluvoksamin (n=4) Sertralin (n=4)	27.8 + 13.6	7.4 + 7.2	Ortalama (13.1+12.4) (1-60 ay)	12 Kadın 10 Erkek

Tablo-III: Sadece ilaç (Alprozalam, Klomipramin, Moklobemid, Fluoksetin, Sertralin, Fluvoksamin)(1.nci Grup) Alan hasta grubu ile ilaç + davranışçı - kognitif psikoterapi teknikleri uygulanan hasta grubu (2.nci Grup)'nun ilk 8 haftalık Anksiyete, Depresyon, CGI, Covi Skalası ve Panik sayılarının karşılaştırılması.

		Tedavi Öncesi	1'nci hafta	2'nci hafta	4'ncü hafta	6'nci hafta	8'nci hafta
HAM-A Skalası	1'nci Grup (n=30)	33.2 ± 4.8	28.2 ± 4.6	26.1 ± 4.8	16.4 ± 6.6	14.1 ± 6.8	10.1 ± 7.1
	2'nci Grup (n=22)	32.8 ± 6.7	27.1 ± 8.4	24.6 ± 8.1	15.1 ± 7.4	13.2 ± 8.2	9.6 ± 8.3
HAM-D	1'nci Grup	14.8 ± 6.1	12.1 ± 6.2	10.2 ± 7.1	8.1 ± 7.2	7.8 ± 7.4	7.1 ± 7.5
	2'nci Grup	14.9 ± 7.2	11.8 ± 7.8	9.8 ± 8.8	7.8 ± 8.6	6.6 ± 8.8	6.4 ± 8.8
CGI (Hastalığın Şiddeti)	1'nci Grup	4.4 ± 6.0	4.0 ± 6.1	3.6 ± 6.2	3.3 ± 6.4	2.0 ± 6.4	1.0 ± 6.6
	2'nci Grup	4.5 ± 6.1	3.9 ± 7.1	3.3 ± 8.4	2.6 ± 8.3	1.7 ± 8.1	0.8 ± 7.4
Covi Skalası	1'nci Grup	4.4 ± 5.6	4.1 ± 6.2	3.4 ± 7.6	3.0 ± 6.6	2.0 ± 6.8	1.1 ± 6.7
	2'nci Grup	4.5 ± 5.8	3.8 ± 6.6	3.1 ± 8.1	2.5 ± 7.8	1.8 ± 8.3	0.9 ± 7.6
Panik sayısı / hafta	1'nci Grup	7.2 ± 6.1	4.6 ± 7.1	3.2 ± 7.2	1.6 ± 7.1	0.8 ± 7.6	0.6 ± 7.5
	2'nci Grup	7.4 ± 7.2	4.4 ± 7.1	3.1 ± 8.1	1.0 ± 8.3	0.4 ± 8.4	0.2 ± 8.3

P<0.001

Tablo-IV: Hastaların 8'nci Haftadan Sonraki Uzun Süreli Takip Sonuçlarına Göre, Relaps Oranı ve Bu Süredeki Ortalama Panik Atak Sayısının Karşılaştırılması (n=52)

		AYLAR						Toplam Tedavi süresince
		3. AY	6. AY	9. AY	12. AY	18. AY	24. AY	
Relaps oranı (Panik Atak Geçiren Hasta yüzdesi)	1'nci Grup (n=30)	(12) %40	(8) %27	(7) %23	(6) %20	(6) %20	(5) (%16.7)	%22.2
	2'nci Grup (n=22)	(5) (%22.7)	(4) (%18)	(2) (%9)	(1) (%4.5)	(1) (%4.5)	- %0	%10.2
Bu Süredeki Panik Atak Sayısı	1'nci Grup (n=30)	42	36	30	22	18	18	166
	2'nci Grup (n=22)	16	12	6	3	3	-	40

*P<0.01

TARTIŞMA

Panik bozukluk tedavisinde klomipramin ile moklobemidin klinik etkinliğini karşılaştıran bu çalışmada klomipraminin ilk haftalarda daha hızlı etki gösterdiği ama uzun dönemde her iki ilaç arasında klinik etkinlik yönünden fark olmadığı bulunmuştur(25).

Sekiz haftalık bir tedavi sonunda her iki hasta grubunun da %58.8'inin panik ataklarının tamamen kaybolduğu gözlenmiştir(25).Gloger ve ark.(45) ise yaptıkları kontrolsüz çalışmada klomipramin uyguladıkları hastaların %76.4'nin panik ataklarının tamamen kaybolduğunu bildirmişlerdir. Dilbaz ve ark.(25) sekiz haftalık tedavi sonunda her iki gruptaki hastaların %58.8'inin tümüyle panik ataklarının kaybolduğunu, moklobemid uygulanan hastaların %58.8'inde, klomipramin uygulanan hastaların ise %52.9'unda genel bir iyileşme olduğu gözlemiştir. Bu Başoğlu ve ark.nın paniklerdeki iyileşmenin genel iyileşmeden bağımsız olduğunu düşündüren sonuçları ile çelişmektedir. Başoğlu ve Kılıç (46) Başoğlu ve ark.nın çalışmalarındaki hastaların paniklerindeki iyileşmeden çok agorafobik sorunlarındaki iyileşmeye önem verdikleri yani hastaların paniklerinin kaybolmasından çok, panik ataklarını daha fazla yaşamak pahasına da olsa hastalığın yaşamlarında yarattığı kısıtlamanın kalkmasından hoşnut olduklarını belirtmişlerdir. Buna karşın bizim çalışma grubumuzdaki hastaların yalnızca 9'unun (%26.4) agorafobili panik bozukluk tanısı almış olması ve agorafobik korku ve kaçma,

sosyal uyum bozukluğu gibi ölçümlerin ayrı ayrı genel iyileşmeyi nasıl etkilediğini araştırmamış olmamızın bu farklı sonuca neden olduğu söylenebilir.

Panik bozukluk tedavisinde ilaçların yan etkilerinin hastaya çok rahatsızlık verdiği ve hastaların tedaviyi terk etmelerine yol açtığı bilinmektedir. Bu çalışmada her iki gruptan da ilaç yan etkileri nedeniyle tedaviyi terk eden hasta olmamasına karşın klomipramin uygulanan hastalarda yan etkilerden yakınlık yüzdesinin daha fazla olduğu saptandı. SSRI'lerin ve Moklobemidin uyku bozukluğu, yorgunluk ve baş ağrısı meydana getirdiği belirlendi. Her iki ilacında kardiyovasküler sistem üzerine herhangi bir yan etkisi gözlenmedi. Sonuç olarak, birinci nesil MAOI'lerden geri dönülebilir ve MAO-A için seçici olmasıyla ayrılan bir MAOI olan moklobemidin ve SSRI'lerin panik bozukluğu tedavisinde klomipramine benzer klinik etkinlik gösterdiği ve klomipraminden daha iyi tolere edildiği söylenebilir.

Ancak yalnız ilaç tedavisi uygulanan hasta grubu ile ilaç tedavisi + davranışçı-kognitif psikoterapi tekniklerinin uygulandığı hasta gruplarından elde edilen verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında: tedavi sonrası şikayetlerin her iki grupta da anlamlı olarak ($p < 0.001$) azaldığı; ancak, ilaç tedavisi + davranışçı-kognitif psikoterapi tekniklerinin anlamlı olarak ($p < 0.01$) yalnız ilaç tedavisinden daha faydalı olduğu anlaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Atalay, ND: Bayraktar, E: Panik Atağı ve Panik Bozukluğu. Anksiyete Monografileri Serisi, Köroğlu, E. (ed.), Hekimler Yayın Birliği, Ankara: 1995, s. 225-255.
2. Bradwejn J, Koszycki D, Payeur R, et al: Replication of action of cholecystokinin tetrapeptid in panic disorder: clinical and behavioral findings. *Am J Psychiatry* 149: 962-964, 1992.
3. Lydiard RB, Ballenger JC, Laraia MT, et al: CSF cholecystokinin concentrations in patients with panic disorder and in normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 149: 691-693, 1992.
4. Brambilla F, Bellodi L, Perna G, et al: Lymphocyte cholecystokinin concentrations in panic disorder. *Am J Psychiatry* 150: 1111-1113, 1993.
5. Bourin M, Malinge M, Vasar E: New approaches to panic disorder. 4(3): 270-273, Abstracts of the Vllth Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Jerusalem, Israel, 16-21 October 1994, Elsevier.
6. Lader M (1988): Fluoxetine efficacy vs comparative drugs: an overview. *Br J Psychiatry*. 153(suppl 3): 51-58.
7. Westenberg HGM, Den Boer JA: The neuropharmacology of anxiety: A review on the role of serotonin. In: Den Boer JA, Sitsen JMA (Eds.), *Handbook of Depression and Anxiety, A Biological Approach*. Marcel Dekker, New York, 405-446, 1994.
8. Charney DS, Heninger GR: Serotonergic function in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 43: 1059-1065, 1986.
9. Kahn RS: The role of serotonin in the pathophysiology of panic disorder. 4(3): 200-202, Abstracts of the Vllth Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Jerusalem, Israel, 16-21 October 1994.
10. Kahn RS, Klaus O, Wetzler S, et al: The role of serotonin in the regulation of anxiety. In: *The Role of Serotonin in the Regulation of Anxiety*. In: *The Role of Serotonin in Psychiatric Disorders* (Eds.) Brown SL, van Praag HM, Brunner/Mazel, Publishers, New York, 129-160, 1990.
11. Thyer BA, Nesse RM, Curtis GC, et al: Panic disorder-a test of the separation anxiety hypothesis. *Behav Res Ther* 24: 209-211, 1986.
12. Shear MK, Cooper AM, Klerman GL, et al: A psychodynamic model of panic disorder. *Am J Psychiatry* 150: 859-866, 1993.
13. Shader, RI, Greenblatt, DJ: Benzodiazepines in the treatment of anxiety disorders. *N England J Med*. 328: 1398-1405, 1993.
14. Clark DM: A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 24: 1-21, 1986.
15. Gorman JM, Goetz RR, Fyer M, et al: The mitral valve prolapse-panic disorder connection. *Psychosom Med* 50: 114-122, 1988.
16. Coplan JD, Papp LA, King DL, et al: Amelioration of mitral valve prolapse after treatment for panic disorder. *Am J Psychiatry* 149: 1587-1588, 1992.
17. Chan MP, Hippert GA, Watkins J: Mitral valve prolapse and anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 145: 216, 1984.

18. Shear MK, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al: A low prevalence of mitral valve prolapse in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 141: 302-303, 1984.
19. Libersohn R, Sheehan DV, King ME, et al: The prevalence of mitral valve prolapse in patients with panic disorders. *Am J Psychiatry* 143: 511-515, 1986.
20. Matuzas W, A-Sadir J, Uhlenhuth EH, et al: Mitral valve prolapse and thyroid abnormalities in patients with panic attacks. *Am J Psychiatry* 144:493-496, 1987.
21. Lesser IM, Rubin RT, Lydiard RB, et al: Past and current thyroid function in subjects with panic disorder. *J Clin Psychiatry* 48: 473-476, 1987.
22. Orenstein H, Peskind A, Raskind MA: Thyroid disorders in female psychiatric patients with panic disorder or agoraphobia. *Am J Psychiatry* 145: 1428-1430, 1988.
23. Noyes R, Pery P: Maintenance treatment with antidepressants in panic disorder *J Clin Psychiatry* 51 (12, suppl): 24-30, 1990.
24. Grunhaus L, Gloger S, Birmacher B: Clomipramine treatment for panic attacks in patients with mitral valve prolapse. *J Clin Psychiatry* 45:25-27, 1984.
25. Dilbaz, N; Arhan,G.; Bitlis,Tan,D:Panik bozukluğun tedavisinde reversibl MAO inhibitörü, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*,4:1-4(41-52),1994
26. Alexander PE, Alexander DD: Alprazolam treatment for panic disorders. *J. Clin Psychiatry* 47: 301-304, 1986.
27. Pollack MH, Tesart GE, Rosenbaum JF, et al: Clonazepam in the treatment of panic disorder and agoraphobia : A one-year follow-up . *J Clin Psychopharmacol* 6: 302-304, 1986.
28. Albech JH: Withdrawal and detoxification for benzodiazepin dependence: A potential role for clonazepam. *J Clin Psychiatry* 48 (Oct Suppl): 43-48, 1987.
29. Otto MW, Pollack MH, Sachs GS, et al: Discontinuation of benzodiazepine treatment: Efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 150: 1485-1490, 1993.
30. Klein E, Uhde TW: Controlled study of verapamil for treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 145:431-434, 1988.
31. Schatzberg,A.F.:Flouxethine in the treatment of comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry*,13:2-12,1995.
32. Charney D.S.,Heninger G.R.:Noradrenergic function and mechanism of action of anti-anxiety treatment 1:The effect of long term Alprazolam treatment.*Arch Gen Psychiatry* 1985B 42:458.
33. Charney D.S.,Heninger G.R.:Abnormal regulation of noradrenergic function in panic disorder.Effects of noradrenergic function in panic disorder.Effects of clonidine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder.*Arch Gen Psychiatry* 1986a 43: 1042-1054.
34. Charney D.S.,Heninger G.R.: Serotonin function in panic disorder.The effect of intravenous tryptophan in healthy subjects and patients with panic disorder before and during alprazolam treatment.*Arch Gen Psychiatry* 1986b 43:1059-1067.
35. Zitrin C.M.,Klein D.F.,Woerner M.G., et al:Treatment of phobias I:Comparison of imipramine hydrochloride and placebo.*Arch Gen Psychiatry* 1983 40: 125-138.
36. Sheehan D.V.,Ballenger J.C.,Jacobson G.: Treatment of endogenous anxiety with phobic and hysterical and hypochondriacal symptoms.*Arch Gen Psychiatry* 1980 37: 51-59.
37. Cassano G.B.,Petracca A.,Perugi G., et al: Clomipramine for panic disorder: 1-The first 10 week of a long-term comparison with imipramine .*J Aff Disorders* 1988 14: 123-127.
38. Gloger S.,Grunhaus L.,Birmacher B., et al: Treatment of spontaneous panic attacks with clomipramine.*Am J Psychiatry* 1981 138: 1213-1217.
39. Johnston D.G.,Troyer I.E.,Whitsett S.F.:Clomipramine treatment of agoraphobic women: An eight week controlled trial.*Arch Gen Psychiatry* 1988 45:453-459.
40. Kelly D.,Guirguis W.,Frommer E.,et al:Treatment of phobic states with antidepressants.*Br J Psychiatry* 1970 116:387-398.
41. Buigues J.,Vallejo J.:Therapeutic response to phenelzine in patients with panic disorder and agoraphobia with panic attacks.*J Clin Psychiatry* 1987 48: 55-59.
42. Mavissakalian M.,Michelson L.,Dealy R.S.: Pharmacological treatment of agoraphobia: Imipramine versus imipramine programmed practice.*Br J Psychiatry* 1983 143: 348-355.
43. Ko G.N.,Elsworth J.D.,Roth R.H., et al :Panic induced elevation of plasma MHPG levels in phobic anxious patients.*Arch Gen Psychiatry* 1983 40: 425-430.
44. Sorias S.,Saygılı R.,Elbi H.,ve ark.:DSM-III-R Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (SCID) Türkçe Versiyonu'nun retest ve kullanıcılar arası uyuşma güvenilirliğinin araştırılması.*Ege Üniv.Tıp.Fak.Derg.*1988 28:415-433.
45. Gloger s.,Grunhaus L.,Gladic D.,et al :Panic attacks and agoraphobia:low dose clomipramine treatment. *J Clin Psychiatry* 1989 9: 28-32.
46. Başoğlu M.,Marks IM.,Kılıç C., et al:The relationship of panic, anticipatory anxiety, agoraphobia and global improvement in panic disorder with agoraphobia treated with Alprazolam and exposure.In:Başoğlu M.,Kılıç C.: Panik Hastalığında ilaç tedavisi: Yeni çalışmalar üzerine bir değerlendirme.*Türk Psikiyatri Dergisi* 1993 4(2):89-96.