

**T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**ANKSİYETE BOZUKLUĞU TANISI OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE  
NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYLERİ**

**DR. MERVE SERTDEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2019**



**T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**ANKSİYETE BOZUKLUĞU TANISI OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE  
NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYLERİ**

**DR. MERVE SERTDEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: PROF. DR. AYHAN BİLGİÇ**

**KONYA, 2019**

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının oluşturulması, tamamlanması ve değerlendirilmesinde katkı sağlayan, çalışkanlığı ile kendime örnek aldığım, asistanlığım süresince kendimi gerçekleştirme yolculuğumda sınırlarımı yeniden şekillendiren ve içsel düzenlememi destekleyen tez danışmanım Prof. Dr. Ayhan Bilgiç'e;

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kendi yeteneklerimi keşfetmemde destekleyici, cesaret verici ve fırsat sağlayıcı olan değerli hocam Doç. Dr. Ömer Faruk Akça'ya;

Tıp eğitimimde tanıma imkânı bulduğum, bilgeliği ve insanlık değerleri ile kendime örnek aldığım, mezuniyet sonrası uzmanlık dalı olarak çocuk ve ergen psikiyatrisini seçmemde etkisi olan Prof. Dr. Ali Savaş Çilli'ye;

Asistanlık süreci boyunca birlikte çalışırken kişisel yolculuğuma katkısı olan, kendi iç sesimi duymam konusunda beni destekleyen arkadaşlarım Dr. Gonca, Dr. Kezban, Dr. Çağla, Psk. Sevinç'e ve birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma, psikologlarımıza, sekreterlerimize;

Sabrı ve sevgisi ile bana destek olan sevgili anneme; can yoldaşım ve kardeşim İrem'e; dostlarım Sümeyye ve Arzu'ya;

Kendisi ile tekrar büyüdüğüm, bana hayattaki en güzel duygulardan biri olan anneliği tattıran, yeni bir kimlik veren, sınırlarımı ve gücümü keşfetmemi sağlayan kızım Meryem Ayşe'ye;

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Merve Sertdemir

Konya/ 2019

## ÖZET

### ANKSİYETE BOZUKLUĞU TANISI OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYLERİ

MERVE SERTDEMİR, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2019

**Amaç:** Bu çalışmada anksiyete bozukluğu (yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılma anksiyetesi bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu) tanısı konulan 8-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF) , glial hücre kaynaklı büyüme faktörü (GDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 (NT-3), vazoendotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) serum düzeylerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması ve bu nörotrofik faktör düzeyleri ile anksiyete bozukluğunun klinik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya anksiyete bozukluğu tanısı olan 44 çocuk ve ergen hasta grubu olarak, 44 sağlıklı çocuk ve ergen ise kontrol grubu olarak dâhil edilmiştir. Katılımcılara Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu – Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanmıştır. Çocukların anksiyete ve depresyon belirtileri Yenilenmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği'nin (ÇADÖ-Y) çocuk ve ebeveyn versiyonları ile değerlendirilmiştir. Hem hasta hem de kontrol grubundan 8 saatlik açlık sonrası sabah 08.30-10.00 saatleri arasında yaklaşık 5 ml venöz kan alınmıştır. Serum örnekleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmiş ve nörotrofin düzeyleri belirlenmiştir.

**Bulgular:** Anksiyete bozukluğu grubunda sağlıklı kontrollere göre serum GDNF ve FGF-2 düzeylerinin anlamlı ölçüde düşük ve serum VEGF düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur.

**Sonuç:** Çocukluk çağı anksiyete bozukluklarının patogeneğinde GDNF, FGF-2 ve VEGF'nin potansiyel bir rolü olabilir. Nörotrofik faktör düzeyleri ile çocuk ve ergenlerdeki anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkinin daha fazla araştırmayla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** anksiyete bozukluğu, çocuklar, nörotrofik faktörler

## ABSTRACT

### NEUROTROPHIC FACTOR LEVELS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ANXIETY DISORDER

MERVE SERTDEMIR, THESIS, KONYA 2019

**Objective:** The aim of this study was to compare the serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial cell-derived growth factor (GDNF), nerve growth factor (NGF), neurotrophin-3 (NT-3), vasoendothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in children and adolescents aged 8-18 years who were diagnosed with anxiety disorder (generalized anxiety disorder, separation anxiety disorder and social anxiety disorder) and controls, and to investigate the relationships between levels of these neurotrophic factors and clinical features of anxiety disorder.

**Method:** Forty-four children and adolescents with anxiety disorder and 44 healthy controls were included in this study. All children were interviewed using the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL). The severity of anxiety and depression symptoms was determined through the Revised Child Anxiety and Depression Scale- Child and Parent versions. Approximately 5 ml of venous blood was collected from both the patient and control groups between 08.30-10.00 am after 8 hours of fasting. Serum samples were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay and neurotrophin values were determined.

**Results:** Serum GDNF and FGF-2 levels were significantly lower and serum VEGF levels were significantly higher in the anxiety disorders group compared to the healthy control group.

**Conclusion:** GDNF, VEGF and FGF-2 may play a potential role in the pathogenesis of anxiety disorder in children and adolescents. Further research is needed for the relationship between neurotrophins and childhood anxiety disorders.

**Keywords:** anxiety disorder, children, neurotrophic factors

## İÇİNDEKİLER

<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
2.1. ANKSİYETE BOZUKLUKLARI.....	4
2.1.1.Anksiyete Kavramının Tanımı ve Tarihçesi.....	4
2.1.2.Anksiyete Bozuklukları Kavramının Tanımı ve Tarihçesi.....	7
2.1.3.Gelişimsel Özellikler.....	9
2.1.4. Klinik Özellikler ve Sınıflandırma.....	10
2.1.4.1.Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu.....	11
2.1.4.2. Selektif Mutizm.....	11
2.1.4.3. Özgül Fobi.....	12
2.1.4.4. Sosyal Anksiyete Bozukluğu.....	12
2.1.4.5. Panik Bozukluk.....	13
2.1.4.6. Agorafobi.....	13
2.1.4.7. Yaygın Anksiyete Bozukluğu.....	13
2.1.5. Anksiyete Bozukluklarında Epidemiyoloji.....	14
2.1.6. Anksiyete Bozukluklarında Etiyoloji.....	15
2.1.6.1.Biyolojik faktörler.....	16
2.1.6.2.Sosyal Faktörler.....	19
2.1.6.3.Öğrenme Kuramları.....	21
2.1.6.4.Bilişsel Faktörler.....	22
2.1.7. Anksiyete Bozukluklarında Komorbidite.....	23
2.1.8. Anksiyete Bozukluklarında Hastalığın Gidişi .....	23
2.2.NÖROTROFİK FAKTÖRLER VE ANKSİYETE BOZUKLUKLARI.....	25
2.2.1.BDNF.....	27
2.2.2.GDNF.....	30
2.2.3.NGF.....	32
2.2.4.NT-3.....	33
2.2.5.VEGF.....	33
2.2.6.FGF-2.....	34
2.3.ÇALIŞMANIN HİPOTEZLERİ.....	35

<b>3.YÖNTEM VE ARAÇLAR.....</b>	<b>36</b>
3.1.ÖRNEKLEM.....	36
3.2.YÖNTEM.....	37
3.3.VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	38
3.4.UYGULAMA.....	39
3.5.NÖROTROFİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ.....	40
3.6.ETİK.....	42
3.7.VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ.....	42
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>44</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>55</b>
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>63</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>64</b>

## **TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Tablo 1.**Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubu için Çocuk ve Ergenlerin Cinsiyet Dağılımları

**Tablo 2.** Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubu için Çocuk ve Ergenlerin Yaş Dağılımları

**Tablo 3.**Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubu için Çocuk ve Ergenlerin VKİ Persentil Değerleri

**Tablo 4.**Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunun Anne, Babalarının Yaşları, Eğitim Düzeyleri ve Ailedeki Çocuk Sayısı Ortalama Değerleri

**Tablo 5.**Anksiyete Bozukluğu Tanılı Olgular İle Sağlıklı Kontrollerin Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması

**Tablo 6.**Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunda Serum Log-BDNF, Log-GDNF, Log-NGF, Log-NT-3, Log-VEGF, Log-FGF Düzeyleri

**Tablo 7.**Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunda ÇADÖY-Çocuk Formu Alt Ölçeklerinin Karşılaştırılması

**Tablo 8.**Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunda ÇADÖY-Ebeveyn Formu Alt Ölçeklerinin Karşılaştırılması

**Tablo 9.**Anksiyete Bozukluğu Olan Çocukların Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 Değerlerinin ÇADÖY- Çocuk Formunun Alt Ölçekleri ile İlişkisinin Araştırılması

**Tablo 10.**Anksiyete Bozukluğu Olan Çocukların Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 Değerlerinin ÇADÖY- Ebeveyn Formunun Alt Ölçekleri ile İlişkisinin Araştırılması

**Tablo 11.**Anksiyete Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerin Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 Değerlerinin Hastalık Süreleri ile İlişkisinin Araştırılması

**Tablo 12.** Anksiyete Bozukluğu Grubundaki 3 Alt Grup Olan YAB, AAB ve SAB'da Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 Değerlerinin Karşılaştırılması

**Şekil 1.** Nörotrofinlerin reseptör düzeyinde ortak eylem mekanizması

**Şekil 2.** Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunun Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 Düzeyleri



## **KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ**

**AAB:** Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu

**BDNF:** Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü

**BDT:** Bilişsel Davranışçı Terapi

**CREB:** cAMP Yanıt Elemanı Bağlayan Protein

**CRH:** Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

**ÇADÖY:** Yenilenmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

**ÇDŞG-ŞY-T:** Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Uyarlaması

**DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı)

**EEG:** Elektroensefalografi

**ELISA:** Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

**FGF-2:** Fibroblast Büyüme Faktörü-2

**FMRI:** Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

**GABA:** Gama amino bütirik asit

**GNDF:** Glial Hücre Kaynaklı Büyüme Faktörü

**HPA:** Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal

**LTP:** Uzun Dönemli Potensiyasyon

**MAPK:** Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

**MDB:** Major Depresif Bozukluk

**Met:** Metiyonin

**mGlu:** Metabotropik Glutamat Reseptörü

**MHPG:** 3-Metoksi-4-Hidroksifenilglükol

**mRNA:** Mesajcı Ribonükleik Asit

**MSS:** Merkezi Sinir Sistemi

**NGF:** Sinir Büyüme Faktörü

**NTRK3:** Nörotrofin-3 reseptörü geni

**NT-3:** Nörotrofin-3

**OKB:** Obsesif Kompulsif Bozukluk

**ÖF:** Özgül Fobi

**PB:** Panik Bozukluk

**PI3K:** Fosfoinositid 3-Kinaz

**p75NTR:** pan 75 Nörotrofik Faktör Reseptörü, Spesifik Olmayan Nörotrofik Faktör Reseptörü

**SAB:** Sosyal Anksiyete Bozukluğu

**SM:** Selektif Mutizm

**SNP:** Tek Nükleotid Polimorfizmi

**SSRI:** Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü

**Trk:** Tirozin Kinaz (Yüksek Afiniteli Tropomiyosin İle İlişkili Kinaz)

**TSSB:** Travma Sonrası Stres Bozukluğu

**YAB:** Yaygın Anksiyete Bozukluğu

**VEGF:** Vazoendotelial Büyüme Faktörü

**5-HTT, SERT:** Serotonin taşıyıcı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anksiyete bozuklukları çocukluk ve ergenlik döneminde sık görülen ve okul başarısı, sosyal ilişkiler, genel sağlık ve yaşam kalitesini belirgin derece olumsuz etkileyen psikiyatrik bozukluklardan biridir. Çocukluk döneminde gelişen anksiyete bozukluklarının başta major depresyon ve madde kötüye kullanımı olmak üzere diğer psikiyatrik bozukluklar için risk faktörü olması bireyin yaşamı üzerindeki olumsuz etkilerinin daha da artmasına yol açmaktadır (Costello ve ark., 2003). Çocukluk ve ergenlik döneminde anksiyete bozukluklarının sıklığı % 6-20 arasında bildirilmiştir (Costello ve ark., 2005).

Genel başlık olarak anksiyete bozuklukları terimi kullanılsa da bu bozukluklar klinik özellikleri, başlangıç yaşı, altta yatan etkenler ve etkilenme süresine göre değişen farklı alt tiplere ayrılarak incelenmektedir. DSM-5'te anksiyete bozuklukları başlığı altında ayrılık anksiyetesi bozukluğu (AAB), selektif mutizm, özgül fobi, sosyal anksiyete bozukluğu (SAB), panik bozukluğu (PB), agorafobi, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), madde/ilacın yol açtığı anksiyete bozukluğu ve başka bir sağlık durumuna bağlı anksiyete bozukluğu alt tipleri tanımlanmaktadır (American Psychiatric Association, 2013). En sık gözlenen alt tipler SAB, YAB, AAB ve özgül fobidir (Beesdo ve ark., 2009). Anksiyete bozuklukları için farklı alt tipler tanımlanmış olmakla birlikte bir anksiyete bozukluğunun varlığı diğer anksiyete bozuklukları için belirgin bir risk faktörüdür ve bu bozukluklar sıklıkla bir arada görülmektedir (Pine ve ark., 1998).

Anksiyete bozukluklarının etiyolojisinde nörobiyolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sorumlu tutulmaktadır. Biyolojik faktörler arasında son yıllarda yazında üzerinde durulmaya başlanan ve çocukluk çağında depresyon, otizm ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi birçok psikiyatrik hastalık ile ilişkisi gösterilmiş olan nörotrofik faktörler dikkat çekmektedir. Gelişmekte olan beyinde ve erişkin beyinde nöronal fonksiyonu düzenlemede önemli rol oynayan nörotrofinlerin anksiyete etiyopatogenezi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Suliman ve ark.,2013).

Nörotrofik faktörler, nörotrofin süper ailesi (beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4/5), glial hücre kaynaklı büyüme faktörü (GDNF), vazoendotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesi dâhil yapısal ve işlevsel olarak ilişkili molekül ailelerini içerir (Barde, 1990). Nöronlar

yaşamını sürdürmek, farklılaşmak ve nöroplastisite geliştirmek için kendi ürettiği nörotrofik faktörlere gereksinim duymaktadır. Nörotrofinlerin merkezi sinir sisteminde gerekli trofik desteği sağlamanın yanı sıra nöronlar için hücre ölümünün (apoptozis) programlanmasında ve yürütülmesinde önemli rolleri mevcuttur. Nörotrofinler sinaptik nörotransmitter salınımı ve hücrel uyarlabilirlik için de anahtar mediatörlerdendir (Schmidt ve ark., 2011; Duman ve Voleti, 2012).

Nöroplastisite merkezi sinir sisteminin organizmanın içinden ve dışından gelen uyarılara adapte olabilme yeteneğidir. Nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biri hipokampustur. Sürekli stres durumlarında hipokampal hacim ve hipokampal nörogeneziste azalma meydana gelmektedir (Czeh ve ark. 2001). Vyas ve arkadaşları (2002) kronik stresin sadece hipokampal bölgede değil amigdala da dentrit kırılmalarına neden olduğunu göstermiştir. Limbik sistem yapılarından olan hipokampus ve amigdala koşullanmış korku yanıtları ve anksiyete bozuklukları ile en fazla ilişkilendirilen beyin bölgeleridir. Bu nedenle bu alanlarda kronik stresin neden olduğu nörogeneziste bozulma ve nöronal atrofinin olumsuz yönde gelişen nöroplastisiteye ve dolayısıyla da anksiyete bozukluklarının gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Her ne kadar depresif bozuklukta “nöroplastisite hipotezi” ile ilgili çalışmaların sunduğu kanıtlar giderek artsa da nörotrofik faktörlerin anksiyete bozuklukları ile ilişkisi halen yeterince anlaşılammıştır. Ayrıca anksiyete bozukluklarında nörotrofin düzeylerini araştıran erişkin çalışmalarının çocukluk çağı anksiyete bozuklukları için de tekrarlanması gerekmektedir. Bizim bilgimize göre BDNF için çocukluk çağı anksiyete bozukluğunda genetik çalışmalar mevcut olsa da (Tocchetto ve ark., 2011) özellikle çocuk ve ergen yaş grubunda pür anksiyete bozukluğu tanısında periferik dolaşımdaki BDNF düzeyleri araştırılmamıştır. Yazında anksiyete bozukluklarında erişkin yaş grubunda NGF, NT-3 ve GDNF'nin anksiyete bozuklukları ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda anlamlı sonuçlar bulunmasına karşın (Jockers-Scherubl ve ark., 2007; Muiños-Gimeno ve ark., 2009; Pedrotti Moreira ve ark., 2018) çocuk ve ergen yaş grubunda bu nörotrofinler çalışılmamıştır. VEGF ve FGF-2'nin ise major depresif bozukluk için klinik örnekleme çalışmalarının mevcut olmasına (Iga ve ark., 2007; Gaughran ve ark., 2006) ve prelinik çalışmalarda anksiyete üzerindeki etkilerinin gösterilmiş olmasına rağmen (Uysal ve ark., 2015; Salmaso ve ark.,

2016) literatürde çocuk ve ergen yaş grubu anksiyete bozuklukları için herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada çocukluk çağı anksiyete bozukluklarında (YAB, AAB ve SAB) periferik dolaşımdaki nörotrofik faktör düzeylerinin (BDNF, GDNF, NT-3, NGF, VEGF, FGF-2) aynı yaş grubundaki sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması ve bu nörotrofik faktör düzeyleri ile anksiyete bozukluğunun klinik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

#### 2.1.1. Anksiyete Kavramı ve Tarihçesi

İnsan doğasının ve davranışlarının anlaşılması üzerine düşünce ve uğraşlar insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanı diğer canlılardan ayıran özelliklerden biri de kendi doğasına karşı duyduğu bu merak ve keşfetme arzusu denilebilir. Bu motivasyon ile ilk çağlardan beri bireylerde görülebilen psişik belirtiler insanlığın sahip olduğu mevcut bilgi birikimi içinde anlaşılmaya ve sınıflandırılmaya çalışılmaktadır.

Anksiyete kavramı ile ilişkili ifadeler antik dönemdeki metinlerde dahi rastlanılmaktadır. Milattan önce 4. yüzyılda Hipokrat, ruhsal fenomenlerle ilgili eserinde ‘amaçsız anksiyete’ olarak isimlendirdiği bir korku durumundan bahsetmektedir. Bu dönemlerde melankoli (siyah safra), mani, histeri kavramları kullanılmakta olmasına rağmen sendromal düzeyde anksiyete bozukluğu tanımlaması yapılamamıştır. 18. yüzyıla gelene kadar anksiyete daha çok melankoli ile ilişkilendirilmiştir. Anksiyetenin tıbbın ilgi alanına girecek bir belirti olarak kabul edilmesi ise 19. yüzyıldan sonra gerçekleşmiştir (Crocq, 2015).

Anksiyete kavramını bedensel belirtilerden ayırıp ön plana çıkaran ilk psikolojik kuram ise psikanalizdir. 1895 yılında psikanalizin kurucusu olan Sigmund Freud ‘Anksiyete Nevrozu’nu bağımsız bir sendrom olarak ele alan ilk bilim insanı olmuştur. Freud çoğu insanın yaşadığı normal anksiyeteyi niteliği bakımından nevrotik anksiyeteden ayırmıştır. Herkesin zaman zaman da olsa yaşadığı bu kaygıyı ‘gerçekçi anksiyete’ olarak tanımlamıştır. Ona göre “gerçekçi anksiyete” rasyonel, anlaşılır, yaşamı devam ettirme ve korunma içgüdülerinin belirtisidir. Nevrotik anksiyetenin nedeni ise belirsiz olup her zaman mantık dışıdır (Geçtan, 2005). Nevrotik anksiyete kişinin ilkel yanı olan id’de bastırılmış, kabul edilemez veya yasak düşüncelerin ve arzuların yarattığı sıkıntının, endişenin hissedilmesi olarak tanımlanmıştır. Bu anksiyete sonucunda obsesyonel nevroz, histeri ve fobi gibi psikonevrozların geliştiği belirtilmiştir (Özakkaş, 2014).

Anksiyete bir yanıyla da hemen her insanda bulunan ve kişinin benliğiyle bütünlük oluşturan bir duygudur. Bu nedenle Freud, Jung gibi kişilik kuramcıları anksiyetenin kişiliği

oluşturan temel güç olduğunu düşünmüşlerdir. Psikanalizin sonraki temsilcilerinden Otto Rank ise bireyin anksiyeteyi ilk olarak kendi doğumu sırasında deneyimlediğini belirtir. Rank'a göre rahat koşullarda yaşadığı anne rahminden çaba gerektiren bir dünya ortamına gelen insan yavrusunun ilk kaygısı doğum ile oluşur. Daha sonrasında ise insanın yaşamındaki çeşitli olaylarda bu bastırılmış ilk anksiyete tekrar ortaya çıkar ve kişinin davranışlarını etkiler. Yani bireyin hayatı boyunca yaşayacağı tüm anksiyete durumları doğum sırasındaki ilk anksiyetenin yansımaları olarak ortaya çıkmaktadır (Geçtan, 2005).

Karen Horney ise anksiyetenin nevrozların dinamik merkezi olduğunu ve bu nedenle terapide anksiyete ile her zaman ilgilenilmesi gerektiğini belirtmiştir. Anksiyete ve bu anksiyeteye karşı geliştirilen savunmaların nevrozu oluşturduğunu savunmuştur. Horney "korku durumunda tehlikenin açık ve nesnel; kaygı durumunda ise gizli ve öznel" olduğunu belirterek kaygı ve korku kavramlarını da birbirinden ayrı olarak tanımlamıştır. Bu nedenle nevrotik kaygıda terapötik görevin belirli bir durumun kişi için öznel anlamını keşfetmek olduğunu vurgulamıştır (Horney, 1937).

Psikanalitik teoride bu yönleriyle ele alınmış olan anksiyetenin bir diğer açılımı ise ölüme ilgili kaygıdır. Ölüm kaygısının temelinde yok olma, kişinin plan ve projelerinin tamamlanamayacağı ve artık deneyim yaşayamayacağı düşüncesi yatmaktadır. Ölümün eninde sonunda gerçekleşeceğinin farkındalığı ve bunun aksine var olmaya devam etme arzusunun zıtlığında doğan gerilim anksiyeteye sebep olur (Yalom, 1999). Bununla beraber ölümün farkındalığı insanın davranışlarına yön vererek yaşama anlam katmasını sağlar ve kişilik oluşumuna öncülük eder (Sayar, 2000). Bu anksiyete tipi ise daha çok ontolojik yani varoluşsal anksiyete olarak adlandırılır. Bu kavram hem psikolojide hem de felsefede kendine yer bulmuştur.

Felsefe literatüründe anksiyete, "içinde yaşanılan dünyanın anlamsızlığının, tamamlanmamışlığının, düzen ve amaçtan yoksunluğunun farkına varıldığında hissedilen duygu" olarak tanımlanmıştır. Felsefede anksiyeteyi temel bir kavram olarak ele alarak etraflıca işleyen akım ise 'Varoluşçuluk' olmuştur. Varoluşçu felsefenin öncülerinden olarak gösterilen Kierkegaard insanın nesnel olarak sadece akılla kavranamayacağını belirtmiştir. İnsanın biyolojik ve rasyonel yapısının yanında psikolojik yönünün de önemli olduğunu söyleyerek insan doğasının daha çok psikolojik yanıyla anlaşılmalıya uygun olduğunu

belirtmiştir. Bu düşüncesinin paralelinde anksiyete kavramını irdelemiş ve ilk olarak 1844'te 'Kaygı Kavramı (Begrebet Angst)' adlı eserinde bu kavramı özgürlük, günah, umutsuzluk gibi kavramlarla ilişkilendirerek açıklamıştır. Daha sonraları ise yine bu akımın öncülerinden olan Heidegger insanın dünyaya fırlatılmışlığı ve ölüm karşısında hissettiği durumu nitelemek için anksiyete kavramını kullanmıştır. Sartre ise insanın eylemlerinden, kararlarından sadece kendisinin sorumlu olması ve bu özgürlük karşısında hissedilen duyguyu anksiyete kavramı ile açıklamıştır (Cevizci, 2005).

Tarihsel olarak önce felsefenin sonra da psikoloji ve özellikle de psikanalizin açıklamaya çalıştığı anksiyete kavramı etimolojik (köken bilim) olarak incelendiğinde Grekçe'deki 'agkho' dan Latince'ye geçen boğulma, sıkışma anlamına gelen 'ango' ve 'anxio' köklerinden türemiştir. Roma döneminde 'angor' sözcüğü daha çok anlık yoğun korku manasında kullanılırken, 'anxietas' ise daha çok devamlılık gösteren korku hali için kullanılmıştır. Angor somatik (bedensel) olma anlamına da gelmekte olup 'angina' sözcüğünün kökeninde de bulunmaktadır. Günümüzde yaşayan Latin kökenli dillerden Almanca'da 'angst', Fransızca'da 'anxiete' ve 'angoisse', İngilizce'de 'anxiety' olarak kullanılmaya devam etmektedir (Alkın ve Onur, 2007).

Anksiyetenin psikoloji ve psikiyatri bilimindeki terimsel anlamına geldiğimizde ise korku, endişe, huzursuzluk halini tanımlayan bedensel, bilişsel ve davranışsal bileşenlerin de eşlik ettiği bir emosyon olarak kavramsallaştırılmıştır. Anksiyete temel olarak bir emosyon olmakla birlikte anksiyete durumuna çoğu zaman üç farklı (bedensel, bilişsel ve davranışsal) belirti kümesinin eşlik ettiği görülmektedir. Bedensel (somatik) öğede kalp hızında artma, çarpıntı, nefes almada zorlanma, boğuluyormuş hissi, terleme, titreme gibi çok sayıda fiziksel belirti yer almaktadır (Arkonaç, 1999). Otonom sinir sisteminin uyarılmışlığının (arousal) göstergesi olan bu belirtilerden herhangi biri veya birkaçı kişinin o anda deneyimlediği emosyona eşlik etmektedir. Hatta bu belirtilerin kendisi bizzat korku verici ve anksiyeteyi uyarıcı olabilmektedir. Anksiyeteye eşlik eden ikinci belirti kümesi bilişseldir. Kişinin düşünceleri öznel bir huzursuzluk hissi oluşturmaktadır. Bilişsel içerik tehlike odaklı, kaygıyı tetikleyici ve sürdürücü düşüncelerle doludur. Ayrıca kişi zihnindeki bu tehlikelere karşı da kendi başa çıkma becerilerini yetersiz görmektedir. Yine anksiyetenin dikkat dağınıklığı, öğrenmede zorluk, karar vermede yanlılık gibi sekonder olarak bilişsel becerileri zayıflattığı da görülmektedir. Anksiyeteye eşlik eden üçüncü belirti kümesi ise davranışsaldır. Kişi öznel

huzursuzluk veya fizyolojik uyarılmışlığı tetikleyebilecek durum, olay veya yerden uzak durma eğilimindedir. Kaçma, kaçınma veya güvenlik arama davranışları ile kendini yatıştırmaya çalışma şeklinde belirtiler gösterir (Alkın ve Onur, 2007).

Anksiyete ve korku tehlikeli veya tehdit olarak algılanan nesnelere, olaylara veya durumlara karşı verilen huzursuz edici (dysphoric) bir tepkidir ve organizmada strese karşı oluşturulan yanıtın önemli bir parçasıdır. İnsanlar da dâhil olmak üzere yaşayan her canlı için anksiyete duygusunun yaşamı sürdürmede (survival) evrimsel bir rolü vardır; bir tehlikenin yaklaşmakta olduğu ve bundan kaçınmak için gerekli tedbirlerin alınması gerektiği uyarısında bulunur. Bu psişik ve fizyolojik yaşantıya cevap olarak organizmada da ‘savaş veya kaç’ yanıtı gelişir. Dolayısıyla bu emosyon mantıklı, evrensel, işlevsel hatta yaşamsaldır (Akhtar, 2014). Anksiyete tehlikeden kaçınma veya kaçma davranışını sağlayarak adaptif özellik gösterdiği çoğu durumda patolojik değildir (Beesdo ve ark., 2009). Buna rağmen anksiyete ortada tehlike oluşturabilecek bir durum olmadığında dahi ortaya çıktığında, şiddeti, sıklığı ve sürekliliği beklenene göre artış gösterdiğinde, kaçma veya kaçınma davranışı işlevselliği bozduğunda ve kişinin yaşamını olumsuz etkilediğinde maladaptif özellik kazanır (American Psychiatric Association, 2000). Patolojik anksiyete, herhangi bir yaşta süregelen olarak ya da yoğun şekilde anksiyete ve öznel sıkıntı hissetme yahut işlevsellikte bozulmaya neden olan kaçma/kaçınma ile karakterizedir. Patolojik anksiyete organik bozukluklarda veya farklı birçok psikiyatrik bozuklukta da görülebilmektedir (Beesdo ve ark., 2009).

Çocuklarda anksiyete kavramı ise 19. yüzyıla gelene kadar çoğunlukla eğitim bilimleri alanında ele alınmıştır. 19. yüzyıl başlarında psikiyatrinin bağımsız bir tıp disiplini haline gelmesiyle ise “psikiyatrik hastalıklara sebep olabilecek bir kırılganlık faktörü (vulnerability)” olarak düşünülmüştür. Çocuk ve ergen psikiyatri disiplininin sınırlarının belirlendiği 1950’lerin sonrasında ise anksiyete, çocuk ve ergenlerde de psikiyatrik semptom ve bozukluk olarak kabul edilmiştir (Treffers ve Silverman 2011).

### **2.1.2. Anksiyete Bozuklukları Kavramı ve Tarihi**

Psikiyatri literatüründe “bozukluk” tanımı klinik önemi olan ruhsal veya davranışsal bir sendrom ya da patern olarak tanımlanmıştır. Bu durum işlevsellikte bozulma, ciddi yeti yitimi veya özgürlüğün kaybı ile ilişkili olmalıdır.

Kraepelin 1896 yılında psikiyatrik bozuklukları 13 kategoride sınıflandırmıştır. Anksiyete bozukluklarını sınıflandırmak için ‘psikojenik nevroz’ kategorisini geliştirmiştir. Şiddetli ve süregelen bir anksiyete durumunu nozolojide (hastalıkları sınıflama bilimi) bağımsız bir tıbbi bir durum olarak değerlendirmenin ilk girişimini Freud ‘anksiyete nevrozu’ kavramı ile gerçekleştirmiştir. 1952’de yayınlanan DSM-1’de (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-1) Freud’un görüşlerinden önemli derecede etkilenilmiştir. Freud’un “anksiyete nevrozu” olarak tanımladığı durumlar için ‘anksiyöz reaksiyon’, Freud’un histerik nevroz olarak tanımladığı durumlar için de ‘fobik reaksiyon’ sınıflaması yapılarak anksiyete bozuklukları iki kategoriye ayrılmıştır. 1968’de yayınlanan DSM-2’de ise nevroz kavramında bazı değişiklikler olsa da halen psikanalitik ekolün etkisi devam etmiştir (Bayraktar, 2006). DSM-2’de çocukluk çağı anksiyetesi için ‘Aşırı kaygı reaksiyonu’ tanısı oluşturulmuştur. DSM-3’te ise “genellikle ilk kez bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tanısı konan bozukluklar” başlığı altında yeni geniş bir kategori tanımlanmıştır. Bu geniş kategori içinde üç spesifik anksiyete bozukluğu belirlenmiştir: (1) AAB, (2) Aşırı kaygı reaksiyonu ve (3) Kaçınma bozukluğu. Ayrıca eğer tanı kriterleri karşılanıyorsa çocukluk ve ergenlikte obsesif kompulsif bozukluk (OKB), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve PB tanılarının da konulabileceği kabul edilmiştir (Weems ve Silverman, 2008).

DSM’nin dördüncü versiyonuna gelindiğinde çocukluk ve ergenlikte geniş çaplı anksiyete bozukluğu kategorisi terk edilmiştir. Sadece AAB “genellikle ilk kez bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tanısı konan bozukluklar” alt başlığında korunmuş olup diğer anksiyete bozukluklarının tanısında erişkin kriterlerinin dikkate alınması önerilmiştir. SAB ve özgül fobi için 18 yaşından küçüklerde belirtilerin en az 6 ay devam etmesi gerektiği belirtilmiştir (American Psychiatric Association, 2000).

2013’te yayımlanana DSM-5’te ise anksiyete bozuklukları sınıflandırmasından OKB, akut stres bozukluğu ve TSSB tanıları çıkarılmıştır. Ayrılık anksiyetesi bozukluğu ise “genellikle ilk kez bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tanısı konan bozukluklar” kategorisinden çıkarılıp “anksiyete bozuklukları” sınıfına dâhil edilmiştir. AAB’deki “18

yaşından önce başlaması gereklidir” kriteri değiştirilerek “son 6 aydır devam eden” ifadesi eklenmiştir. Özgül fobi ve SAB’ın A tanı kriterindeki “aşırı ve anlamsız korku” ifadesi “karşılaşılan tehlike durumuna uygunsuz düzeyde korku” ifadesi ile değiştirilmiştir. DSM-5’te agorafobi ve PB tanıları da ayrı ayrı tanımlanmıştır. Ayrıca selektif mutizm kategorisi de anksiyete bozuklukları sınıfına dâhil edilmiştir (American Psychiatric Association, 2013).

DSM-5’te “psikiyatrik bozukluk” tanımına uygun olarak belirlenmiş ve ortak temaları korku, tehlike beklentisi ve endişe olan toplam 11 adet anksiyete bozukluğu kategorisi mevcuttur. Kategorileri birbirinden ayıran ise anksiyetenin odaklandığı durum, semptomların süresi veya spesifik tetikleyicileridir. Bununla beraber bu bozukluklar arasında önemli ölçüde semptomatik örtüşme görülebilmektedir.

### **2.1.3. Gelişimsel Özellikler**

Korku ve kaygılar çocukların gelişim sürecinde gözlenen olağan ve yaygın bir emosyondur. Çocukluk dönemi korkularının içeriği hem yaşla birlikte hem de bilişsel gelişim düzeyinin artmasıyla ilişkili olarak değişiklik gösterebilmektedir. Anksiyöz bir çocuk veya ergenin klinik değerlendirilmesinde adaptif, geçici veya gelişimsel olarak uygun olan korku, endişe ve utangaçlığın anksiyete bozukluklarından ayırt edilmesi gerekmektedir. Bebeklik döneminde yabancı korkusu ve hayvan korkusu gibi korkular daha sıklıkla gözlenirken, okul öncesi dönemde ise daha soyut kavramlar (hayaletler, doğaüstü olaylar vs) ile normal ayrılık anksiyetesi yaygındır. Okul çağındaki çocuklarda genellikle kazalar ve doğa olayları hakkında kaygılar mevcuttur (Connolly ve ark., 2007). Ergenlerde ise okul performansı ve sosyal korkular daha ön plana çıkmaktadır (Muris ve ark., 2000). Normatif gelişimsel korkuların erken çocukluk döneminde ve 7-9 yaşları arasında pik yaptığı, sonrasında yaşla birlikte azaldığı hatta kaybolduğu bildirilmiştir. Ancak bu korkular zamanla azalmayıp daha sık, daha yoğun ve kalıcı olursa veya çocuğun işlevselliğini bozarsa anksiyete bozukluğu haline gelebilmektedir (Ollendick ve ark., 2013).

Westenberg ve arkadaşları (2001) baskın korku ve endişe semptomlarının görünümünün, kısmen gelişimsel basamaklardaki zorluklarla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Örneğin 6-9 yaşları çocukların okula başlama, sosyal hayata atılma ile otonomi kazandığı bir

dönemdir. Bu dönemdeki gelişimsel zorluk ve kazanım “kendine güven”dir. Fakat aynı zamanda bu gelişimsel basamak ebeveynlerden ayrılma veya kaybolma korkularını tetikleyebilmektedir. Aynı şekilde ergenlik döneminde sosyal kimliğin kazanılması basamağındaki zorluklar sosyal anksiyete veya performans anksiyetesine neden olabilmektedir (Weems ve Silverman, 2008). Çocuk ve ergenlerde yaş aralığı boyunca boyutsal olarak belirli korku ve kaygı belirtilerini inceleyen bazı araştırmalar, semptomların ortaya çıkışında “ardışık gelişimsel farklılıklar” fikrini desteklemektedir (Chorpita ve ark., 2000; Ollendick ve ark., 1989). Bu kavram, davranışın zemininde aynı nedensel sürecin olmasına karşın farklı gelişim dönemlerinde farklı davranışsal tepkilerin ortaya çıkmasını tanımlayan “heterotipik süreklilik” olarak adlandırılmıştır (Moffitt, 1993).

#### **2.1.4. Klinik Özellikler ve Sınıflandırma**

Anksiyete duygusal, davranışsal, fizyolojik ve bilişsel bileşenlere sahip kompleks bir yanıt sistemi olarak tanımlanabilmektedir. Anksiyete bozukluğunun temel özelliği ise duygu regülasyonundaki düzensizlik ile bu kompleks yanıt sisteminin kişide belirgin bir işlev kaybına sebep olmasıdır. Ayrıca anksiyete bozukluğu tanısı için semptomların herhangi bir madde, ilaç veya medikal durumun etkisi ile daha iyi açıklanıyor olmaması gerekmektedir (Barlow, 2002). Çocuklardaki normatif, gelişimsel veya geçici kaygı durumlarının aşırı tanılmasından kaçınmak için de DSM-5 kriterlerine göre özgül fobi, SAB ve agorafobi tanıları için semptomların en az 6 ay boyunca mevcut olması şartı aranmaktadır. DSM-5’te anksiyete bozuklukları; AAB, seçici konuşmazlık (mutizm), özgül fobi, SAB, PB, agorafobi, YAB olarak sınıflandırılmaktadır (American Psychiatric Association, 2013). Anksiyete bozuklukları birbirlerinden ikincil özellikler ile ayrılmaktadır. Örneğin özgül fobide spesifik bir nesne ile karşılaşmada duygusal, fizyolojik ve davranışsal reaksiyonlar oluşurken; AAB’de ise bakım verenden ayrılma durumlarında benzer reaksiyonlar gerçekleşmektedir. Bu nedenle anksiyete bozukluklarında eş tanı oranı da yüksektir (Costello ve ark., 2004). Dahası anksiyete bozuklukları için genetik riskin belirli bir bozukluğa özgül olmadığı (non-spesifik) bilinmektedir (Gregory ve Eley, 2011).

Anksiyete bozukluğu olan çocuğun kliniğe başvuru sebebi korku veya endişeleri olabileceği gibi baş ağrısı, karın ağrısı gibi somatik belirtiler ile de gelebilmektedir. Çocuklarda bazen eşlik eden ağlama, irritabilite ve öfke patlamaları görülebilmektedir ve bu

durum karşı gelme bozukluğu olarak anlaşılabilir. Gerçekte ise korku dışı vurumu ya da anksiyete oluşturan uyarandan kaçma davranışı bu tabloya sebep olabilmektedir. Tanı çocuğun tüm semptomları birlikte değerlendirilerek konulmalıdır (Connolly ve ark., 2007).

#### **2.1.4.1. Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu**

DSM-5'e göre AAB'nin temel özelliği, evden ve bağlanma figürlerinden ayrılma ile ilgili aşırı anksiyete ve korkuların varlığıdır. A tanı ölçütü, anksiyetenin kişinin gelişimsel düzeyini aşacak biçimde aşırı olmasını şart koşmaktadır. Bu kişiler evden veya bağlanma figürlerinden ayrılma durumunda ya da ayrılma beklentisi olduğunda tekrarlayıcı ve aşırı sıkıntı yaşamaktadır. Bağlanma figürlerinden ayrı kaldıklarında ise onları kaybedecekleri korkusu yaşamakta ve nerede olduklarını bilmek ve onlarla bağlantı kurmak ihtiyacı hissetmektedir. Diğer yandan sevdikleri kişilerin kaybolacakları, ölecekleri veya kaza geçirecekleri gibi kötü bir olayın gerçekleşeceği ile ilgili düşüncelere sahip olabilmektedir. Kendi başlarına dışarı çıkma konusunda isteksiz davranabilmektedir. Evde ya da diğer ortamlarda da ebeveyni olmaksızın tek kalma konusunda yaygın ve sürekli bir korku ve isteksizlik göstermektedir. Uyurken de benzer kaygılar sebebiyle yalnız uyumayı reddedebilmektedir. Diğer anksiyete bozukluklarında olduğu gibi AAB olan çocuklarda da fiziksel şikâyetler son derece sık görülmektedir. Baş ve karın ağrıları, bulantı ve kusma bu çocuklarda siktir. Ayrılma beklentisi ortaya çıktığında AAB olan çocuklar irritabl duygulanım ve saldırgan davranış gösterebilmektedir (American Psychiatric Association, 2013).

#### **2.1.4.2. Selektif Mutizm**

Selektif mutizm (SM) olan çocuklar genellikle kendilerini rahat hissettikleri ortamlarda, evlerinde daha rahat ve yüksek sesle konuşabildikleri halde sıklıkla okulda veya bazı sosyal ortamlarda konuşmayı reddetmektedir. Tanınmadıkları yabancı ortamlarda ise kendilerini rahat hissederlerse konuşabildikleri gözlenmiştir (Elizur ve Perednik, 2004). SM şiddeti ve sıklığının yaşla azaldığı, semptomların zaman içinde kendiliğinden düzelebildiği bildirilmiştir. SM olan çocukların yaşlarına göre daha utangaç oldukları gözlenmektedir. Ayrıca ebeveynlerine aşırı bağımlılık gösterdikleri, özgüvenlerinin daha düşük olduğu

bilinmektedir. Buna karşın bazı olgularda ise karşı gelme davranışları gibi dışa yönelim belirtileri de ortaya çıkabilmektedir (Yeganeh ve ark. 2006).

#### **2.1.4.3. Özgül Fobi**

Özgül fobisi bulunan tüm olgularda ortak klinik özellik, kişinin özgül durum ya da nesneyle karşılaştığı sırada anksiyete belirtileri göstermesidir. Ortaya çıkan anksiyete belirtilerinin bileşeni (bedensel, bilişsel, davranışsal) ve şiddeti kişiden kişiye farklılık gösterse de, fobik çocuklarda "kaçınma davranışının" baskın bir cevap olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda kaçınma davranışı; ağlama, öfke atakları yaşama, çılgılık atma, fobik uyaranla karşılaşmamak için saklanma, bu konuda güvendiği birine yapışma ve o kişiden yardım isteme davranışları şeklinde görülebilmektedir. Çocuklarda sıklıkla birden çok özgül fobi alt tipi birlikte görülebilmektedir. Çocuklarda sık olarak hayvanlar, böcekler, karanlık, yüksek sesler, fırtınalar, kan, enjeksiyon ve hastalık korkuları görülmektedir (Connolly ve ark., 2007). Fobik çocuklarda görülen anksiyete belirtileri özgül fobinin tipine göre de değişebilmekte ve bu çocuklar panik ile uyumlu birtakım fiziksel belirtiler de gösterebilmektedir (Higa-McMillan ve ark., 2016).

#### **2.1.4.4. Sosyal Anksiyete Bozukluğu**

SAB'de kişi yeni kişiler ile karşılaşma, otorite figürleri ile iletişim kurma, toplum içerisinde bulunma, konuşma, okuma, yemek yeme, eğlenceye katılma, sınıfta tahtaya kalkma, sınav sunumu, gösteri gibi yerlerde performans sergileme, sosyal iletişimde bulunma gibi durumlar karşısında anksiyete yaşantılamaktadır (Ballenger ve ark., 1998). Kokulan durumlarda kişinin kendine yönelik dikkati artmıştır ve o an genellikle çarpıntı, terleme, yüz kızarması, ağız kuruluğu, kaslarda gerginlik, sıcak-soğuk basması ve idrar-defekasyon hissi gibi fiziksel belirtiler meydana gelmektedir (Bandelow ve Wedekind, 2014). Eleştiriye karşı aşırı duyarlılık, düşük benlik saygısı, toplumsal ilişki becerilerinde eksiklik, girişkenlik gerektiren durumlarda yaşanan güçlükler tabloya eşlik etmektedir. Sosyal fobi okul işlevselliğinde önemli etkiye sahiptir. Sosyal fobisi olanların sınıf ortamında sosyal yeteneklerinin daha zayıf olduğu, liderlik özelliklerine daha az sahip oldukları ve dikkat

sorunları nedeniyle öğrenme güçlüğü yaşadıkları saptanmıştır (Bernstein ve ark 2008). Sonuçta sosyal fobi, sosyal ortamlardan kaçınma ve sosyal izolasyonla sonuçlanabilmektedir (Bandelow ve Wedekind 2014).

#### **2.1.4.5. Panik Bozukluk**

PB tekrarlayıcı ve beklenmedik panik ataklarla karakterize bir bozukluktur. Panik atak terimi ise aniden gelen yoğun korku duygusu veya dakikalar içinde beliren çarpıntı, terleme, titreme, nefes darlığı, göğüs ağrısı, bulantı, baş dönmesi gibi bedensel belirtilerle birlikte ölüm korkusu gibi bilişsel belirtilerin ortaya çıktığı durumu tarif etmektedir (American Psychiatric Association, 2013). PB olan çocuklar, tekrarlayıcı panik ataklar ve sonuçlarından korkarak atağın olduğu ortamlardan kaçınma davranışı geliştirebilmektedir. Ergenlerde sık olarak görülen panik ataklar, herhangi bir anksiyete bozukluğunda da ortaya çıkabileceği için daha az sıklıkta görülen panik bozukluktan ayırt edilmesi gerekmektedir. PB tanısında ataklar ayrılma, korkulan durum/nesne, sosyal durum/değerlendirme ve çevresel olaylara özgü gelişmemektedir. (Connolly ve ark., 2007).

#### **2.1.4.6. Agorafobi**

Genellikle panik atak yaşama korkusu ile birçok agorafobik durumdan kaçma ya da korkma olarak tanımlanır. Bu durumlar, hızlı olarak kaçmanın zor olduğu kapalı alanlar, sinemalar, kuaförler, toplu taşıma araçları ve yoğun trafiktir. Genellikle bu durum ve ortamlarda güvenilir bağlanma figürü olmak üzere belirli koruyucu faktörlerden güvence arama davranışı görülmektedir (Rapee, 2012).

#### **2.1.4.7. Yaygın Anksiyete Bozukluğu**

Çocuk ve gençlerde YAB, bir veya daha fazla somatik belirti ile birlikte, yaşamdaki pek çok konu ile ilgili olabilen inatçı ve yoğun endişe hissi ile karakterizedir (Ginsburg ve Affrunti, 2013). YAB olan çocuklarda, yaşamın her alanı ile ilgili yoğun endişe hissi

bulunabilmektedir. Bu alanlar çocuğun kendisi, ailesi ya da diğer insanların sağlık durumları, kişisel performansı, ülke ya da dünya sorunları gibi geniş bir yelpazeyi içerebilir. Endişeler belirli bir obje ya da duruma özgü değildir ve zamanın büyük bir diliminde mevcuttur (Layne ve ark., 2009). Daha küçük yaşlarda çocuklar herhangi bir anksiyete dile getirmeyebilirler; bunun yerine somatik semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Bazı olgularda şiddetli öfke nöbetleri (tantrum) anksiyete bozukluklarının tek belirtisi olabilmekte ve bu durum karşı olma karşı gelme bozukluğu ve duygudurum bozuklukları ile karışabilmektedir. Çocuklarda normal gelişim dönemi özelliği olarak pek çok korku ya da anksiyete görülebildiğinden dolayı, bu yaş grubunda normal ve patolojik anksiyetenin ayırımının yapılması oldukça önemlidir (Mohapatra ve ark 2013). Yaşla birlikte anksiyeteye sebep olan konunun içeriği de değişim göstermektedir. Altı yaşından küçük çocuklarda yoğun endişenin kaynağı genellikle aile üyelerinden ayrılık ya da eve yabancı birinin girmesi (hırsız) olurken, daha büyük çocuklarda anksiyetenin nedenini ise daha çok akademik performans, ölüm, fiziksel görünüm, sosyal-toplumsal olaylar oluşturmaktadır (Muris ve ark., 2000; Weems ve ark., 2000). YAB olan çocuklar endişelerini kontrol etmekte sıkıntı yaşamaktadır. Çocukların bir kısmı mükemmeliyetçidir, güvence arama davranışına sık başvurur ve öğretmenleri ya da ebeveynlerine yansıyandan daha çok içsel sıkıntı ile mücadele etmektedir (Connolly ve ark., 2007).

### **2.1.5. Anksiyete Bozukluklarında Epidemiyoloji**

Anksiyete bozuklukları çocukluk ve ergenlikte en sık karşılaşılan duygusal problemlerden biridir. Epidemiyolojik araştırmaların sonuçları yöntem, örneklem, bilgi sağlanan kişi ve görüşmeciye göre farklılıklar göstermekteyse de çocuk ve ergenlerin % 2.5- 5'inin herhangi bir anksiyete bozukluğu için tanı kriterlerini karşıladığı belirtilmiştir (Canino ve ark., 2004; Ford ve ark., 2003). Araştırmalarda tanı kriterlerine katı bir şekilde bağlı kalındığında ve anksiyete semptomlarından ziyade işlevsellikteki bozulma göz önüne alındığında prevalans oranları düşmektedir. Bir meta-analizde 6-12 yaşlarındaki çocuklar arasında herhangi bir anksiyete bozukluğu prevalansının %12,3 olduğu, sıklık sırasıyla en yaygın olanın özgül fobiler (%6,7), daha sonra AAB (% 3,9), SAB (% 2,2) ve YAB (% 1.7) olduğu bildirilmiştir. Ergenlerde anksiyete bozukluğu prevalansının ise % 11,0 olduğu belirtilmiştir. En sık özgül

fobiler (% 6,6) sonrasında SAB (% 5,0), AAB (% 2,3), YAB (% 1,9) ve PB (% 1,1) olarak bildirilmiştir (Costello ve ark., 2005). Ergenlik döneminde ergenlik öncesine kıyasla anksiyete bozukluğu prevalansı hafif artış göstermekle birlikte bu artış gelişim süresince tutarlı bir seyir izlemektedir (Ford ve ark., 2003; Canino ve ark., 2004). Bu durum çocuklarda yaş ile birlikte olası tehditin sonucunu anlayabilme becerisinin ve gelecekteki olasılıklarla ilgili farkındalık gibi bilişsel becerilerin artması açıklanabilir (Vasey ve Daleiden, 1994). Anksiyete bozukluklarını spesifik olarak ele alan çalışmalar ile genel bir kategori olarak ele alan çalışmaların prevalans değerleri arasındaki tutarlılık düşüktür. Çoğu çalışmada genel olarak özgül fobinin yüksek seviyede, AAB, SAB ve YAB'nin ise orta seviyede bir prevalans oranı olduğu rapor edilmiştir (Rapee, 2012).

Anksiyete bozuklukları kızlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmektedir. Çoğu toplum tabanlı çalışmalarda kızlarda yaklaşık olarak 1.5-2 kat daha fazla sıklık rapor edilmiştir (Rapee, 2012). Ancak bu veri tutarlılık göstermemektedir. Bazı toplum tabanlı araştırmalar, anksiyete bozukluklarının prevalansı için cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bildirmemiştir (Ford ve ark., 2003; Canino ve ark., 2004). Genel olarak kızların anksiyete bozukluğu bildirme olasılığı erkeklerden biraz fazla olmakla birlikte daha spesifik olarak bu farklılık; özgül fobiler, agorafobi ve SAB için belirgindir (Costello ve ark., 2004).

Davranım bozukluğu, depresyon gibi diğer psikiyatrik bozukluklar ile kıyaslandığında çocukluk çağı anksiyete bozuklukları üzerinde cinsiyet dışındaki demografik risk faktörlerinin etkisi daha kısıtlıdır (Rapee ve ark., 2009). Düşük sosyoekonomik düzeyin bir risk faktörü olduğuna yönelik bazı kanıtlar olmakla birlikte çalışmaların sonuçları arasındaki tutarlılık düşüktür (Xue ve ark., 2005; Cronk ve ark., 2004). Ailenin yapısı, ebeveynin medeni durumu, eğitim düzeyleri, etnisite gibi faktörler ile anksiyete arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Canino ve ark., 2004; Ford ve ark., 2003).

### **2.1.6. Anksiyete Bozukluklarında Etiyoloji**

Anksiyete bozukluklarının gelişiminde bir dizi biyolojik, sosyal, kognitif ve davranışsal risk faktörünün etkileşimi söz konusudur. Biyolojik kırılganlığı (vulnerability) bulunan bireyin olumsuz çevresel risk faktörlerine (kötü ebeveynlik, travmalar gibi) maruz kalmasıyla

duygu regülasyonunda ve stres yanıtında bozulma meydana gelebilmektedir. Bunun sonucunda çocukta öncelikle ‘farklılaşmamış korku veya anksiyete duygusu’ geliştiği, daha sonrasında ise bireysel farklılıklara göre spesifik anksiyete bozukluklarının şekillendiği düşünülmektedir (Vasey ve Dadds, 2001). Bazı genetik faktörler veya erken yaşam deneyimleri çocuğu spesifik kaygı durumlarına yatkın hale getirebilmektedir. Bu yatkınlık ‘sürekli (trait) anksiyete’ veya ‘davranışsal inhibisyon’ olarak da adlandırılabilir (Weems ve Silverman, 2008). Gelişimsel bakış açısına göre genetik, mizaç gibi biyolojik faktörler, öğrenme ve bilgi işleme süreçleri, bağlanma stilleri, ebeveyn-çocuk, okul, akran ilişkisi gibi sosyal bağlamın karmaşık olarak etkileşimi anksiyete gelişimi üzerinde etkilidir (Baltes ve ark., 1988).

#### **2.1.6.1. Biyolojik Faktörler**

Aile çalışmaları anksiyete bozukluklarında ailesel kümelenme eğilimi olduğunu desteklemiştir (Hettema ve ark., 2001). Anksiyete bozukluğuna sahip olan ebeveynlerin çocuklarında yüksek oranda anksiyete bozukluğu olduğu gösterilmiştir (Lieb ve ark., 2000). İkiz çalışmalarında ise çocukluk çağı anksiyete semptomlarının kalıtılabilirlik varyansı üçte bir olarak rapor edilmiştir (Gregory ve Eley, 2011).

Kalıtımsal faktörler çocuklarda fizyolojik reaktivite ve kaçınma davranışı gibi erken anksiyete stillerinden sorumlu olabilmekle birlikte genlerin doğrudan davranışlar üzerinde etkisinin olmadığı bilinmektedir. Genler nörotransmitterler, nörotrofik faktörler gibi beyin yapısında düzenleyici işlev gören proteinleri kodlamaktadır ve çevresel risk etmenleri arttıkça bir kırılabilirlik (vulnerability) faktörü olarak öne çıkmaktadır (Gregory ve Eley, 2011). Çocukluk çağı anksiyetesinde moleküler genetik araştırmaları erişkinlere göre daha az sayıdadır ve genellikle tutarsız sonuçlar vermiştir (Gregory ve Eley, 2007). Moleküler çalışmalar özetle, belirli genleri, özgül bir anksiyete bozukluğundan ziyade genel bir anksiyete yatkınlığı ve/veya davranışsal inhibisyon, emosyonel reaktivite gibi özellikler ile ilişkilendirmiştir (Ginsburg ve Affuranti, 2013). Örneğin GABA-sentaz enzimini kodlayan GAD65 geni PB için bir risk faktörü olan davranışsal inhibisyon ile ilişkili bulunurken, gabaerjik sistemdeki proteinleri kodlayan herhangi bir genin doğrudan PB ile ilişkisi gösterilememiştir (Gordon ve Hen, 2004). Serotonin taşıyıcı (5-HTT, SERT) geni üzerine

yapılan araştırmalar 5-HTT geninin promotör bölgesindeki polimorfizmlerin özellikle olumsuz çevre koşullarında davranışsal inhibisyon üzerine etkili olduğunu göstermiştir (Fox ve ark., 2005a). Bu nedenle çocukluk çağı anksiyete bozukluklarında gen x çevre etkileşimlerinin de dikkate alınması gerekmektedir.

Algılanan tehdiye karşı korku yanıtını geliştiren ve çocukluk çağı anksiyete bozuklukları ile en fazla ilişkilendirilen beyin yapısı amigdala olmuştur. Limbik sistemin derinliklerinde bulunan bu subkortikal yapı merkezi korku cevabında oldukça kritik bir öneme sahiptir. Amigdala temporal lobların ön kısmında korteks, hipokampus ve talamustan girdi alıp, gelen uyarıların duygusal önemini değerlendirme işlevini görmektedir. Amigdaladaki bu değerlendirme sonrasında çıktıları frontal lob, hipokampus, striatum, hipotalamus ve beyin sapına projekte olur (Gordon ve Hen, 2004). Böylelikle amigdala; kortekse projeksiyonları ile karar verme süreçlerini, hipokampüse projeksiyonları ile hafızayı, hipotalamus ve beyin sapına projeksiyonları ile de otonomik sinir sistemi ve kortizol yanıtını etkileyebilmektedir. Amigdala ve prefrontal korteksin karşılıklı etkileşimi, zaman geçtikçe korkunun bastırılması için uyum sağlayan bir düzenek olarak tanımlanmıştır (Quirk, 2006). Tehditi değerlendirme sırasında kortikal ve limbik yapıların birlikte çalışmasında bir sorun olduğunda dorsal anterior singulat girus ve sol hipokampus ve parahipokampus arasındaki işlevsel bağlantı zayıflığının artmış anksiyete ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Price ve ark., 2014).

Elektroensefalografi (EEG) çalışmaları negatif duygu deneyimi sırasında sağ prefrontal ve anterior temporal bölgelerin aktivitesinde ve pozitif duygu deneyimi sırasında ise sol prefrontal bölge aktivitesinde artış olduğunu göstermiştir (Davidson, 1998). Ayrıca, artmış sol prefrontal aktivasyonu negatif uyarılara karşı irkilme tepkilerini bastırma kabiliyeti ile de ilişkili bulunmuştur. SAB ve depresyonu olan yetişkinlerle yapılan bir çalışmada sağ prefrontal korteks aktivasyonunun sol prefrontal kortekse görece olarak arttığı gösterilmiştir (Davidson ve ark.,2000). Benzer bulgular anksiyete bozukluğu olan çocuklarda yapılmış fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI) çalışmalarında da gösterilmiştir (Carri'on ve ark., 2008). TSSB semptomları olan gençlerde yapılan bir fMRI çalışmasında bu çocuklarda yüz ifadelerine duyarlı amigdala ve hipokampal aktivasyonun hassaslaştığını bildirmiştir (Garrett ve ark., 2012).

Bir dizi spesifik nörotransmitter sisteminin de anksiyete ve anksiyete ile ilgili davranışlarda rol oynadığı düşünülmektedir. Başta noradrenerjik, serotonerjik ve gabaerjik nörotransmitter sistemleri hem anksiyete etiyolojisi hem de farmakolojik tedavisinde halen araştırılmaktadır. Noradrenalin korku, uyarılma, stres yanıtları ile ilişkilidir ve beyinde lokus seruleusta bulunur (Berridge ve ark., 2012). Emosyonel bellek oluşumunun amigdala'daki beta-adrenerjik reseptörleri uyaran noradrenalin aktivitesi ile gerçekleştiği düşünülmektedir (Okay ve Paltun, 2012). Anksiyete bozukluğu olan çocuklarla yapılan bir çalışmada plazma noradrenalin düzeyleri ile noradrenalin metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (Sevy ve ark., 1989). Ayrıca noradrenalinin davranışsal inhibisyon ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (Stone ve ark., 2011). Serotonin ise amigdala ve prefrontal korteksi etkileyerek davranışsal inhibisyon ve korku reaksiyonunda etkili olduğu bilinmektedir (Graeff ve Zangrossi, 2010). Klinik olarak PB ve SAB olan kişilerin amigdala, rafe nükleusu, anterior singulat girus gibi limbik yapılarında daha düşük serotonin-1A (5HT1A) reseptör oranı gözlenmiştir (Lanzenberger ve ark., 2007). Gama aminobütirik asit (GABA) ise beyindeki ana inhibitör sinapslarda bulunan önemli bir nörotransmitterdir ve serotonin, dopamin, noradrenalin gibi diğer nörotransmitterlerin salınımını düzenlemektedir. Anksiyete bozukluğunun patogenezi hakkındaki bir hipotez de merkezi inhibe edici mekanizmaların işlevsizliği ile ilişkilidir (Domschke ve Zwanzger, 2008). Bunun bir kanıtı da GABA sistemine etki eden benzodiazepinlerin anksiyete tedavisinde fayda sağlamasıdır. PB hastalarında yapılan bir çalışmada GABA-A reseptörlerinin temporal bölgelerde daha fazla olmak üzere beyin genelinde azaldığı gösterilmiştir (Tiihonen ve ark., 1997).

Anksiyete etiyolojisinde bir diğer önemli biyolojik sistem ise hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenidir. HPA beyin tehlike karşısındaki savaş veya kaç yanıtı ile aktive olur fakat bu süre dakikalar ve saatler arasında değişebilmektedir. Korku reaksiyonu, adrenal korteks tarafından üretilen kortizolün salınımındaki yükselmeler ile ilişkilidir. Kortizol salınımı, amigdalanın hipotalamusun paraventricüler nükleusuna projeksiyonu ile salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) tarafından kontrol edilir. Kortizol, hipofiz ve hipotalamusa bir geri besleme döngüsü ile yanıt vererek organizmanın davranışsal ve duygusal düzenlenmesinde yardımcı olmaktadır. Korkunun öğrenilmesinde ve belleğin potansiyelize edilmesinde nörotransmitterler ile birlikte görev yapmaktadır (Gunnar, 2001).

Kortizol salınımı kısa vadede tehlike karşısında koruyucu olsaydı da uzun vadede glukokortikoid türevi hormonlara maruz kalmanın nörotoksik etkisi ile anksiyete bozukluğu gelişimine neden olabilmektedir (Sapolsky, 2000). Yüksek seviyede strese maruz kalan gençlerde muhtemel uzamış kortizol sekresyonunun etkileri nedeniyle, beyin hacminde ve frontal lob asimetrisinde azalma gösterilmiştir (De Bellis ve ark., 1999). Travmatik stresin çocuklar üzerinde hipokampus hacmini azaltma etkisinin olduğu da bildirilmiş ve daha yüksek kortizol seviyeleri, 1 yıllık bir süre boyunca hipokampal volümdeki düşüş ile ilişkili bulunmuştur (Carri'on ve ark., 2007).

Kişilik kuramları içinde mizacı kategorize eden yaklaşımlar ise, anksiyete ile mizaç arasında ilişki olabileceğini varsaymıştır. Mizacın çoğunlukla genetik olarak belirlenen biyolojik bir süreci veya temel bir endofenotipi yansıttığı düşünülmektedir (Thomas ve Chess, 1977). Mizaç teorisyenleri genetik modellerden de yararlanarak anksiyeteyi biyolojik zeminde 'inhibisyon' adı altında kavramsallaştırmışlardır (Biederman ve ark.,1993; Lonigan ve ark., 2011). Mizaç olarak 'inhibe' veya 'davranışsal inhibisyon' gösteren çocuklarda tehlike ya da yeni bir durum karşısında aşırı duyarlı olma, yenilikten kaçınma, ebeveyne yapışma ve aşırı uyarılmışlık gözlenmektedir (Kagan ve ark., 1987). Araştırmalar yaşamın ilk yıllarında davranışsal inhibisyonu belirgin olan çocukların birkaç yıl sonra anksiyete bozukluğu tanısı alma riskinin yüksek olduğunu göstermiştir (Prior ve ark., 2000). Retrospektif çalışmalar anksiyete bozukluğu tanısı olan çocukların annelerinin, bu çocukların ilk 12 ayı için daha fazla ağlama, uykusuzluk ve kolik bildirdiğini rapor etmiştir. Bu sonuçlara göre davranışsal inhibisyon anksiyete bozukluğunun bir öncülü veya endofenotipi olarak kabul edilebilmektedir (Rapee ve Szollos, 2003).

#### **2.1.6.2. Sosyal Faktörler**

İkiz çalışmalarının sonuçları yetişkinlerdeki sonuçlarla benzer şekilde çocukluk çağı anksiyetesinin orta derecede kalıtımsallık gösterdiğini ve çevresel faktörlerin de anksiyete etiolojisine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermiştir (Ehringer ve ark., 2006). Birçok araştırma çocukluk çağı anksiyete bozukluklarında çocuğun ebeveyni (Dadds ve ark., 1996; Creveling ve ark., 2010) ve akranları (Bell-Dolan ve ark.,1995) ile ilişkisine odaklanmıştır.

Sosyal bağlamdaki bu çalışmalar, çevresel faktörlerin anksiyete bozuklukları için mevcut olan bireysel duyarlılığı daha da artırabileceğini göstermektedir.

Aile ortamı ve ebeveynler özellikle de erken yaşlarda çocuk gelişimi üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir (Fox ve ark., 2005b). Yine de ebeveyn-çocuk etkileşimleri için emosyonel bozuklukların gelişimindeki ampirik kanıtların belirlenmesi kolay değildir. Teorik modeller anksiyete bozukluğu etiolojisinde ebeveyn-çocuk ilişkisi için bir “karşılıklı olma durumundan” bahsetmiştir. Buna göre ailenin aşırı kontrolcü davranışları çocukta anksiyete gelişimine sebep olabilirken, çocukta mevcut olan anksiyete ise ebeveynin daha koruyucu olmasına neden olabilmektedir (Hudson ve Rapee, 2004). Paylaşılan genetik etki bu ilişkinin yönünü yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Hudson ve arkadaşları (2009) paylaşılan genetik etkinin dışlanması için anksiyete bozukluğu olan ve anksiyete bozukluğu olmayan çocukların annelerinin, gruptaki diğer çocuklarla etkileşime gireceği çapraz model içeren bir çalışma kurgulamışlardır. Sonuçlar annelerin, kendi çocuğu olsun veya olmasın anksiyöz çocuklara daha fazla yardım sağladıklarını göstermiştir. Bunun aksine uzunlamasına bir çalışmada ise maternal anksiyetenin bir yıl sonraki çocuk anksiyete semptomlarını yordadığı, fakat çocuk anksiyetesinin bir yıl sonraki maternal aşırı korumayı yordamadığı gösterilmiştir (Edwards ve ark., 2009).

Aşırı koruyucu ve aşırı kontrol edici ebeveyn davranışlarının da çocukluk çağı anksiyetesi ile tutarlı ilişkisi gösterilmiştir. Negatif, eleştirel ebeveynlik ise sıklıkla depresyon ile ilişkilendirilmiştir (Rapee, 1997). Özellikle de aşırı koruyucu davranışları olan ebeveynlerin çocuklarına daha az özerklik tanıdıkları (Siqueland ve ark., 1996), kaçınan baş etme mekanizmaları konusunda ise daha fazla destekledikleri bildirilmiştir (Dadds ve ark., 1996). Araştırmalar birlikte ele alındığında; aşırı kontrolcü ve müdahaleci tutumları olan ebeveynlerin hem çocuğun korku ile yüzleşmesini engelleyerek hem de kendi kaygılı davranışları ile çocuğa “belirsiz uyanların tehdit oluşturduğu” mesajını vererek anksiyetenin sürmesine sebep oldukları düşünülmüştür (Vasey ve Ollendick, 2000).

Çocukluk çağında anksiyete bozukluğu etiolojisindeki ebeveyn-çocuk ilişkisi bağlanma teorisi açısından da araştırılmıştır. Bowlby bağlanma teorisinde, kişilerin bakım verenleri ile kalıcı duygusal bağlar kurduğunu, bunun biyolojik temelli olduğunu, evrimsel seleksiyonda avantaj oluşturduğunu, bu bağların bakım veren olmadığında bile kalıcı bir güvenlik duygusu

sağladığını belirtmiştir (Bowlby, 1977). Bakım vereni ile güvenli bağlanma geliştiremeyen çocukların ebeveynlerinden ayrılma durumlarında daha fazla zorluk yaşadığı bildirilmiştir. Aynı zamanda güvensiz bağlanmış çocukların yabancı durum testine (strange situation) verdikleri yanıtlarının ayrılma anksiyetesi bozukluğu olan çocukların yanıtları ile benzer olduğu rapor edilmiştir (Ainsworth ve ark., 1978). Yapılan araştırmalarda 12 aylıktan kaygılı/dirençli (çelişkili) bağlanma paterni olan çocukların 17 yaşına geldiklerinde diğer bağlanma paternlerini gösteren çocuklara göre mizaç ve maternal anksiyete kontrol edildikten sonra bile daha fazla anksiyete bozukluğu tanısı aldığı gösterilmiştir (Warren ve ark., 1997).

Araştırmalar olumsuz yaşam olaylarının çocukluk çağı anksiyetesi gelişiminde etkisi olduğunu, kontrollere kıyasla anksiyete bozukluğu tanısı olan çocukların olumsuz yaşam olaylarına daha sık maruz kaldıklarını göstermiştir (Tiet ve ark., 2001). Anksiyöz çocukların davranışlarının yaşam olayları üzerindeki etkisini dışlayabilmek için yapılmış bir çalışmada bu olumsuz yaşam olaylarının sadece anksiyöz olmanın bir sonucu olmadığı gösterilmiştir (Eley ve Stevenson, 2000). Bununla birlikte sosyal ve kişilerarası sorunlar, akran zorbalığı gibi olumsuz yaşam olayları anksiyeteyi tetikleyerek gelecekte olumsuz deneyimlerin artmasına neden olabilecek bir kısır döngüyü de başlatabilmektedir (Bond ve ark., 2001).

### **2.1.6.3. Öğrenme Kuramları**

Davranışçı yaklaşımlar anksiyete bozukluğunu, gelişim sırasındaki öğrenme deneyimleri ve koşullanmalar ile kavramsallaştırmıştır. Bu bireysel öğrenme ve deneyimler anksiyete bozuklukları için paylaşılmayan çevresel risk faktörleri olarak dikkat çekmektedir (Rapee ve ark., 2009). Çeşitli retrospektif çalışmalar, klasik koşullanma deneyimlerinin, tehdit karşısındaki diğer bireylerin davranışlarını modellemenin ve olumsuz sözel aktarımın çocukluk çağı korkularındaki önemini bildirmiştir (Merckelbach ve ark., 1996, Muris ve ark., 1997). Olumsuz olaylarla (travmalar) doğrudan karşılaşmanın ve bu uyarılar ile klasik koşullanmanın çocuklarda çeşitli korkuları artırabileceğine dair birçok kanıt vardır (Murthy, 2007). Bununla birlikte, ciddi travmatik olaylar söz konusu olduğunda bile, kişilik özellikleri ve sosyal destek gibi faktörlerin koruyucu etkileri olabilmektedir (Pynoos ve ark., 1999). Bazı araştırmalar erken yaşta çocuklarda (12-24 aylık), annelerinin belirli nesnelere korkulu tepkilerini gözlemleyerek aynı nesnelere korkmayı öğrenebildiklerini göstermiştir (Gerull

ve Rapee, 2002). Ebeveynin korku dışavurumunun sadece sosyal modelleme ile değil aynı zamanda sözel bilgi aktarımı ile de çocuktaki anksiyeteyi tetiklediği düşünülmektedir.(Field ve Lawson, 2003). Ek olarak Ollendick ve arkadaşları (2001) çocuğun normatif anksiyete ile baş etme stratejisinde kaçınma davranışını kullanmasının ve ebeveynlerin bu davranışları desteklemesinin negatif pekiştirici olarak bu anksiyeteyi sürdüreceğini ve patolojik anksiyeteye dönüştüreceğini belirtmiştir (Weems ve Silverman, 2008).

#### **2.1.6.4. Bilişsel Faktörler**

Bilişsel ve bilgi işleme süreçlerindeki kodlama, yorumlama, hatırlama alanlarındaki yanlılıkların (bias) çocukluk çağı anksiyetesinin oluşumunda ve sürdürümünde önemli olduğu düşünülmektedir. Bu modele göre anksiyetesi olan çocuklarda dikkati korkulu uyarana yönlendirme, belirsiz durumları ise tehlikeli olarak yorumlama yanlılığı rapor edilmiştir (Hadwin ve ark., 2006). Weems ve Watts (2005) çocuklardaki dikkat yanlılığının, tehdit bilgisinin hafızaya seçici bir şekilde kodlanmasına neden olabileceğini ve bu tür seçici dikkatin tehdit belleğini artırabileceğini, çarpıtılmış bilişsel şemaları geliştirebileceğini göstermişlerdir. Örneğin, mevcut olan tehdit belleği, yaşantılanan olayın sadece tehdit edici kısmına odaklanılmasına neden olurken, hafifletici özelliklerinin (güvenlik işaretleri, baş etme stratejileri gibi) göz ardı edilmesini teşvik ederek anksiyeteyi artırıcı yorumları tetikleyebilir. Barlow'un (2002) anksiyete modeli, dış tehditler ve / veya olumsuz duygusal ve bedensel reaksiyonlar üzerinde algılanan bir kontrol eksikliğinin, anksiyete etiolojisinin merkezinde bulunduğunu göstermektedir. Patolojik anksiyete, hem duruma verilen öznel anksiyete yanıtıyla hem de "durumun kontrol edilemez olduğu" inancıyla normatif anksiyeteden ayrılır. Bu kontrol metakognisyonunun çocuklardaki anksiyete belirtileri ile ilişkisi gösterilmiştir (Weems ve ark., 2003). Anksiyetenin duygusal, bilişsel ve fizyolojik bileşenlerini bütünleştiren modeller, bilişsel yanlılıkların, fizyolojik tepkileri tetikleyen olumsuz emosyonları şiddetlendirerek etki gösterdiğini belirtmişlerdir (Vasey ve Dadds, 2001).

#### **2.1.8. Anksiyete Bozukluklarında Komorbidite**

Çocuk ve ergenlerde tek başına bir anksiyete bozukluğunun görüldüğü nadirdir. Çalışmalar anksiyete bozukluğu olan çocukların yaklaşık olarak %40-60 kadarının birden fazla anksiyete bozukluğu tanı kriterlerini karşıladığını göstermiştir (Kashani ve Orvaschel, 1990). Bu bulgu anksiyete bozukluklarında paylaşılan ortak risk faktörlerinin varlığına işaret etmektedir. Bir yandan da anksiyete bozukluklarının tanısının özgüllüğündeki sınırlılıkları göstermektedir. Bazı toplum temelli çalışmalarda anksiyete bozuklukları ve diğer psikiyatrik bozukluklar arasında yüksek düzeyde örtüşme gösterilmiştir. Anksiyete bozukluğu olan çocuklarda depresyon riskinin 8-29 kat arttığı bildirilmiştir (Angold ve ark., 1999; Ford ve ark., 2003). Anksiyete bozukluğu ile dışa vurum bozuklukları arasındaki eş tanıllık ise depresyona göre belirgin şekilde daha az bulunmuştur (Ford ve ark., 2003).

### **2.1.9. Anksiyete Bozukluklarında Hastalığın Gidişi**

Çocukluk çağı anksiyete bozukluklarının uzun süreli seyri tartışmalıdır. Başlangıçta bazı anksiyete bozukluklarının remisyonuna rağmen, çocuklar zaman içerisinde veya ergenlikte yeni anksiyete bozuklukları geliştirebilmektedir (Aschenbrand ve ark., 2003). Çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlıklar olsa da kanıtlar anksiyete bozukluğu olan çocuklarda orta ile yüksek seviyede homotipik sürekliliği göstermiştir (Costello ve ark., 2003; Pine ve ark., 1998). Bu hayatında bir kez anksiyete bozukluğu tanı kriterlerini karşılayan bir çocuğun ergenliğe ve yetişkinlik dönemine kadar herhangi bir anksiyete bozukluğu tanı kriterlerini karşılama riskinin orta-yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Anksiyete bozukluğu ne kadar şiddetli olursa veya işlevsellikteki bozulma ne kadar ciddi olursa, hastalığın kalıcı olma ihtimali de artmaktadır (Dadds ve ark., 1999). Çocukluk çağındaki anksiyete bozukluğu gelecekte gelişebilecek diğer anksiyete bozuklukları kadar depresif bozukluk ve madde bağımlılığını da predikte etmektedir (Costello ve ark., 2003). Prospektif bir çalışmada, ergenlikte anksiyete ve depresif bozukluk tanısı almış olan kişilerde erişkinlik döneminde yaklaşık iki ila üç kat artmış anksiyete veya depresif bozukluk riski olduğu tahmin edilmiştir (Pine ve ark., 1998).

Çocukluk çağı anksiyete bozuklukları sosyal, ailesel ve akademik hayatta bozulmalara ve işlev kaybına yol açabilmektedir. Anksiyete bozukluğu çocuğun normal gelişiminde duraklamalara veya sapmaya neden olabilmektedir (Örneğin şiddetli sosyal anksiyetesi olan

bir ergen yaştıları kadar sosyalleşemeyebilir, ebeveyninden bağımsızlaşamayabilir. Bunun sonucunda kimlik gelişimi sürecinde zorluk yaşayabilir.) Ialongo ve arkadaşları (1995) yaptığı çalışmada, yüksek düzeyde anksiyete bildiren birinci sınıf öğrencilerinin, beşinci sınıftaki okuma ve matematik başarılarının daha düşük olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda anksiyete bozukluğu olan çocuk ve gençlerde zayıf problem çözme becerisi ve düşük kendilik değeri bildirilmiştir (Messer ve Beidel, 1994). Anksiyeteli çocukların belirsiz durumları tehlike olarak yorumladığı ve bu tehlike ile baş etme becerisini gerçekte olduğundan daha düşük olarak algıladığı rapor edilmiştir (Bogels ve Zigterman, 2000).



## 2.2. NÖROTROFİK FAKTÖRLER VE ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

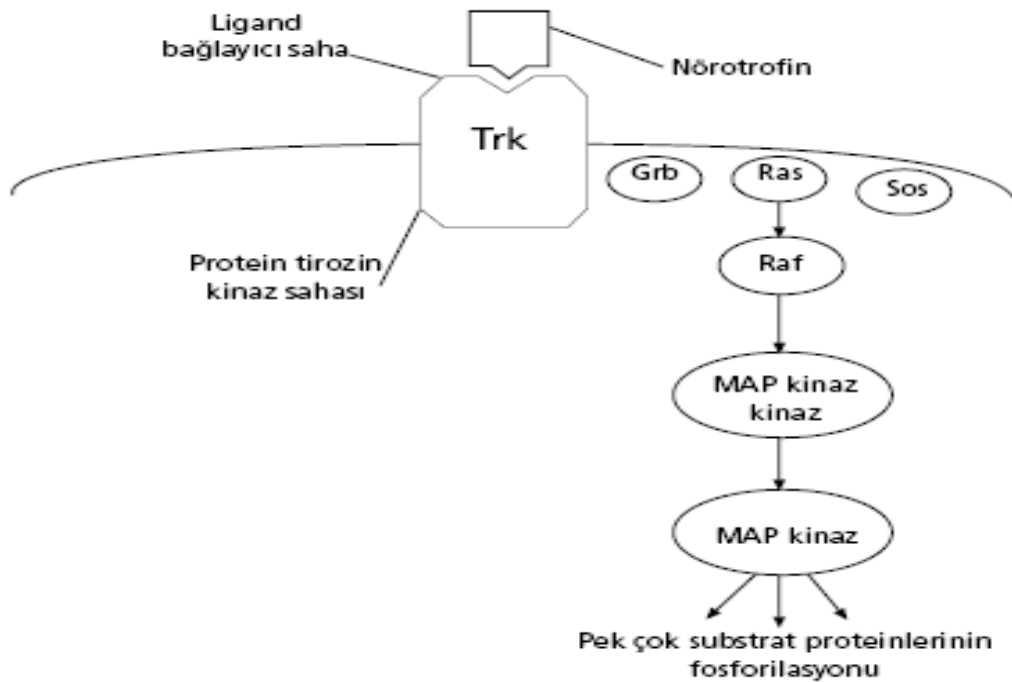
Nöroplastisite santral sinir sisteminin öğrenme, hatırlama ve unutma yeteneği sayesinde değişen durumlara uyum gösterme yeteneğidir (Kulak ve ark., 2004). Beyindeki nöronlar ve oluşturdukları sinapsların çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak yapısal özelliklerindeki ve işlevlerindeki değişiklikleri kapsamaktadır. Nöroplastisitenin gerçekleşebilmesi için beyin yeni bilgi elde edebilmesi ve bunlara dayanarak değişen koşullara uygun yanıt geliştirebilmesi gerekmektedir. Bellekte verinin depolanması, birleştirilmesi ve filtre edilmesi gibi süreçlerin sinapslarda bir takım plastik değişimlere yol açtığı düşünülmektedir. Nöroplastisite ile dendiritlerde dallanmanın artışı, yeni sinaps ve nöron oluşumu, var olan sinapsların etkinliğinin değişimi ve nöronların stres altında hasarlanmasına karşı dirençlerinin artması sağlanmaktadır (Yasui ve ark., 2005).

Nörotrofinler ise nöronal plastisite için gerekli olan hücre içi moleküllerdir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) nöronların gelişimi ve korunmasında gereken trofik desteği sağlamanın yanı sıra nöronlar için hücre ölümünün (apoptozis) programlanmasında ve yürütülmesinde önemli rolleri mevcuttur. Nörotrofinler sinaptik nörotransmitter salınımı ve hücre uyarılabilirlik için de anahtar mediatörlerdendir (Schmidt ve ark., 2011; Duman ve Voleti, 2012). Nörotrofinler serotonin (Martinowich ve Lu, 2008), dopamin (Carnicella ve Ron, 2009) asetilkolin (Cirulli ve Alleva, 2009) dâhil olmak üzere farklı devreler ve nörotransmitterler ile karşılıklı olarak etkileşime girmektedir. Bu moleküller çeşitli nedenlerle MSS'de azalma gösterdiklerinde etkiledikleri beyin bölgelerinde nöral atrofi, dejenerasyon ve uyarıcı nörotransmitterlerin kaybı ile sonuçlanacak biyolojik olaylar zinciri tetiklenmektedir (Stahl, 2015).

Nörotrofik faktörlerin çoğu membranda bulunan tirozin kinaz (Trk) reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörlerin sitoplazmik kısmında tirozin rezidüleri üzerindeki proteinleri fosforile eden bir protein tirozin kinaz bulunur. Nörotrofinin Trk reseptörüne bağlanması ile birlikte Ras'ın aktivasyonu gerçekleşir. Ras proteinin aktivasyonu mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) aracılığıyla birçok substrat proteinlerini fosforile ederken, apoptotik protein olan Bcl-2' nin üretimini de inhibe ederek hücrenin zarar görmesini engellemektedir (Zigmond ve ark., 1999; Kandel ve ark., 2000). Bu etkinin oluşumunda cAMP yanıt elemanı bağlayan protein (CREB) de önemli bir role sahiptir. CREB, cAMP'nin genetik transkripsiyondaki

pozitif etkisini artırmakta ve nöroplastisite için gerekli olan nörotrofinlerin ya da ilgili bazı proteinlerin üretimini sağlamaktadır (Mössner ve ark., 2007). Nörotrofik faktörler ayrıca daha düşük bağlanma özelliği gösteren pan75-nörotrofik faktör reseptörü (p75NTR) üzerinden de etki gösterebilmektedir. p75NTR, Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluşturarak sinyal iletimini modüle etmektedir (Doksat, 2003). Nörotrofinlerin beyin sinapsları üzerindeki farklı etkileri, karmaşık aşağı akış sinyal kaskadlarının yanı sıra, nörotrofinlerin proaktif ve olgun formlarının farklı reseptörler (TrkB ve p75) üzerinden etki göstermelerinden de kaynaklanmaktadır (Lu ve ark., 2014).

**Şekil 1: Nörotrofinlerin reseptör düzeyinde ortak eylem mekanizması (Kandel ve ark., 2000)**



Nörotrofik faktörler, nörotrofin süper ailesi (BDNF, NGF, NT-3 ve nörotrofin-4/5) ve glial hücre kaynaklı büyüme faktörü (GDNF), vazoendotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesi dahil yapısal ve işlevsel olarak ilişkili molekül ailelerini içerir (Barde, 1990).

### 2.2.1. BEYİN KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖRÜ

BDNF nöron büyümesi ve farklılaşmasından sorumlu olan dimerik bir protein çeşididir. Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir (Russo-Neustadt ve Chen, 2005). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada fare korteksinden elde edilmiş nöron kültürüne BDNF eklendiğinde dendrit ve sinapslarda gelişme gözlenmiştir (Palizvan ve Sohya, 2004). BDNF noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimini desteklemekte ve nöronları toksik zedelenmelerden de korumaktadır. BDNF proteini aynı zamanda sinaptik aralıkta protein sentezini modüle etmekte ve nörotransmitter salınımını düzenlemektedir (Horch, 2004). BDNF'nin serebellar granül hücrelerine eklendiğinde sinaptik veziküllerin integral membran proteini olan Trk B-bağımlı sinaptofizinin up-regülasyonunu sağladığı gösterilmiştir (Coffey ve ark., 1997).

BDNF merkezi sinir sisteminde yoğun olarak hipokampus ve serebral kortekste üretilmektedir. Hücrel uyarılabilirliği ve sinaptik transmisyonu etkileyerek öğrenme ile ilişkili mekanizma olan uzun dönemli potansiyasyon (long-term-potantiation = LTP) gibi sinaptik değişiklikleri ve davranış adaptasyonunu sağlamaktadır (Schmidt ve Duman, 2007). Bir nöronun hayatta kalması için uyarı almaya devam etmesi ve sinaptik işlevlerini sürdürmesi gerekmektedir. BDNF nöronun uyarılması ile yeni sinaptik oluşumlara yol açarken bir proapoptotik protein olan bad yapımını da inhibe etmektedir. Antiapoptotik bcl-2'nin ekspresyonunu artırarak nöronları korumaktadır (Bonni ve ark., 1999).

Periferde ise BDNF'nin büyük bir miktarı trombositlerde depolanmış halde bulunmaktadır. Trombositler BDNF üretimini gerçekleştirememekte fakat MSS'den kan-beyin bariyerini geçerek gelen bu büyüme faktörünü belirli uyarılarla dolaşıma salmaktadır (Lommatzsh ve ark., 2005). MSS'deki BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasında güçlü korelasyon olduğuna inanılmaktadır (Karege ve ark., 2002). BDNF seviyeleri tam kan, plazma, serum veya kan hücrelerinde ölçülebilmektedir. Plazma ve serum BDNF seviyeleri birbirinden en az 100 kat farklılık göstermektedir (Radka ve ark. 1996; Rosenfeld ve ark., 1995). BDNF'nin plazma seviyelerinin nörotrofinin sinir sistemine derhal verilmesi ile ilişkili olduğu, serum seviyelerinin ise aktivasyon üzerine salınabilen trombosit havuzunu yansıttığı düşünülmektedir. Bu nedenle, plazma seviyeleri kısa vadeli bir BDNF düzeyini yansıtmakta

iken serum seviyeleri nispeten uzun ömürlü bir BDNF'yi yansıtmaktadır (Tamura ve ark., 2012).

BDNF üretimi ve sekresyonunun Parkinson, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi birçok nörodejenetatif hastalıkta ve depresyon, OKB, otizm gibi farklı psikiyatrik bozukluklarda değiştiği gözlemlenmiştir (Howels ve ark., 2000; Ziegenhorn ve ark., 2007; Nishimura ve ark., 2007; Fontenelle ve ark., 2012). “Depresyonun nörotrofin hipotezi”, BDNF'nin yetersiz desteğinin nöronal atrofi ve artmış major depresif bozukluk (MDB) riski ile ilişkili olduğunu öngörmektedir (Duman ve Monteggia, 2006). MDB'deki bu nörobiyolojik kavramla tutarlı olarak, BDNF seviyelerinin depresif bir dönem boyunca merkezi ve periferik dokularda düşük olduğu gösterilmiştir (Molendijk ve ark., 2010). MDB'ye sıklıkla anksiyete bozukluğu da eşlik etmektedir ve bu hastalıkların patofizyolojilerinde benzerlik olduğuna inanılmaktadır (David ve ark., 2009). Bu nedenle, bazı araştırmacılar anksiyete bozukluklarında da nörotrofin hipotezini geliştirmişlerdir.

BDNF ile anksiyete arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmacılar ilk olarak anksiyete benzeri davranış için kemirgen modelleri kullanmıştır. Chen ve arkadaşları (2006) genetik olarak manipüle edilmiş erkek fareler kullanarak BDNF'nin nöronlardaki seviyesinin azalmasını sağlamış; bunun sonucunda erkek farelerde anksiyete benzeri davranışların ortaya çıktığını göstermişlerdir. Hayvan modellerinde, periadolesan dönemde yüksek ekspresyona uğrayan ana nörotrofik faktör olan BDNF ile serotonin (5-HT) ve anksiyete arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. Yine hayvan modellerinde özellikle hipokampusta spesifik olmayan nörotrofik faktör reseptörü (p75NTR) ile düzenlenen kolinerjik iletimin stres kaynaklı anksiyete için bir başa çıkma mekanizması olduğu gözlenmiştir. Akut stres durumunda bazal ön beyin kolinerjik afferentlerinde p75 ile modüle edilebilen asetilkolin salınımı ile anksiyete benzeri davranışların oluşumunun önlendiği rapor edilmiştir (Lu ve ark., 2014). BDNF ayrıca 5-HT nörotransmitter sisteminin gelişimi ve fonksiyonu için kritik bir nörotrofik faktördür. Seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) uygulamasının farelerde kortikal ve limbik beyin bölgelerinde BDNF ekspresyonunu arttırdığı rapor edilmiştir (Glatt ve Lee, 2016).

BDNF uzun süreli öğrenme ve hafıza için gerekli olan sinaptik plastisite süreçlerinde en çok çalışılan nörotrofin olmuştur. Nöronal aktivite ile BDNF'nin sinaptik plastisite üzerindeki

sinerjistik etkileşimleri, onu biliş ve karmaşık davranışların altında yatan hücrel süreçlerin düzenleyicisi haline getirmektedir. Çok sayıda çalışma, BDNF'nin öğrenme ve hafızayı temel alan uzun süreli bir sinaptik etkinlik artışı olan hipokampal LTP için kritik bir rol oynadığını kesin olarak ortaya koymuştur (Lu ve ark., 2014). Spesifik olarak BDNF gen ekspresyonu ve yüksek afiniteli tropomiyosin ile ilişkili kinaz B (Trk-B) reseptörünün aktivasyonu, korku belleği de dahil olmak üzere emosyonel belleğin oluşumu için amigdala, hipokampus ve prefrontal kortekste gereklidir. BDNF'nin emosyonel öğrenmenin yanı sıra korkunun söndürülmesinde de son derece önemli olduğu bilinmektedir. BDNF-Trk-B modülasyonunu sağlayabilecek antidepressanlar, histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri, D-sikloserin gibi ajanların hayvan modellerinde anksiyetenin azaltılmasında klinik olarak faydalı olabileceği bildirilmiştir (Andero ve Ressler, 2012). Ek olarak çalışmalarda BDNF gen bölgesinde 66 konumundaki Met (Metiyonin) için Val'in (Valin) yerine konulmasını içeren Val66Met polimorfizmi gibi varyasyonların hipokampal volümün azalmasına, deklaratif (bildirimsel) bellekte defisitlere ve korkunun söndürülmesinde bozulmaya neden olarak anksiyeteyi modüle edebileceği gösterilmiştir (Fielingsdorf ve ark., 2010).

Val66Met (rs6265) polimorfizmi, anksiyete, depresyon, nevroz gibi üst düzey kişilik özelliklerinin patogeneğinde yer alan fonksiyonel bir BDNF tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism = SNP)'dir (Enoch ve ark., 2008; Hovatta ve Barlow, 2008; Hünnerkopf ve ark., 2007; Smoller ve ark., 2008). Met66 aleli düşük BDNF sekresyonu ile ilişkilidir, ancak bulgular hangi varyantın anksiyete için duyarlılık aleli olduğu konusunda karışıktır. Örneğin BDNF Met66 alelinin OKB için koruyucu bir faktör olduğuna dair kanıtlar mevcutken (Hall ve ark., 2003), bazı çalışmalar anksiyete ve depresyon için bir risk faktörü olduğunu tespit etmiştir (Jiang ve ark. 2005).

BDNF'nin insanda depresyon ve anksiyete etiolojisinde yer aldığı düşünülmeyle birlikte anksiyete bozukluklarında BDNF düzeyleri ile ilgili verilerin tutarsız olduğu varsayılmıştır. Bilişsel davranışçı terapiye (BDT) yanıtı zayıf olan PB hastalarının serum BDNF düzeylerinin, BDT'ye iyi yanıt verenlere göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (Kobayashi ve ark., 2005). YAB hastaları ile yapılan bir çalışmada ise bazal plazma BDNF düzeyleri ile YAB şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Duloksetin tedavisi kullanan hastalar plasebo alanlar ile karşılaştırıldığında, plazma BDNF seviyelerinde anlamlı

olarak daha yüksek bir artış gösterilmiştir (Ball ve ark., 2013). PB, agorafobi, YAB veya SAB tanıları olan 393 hastadan oluşan bir örneklem kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise BDNF düzeylerinde farklılık gösterilememiştir (Molendijk ve ark., 2012). Suliman ve arkadaşlarının (2013) toplam 1179 katılımcı ile yapılan 8 çalışmadan elde edilen bulguları sentezlediği bir meta analiz ve gözden geçirmede, anksiyete bozukluğu olan bireylerde BDNF düzeylerinin azaldığı, ancak bu sonucun tüm anksiyete bozuklukları alt kategorileri arasında tutarlı olmadığı bildirilmiştir.

Çocuk ve ergen yaş grubunda psikiyatrik bozukluklar ile BDNF ilişkisini araştıran çalışmalarda, olumsuz yaşantılara maruz alan depresif ergenlerde azalmış BDNF ekspresyonu tanımlanmıştır (Calabrese ve ark., 2009). Bazı teorik ortak nedensel yollarla travmatik olaylar, anksiyete ve depresyon arasında bilinen bir ilişki mevcuttur. Kaufman ve arkadaşları (2006) MDB olan çocuk örneğinde 5HTT geni, kötü muamele öyküsü ve BDNF genotipi (Met aleli) arasında etkileşim olduğunu göstermiştir (Nederhof ve ark., 2010). Ergenlerde fonksiyonel nörogörüntüleme kullanılarak yapılan bir araştırmada ise Met-taşıyıcılarının duygusal yüzler için daha büyük nöral tepki gösterdiğini, Met alelinin anksiyete ve depresyon için önemli nöral korelasyonları etkileyebileceğini göstermektedir (Lau ve ark., 2010). Çocuk ve ergenlerde yürütülen toplum temelli bir çalışmada ise BDNF geninin Val66Met polimorfizminin anksiyetede rolü olduğu bildirilmiştir. Met alelinin kopyasını taşımanın çocuk ve ergenlerde anksiyete bozuklukları için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Tocchetto ve ark., 2011).

## **2.2.2. GLİAL HÜCRE KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖRÜ**

GDNF ve GDNF ailesi ligandları artemin, neurturin ve persephin bir sitokin olan TGF- $\beta$  süper ailesine aittir. GDNF başlangıçta bir sıçan glioma hücre çizgisinin süpernatandan izole edilmiş ve orta beyinde dopaminerjik nöronların hayatta kalması üzerinde belirgin etkileri olduğu bulunmuştur (Lin ve ark., 1993). Daha sonraki çalışmalarda ise lokus seruleusta noradrenerjik nöronlar üzerinde trofik ve koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. GDNF, merkezi ve periferik sinir sisteminde güçlü bir nöronal sağkalım promotörüdür ve duysal ve otonomik ganglionlar, serebellumun purkinje hücreleri ve hipokampal nöronlar üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Zurn ve ark., 1994; Arenas ve ark., 1995).

GDNF ve ilgili GDNF ailesi ligandları, ret proteinini ortak bir sinyal alıcı reseptör olarak paylaşmaktadır. Ret, bir tirozin kinaz ve c-ret proto-onkojenin ürünüdür. GDNF'nin dopaminerjik nöronlar üzerindeki gözlenen nöroprotektif etkilerini koruyarak, ret mRNA'sının yetişkin sıçanların substantia nigra'sında yüksek oranda eksprese edildiği bulunmuştur (Durbec ve ark., 1996). Ret, tirozin kalıntılarının transfosforilasyonunda, nöronal büyüme ve sağkalımda önemli rollere sahip olduğu düşünülen MAPK ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) yolları dahil olmak üzere bir dizi hücre içi sinyal kaskadını tetiklemektedir (Chen ve ark., 2001a, 2001b).

GDNF'nin dopaminerjik nöronların gelişimine ve farklılaşmasına yardımcı olduğu gösterildiğinden, GDNF ekspresyonu bozukluğunda, dopaminerjik nöral devrelerdeki düzensizlik ve sinaptik plastisitenin bozulması yoluyla şizofreni ve depresyon gibi çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların ortaya çıktığı düşünülmektedir (Airaksinen ve Saarma, 2002). Geç başlangıçlı depresyon, majör depresyon ya da bipolar bozukluğu olan hastalarda hem yükselmiş (Tseng ve ark., 2013) hem de azalmış (Wang ve ark., 2011) GDNF plazma konsantrasyonları bildirilmiştir. Deneysel ve klinik çalışmalarda antipsikotik ajan olarak gösterilen metabotropik glutamat reseptörü (mGlu) 2/3 reseptör agonisti gibi endojen ekspresyonu indükleyen veya GDNF'nin sinyallemesini artıran moleküller şizofrenide yeni terapötiklerin geliştirilmesi için bir hedef teşkil etmektedir. GDNF arttırıcıların aynı zamanda maniye tedavi etmek için potansiyel lityum-mimetik ajanlar olabileceği de düşünülmektedir (Tunca ve ark.,2015).

GDNF'nin ise anksiyete bozukluğunun patolojisine ve tedavi yanıtına yakından katılan serotonin / dopamin sistemleri ile karmaşık etkileşimleri bulunmaktadır (Baldwin ve ark., 2017, Popova ve ark., 2017). GDNF, 5-HT nöron soma boyutunu, birincil nörit / nöron sayısını ve nörit / nöron uzunluğunu arttırmaktadır (Ducray ve ark., 2006). GDNF, ön kortekste 5-HT<sub>2A</sub> reseptörü gen ekspresyonunu arttırır ve hipokampüste azaltır (Tsybko ve ark., 2014). Serotoninin ise amigdala ve prefrontal korteksi etkileyerek inhibisyon davranışında ve korku reaksiyonunda etkili olduğu bilinmektedir (Graeff ve Zangrossi, 2010). Ayrıca GDNF'nin dopaminerjik nöronların gelişimini ve farklılaşmasını yardımcı olduğu gösterildiğinden, GDNF ekspresyonu bozukluğunda dopaminerjik nöral devrelerdeki düzensizlik ve sinaptik plastisitenin bozulması yoluyla korku devrelerinde bozulmaya ve anksiyete bozukluklarına yatkınlık oluşturduğu da düşünülmektedir. GDNF geni anksiyete

bozuklukları için ise yeni bir aday gen olarak tanımlanmıştır (Kotyuk ve ark., 2013). Genç erişkinlerde toplum temelli yürütülen yeni bir çalışmada anksiyete bozukluğunda artmış serum GDNF seviyeleri gösterilmiştir ve GDNF'nin anksiyete bozuklukları için olası bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (Moreira ve ark., 2018).

### **2.2.3. SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ**

NGF nöron büyümesinin düzenlenmesinde rol oynayan ve esas olarak korteks, hipokampus ve hipotalamusta üretilen bir nöropeptittir. Homeostatik adaptasyonlarla ilişkili mekanizmaları (Cirulli ve Alleva 2009) ve sempatik nöronları modüle edebilmektedir (Levi Montalcini ve ark., 1995). Ayrıca NGF, hipotalamus aracılığıyla HPA eksenini aktive ederek adaptif yanıtlarda rol oynamaktadır (Scaccianoce ve ark., 1993). Ayrıca NGF'nin immün hücrelerin gelişimi ve düzenlenmesi için bir otokrin / parakrin faktör olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. NGF, fonksiyonel NGF reseptörlerine sahip T ve B lenfositleri tarafından üretilir. Bununla birlikte NGF, T ve B lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını desteklemektedir (Brodie ve Gelfand, 1992).

NGF nöronal homeostazın korunmasıyla ilgili bir role sahip olduğu için, NGF düzeylerindeki değişikliklerin psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde yer aldığı ileri sürülmüştür. Önceki çalışmalar majör depresyonu olan kişilerdeki düşük NGF seviyelerini göstermiştir. Ayrıca, antidepresan tedavisinin hem klinik hem de deneysel çalışmalarda NGF düzeylerindeki azalmayı düzelttiği bildirilmiştir (Salles ve ark., 2016). Artmış NGF seviyelerinin organizmanın son derece stresli bir durumla karşı karşıya kalmasına ilişkin başa çıkma tepkisini temsil edebileceği de düşünülmektedir. İlk kez paraşütle atlama yapacak olan askerlerde, NGF düzeylerinin atlama esnasında ve sonrasında artmış olduğu bildirilmiştir (Aloe ve ark., 1994). Sağlıklı gönüllülerde sürekli (trait) anksiyete ile genetik bir NGF varyasyonu arasında ilişki gösterilmiştir (Lang ve ark., 2008). MDB'si olan yetişkinlerde NGF seviyelerinin azalması tutarlı olarak bildirilmiş olsa da (Wiener ve ark., 2015), NGF anksiyete bozukluğu olan hastalarda geniş bir şekilde çalışılmamıştır. YAB hastalarından oluşan bir örnekte BDT'den sonra NGF seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir (Jockers-Scherubl ve ark., 2007).

#### **2.2.4. NÖROTROFİN-3**

NT-3, hipokampusun dentat girusunda yoğun olarak bulunan bir nörotrofik faktördür. BDNF ile %60-69 sekans homolojisi gösteren NT-3, nörotransmitterlerin plastisitesinde ve sempatik nöronların farklılaşmasında görev almaktadır. NT-3'ün, spinal gangliyon nöronlarının sağlıklı kalımı üzerindeki etkisi BDNF ile benzer olarak bildirilmiştir. BDNF ile karşılaştırıldığında, NT-3 psikiyatrik araştırmalarda daha az çalışılmıştır. NT-3'ün de BDNF gibi değişik düzeylerdeki depresyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Oğlodek ve ark., 2016; Gonul ve ark., 2005). MDB'li yaşlı hastaların serebrospinal sıvılarında (Hock ve ark., 2000) ve intihar eden bireylerin hipokampuslarında (Dwivedi ve ark., 2005) artmış olarak bulunmuştur.

Preklinik çalışmalar sıçan hipokampusunda tekrarlayan stres sonrası artmış NT-3 ekspresyonu tespit etmiştir ancak tutarlı olmayan sonuçlar da mevcuttur (Schmidt ve Duman, 2007). Başka bir çalışmada fare beyninin limbik bölgesine NT-3 enjekte edilmesinin, korku devresinin sönmesini sağladığı ve gelecekte bunun anksiyete tedavisi için kullanılabileceği belirtilmiştir (D'Amico ve ark., 2017). NT-3 reseptör genindeki mikroRNA işlevlerinin anksiyete bozukluklarıyla ilişkisinin gösterildiği genetik bir çalışma da mevcuttur (Muiños-Gimeno ve ark., 2009).

#### **2.2.5. VASKÜLER ENDOTEL BÜYÜME FAKTÖRÜ**

VEGF pek çok dokuda endotel hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve damar geçirgenliğini indüklemeye özelliklerine sahip olan anjiyogenik bir sitokindir. VEGF makrofajlar, keratinositler, T hücreleri, böbrek ve düz kas hücrelerinin yanı sıra çeşitli tümör hücreleri tarafından da üretilmektedir (Ferrara ve ark. 2003). VEGF'in erişkin hipokampusunda nörogenezi ve nöron proliferasyonunu kolaylaştırıcı etkileri bulunmaktadır. VEGF, apoptozu inhibe ederek ve ilgili vasküler-nöronal ağların gelişimini indükleyerek beyinde nöronlar açısından koruyucu bir faktör olup, öğrenme ve bellek gibi hipokampal süreçlerde rolü olan sinaptik plastisite ve sinaptik transmisyonunda da rol almaktadır (Raab ve Plate, 2007).

Stresin hipokampusta VEGF ekspresyonunu azalttığı (Heine ve ark., 2005) ve elektrokonvulsif tedavi sonrası VEGF ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Newton ve ark., 2003). İnsan VEGF geni kromozom 6p21.3'te lokalizedir. Genin promotor bölgesinde yer alan bazı polimorfizmlerin amiyotrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Preklinik çalışmalarda anksiyete ve depresyonda VEGF düzeylerinin azaldığı (Uysal ve ark., 2015), egzersiz ile VEGF'in artabileceği ve anksiyolitik etkisinin olabileceği (Aksu ve ark., 2012) gösterilmiştir.

Iga ve arkadaşları (2007) yaptıkları bir çalışmada MDB hastalarında periferik lökositlerde kontrol grubuna kıyasla yüksek seviyede VEGF ekspresyonu olduğunu saptamışlardır. Antidepresan tedavi sonrası ise VEGF seviyesindeki azalmanın klinik iyileşme ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise tedavi edilmiş depresyon hastaları ve kontrol grubu arasında plazma VEGF seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (Dome ve ark., 2009). Yine bir başka çalışmada ise depresif hastalar ve sağlıklı kontroller arasında serum VEGF seviyelerinde farklılık saptanamamış olmakla birlikte, VEGF'in duygudurum bozukluklarının çeşitli alt tiplerinde rol alabileceği belirtilmiştir (Ventriglia ve ark., 2009). Kahl ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında borderline kişilik bozukluğu eş tanımlı MDB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum VEGF seviyelerinin arttığı saptanmış ve bu artışın depresyonda görülen endokrin değişikliklere benzer şekilde koruyucu bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür.

## **2.2.6. FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-2**

FGF-2 nöronun hayatta kalımını ve matürasyonunu destekleyen bir progenitor hücre mitojenidir. Astrositler ve hipokampal piramidal hücreler tarafından eksprese edilir. Hipokampustaki Trk reseptörlerine bağlanır. MDB hastalarında FGF-2 ve reseptörlerinin ekspresyonunda değişim olduğu ve bu değişimin antidepresan tedavi ile geri dönebildiği gözlenmiştir (Gaughran ve ark., 2006). Stres ve glukokortikoidlere maruziyet FGF-2 ekspresyonunu modüle ederek MDB hastalarının hipokampusunda morfolojik ve fonksiyonel

değişikliklere yol açabilmektedir. Bu sonuçlar antidepresanların hipokampal nörogenezi artırmalarının bir yolunun da FGF-2 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

FGF-2, nörojenerasyon ve stres regülasyonu gibi bir dizi fizyolojik aktivitede yer alan bir proteindir. Preklinik çalışmalar korku koşullanması ile birlikte FGF-2 düzeylerinin hipokampal konsantrasyonlarının azaldığını göstermiştir. Hem sıçan hem de insanlar üzerinde koşullama modeli kullanarak yapılan bir çalışmada ise FGF-2 proteininin hipokampal seviyelerinin serumdaki FGF-2 protein seviyeleri ile pozitif korele olduğu ve 88 kişiden oluşan sağlıklı insan örneğinde tükürük FGF-2 düzeylerinin korkulu uyarana karşı oluşan anksiyete ifadesi ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Fibroblast büyüme faktörü ailesinden FGF-2'nin hem kemirgen hem de insanlarda anksiyete ve depresyon ile ilişkili olduğu, bu etkiyi hipokampal glukokortikoid reseptör ekspresyonunu modüle ederek sağladığı belirtilmiştir (Salmaso ve ark., 2016). Sinir sistemi boyunca strese cevap olarak rejenerasyondan (nöroplastisite, anjiyogenez ve yara onarımı gibi) sorumlu bir mitojen olan FGF-2'nin daha yüksek seviyelerine sahip bireylerin anksiyete karşı daha dirençli olacağı tartışılmaktadır (Graham, 2017). FGF-2'deki bireysel farklılıkların anksiyete kırılganlığı (vulnerability) açısından işlevsel önemini anlamak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

### **2.3. ÇALIŞMANIN HİPOTEZLERİ**

Bu çalışmanın araştırılması hedeflenen hipotezler şunlardır:

1. Anksiyete bozukluğu tanısı alan 8-18 yaş arası çocuk ve ergenler ile sağlıklı kontrol grubu arasında periferik dolaşımdaki BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF, FGF-2 düzeyleri açısından farklılık bulunmaktadır.
2. Anksiyete bozukluğu tanısı alan 8-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluğunun klinik özellikleriyle serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF, FGF-2 düzeyleri arasında korelasyon bulunmaktadır.

### 3.YÖNTEM VE ARAÇLAR

#### 3.1. ÖRNEKLEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Polikliniği'ne başvurmuş, Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanarak yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılma anksiyetesi bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu tanısı konulmuş, 8-18 yaş arası 44 çocuk ve ergen hasta grubu olarak çalışmaya alınmıştır.

Kontrol grubu NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları A.D. Polikliniği'ne rutin kontrol veya spesifik olmayan semptomlar ile başvurmuş, 8-18 yaş arası, major tıbbi bir hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 44 çocuk ve ergenden oluşturulmuştur. Katılımcılar için belirlenen araştırmaya dâhil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda yer almaktadır:

#### **Hasta Grubu İçin Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri:**

1. 8-18 yaş aralığında olması
2. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM) -5 tanı kriterlerine göre yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılma anksiyetesi bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu tanılarından birisini karşılıyor olması
3. Hastanın ebeveynlerinden en az biri ile görüşmeye gelmiş olması
4. Ebeveynin araştırmaya katılım için sözlü onam vermesi ve yazılı gönüllü onam formunu imzalaması
5. Çocuk ve ebeveynlerin okuma yazma biliyor olması ve klinik olarak ölçekleri doldurabilecek entelektüel seviyede olması.

### **Hasta Grubu İçin Araştırma Dışlama Kriterleri:**

1. DSM-5'e göre mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu, DEHB, şizofreni, bipolar bozukluk gibi nörogelişimsel veya major psikiyatrik bozuklukların varlığı
2. DSM-5'e göre major depresif bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve panik bozukluk gibi komorbid içe atım bozukluklarının varlığı
3. Kronik bedensel veya nörolojik hastalık varlığı (Ör: Diabetes Mellitus, Kronik Böbrek Yetmezliği, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi vb.)
4. Son 3 ay içinde psikiyatrik veya nörolojik ilaç tedavisi öyküsü olması

### **Kontrol Grubu İçin Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri:**

1. 8-18 yaş aralığında olması
2. Çocuk veya ergenin ebeveynlerinden en az biri ile gelmiş olması
3. Ebeveynin araştırmaya katılım için sözlü onam vermesi ve yazılı gönüllü onam formunu imzalaması
4. Çocuk ve ebeveynlerin okuma yazma biliyor olması ve klinik olarak ölçekleri doldurabilecek entelektüel seviyede olması.

### **Kontrol Grubu İçin Araştırma Dışlama Kriterleri:**

1. DSM-5'e göre herhangi bir major psikiyatrik bozukluk tanısının varlığı (Ör: OSB, DEHB, Şizofreni).
2. Kronik bedensel veya nörolojik hastalık varlığı (Ör: Diabetes Mellitus, Kronik Böbrek Yetmezliği, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi vb.)

### **3. 3.2. YÖNTEM**

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Polikliniklerinde değerlendirilen, DSM-5 tanı kriterlerine göre yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılma anksiyetesi bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu tanısı konulan hasta grubu ile NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları A.D. Polikliniği'ne rutin kontrol veya spesifik olmayan semptomları için başvurmuş ve DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan ve araştırma için belirlenmiş dahil olma ve dışlama kriterleri için uygun olan çocukların, klinisyen tarafından Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanarak değerlendirmeleri yapılmış ve varsa komorbid tanılar da tespit edilmiştir. Çalışma için dâhil edilme ölçütlerini karşılayan her iki gruptaki olguların kendilerine ve ailelerine çalışma ile ilgili bilgi verilerek, gönüllülerden imzalı onam formu alınmıştır. Muayeneyi takiben tüm katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri araştırmacılar tarafından geliştirilmiş olan bir sosyodemografik veri formuna klinisyen tarafından kaydedilmiştir.

Anksiyete ve depresyon belirti alanlarını değerlendirmek amacıyla çalışmaya katılan her iki gruptaki çocuk ve ergenlerden bir öz bildirim ölçeği olan Yenilenmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği- (ÇADÖY) Çocuk Formu'nu doldurmaları istenmiştir. Çalışmaya katılan her iki gruptaki çocuk ve ergenlerin ebeveynleri ise Yenilenmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği- (ÇADÖY) Ebeveyn Formu'nu doldurmuşlardır. Psikometrik değerlendirmelerin sonrasında hem anksiyete bozukluğu hem de kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin boy ve kilo ölçümleri yapılarak kaydedilmiştir.

Her iki gruptaki çocuk ve ergenlerden 8-12 saatlik açlık sonrasında sabah 08.30-10.00 saatleri arasında serum nörotrofin düzeylerinin belirlenebilmesi amacıyla 5 ml venöz kan numuneleri alınmıştır.

### **3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI**

#### **3.3.1.Sosyodemografik veri formu**

Araştırmacılar tarafından geliştirilen form aracılığı ile çocuğun yaşı, cinsiyeti, ailedeki toplam ocuk sayısı, aile tipi gibi sosyodemografik özellikler ve boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi klinik özellikler belirlenmiştir.

### **3.3.2. Okul Çağı ocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve şizofreni Görüşme izelgesi-şimdi ve Yaşam Boyu şekli -Türkçe Uyarlaması (CDşG-şY-T):**

CDşG-şY ocuk ve ergenlerin geçmişteki ve řu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (Kaufman ve ark., 1997). CDşG-şY, anne-baba ve çocuğun kendisiyle bire bir görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, ocuk, okul) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılarak sonuçlandırılır. Eğer farklı kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır. Bu görüşme izelgesinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik alışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Gökler ve ark.,2004).

### **3.3.3. Yenilenmiş ocuk Ansiyete ve Depresyon leği:**

ocuk ve ergenlerde DSM-IV'e dayalı ansiyete bozuklukları ve depresyonu taramak amacıyla geliştirilmiştir. ocuk ve ebeveyn formu olarak iki versiyonu mevcuttur. Yaygın ansiyete bozukluğu, ayrılma ansiyetesini bozukluğu, sosyal ansiyete bozukluğu, panik bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk ve major depresif bozukluk alt ölçekleri bulunmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik alışması Görmez ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Görmez ve ark., 2017).

## **3.4. UYGULAMA**

NE Meram Tıp Fakültesi ocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Polikliniği ve ocuk Hastalıkları A.D. Polikliniği'ne Ağustos 2018- Nisan 2019 tarihleri arasında başvuran, çalışma için dâhil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan olguların kendilerine ve ailelerine

çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul eden çocuk ve ergenlerin hem kendilerinden hem de ailelerinden imzalı onam formu alınmıştır. Gönüllü olan her iki gruptaki çocuk ve ergenlere Yenilenmiş Çocuk Ansiyete ve Depresyon Ölçeği- Çocuk Formu Öz Bildirim Ölçeği uygulanmıştır. Bu çocukların ebeveynlerine ise Yenilenmiş Çocuk Ansiyete ve Depresyon Ölçeği- Ebeveyn Formu öz bildirim ölçeği doldurtulmuştur. Muayeneyi takiben klinisyen tarafından çalışmadaki gönüllüler için sosyodemografik veri formu doldurulmuştur.

Psikometrik değerlendirmenin yapılacağı gün, sabah 08.30-10.00 saatleri arası, 8-12 saatlik açlık sonrası katılımcılardan antekubital venden yaklaşık 5 ml venöz kan antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alınmıştır. Alınan kan örnekleri pıhtılaşma tamamlandıktan sonra Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 °C, 3000 rpm hızında, 10 dakika santrifüj edilip, serum örneklerine ayrılmıştır. Elde edilen serum örnekleri santrifüj sonrasında pipet yardımı eppendorflara alınarak analiz gününe kadar -80 °C’ de New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında saklanmıştır. Tüm serum örnekleri toplandıktan sonra hasta ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF, FGF-2 düzeyleri NEÜ Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı’nda Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile belirlenmiştir.

### **3.5. NÖROTROFİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

#### **3.5.1. Serum BDNF Düzeyinin Ölçümü**

Serum BDNF düzeyinin ölçümü için EIAab Human BDNF ELISA (Wuhan EIAab Science Co., Ltd., Wuhan, China) kiti kullanılmıştır. İnsan BDNF düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanılmıştır. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre BDNF sonuçları “**ng/ml**” olarak hesaplanmıştır.

#### **3.5.2. Serum GDNF Düzeyinin Ölçümü**

Serum GDNF düzeyinin ölçümü için Boster Human GDNF ELISA (Boster Biological Technology, California, USA) kiti kullanılmıştır. İnsan GDNF düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanılmıştır. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre GDNF sonuçları “**pg/ml**” olarak hesaplanmıştır.

### **3.5.3. Serum NGF Düzeyinin Ölçümü**

Serum NGF düzeyinin ölçümü için EIAab Human beta NGF ELISA (Wuhan EIAab Science Co., Ltd., Wuhan, China) kiti kullanılmıştır. İnsan NGF düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanılmıştır. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre NGF sonuçları “**pg/ml**” olarak hesaplanmıştır.

### **3.5.4. Serum NT-3 Düzeyinin Ölçümü**

Serum NT-3 düzeyinin ölçümü için Boster Human NT-3 ELISA (Boster Biological Technology, California, USA) kiti kullanılmıştır. İnsan NT-3 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanılmıştır. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre NT-3 sonuçları “**pg/ml**” olarak hesaplanmıştır.

### **3.5.5. Serum VEGF Düzeyinin Ölçümü**

Serum VEGF düzeyinin ölçümü için EIAab Human VEGF ELISA (Wuhan EIAab Science Co., Ltd., Wuhan, China) kiti kullanılmıştır. İnsan VEGF düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanılmıştır. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre VEGF sonuçları “**pg/ml**” olarak hesaplanmıştır.

### **3.5.6. Serum FGF-2 Düzeyinin Ölçümü**

Serum FGF-2 düzeyinin ölçümü için Elabscience Human FGF-2 ELISA (Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, China) kiti kullanılmıştır. İnsan FGF-2 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanılmıştır. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre FGF sonuçları “**pg/ml**” olarak hesaplanmıştır.

## **3.6. ETİK**

Araştırma uygulanmasına başlanmadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihazı Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2018/1542 numaralı kararı ile onay alınmıştır. Araştırmanın katılacak çocuk, ergen ve ebeveynlerine değerlendirme ölçekleri uygulanmadan önce araştırmanın amacı sözlü ve yazılı olarak anlatılmış, ardından yazılı onamları alınmıştır. Çalışmada kullanılan BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF, FGF-2 kitleri için maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Projeleri Birimi tarafından 181518026 numaralı proje kapsamında sağlanmıştır.

## **3.7. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak incelenmiştir. Veriler ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplar (anksiyete bozukluğu ve kontrol) arasındaki cinsiyet farklılıkları ki-kare testi analizi kullanılarak test edilmiştir. Bütün değişkenler dağılımlarının normal olup olmadığının tespiti için Shapiro-Wilk testi ve Kolmogorov-Smirnov ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve biyokimyasal parametreleri dağılım özelliklerine göre Bağımsız Örneklem T testi ya da Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Çok sayıda değişkenin karşılaştırılmasına bağlı olarak ortaya çıkabilecek Tip-2 hatadan kaçınmak için çok değişkenli analizlerin yapılması planlanmıştır. Çok değişkenli analizler öncesinde normal dağılım göstermeyen BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF, FGF-2 düzeyleri parametrik analiz için logaritmik transforme edilmiştir. MANCOVA testi ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanması sonrasında sonuç değişkenleri üzerine ayrı ayrı tek değişkenli ANCOVA yapılmıştır. Cinsiyet, yaş, BKİ persentili, depresyon ve OKB alt ölçek puanları kovaryant olarak alınarak grupların plazma log BDNF, log GDNF, log NGF, log NT-3, log VEGF, log FGF-2 düzeyleri ANCOVA testi ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca hasta grubunda serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF, FGF-2 düzey değerleri ile klinik değişkenler (ÇADÖY- Çocuk AAB, SAB, PB, YAB, OKB, MDB, toplam anksiyete puanı, toplam içe atım puanı ve ÇADÖY- Ebeveyn AAB, SAB, PB, YAB, OKB, MDB, toplam anksiyete puanı, toplam içe atım puanı) arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Korelasyon analizinde parametrik olan veriler için Pearson, parametrik olmayan veriler için Spearman korelasyon testi yapılmıştır. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya anksiyete bozukluğu tanısı olan 44 olgu (15 erkek, 29 kız) ve herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan 44 kontrol (18 erkek, 26 kız) olmak üzere toplam 88 çocuk ve ergen dâhil edilmiştir. Anksiyete bozukluğu tanısı alan grubun yaş ortalamasının  $12,78 \pm 2,64$ , kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $11,08 \pm 2,97$  olarak bulunmuştur. Anksiyete bozukluğu tanısı alan grubun vücut kitle indeksi (VKİ) persentil değeri  $38,69 \pm 5,91$ , kontrol grubunun vücut kitle indeksi persentil değeri ise  $33,87 \pm 4,78$  olarak saptanmıştır.

İki grup arasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi persentili açısından yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır ( $t=1,617$ ,  $p=0,110$ ;  $\chi^2=0,436$ ,  $p=0,509$ ;  $z=-0,112$ ,  $p=0,911$ ). Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet özellikleri Tablo 1'de, yaş özellikleri Tablo 2'de, vücut kitle indeksi persentil değerleri ise Tablo 3'te gösterilmiştir.

Cinsiyet	Anksiyete Bozukluğu (n:44)	Kontrol (n:44)	$\chi^2$	p
Kız	29	26	0,436	0,509
Erkek	15	18		

n= olgu sayısı

Pearson Ki-Kare Testi

	Anksiyete Bozukluğu (n:44)	Kontrol (n:44)	t	p
Yaş (yıl) (Ortalama $\pm$ SS )	$12,78 \pm 2,64$	$11,80 \pm 2,97$	1,617	0,110

n= olgu sayısı, SS: Standart Sapma

Bağımsız Örneklem T Test

**Tablo 3. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubu için Çocuk ve Ergenlerin VKİ Persentil Değerleri**

	<b>Anksiyete Bozukluğu (n:44)</b>	<b>Kontrol (n:44)</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
VKİ Persentil Değerleri (Ortalama± SS)	38,69 ± 5,91	33,87 ± 4,78	-0,112	0,911

n= olgu sayısı, SS: Standart Sapma, VKİ: vücut kitle indeksi

Mann-Whitney U Test

Olguların ebeveynlerinin demografik özellikleri göz önüne alınarak yapılan analizlerde anksiyete bozukluğu olan grubun hem anne hem de baba yaşlarının kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ( $z = 2,254$ ,  $p = 0,024$ ;  $z = 2,557$ ,  $p = 0,011$ ). Bununla birlikte anne-baba eğitim düzeyleri ve ailenin toplam çocuk sayısı için gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun ebeveyn yaşları, ebeveyn eğitim düzeyleri ve ailedeki çocuk sayısı Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunun Anne, Babalarının Yaşları, Eğitim Düzeyleri ve Ailedeki Çocuk Sayısı Ortalama Değerleri**

Ortalama ± SS	<b>Anksiyete Bozukluğu (n:44)</b>	<b>Kontrol (n:44)</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
Anne Yaş(yıl)	40,93±6,33	38,13±6,50	2,254	0,024*
Baba Yaş(yıl)	44,46±6,52	41,72±8,43	2,557	0,011*
Anne Eğitim Düzeyi(yıl)	7,18±3,80	7,06±4,22	0,185	0,853
Baba Eğitim Düzeyi(yıl)	8,65±4,02	8,72±3,70	-0,086	0,931
Çocuk Sayısı	2,83±0,97	3,00±1,29	-0,196	0,845

n= olgu sayısı, SS: Standart Sapma

Mann-Whitney U Test, \*p<0,05

Anksiyete bozuklukları kategorisine yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), ayrılma anksiyetesi bozukluğu (AAB) ve sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) tanı kriterlerini karşılayan hastalar dâhil edilmiştir. Olguların birincil olarak işlevselliğini bozan tanıları temel alınarak %25'i YAB (n=11), %27,2'si AAB (n=12), %47,7'si SAB (n=21) olarak gruplandırılmıştır. Anksiyete bozukluğu olan 20 olguya birden fazla anksiyete bozukluğu tanısı konulmuştur.

Çalışmaya aldığımız çocuklarda serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 düzeyleri karşılaştırıldığında anksiyete bozukluğu olan grupta kontrol grubuna göre GDNF ve FGF-2 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ( $z = -4,185$ ,  $p < 0.001$ ;  $z = -3,485$ ,  $p < 0.001$ , sırasıyla) ve VEGF düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ( $z = 3,585$ ,  $p < 0.001$ ) olduğu belirlenmiştir. Ancak serum BDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri açısından anksiyete bozukluğu olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $z = -1,062$ ,  $p = 0,288$ ;  $z = -0,160$ ,  $p = 0,873$ ;  $z = -1,81$ ,  $p = 0,070$ , sırasıyla). İki grup arasında serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 düzeylerindeki farklılık için istatistiksel etki gücü hafif-orta düzeyde bulunmuştur ( $r = 0,013$ ;  $r = 0,199$ ;  $r < 0,001$ ;  $r = 0,037$ ;  $r = 0,146$ ;  $r = 0,138$ ). Anksiyete bozukluğu tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 düzeyleri Tablo 5 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

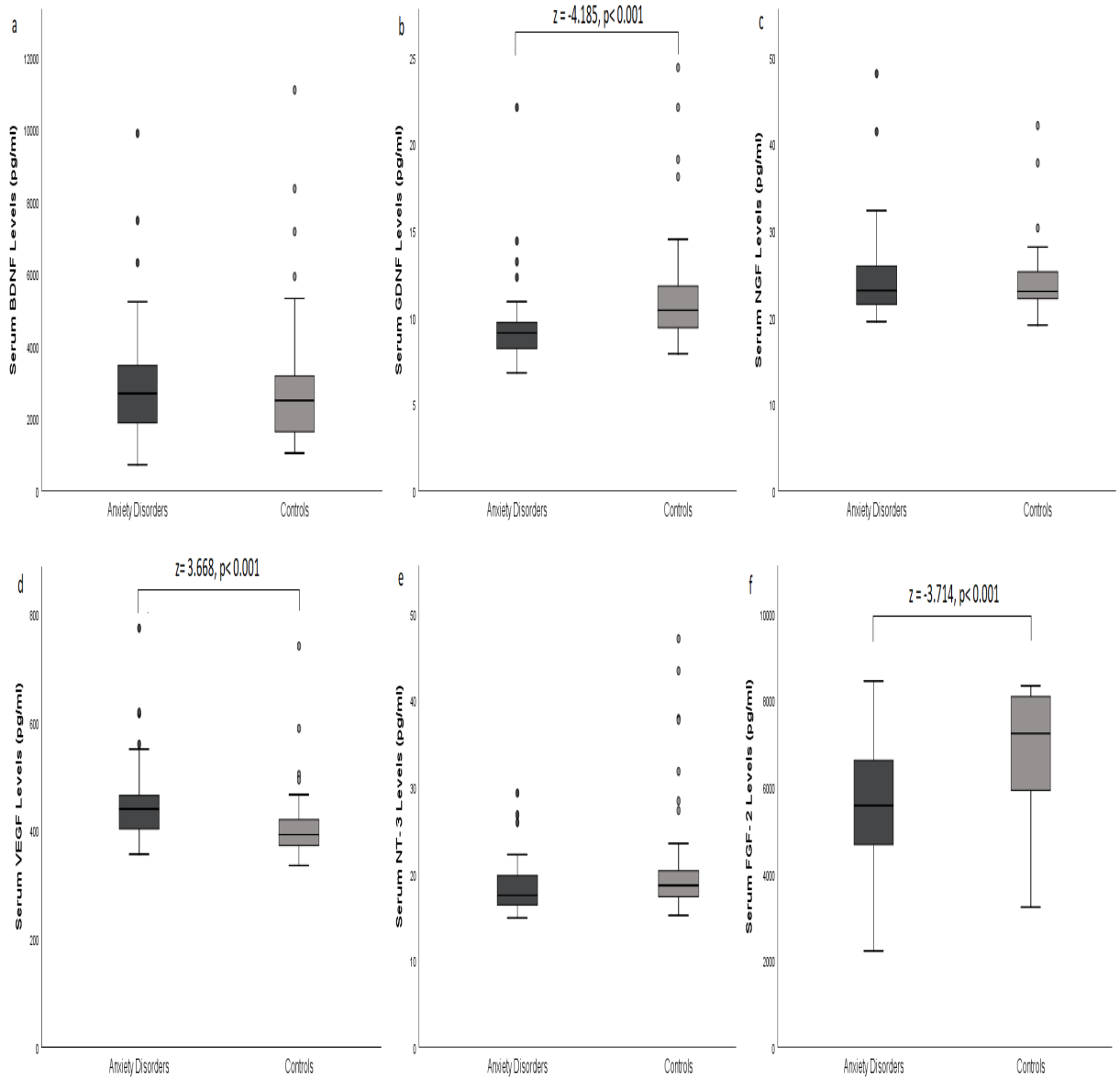
**Tablo 5. Anksiyete Bozukluğu Tanılı Olgular ile Sağlıklı Kontrollerin Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Ortalama $\pm$ SS	Anksiyete Bozukluğu (n:44)	Kontrol (n:44)	z	p	r (etki gücü)
BDNF (ng/mL)	3,022 $\pm$ 1,754	2,905 $\pm$ 2,031	1,062	0,288	0,013
GDNF (pg/mL)	9,423 $\pm$ 2,462	11,360 $\pm$ 3,528	-4,185	< 0,001*	0,199
NGF (pg/mL)	24,632 $\pm$ 5,417	24,172 $\pm$ 4,498	0,160	0,873	<0,001
NT-3 (pg/mL)	18,434 $\pm$ 3,070	21,125 $\pm$ 7,498	-1,811	0,070	0,037
VEGF (pg/mL)	451,907 $\pm$ 79,382	409,837 $\pm$ 70,280	3,585	< 0,001*	0,146
FGF-2 (pg/mL)	5591,06 $\pm$ 1644,07	6791,95 $\pm$ 1428,98	-3,485	< 0,001*	0,138

n= olgu sayısı, SS: Standart Sapma

Mann-Whitney U Test, \*p<0,001

**Şekil 2. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunda Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 Düzeyleri**



Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 değerleri, fazla sayıda analiz yapılmasına bağlı oluşabilecek tip 2 hatadan kaçınmak için MANCOVA analizi ile tekrar karşılaştırılmıştır. Analiz öncesinde serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 değerleri normal dağılım göstermediği için bu değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. Cinsiyet, yaşı, depresyon ve OKB semptom şiddeti, VKİ persentili kovaryant olarak alınarak yapılan MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (Pillai's trace  $V = 0,281$ ,  $F(6,74) = 4,821$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,281$ ).

Gruplar arasındaki farklılığın hangi değişkenlerden kaynaklandığını saptamak üzere yapılan ANCOVA analizinde aynı değişkenler kovaryant olarak alınmıştır. Sonuçların değişmediği ve serum log-GDNF ( $F(1,79) = 8,267$ ,  $p = 0,005$ ,  $\eta_p^2 = 0,095$ ) ve serum log-FGF ( $F(1,79) = 6,654$ ,  $p = 0,012$ ,  $\eta_p^2 = 0,078$ ) düzeylerinin anksiyete grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük ve serum log-VEGF ( $F(1,79) = 6,501$ ,  $p = 0,013$ ,  $\eta_p^2 = 0,076$ ) düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Ancak diğer nörotrofin değişkenleri açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Cinsiyet, yaşı, BKİ persentil değerleri, depresyon ve OKB semptom şiddeti kontrol edildikten sonraki BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 logaritmik değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6'de verilmiştir.

**Tablo 6. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunda Serum Log-BDNF, Log-GDNF, Log-NGF, Log-NT-3, Log-VEGF ve Log-FGF Düzeyleri**

	Anksiyete Bozukluğu (n:44)		Kontrol (n:44)		ANCOVA <sup>a</sup>		
	Ort	SS	Ort	SS	F(1,79)	p	$\eta_p^2$
Log-BDNF	3,022	1,754	2,905	2,031	0,080	0,778	0,001
Log-GDNF	9,423	2,462	11,360	3,528	8,267	0,005 <sup>**</sup>	0,095
Log-NGF	24,632	5,417	24,172	4,498	0,128	0,722	0,002
Log-NT-3	18,434	3,070	21,125	7,498	1,924	0,169	0,024
Log-VEGF	451,907	79,382	409,837	70,280	6,501	0,013 <sup>*</sup>	0,076
Log-FGF-2	5591,06	1644,07	6791,95	1428,98	6,654	0,012 <sup>*</sup>	0,78

n= olgu sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Kovaryantlar<sup>a</sup> cinsiyet, yaş, depresyon ve OKB semptom şiddeti, VKİ persentili

BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 değerleri analiz öncesi log-tranforme edilmiştir

\*p<0,05, \*\*p<0,01

ÇADÖY-Çocuk Formu alt ölçekleri için anksiyete bozukluğu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna göre YAB, SAB, AAB, PB, OKB, MDB, toplam anksiyete ve toplam içe atım puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $z = 6,383, p < 0.001$ ;  $z = 5,143, p < 0.001$ ;  $z = 3,565, p < 0.001$ ;  $z = 0,505, p < 0.001$ ;  $z = 5,143, p < 0.001$ ;  $z = 5,207, p < 0.001$  sırasıyla). Anksiyete bozukluğu ve kontrol grubunda ÇADÖY-Çocuk Formu alt ölçeklerinin karşılaştırılması Tablo 7'de gösterilmiştir. ÇADÖY-Ebeveyn Formu alt ölçekleri için anksiyete bozukluğu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise YAB, SAB, AAB, PB, OKB, MDB, toplam anksiyete ve toplam içe atım puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $z = 4,148, p < 0.001$ ;  $z = 3,846, p < 0.001$ ;  $z = 2,378, p < 0.001$ ;  $z = 3,901, p < 0.001$ ;  $z = 2,522, p < 0.001$ ;  $z = 5,080, p < 0.001$ ;  $z = 5,647, p < 0.001$ ;  $z = 5,960, p < 0.001$  sırasıyla). ÇADÖY-Ebeveyn Formu alt ölçekleri için ise iki grubun karşılaştırılması Tablo 8'da gösterilmiştir.

**Table 7. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunda ÇADÖY-Çocuk Formu Alt Ölçeklerinin Karşılaştırılması**

Ortalama ± SS	Anksiyete Bozukluğu (n:44)	Kontrol (n:44)	t/z	p
ÇYAB	9,790±4,20	3,697±2,49	6,383 <sup>a</sup>	< 0,001*
ÇSAB	15,674±9,20	6,069±3,94	5,861 <sup>a</sup>	< 0,001*
ÇAAB	7,651±5,46	3,674±3,35	3,565 <sup>a</sup>	< 0,001*
ÇPB	10,720±7,38	2,418±2,33	5,776 <sup>a</sup>	< 0,001*
ÇOKB	8,418±4,787	3,116±2,528	5,143 <sup>a</sup>	< 0,001*
ÇMDB	12,023±7,57	3,953±3,58	5,207 <sup>a</sup>	< 0,001*
Ç-toplam anksiyete puanı	44,340±20,68	15,636±8,37	8,404 <sup>b</sup>	< 0,001*
Ç-toplam içe atım puanı	65,045±31,06	22,545±12,65	8,533 <sup>b</sup>	< 0,001*

n= olgu sayısı, SS: Standart Sapma

ÇADÖ-Y: Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş; ÇYAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, ÇSAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği; ÇAAB: Ayrılık Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, ÇPB: Panik Bozukluk Alt Ölçeği, ÇOKB: Obsesif-Kompulsif Bozukluk Alt Ölçeği, ÇMDB: Major Depresif Bozukluk Alt Ölçeği

<sup>a</sup> Mann-Whitney Test

<sup>b</sup>Bağımsız Örneklem T Test

\* p<0,001

**Table 8. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Grubunda ÇADÖY-Ebeveyn Formu Alt Ölçeklerinin Karşılaştırılması**

Ortalama ± SS	Anksiyete Bozukluğu (n:44)	Kontrol (n:44)	t/z	p
ÇYAB	6,930±4,23	3,372±2,45	4,148 <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>***</sup>
ÇSAB	11,418±6,89	6,093±4,37	3,846 <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>***</sup>
ÇAAB	6,418±4,99	3,790±3,29	2,378 <sup>a</sup>	0,017
ÇPB	6,279±5,98	2,023±2,16	3,901 <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>***</sup>
ÇOKB	4,651±3,74	2,697±2,42	2,522 <sup>a</sup>	0,012 <sup>*</sup>
ÇMDB	9,558±6,01	3,255±2,91	5,080 <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>***</sup>
Ç-toplam anksiyete puanı	31,227±16,50	14,931±9,69	5,647 <sup>b</sup>	0,002 <sup>**</sup>
Ç-toplam içe atım puanı	45,636±20,81	24,336±13,06	5,960 <sup>b</sup>	0,001 <sup>**</sup>

n= olgu sayısı, SS: Standart Sapma

ÇADÖ-Y: Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş; ÇYAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, ÇSAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği; ÇAAB: Ayrılık Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, ÇPB: Panik Bozukluk Alt Ölçeği, ÇOKB: Obsesif-Kompulsif Bozukluk Alt Ölçeği, ÇMDB: Major Depresif Bozukluk Alt Ölçeği

<sup>a</sup> Mann-Whitney U Test

<sup>b</sup>Bağımsız Örneklem T Test

\* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001

Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 değerlerinin hem ÇADÖY-Çocuk Ölçeğinin hem de ÇADÖY-Ebeveyn Ölçeğinin alt ölçekleri arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Spearman korelasyon analizinde GDNF ile ÇADÖY-Ebeveyn Ölçeğinin AAB alt ölçeği puanı (p = 0,031) arasında, NGF ile de ÇADÖY-Ebeveyn Ölçeğinin SAB alt ölçeği puanı (p = 0,023) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Diğer değişkenler arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir. Sonuçlar sırasıyla Tablo 9 ve Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 9. Anksiyete Bozukluğu Olan Çocukların Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 Değerlerinin ÇADÖY- Çocuk Formunun Alt Ölçekleri ile İlişkisinin Araştırılması**

	BDNF		GDNF		NGF		NT-3		VEGF		FGF-2	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
ÇYAB	0,076	0,628	-0,082	0,603	0,038	0,809	-0,111	0,477	0,089	0,572	-0,059	0,708
ÇSAB	0,121	0,439	-0,269	0,081	0,126	0,422	-0,092	0,559	-0,089	0,572	-0,157	0,316
ÇAAB	-0,046	0,770	0,158	0,313	0,034	0,829	-0,021	0,892	0,171	0,272	-0,062	0,695
ÇPB	0,035	0,822	0,041	0,796	-0,205	0,188	0,022	0,809	-0,052	0,741	-0,060	0,702
ÇPB	0,035	0,822	0,041	0,796	-0,205	0,188	0,022	0,809	-0,052	0,741	-0,060	0,702
ÇMDB	-0,022	0,891	0,006	0,968	-0,124	0,427	-0,031	0,844	-0,168	0,282	-0,090	0,565
Ç-toplam anksiyete puanı	0,007	0,962	-0,003	0,985	-0,003	0,986	0,001	0,996	0,031	0,840	-0,151	0,328
Ç-toplam içe atım puanı	-0,003	0,987	0,029	0,853	0,030	0,845	-0,024	0,876	0,037	0,814	-0,140	0,364

ÇADÖY-Y: Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş; ÇYAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, ÇSAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği; ÇAAB: Ayrılık Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, ÇPB: Panik Bozukluk Alt Ölçeği, ÇOKB: Obsesif-Kompulsif Bozukluk Alt Ölçeği, ÇMDB: Major Depresif Bozukluk Alt Ölçeği

Spearman Korelasyon

**Tablo 10. Anksiyete Bozukluğu Olan Çocukların Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 Değerlerinin ÇADÖY- Ebeveyn Formunun Alt Ölçekleri ile İlişkinin Araştırılması**

	BDNF		GDNF		NGF		NT-3		VEGF		FGF-2	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
ÇYAB	0,107	0,496	0,058	0,712	0,190	0,222	-0,143	0,360	0,236	0,127	-0,045	0,776
ÇSAB	0,095	0,546	0,115	0,463	0,347	0,023*	-0,111	0,480	0,194	0,213	-0,010	0,949
ÇAAB	-0,101	0,519	0,330	0,031*	0,082	0,602	-0,043	0,787	0,135	0,388	0,086	0,584
ÇPB	0,018	0,909	0,041	0,796	-0,090	0,564	0,068	0,665	0,033	0,834	-0,258	0,095
ÇOKB	0,125	0,424	0,210	0,177	0,024	0,878	0,014	0,929	-0,036	0,819	-0,066	0,676
ÇMDB	-0,064	0,685	0,210	0,176	-0,086	0,583	-0,080	0,609	-0,063	0,690	-0,207	0,182
Ç-toplam anksiyete puanı	0,056	0,720	0,255	0,094	0,181	0,240	-0,044	0,778	0,211	0,169	-0,084	0,586
Ç-toplam içe atım puanı	0,041	0,791	0,242	0,114	0,146	0,346	-0,021	0,892	0,165	0,284	-0,131	0,396

ÇADÖ-Y: Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş; ÇYAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, ÇSAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği; ÇAAB: Ayrılık Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, ÇPB: Panik Bozukluk Alt Ölçeği, ÇOKB: Obsesif-Kompulsif Bozukluk Alt Ölçeği, ÇMDB: Major Depresif Bozukluk Alt Ölçeği

Spearman Korelasyon

\*p<0,05

Çalışmamızda anksiyete bozukluğu grubunda serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 değerlerinin hastalık süreleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Anksiyeten bozukluğu grubunda hastalık süresi ortalama  $27,18 \pm 15,88$  ay (süre aralığı: 3- 60 ay) olarak bulunmuştur. Ancak değişkenler arasında herhangi bir korelasyon tespit edilememiştir ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda anksiyete bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde YAB, AAB ve SAB alt gruplarında serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 değerleri karşılaştırılmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Sonuçlar sırasıyla Tablo 11 ve Tablo 12'de verilmiştir.

<b>Tablo 11. Anksiyete Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerin Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 Değerlerinin Hastalık Süresi ile İlişkisinin Araştırılması</b>												
	BDNF		GDNF		NGF		NT-3		VEGF		FGF-2	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Hastalık Süresi	0,110	0,478	-0,289	0,057	0,005	0,975	-0,285	0,061	-0,039	0,804	0,013	0,935

Spearman Korelasyon

<b>Tablo 12. Anksiyete Bozukluğu Grubundaki 3 Alt Grup Olan YAB, AAB ve SAB'da Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 Değerlerinin Karşılaştırılması</b>					
Ortalama $\pm$ SS	YAB (n:11)	AAB (n:12)	SAB (n:21)	$\chi^2$	p
BDNF	2,676 $\pm$ 1,108	3,317 $\pm$ 2,429	2,948 $\pm$ 1,755	0,116	0,436
GDNF	10,754 $\pm$ 4,055	8,708 $\pm$ 1,566	9,171 $\pm$ 1,362	4,190	0,123
NGF	23,436 $\pm$ 2,429	23,450 $\pm$ 2,973	25,942 $\pm$ 7,098	0,556	0,757
NT-3	19,072 $\pm$ 4,228	18,216 $\pm$ 2,912	18,361 $\pm$ 2,520	0,131	0,937
VEGF	452,909 $\pm$ 61,461	435,083 $\pm$ 40,721	460,809 $\pm$ 100,894	1,056	0,590
FGF-2	4926,00 $\pm$ 1983,90	6147,91 $\pm$ 1849,87	5454,04 $\pm$ 1369,94	2,108	0,349

n= olgu sayısı, SS: Standart Sapma

Kruskal Wallis Testi

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmada anksiyete bozukluğu tanısı (YAB, AAB ve SAB) konulan 8-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde periferik dolaşımdaki BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 düzeylerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması ve bu nörotrofik faktör düzeyleri ile anksiyete bozukluğunun klinik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Anksiyete bozukluğu tanısı alan çocuk ve ergen grubunda kontrol grubuna göre cinsiyet, yaş, VKİ persentili, obsesif kompulsif bozukluk ve majör depresif bozukluk semptom şiddetinden bağımsız olarak serum GDNF ve FGF-2 düzeylerinin anlamlı ölçüde düşük, serum VEGF düzeylerinin ise anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Buna karşın, BDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda anksiyete bozukluğu grubuna YAB, AAB ve SAB tanısı olan çocuk ve gençler dahil edilmiştir. Bunun için günümüzde çocukluk çağı anksiyete bozuklukları için yapılmış en geniş ölçekli randomize kontrollü çalışma olan CAMS (Child/ adolescent Anxiety Multimodal Study) çalışması örnek alınmıştır (Walkup ve ark., 2008). Bu üç alt grubun seçilmesi ile daha fazla örneklem sayısına ulaşılabilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu anksiyete bozukluklarının sıklıkla komorbidite gösterdiği ve ortak etiyolojik faktörlere sahip olduğu da bilinmektedir. Yine de olabildiğince homojen bir grup oluşturabilmek için de özgül bir nesne veya duruma karşı gösterilen korku reaksiyonları olan ÖF ve PB tanıları ise dışlanmıştır.

Çalışmamızda serum GDNF düzeyinin anksiyete bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. GDNF'nin depresif bozukluk ile ilişkisini araştıran bir çok çalışma olmasına rağmen anksiyete belirtileri ile ilişkisi hakkında az sayıda çalışma mevcuttur (De ve ark., 2014). Buna rağmen, GDNF'nin anksiyete bozukluğu patofizyolojisinde yeri olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Bir genetik çalışmada, daha önce şizofreni, depresyon ve madde bağımlılığı etiopatogenezinde yeri gösterilmiş olan GDNF genindeki 8 adet tek nükleotid polimorfizmi (SNP), psikiyatrik öyküsü olmayan 708 kişide araştırılmış ve bu 8 SNP'nin katılımcıların kendilerinin doldurdukları Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği'ndeki anksiyete ve depresyon puanları ile ilişkisi incelenmiştir. Analizlerin sonuçları GDNF geninde iki SNP'de anksiyete skorları ile anlamlı bir ilişkinin olduğu ve bu ilişkinin erkek cinsiyette bir risk faktörü olarak daha

belirgin olarak ortaya çıktığını göstermiştir (Kotyuk ve ark., 2013). Anksiyete bozukluğu tanısı olan bireylerin kontrol grubu ile periferik dolaşımdaki GDNF seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise sonuçlar tutarsızdır. 18-35 yaş arası genç erişkinlerde 938 katılımcının dâhil edildiği Brezilya’da yürütülen toplum temelli bir çalışmada anksiyete bozukluğu olan grupta artmış GDNF seviyeleri gösterilmiş ve GDNF’nin anksiyete bozuklukları için olası bir belirteç olabileceği rapor edilmiştir. Serum GDNF seviyelerinin yükselmesinin, çoklu anksiyete bozukluklarına karşı doğal bir fizyopatolojik cevap olabileceği belirtilmiştir (Pedrotti Moreira ve ark., 2018). 2019 yılında Çin’de genel halk popülasyonunda YAB tanısı olan 85 hastada yapılmış toplum temelli başka bir çalışmada ise kontrol grubuna kıyasla YAB tanısı alan grupta serum GDNF seviyelerinin daha düşük olduğu ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği ile GDNF düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmanın ikinci basamağında ise YAB tanısı alan grup randomize olarak 8 haftalık essitalopram veya venlafaksin ile tedavi edildikten sonra remisyon açısından tekrar değerlendirilmiş ve GDNF seviyeleri ile remisyon arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir (Shen ve ark., 2019).

Nörotransmitter sistemlerinden 5-HT, noradrenalin, dopamin ve GABA’nın anksiyete bozukluklarının etiolojisinde ve farmakolojik tedavisindeki yeri gösterilmiştir (Nikolaus ve ark., 2010). Serotoninin amigdala ve prefrontal korteksi etkileyerek inhibisyon davranışında ve korku reaksiyonunda etkili olduğu bilinmektedir (Graeff ve Zangrossi, 2010). Bazı çalışmalar ise mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik sistemin stres, korku, kaygı süreçlerine aracılık ettiğini göstermiştir (Bananej ve ark., 2012; Zarrindast ve ark., 2012). Dopamin geri alımının engellenmesi veya dopamin reseptörlerinin stimülasyonu yoluyla anksiyete benzeri davranışsal etkilerin ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (Simon ve ark., 1993). GDNF’nin ise anksiyete bozukluğunun patolojisinde ve tedavi yanıtında rolü olan 5HT/DA sistemleri ile karmaşık etkileşimleri bulunmaktadır (Baldwin ve ark., 2017, Popova ve ark., 2017). GDNF, ağırlıklı olarak DA sisteminin düzenleyicisi olarak kabul edilir ve aynı zamanda diğer nörotrofik faktörler ile de 5-HT sistemin üzerinden etkileşime girmektedir (Popova ve ark., 2017). GDNF, 5-HT nöron soma boyutunu, birincil nöron sayısını ve nöron uzunluğunu arttırmaktadır (Ducray ve ark., 2006). GDNF’nin nöroinflamatuvar ve oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkileri sayesinde hem serotonerjik hem de dopaminerjik nöronların hayatta kalması ve işlevlerinin sürdürülmesi için önemli role sahip olduğu bilinmektedir. Bu

nedenle, GDNF'nin her iki nörotransmitter sistemi arasındaki koordinasyonu düzenleyerek anksiyete bozukluklarının patogeneğinde yer aldığı düşünülmektedir (Naumenko ve ark., 2013). Bu bilgiler ışığında, literatürdeki bazı çalışmalar (Zhongxia ve ark., 2019) ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da anksiyete bozukluğu olan hastalarda GDNF seviyesinde gözlemlenen düşüklük, hastaların 5HT/DA sistemlerindeki bozulmayı yansıtır olabilir.

Çalışmamızda anksiyete bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde serum GDNF düzeylerinin anksiyete bozukluğu alt tiplerinden ve hastalık süresinden bağımsız olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Genç yetişkinlerle yapılan bir çalışmada ise serum GDNF düzeylerinin farklı anksiyete bozukluğu alt tipleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Pedrotti Moreira ve ark., 2018). Bizim çalışmamızdaki farklılık anksiyete bozukluklarının çocuk ve ergenlerde yeterince ayrılmamış olması ile ilişkili olabilir. Biyolojik kırılganlığı bulunan bireylerde olumsuz çevresel faktörlere maruz kalma ile öncelikle 'farklılaşmamış korku veya anksiyete duygusu'nun geliştiği, daha sonrasında ise bireysel farklılıklara göre spesifik anksiyete bozukluklarının şekillendiği bilinmektedir (Vasey ve Dadds, 2001). Ayrıca gelişmekte olan beyinde anksiyete bozukluğu GDNF düzeyleri için yetişkinlerden farklı etkiye sahip olabilir. Preklinik bir çalışmada genç farelerde GDNF'nin striatumda ekspresyonunun ve dopamin reseptörleri üzerindeki stimülasyonunun yetişkin farelerde görülmediği bildirilmiştir (Strömberg ve ark., 1993). Aynı zamanda beyinde anksiyete ve korkuya karşı kompensasyon düzeyini belirleyen süreçlerin, anksiyete bozukluğunun süresinin ve şiddetinin daha önceki çalışma sonuçlarındaki tutarsızlık üzerine etkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

Glial hücre disfonksiyonları, sinaptik glutamat alımının azalmasına ve duygudurum bozukluklarında ekstra hücrel glutamat toksisitesine neden olmaktadır (Zarate ve ark., 2003). Bu nedenle GDNF seviyelerinin artması, glutamat toksisitesine karşı nörotrofik desteği arttırmak için eksik glial hücrelerin adaptif bir işlemi olarak açıklanabilirken, GDNF seviyelerindeki azalma ise mevcut psikiyatrik bozukluğun beynin adaptasyon gösterebileceği kapasitesinin üstüne çıktığı şeklinde düşünülebilir. Örneğin şizofrenide artmış glutamat konsantrasyonları (Olbrich ve ark., 2008) erken evrelerde ortaya çıkarken, kronik hastalık durumunda bir glutamaterjik hipofonksiyon geliştiği bildirilmiştir (Ohrmann ve ark., 2005). Ayrıca yine şizofreni hastalarında yapılmış bir çalışmada hastalık süresi daha kısa (<60 ay) olanlarda yüksek GDNF seviyeleri rapor edilmişken 60 aydan daha uzun hastalık süresine

sahip olanlarda bu GDNF yüksekliği gösterilememiştir (Tunca ve ark., 2014). Bizim alışmamızda da her ne kadar hastalık suresi ile GDNF seviyeleri arasında ilişki gosterilememişse de anksiyete grubumuzda hastalık suresinin ortalamasının 27 ay olması, hastalık suresi ile GDNF seviyeleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak gosterilebileceği gerekli sureye ulaşılmamış olabileceğini de dndurmektedir.

Bizim çalışmamız bildiğimiz kadarıyla çocukluk ağı anksiyete bozukluğu klinik örnekleminde periferik dolaşımdaki GDNF düzeylerini araştıran ilk çalışmadır. Ancak çalışmamızın kesitsel tasarımı anksiyete bozukluğu ile GDNF arasında ilişki olduğunu desteklemekle birlikte nedensel çıkarımlar yapmamıza izin vermemektedir. Çocukluk ağı anksiyete bozukluğu ve GDNF arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda serum FGF-2 düzeylerinin de anksiyete bozukluğu olan ocuk ve ergenlerde kontrol grubuna gore anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. FGF-2'nin korku ifadesinde (fear expression) endojen bir düzenleyici olabileceği düşünülmektedir. Preklinik alışmalar korku koşullaması ile birlikte FGF-2 düzeylerinin hipokampal konsantrasyonlarının azaldığını göstermiştir (Graham ve ark., 2016). Hem sıçan hem de insanlar üzerinde koşullama modeli kullanarak yapılan bir çalışmada ise FGF-2 proteininin hipokampal seviyelerinin serumdaki seviyeleri ile pozitif korele olduğu ve 88 kişiden oluşan sağlıklı insan örnekleminde tükürük FGF-2 düzeylerinin korkulu uyarana karşı oluşan anksiyete ifadesi ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. FGF-2 düzeyi düşük olan bireylerin hem tehdit hem de güvenli uyarana karşı daha büyük korku tepkileri sergilediği bildirilmiştir (Graham ve ark., 2017). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu bulguları destekler niteliktedir. Yazında major depresif bozukluğa sahip yetişkin örnekleminde de FGF-2 düzeylerinin kontrol grubuna gore daha düşük olduğu ve gösterilmiştir (He ve ark., 2014). Bununla birlikte halen anksiyete bozukluğu olan klinik rnekleminde FGF-2 düzeyleri çalışılmamıştır. Bu açıdan çalışmamız anksiyete bozukluğu olan ocuk ve ergen rnekleminde FGF-2 düzeylerini araştıran ilk çalışmadır ve sonuçların sonraki araştırmalar ile doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda serum VEGF düzeylerinin anksiyete bozukluğu olan ocuk ve ergenlerde kontrol grubuna gore anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yazında VEGF ve stres

ilişkinin araştırılan preklinik bir çalışmada stresin hipokampusta VEGF ekspresyonunu azalttığı (Heine ve ark., 2005) ve elektrokonvulsif tedavi sonrası VEGF ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Newton ve ark., 2003). Major depresif bozukluk klinik örneğinde VEGF düzeylerini araştırılan bir çalışmada ise 30 hastanın periferik lökositlerindeki yüksek VEGF mRNA ekspresyon seviyelerinin depresif duygudurumları ile ilişkili olduğu ve 8 haftalık paroksetin tedavisinden sonraki klinik iyileşmeleri ile korele şekilde VEGF seviyelerinde azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (Iga ve ark., 2007). Literatüre baktığımızda anksiyete bozukluğu klinik örneğinde VEGF düzeylerinin araştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak mevcut araştırmalar, pediatrik anksiyete bozuklukları ile depresyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. İkiz ve aile çalışmaları, pediatrik anksiyete ve depresif bozuklukların serotonerjik nöronları veya bu nöronları modüle eden nöral devreleri içerebilen bazı genetik faktör veya etkileri paylaşabileceğini göstermiştir (Axelson ve Birmaher, 2001). Bu nedenle depresif bozukluğu olan hastalardaki yükselmiş VEGF seviyeleri ile çalışmamızın dolaylı olarak birbirini desteklediğini düşünmekteyiz. Ancak çalışmamız anksiyete bozukluğu olan çocuk ve ergen örneğinde VEGF düzeylerini araştırılan ilk çalışma olduğu için mevcut bulguları tekrarlayacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında serum BDNF düzeyleri açısından farklılık tespit edilmemiştir. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluğu ile BDNF düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Literatüre baktığımızda preklinik çalışmalarda BDNF genotipinin Met alelinin, azalmış BDNF sekresyonu ve artmış anksiyöz davranışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark., 2006). Met alelinin anksiyete bozuklukları ile ilişkili olup olmadığı literatürde yoğun bir tartışma konusu olmuştur (Jiang ve ark. 2005; Shimizu ve ark., 2005; Wray ve ark., 2008). Bazı araştırmalar, BDNF genotipinin Val alelini anksiyete kırılganlığına (vulnerability) da dahil etmiştir (Frustraci ve ark., 2008). Ergenlerde fonksiyonel nörogörüntüleme ile ilgili yakın tarihli bir araştırma Met-taşıyıcılarının duygusal yüz ifadeleri için daha büyük nöral tepkiler gösterdiğini, Met alelinin anksiyete ve depresyon için önemli nöral korelasyonları etkileyebileceğini rapor etmiştir (Lau ve ark., 2010). Çocuk ve ergenlerde yürütülen bir toplum temelli bir çalışmada ise BDNF geninin Met alelinin kopyasını taşımanın anksiyete bozuklukları için bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (Tocchetto ve ark., 2011). Çocuk ve ergen yaş grubunda OKB tanılı grupta yapılmış bir çalışmada serum BDNF

seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (Şimşek ve ark., 2016). Ancak çocukluk çağı anksiyete bozuklukları için BDNF'nin periferik dolaşımdaki düzeylerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Hem çocuk ve ergen yaş grubunda yazındaki verilerin azlığı hem de erişkin yaş grubunda anksiyete bozukluklarında BDNF seviyeleri ile ilgili tutarsız veriler nedeniyle çocukluk çağı anksiyete bozuklukları ile BDNF ilişkisini değerlendirmeye yönelik çalışmaların artması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında serum NGF düzeyleri açısından farklılık tespit edilmemiştir. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluğu ile NGF düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Literatürde major depresif bozuklukta NGF seviyelerindeki azalma tutarlı bir şekilde bildirilmiş olsa da (Wiener ve ark. 2015), NGF anksiyete bozukluğu olan hastalarda geniş ölçüde çalışılmamıştır. Artmış NGF seviyelerinin organizmanın son derece stresli bir durumla karşı karşıya kalmasına ilişkin başa çıkma tepkisini temsil edebileceği düşünülmektedir. İlk kez paraşütle atlama yapacak olan askerlerde, NGF düzeylerinin atlama esnasında ve sonrasında artmış olduğu bildirilmiştir (Aloe ve ark., 1994). Klinik örnekleme yapılan bir erişkin çalışmasında ise YAB tanılı 22 hastadan oluşan bir örnekleme başlangıçta kontrol grubuna göre NGF seviyelerinin farklı olmadığı fakat bilişsel davranışçı terapiden sonra NGF seviyelerinin arttığı, bu nedenle serum NGF'deki artışın iyi tedavi yanıtını gösterebileceği rapor edilmiştir (Jockers-Scherubl ve ark., 2007). Bu bilgiler, çocukluk çağı anksiyete bozuklukları ile NGF ilişkisini değerlendirmeye yönelik çalışmaların artması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında serum NT-3 düzeyleri açısından farklılık tespit edilmemiştir. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluğu ile NT-3 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Literatürde prelinik bir çalışmada sıçan hipokampusunda tekrarlayan stres sonrası artmış NT-3 ekspresyonu tespit edildiğini bildirilmiştir (Schmidt ve Duman, 2007). Bir başka hayvan çalışmasında ise fare beyninin limbik bölgesine NT-3 enjekte edildiğinde, korku devresinin sönmesinin sağlandığı ve gelecekte bunun anksiyete tedavisi için kullanılabileceği belirtilmiştir (D'Amico ve ark., 2017). Nörotrofin-3 reseptörü geni (NTRK3), korku / alarm modülatör devrelerinde önemli bir işlevi olan bir beyin yapısı olan lokus seruleusta yüksek oranda eksprese edilmektedir. Anksiyete bozukluğu tanılı bir örnekleme yapılmış NT-3 reseptör genindeki mikroRNA işlevlerini araştıran genetik bir çalışmada ise NTRK-3'ün alele özgü miRNA düzenlemesi

yoluyla anksiyete bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Muiños-Gimeno ve ark., 2009). Bu bilgiler, çocukluk çağı anksiyete bozuklukları ile NT-3 ilişkisini değerlendirmeye yönelik çalışmaların artması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda GDNF ile ÇADÖY-Ebeveyn Ölçeğinin AAB alt ölçeği arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. AAB tanılı çocukların sıklıkla ebeveynlerinden ayrılmaya direnç gösterdikleri, ebeveynlerine yapışarak onların bir gölgesi gibi yaşadıkları, ayrılma beklentisi olduğunda ise aşırı sıkıntı yaşadıkları, kimi zaman saldırgan davranışlar gösterebildiği (APA 2013) göz önüne alındığında AAB'nin ebeveynin günlük yaşamını ve işlevselliğini diğer anksiyete bozuklukları alt tiplerine göre daha fazla etkilediği kabul edilebilir. Bu durumda ÇADÖY-Ebeveyn AAB alt ölçeği ebeveyn tarafından doldurulduğu için GDNF ile arasında pozitif korelasyon bulunmasının beklenen bir sonuç olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda NGF ile ÇADÖY-Ebeveyn Ölçeğinin SAB alt ölçeği arasında da pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda birçok analiz yapılmasından dolayı tip 2 hata gelişmiş olabileceğini de göz önüne alınarak bu korelasyon ilişkilerinin desteklenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim bilgilerimize göre çocukluk çağı anksiyete bozukluğu klinik örnekleminde periferik dolaşımdaki nörotrofin düzeyleri ile herhangi bir anksiyete ve ilişkili bozuklukları değerlendiren bir ölçeğinin alt ölçekleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Anksiyete bozukluğu grubundaki 3 alt kategori olan YAB, AAB ve SAB'nda BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Literatürde farklı anksiyete bozukluğu alt tiplerinde periferik dolaşımdaki nörotrofin seviyelerini karşılaştıran az sayıda çalışma vardır (Pedrotti Moreira ve ark., 2018; Suliman ve ark.,2013). Bir meta analiz çalışmasında anksiyete bozukluğu olan bireylerde kontrol grubuna göre BDNF seviyelerinin daha düşük olduğu ve bunun anksiyete bozukluğu alt tipi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. BDNF düzeyleri anksiyete bozukluğu olan bireylerde azalmış gibi görünse de, bu sonucun çeşitli anksiyete bozuklukları arasında tutarlı olmadığı ve bulguların OKB'de anlamlı olarak BDNF seviyelerinin azalması ile açıklanabileceği rapor edilmiştir (Suliman ve ark.,2013). Genç yetişkinlerle yapılmış bir çalışmada ise serum GDNF düzeylerinin panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve sosyal anksiyete bozukluğu olan kişilerde herhangi bir anksiyete bozukluğu olmayanlara göre daha yüksek olduğu fakat travma sonrası stres

bozukluğu olan bireylerde GDNF ile bu ilişkinin gösterilemediği rapor edilmiştir. (Pedrotti Moreira ve ark., 2018). Literatürde her ne kadar anksiyete bozukluğu alt tiplerinde tek bir nörotrofin değerini karşılaştıran çalışmalar olsa da bildiğimiz kadarıyla BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 değerlerini birlikte karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda anksiyete bozukluğu grubunda serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2 değerleri ile hastalık süreleri arasında ilişki incelendiğinde herhangi bir korelasyon tespit edilememiştir. Literatürde anksiyete ve korkuya karşı kompensasyon düzeyini belirleyen düzeneklerin anksiyete bozukluğunun süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Örneğin şizofrenide artmış glutamat konsantrasyonlarının (Hans ve ark., 2008) erken evrelerde ortaya çıkarken, kronik hastalık durumunda bir glutamaterjik hipofonksiyon geliştiği bildirilmiştir (Ohrmann ve ark., 2005). Nörotrofinler ile yapılmış çalışmalara baktığımızda, şizofreni hastalarında yapılmış bir araştırmada hastalık süresi daha kısa (<60 ay) olanlarda yüksek GDNF seviyeleri rapor edilmişken 60 aydan daha uzun hastalık süresine sahip olanlarda bu artış gösterilememiştir (Tunca ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda ise her ne kadar hastalık süresi ile GDNF seviyeleri arasında ilişki gösterilememişse de anksiyete grubumuzda hastalık süresinin ortalamasının 27 ay olması, bu ilişkinin istatistiksel olarak ortaya konulabileceği gerekli süreye ulaşılmamış olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın kesitsel tasarımı çocukluk çağı anksiyete bozukluğu ile GDNF, FGF-2 ve VEGF arasında ilişki olduğunu desteklemekle birlikte nedensel çıkarımlar yapmamıza izin vermemektedir. Araştırmamızın kesitsel bir çalışma olması ve örneklem sayısının az olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Ayrıca çalışmamızın hasta grubu çocuk ve ergen psikiyatri kliniğimize başvuran örneklemden oluşturulmuştur. Bu durum sonuçların genel popülasyonu yansıtmasını zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte konusundaki sınırlı bilgilerimiz ve muhtemel olarak nörotrofin değerlerini etkileyebilecek faktörler nedeniyle de serum nörotrofin seviyelerini araştıran klinik çalışmaların nörobiyolojik olarak yorumlanması güçtür. Daha önceki çalışmalarda alkol kullanımı, sigara ve fiziksel egzersizin serum BDNF seviyelerini etkileyebileceği gösterilmiştir. Yine kan alımı sırasındaki açlık, örneklem daha sonraki bir gün çalışılması, daha uzun süre depolanması gibi analiz öncesi koşulların daha düşük serum BDNF seviyeleri ile ilişkisi bildirilmiştir. Fakat bu etkinin daha çok plazma

numunelerinde olduğu, serum veya tam kan örneklerinde gösterilemediği de rapor edilmiştir (Molendijk ve ark., 2012).

Çalışmamızın sınırlılıklarının yanı sıra güçlü yönleri de bulunmaktadır. Preklinik çalışmalarda BDNF'nin beyin kan bariyerini geçebildiği (Pan ve ark., 1998), sıçan hipokampusü ve prefrontal korteksindeki BDNF düzeyleri ile serum BDNF düzeylerinin korele olduğu gösterildiği için (Sartorius ve ark. 2009) çalışmamızda da periferik kandaki serum örnekleme değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılardan 8:30-10:00 saatleri arasında, 8-12 saatlik açlık sonrasında kan alınmış ve numuneler aynı gün içinde bekletilmeden çalışılarak analiz öncesi koşullardan etkilenme azaltılmaya çalışılmıştır. Çalışmamıza alınan çocuk ve ergenlerde MDB, OKB, PB gibi içe atım bozuklukları dışlanarak diğer psikiyatrik hastalıkların nörotrofik faktör düzeyleri üzerine etkisi en aza indirilmiştir. Çalışmamızda BDNF, GDNF, NGF, NT-3, VEGF ve FGF-2'nin periferik kan düzeyini etkileyebileceği düşünülerek serum düzeyleri cinsiyet, yaş, VKİ persentili, OKB ve MDB semptom şiddeti kontrol edilerek değerlendirilmiştir. Ayrıca nörotrofinlerin serum düzeylerini etkileme ihtimali olduğundan tüm örnekleme psikofarmakolojik ve nörofarmakolojik ajan kullanımı da dışlanmıştır.

## **6.SONUÇ**

Çalışmamızda nörotrofinlerin özellikle de GDNF, FGF-2 ve VEGF'nin çocukluk çağı anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde potansiyel bir rolü olabileceğine dair kanıtlar sunulmuştur. Ancak nörotrofik faktör düzeyleri ile çocuk ve ergenlerdeki anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için bulgularımızın gelecekte yapılacak araştırmalar ile desteklenmesi gerektiği düşünölmektedir.

## 7. KAYNAKÇA

- Ainsworth MD, Blehar MC, Waters E, Wall S. (1978). Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Airaksinen MS, Saarma M. (2002). The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neuroscience* 3: 383–394.
- Akhtar, S. (2014). Sources of Suffering Fear, Greed, Guilt, Deception, Betrayal, and Revenge. 1st Edition. pp. 5-12. London: Karnac Books.
- Aksu I, Baykara B, Ozbal S, Cetin F, Sisman AR, Dayi A, Gencoglu C, Tas A, Büyük E, Gonenc-Arda S, Uysal N. (2012). Maternal treadmill exercise during pregnancy decreases anxiety and increases prefrontal cortex VEGF and BDNF levels of rat pups in early and late periods of life. *Neuroscience Letters* 16;516(2):221-5.
- Alkın T, Onur E. (2007). Anksiyete Kavramı ve Anksiyete Bozukluklarına Genel Bir Bakış, Köroğlu E, Güleç C, Şenol S (editors), *Psikiyatri Temel Kitabı*, pp. 296-303. Ankara, Hekimler Yayın Birliği Basım Yayın.
- Aloe L, Bracci-Laudiero L, Alleva E, Lambiase A, Micera A, Tirassa P. (1994). Emotional stress induced by parachute jumping enhances blood nerve growth factor levels and the distribution of nerve growth factor receptors in lymphocytes. *Proc Nat Acad Sci USA* 91:10440–10444.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Ed. text revision. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th Ed. text revision. Washington DC: American Psychiatric Press.
- Andero R, Ressler KJ (2012) Fear extinction and BDNF: Translating animal models of PTSD to the clinic. *Genes Brain Behaviour* 11: 503–512.
- Angold A, Costello EJ, Erkanli A. (1999). Comorbidity. *J. Child Psychol. Psychiatry* 40: 57–87.
- Arenas E, Trupp M, Akerud P, Ibanez CF. (1995). GDNF prevents degeneration and promotes the phenotype of brain noradrenergic neurons in vivo. *Neuron* 15: 1465–1473.
- Arkonaç O. (1999). *Açıklamalı Psikiyatri Sözlüğü*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Aschenbrand SG, Kendall PC, Webb A. (2003). Is childhood separation anxiety disorder a predictor of adult panic disorder and agoraphobia? A seven-year longitudinal study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 42:1478– 1485.
- Axelson DA, Birmaher B. (2001). Relation between anxiety and depressive disorders in childhood and adolescence. *Depress Anxiety* 14(2):67-78.

- Baldwin, DS, Hou R, Gordon R., Huneke NT, Garner M. (2017). Pharmacotherapy in generalized anxiety disorder: novel experimental medicine models and emerging drug targets. *Cns Drugs* 31(4):307.
- Ball S, Marangell LB, Lipsius S, Russell JM. (2013). Brain-derived neurotrophic factor in generalized anxiety disorder: results from a duloxetine clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 43:217–221.
- Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, et al. (1998) Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl 8):47-54
- Baltes PB, Reese HW, Nesselroade JR. (1988). Life-span developmental psychology: An introduction to research methods. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Bananej M, Karimi–Sori A, Zarrindast MR, Ahmadi S. (2012). D1 and D2 dopaminergic systems in the rat basolateral amygdala are involved in anxiogenic – like effects induced by histamine. *J Psychopharmacology* 26(4): 564 – 574.
- Bandelow B, Wedekind D. (2014). Soziale Phobie. *Nervenarzt* 85:635-647.
- Barde YA. (1990). The nerve growth factor family. *Prog Growth Factor Research* 2(4):237-248. Review
- Barlow DH. (2002). Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic (2nd ed.). New York, NY: Guilford Press.
- Bayraktar E. (2006). Yaygın anksiyete bozukluğunun fenomenolojisi. Tükel R, Aklın T, (editors), *Anksiyete Bozuklukları*. pp. 469–508. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Beesdo K, Knappe S, Pine DS. (2009). Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatric Clinics of North America* 32: 483–524.
- Bell-Dolan DJ, Foster S, Christopher JS. (1995). Girls' peer relations and internalizing problems: Are socially neglected, rejected, and withdrawn girls at risk? *Journal of Clinical Child Psychology* 24: 463–473.
- Bernstein G, Bernat D, Davis A, Layne A. (2008). Symptom presentation and classroom functioning in a nonclinical sample of children with social phobia. *Depression and anxiety* 25: 752-760.
- Berridge CW, Schmeichel BE, Espana RA. (2012). Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med Rev* 16: 187-197.
- Biederman J, Rosenbaum JF, Bolduc-Murphy EA, Faraone SV, Chaloff J, Hirshfeld DR., Kagan J. (1993). Behavioral inhibition as a temperamental risk factor for anxiety disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2: 667–684.

- Bogels SM, Zigterman D. (2000). Dysfunctional Cognitions in Children with Social Phobia, Separation Anxiety Disorder, and Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology* 28 (2): 205-211.
- Bond L, Carlin JB, Thomas L, Rubin K, Patton G. (2001). Does bullying cause emotional problems? A prospective study of young teenagers. *British Medical Journal* 323:480-484.
- Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR, Takasu MA, Greenberg ME. (1999). Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription – dependent and independent mechanism. *Science* 286 (5443): 1358-1362.
- Bowlby J. (1977). The making and breaking of affectional bonds: Aetiology and psychopathology in the light of attachment theory. *British Journal of Psychiatry* 130: 201–210.
- Brodie C, Gelfand EW. (1992). Functional nerve growth factor receptors on human B lymphocytes. Interaction with IL-2. *J Immunology* 148:3492–3497.
- Calabrese F, Molteni R, Racagni G, Riva MA. (2009). Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders, *Psychoneuroendocrinology* 34 (Suppl. 1): 208–216.
- Carnicella S, Ron D. (2009). GDNF--a potential target to treat addiction. *Pharmacology and Therapeutics* 122 (1): 9–18.
- Canino G, Shrout PE, Rubio-Stipec M, Bird HR, Bravo M, et al. (2004). The DSM-IV rates of child and adolescent disorders in Puerto Rico. *Arch. Gen. Psychiatry* 61: 85–93.
- Carrión VG, Garrett A, Menon V, Weems CF, Reiss AL. (2008). Posttraumatic stress symptoms and brain function during a response-inhibition task: An fMRI study in youth. *Depression and Anxiety* 25: 514–526.
- Carrión VG, Weems CF, Reiss AL. (2007). Stress predicts brain changes in children: A pilot longitudinal study on youth stress, PTSD, and the hippocampus. *Pediatrics* 119: 509–516.
- Cevizci, A. (2005). *Paradigma Felsefe Sözlüğü*. (Altıncı basım). İstanbul: Paradigma Yayınları
- Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. (2001a). Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 50: 260–265.
- Chen Z, Chai Y, Cao L, Huang A, Cui R, Lu C, et al. (2001b). Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes survival and induces differentiation through the phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase pathway respectively in PC12 cells. *Neuroscience* 10: 593–598.
- Chen ZY, Jing D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao CJ, Herrera DG, Toth M, Yang C, McEwen BS, Hempstead BL, Lee FS. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, 314 (5796):140-143.

- Chorpita BF, Yim L, Moffitt C, Umemoto LA, Francis SE. (2000). Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: A revised child anxiety and depression scale. *Behaviour Research and Therapy*, 38: 835–855.
- Cirulli F, Alleva E. (2009). The NGF saga: from animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology. *Frontiers in Neuroendocrinology* 30: 379–395.
- Coffey ET, Akerman KE, Courtney MJ. (1997). Brain derived neurotrophic factor induced a rapid up regulation of synaptophysin and tau proteins via the neurotrophin receptor TrkB in rat cerebellar granule cells. *Neurosci. Lett.* 227(3): 177-180.
- Connolly SD, Bernstein GA, Work Group on Quality Issues. (2007). Practiceparameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(2): 267–283.
- Costello E, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch. Gen. Psychiatry* 60: 837–844.
- Costello EJ, Egger HL, Angold A. (2004). Developmental epidemiology of anxiety disorders. In T. H. Ollendick, J. S. March (Ed.s), *Phobic and anxiety disorders in children and adolescents: A clinician's guide to effective psychosocial and pharmacological interventions*, pp. 61–91. New York, NY: Oxford University Press.
- Costello EJ, Egger HL, Angold A. (2005). The developmental epidemiology of anxiety disorders: phenomenology, prevalence, and comorbidity. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.*, 14: 631-648.
- Crocq MA. (2015). A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neuroscience* 17: 319–325.
- Creveling CC, Varela RE, Weems CF, Corey DM. (2010). Maternal control, cognitive style, and childhood anxiety: A test of a theoretical model in a multi-ethnic sample. *Journal of Family Psychology*, 24: 439-448.
- Cronk NJ, Slutske WS, Madden PA, Bucholz KK, Heath AC. (2004). Risk for separation anxiety disorder among girls: paternal absence, socioeconomic disadvantage, and genetic vulnerability. *J. Abnorm. Psychol*, 113:237–47.
- Czéh B, Michaelis T, Watanabe T.(2001). Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 12796-12801.
- Dadds MR, Barrett PM, Rapee R.M., Ryan, S. (1996). Family process and child psychopathology: An observational analysis. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 24: 715–734.
- Dadds MR, Holland D, Barrett PM, Laurens K, Spence S. (1999). Early intervention and prevention of anxiety disorders in children: Results at 2-year follow-up. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67: 145–150.

- D'Amico D, Gener T, de Lagrán MM, Sanchez-Vives MV, Santos M, Dierssen M. (2017). Infralimbic Neurotrophin-3 Infusion Rescues Fear Extinction Impairment in a Mouse Model of Pathological Fear. *Neuropsychopharmacology*, 42(2): 462–472.
- David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang J-W, Marsteller D, Mendez I, et al. (2009). Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 62: 479–493.
- Davidson RJ. (1998). Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. *Cognition and Emotion*, 12: 307–320.
- Davidson RJ, Marshall JR., Tomarken AJ, Henriques JB. (2000). While a phobic waits: Regional brain electrical and autonomic activity in social phobics during anticipation of public speaking. *Biological Psychiatry*, 47: 85–95.
- De Bellis MD, Keshavan MS, Clark DB, Casey BJ, Giedd JN, Boring AM, Ryan ND. (1999) . Developmental traumatology: II. Brain development. *Biological Psychiatry*, 45: 1271–1284.
- Doksat MK. (2003). Evrimsel Perspektiften Depresyon ve Sitokinler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 13: 97- 108.
- Dome P, Teleki Z, Rihmer Z, Peter L, Dobos J, Kenessey I. (2008). Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry* 14(5):523-531.
- Domschke K, Zwanzger P. (2008). GABAergic and endocannabinoid dysfunction in anxiety - future therapeutic targets? *Curr Pharm Des*. 2008; 14: 3508–3517.
- Ducray A, Krebs SH, Schaller B, Seiler RW, Meyer M, Widmer HR. (2006).GDNF family ligands display distinct action profiles on cultured GABAergic and serotonergic neurons of rat ventral mesencephalon.*Brain Res*, 19;1069(1):104-112.
- Duman RS, Monteggia LM. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 59: 1116 – 1127.
- Duman RS, Voleti B. (2012). Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci* 35: 47–56
- Durbec P, Marcos-Gutierrez CV, Kilkenny C, Grigoriou M, Wartiovaara K, Suvanto P, et al. (1996). GDNF signalling through the Ret receptor tyrosine kinase. *Nature* 381: 789– 793.
- Dwivedi Y, Mondal AC, Rizavi HS, Conley RR. (2005). Suicide brain is associated with decreased expression of neurotrophins. *Biol Psychiatry* 58: 315–324.
- Edwards SL, RapeeRM, KennedyS. (2010). Prediction of anxiety symptoms in preschool-aged children: Examination of maternal and paternal perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51: 313–321.

- Ehringer MA, Rhee SH, Young S, Corley R, Hewitt JK. (2006). Genetic and environmental contributions to common psychopathologies of childhood and adolescence: a study of twins and their siblings. *J. Abnorm Child Psychol*, 34(1):1–17.
- Eley TC, Stevenson J. (2000). Specific life events and chronic experiences differentially associated with depression and anxiety in young twins. *J. Abnorm. Child Psychol*, 28: 383–394.
- Elizur Y, Perednik R. (2004). Prevalence and Description of Selective Mutism in Immigrant and Native Families: A Controlled Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42: 1451-1459.
- Enoch MA, White KV, Waheed J, Goldman D. (2008). Neurological and genetic distinctions between pure and comorbid anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 25: 383–392.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, 9: 669–676.
- Field AP, Lawson J. (2003). Fear information and the development of fears during childhood: effects on implicit fear responses and behavioral avoidance. *Behav. Res. Ther*, 41: 1277–1293.
- Fontenelle LF, Barbosa IG, Luna JV, Rocha NP, Silva Miranda A, Teixeira AL. (2012). Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 199:195–200.
- Ford T, Goodman R, Meltzer H. (2003). The British child and adolescent mental health survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42: 1203–1211.
- Fox NA, Henderson HA, Marshall PJ, Nichols KE, Ghera MM. (2005). Behavioral inhibition: linking biology and behavior within a developmental framework. *Annu. Rev. Psychol*, 56: 235–62.
- Fox NA, Nichols KE, Henderson HA, Rubi, K, Schmidt L, Hamer D, Ernst M, Pine DS. (2005). Evidence for a gene-environment interaction in predicting behavioral inhibition in middle childhood. *Psychological Science* 16: 921–926.
- Franklin RA, Brodie C, Melamed I, Terada N, Lucas JJ, Gelfand EW. (1995). Nerve growth factor induces activation of MAP-kinase and p90rsk in human B lymphocytes. *J Immunol*, 154:4965–4972.
- Frielingsdorf H, Bath KG, Soliman F, Difede J, Casey BJ, Lee FS. (2010). Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met endophenotypes: implications for posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1208:150–157.
- Frustaci A, Pozzi G, Gianfagna F, Manzol L, Boccia S. (2008). Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits, *Neuropsychobiology* 58: 163-170.

- Garrett AS, Carrión VG, Kletter H, Karchemskiy A, Weems CF, Reiss AL. (2012). Brain activation to facial expressions in youth with PTSD symptoms. *Depression and Anxiety* 29: 449–459.
- Gaughran F, Payne J, Sedgwick PM, Cotter D, Berry M. (2006). Hippocampal FGF-2 and FGFR1 mRNA expression in major depression, schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res Bull*, 70: 221–227.
- Geçtan E. (2005). *Psikanaliz ve Sonrası (On Birinci basım)*, pp. 203-221. İstanbul: Metis Yayınları.
- Gerull FC, Rapee RM. (2002). Mother knows best: effects of maternal modelling on the acquisition of fear and avoidance behaviour in toddlers. *Behav. Res. Ther*, 40 (3): 279–87.
- Ginsburg GS, Affrunti NW. (2013). Generalized Anxiety Disorder in Children and Adolescents. R.A. Vasa and A. K. Roy (Eds), *Pediatric Anxiety Disorders: A clinical guide, Current Clinical Psychiatry*, pp. 71-90, Springer Science+Business Media, New York.
- Glatt CE, Lee FS. (2016). Common polymorphisms in the age of Research Domain Criteria (RDoC): integration and translation. *Biol Psychiatry*, 79: 25–31.
- Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. (2005). Effect of treatment on serum brain-derived neuro-trophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255:381-386.
- Gordon JA, Hen R (2004). Genetic approaches to the study of anxiety. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 193–222.
- Gormez V, Kılınçaslan A, Orengul AC, et al. (2017). Psychometric properties of the Turkish version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a clinical sample of Turkish children and adolescents. *Child Psychiatry & Human Development*, 48: 922-933
- Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EC, Akdemir D, Taner Y. (2004). Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 11: 109-116.
- Graham M. (2017). Fibroblast Growth Factor-2: A Promising Biomarker for Anxiety and Trauma Disorders. *Journal of Experimental Neuroscience* 11: 1–3
- Graham BM, Richardson R. (2016). Individual differences in the expression of conditioned fear are associated with endogenous fibroblast growth factor 2. *Learn Mem*, 23: 42– 45.
- Graham M, Zagic D, Richardson R. (2017). Low Endogenous Fibroblast Growth Factor 2 Levels Are Associated With Heightened Conditioned Fear Expression in Rats and Humans. *Biological Psychiatry* 15;82(8):601-607

- Gregory A.M, Eley T.C. (2007). Genetic influences on anxiety in children: what we've learned and where we're heading. *Clin. Child Fam. Psychol. Rev*, 10: 199–212.
- Gregory AM, Eley TC. (2011). The genetic basis of child and adolescent anxiety. In W. K. Silverman & A. Fields (Eds.), *Anxiety disorders in children and adolescents: Research assessment, and intervention* (2nd ed.). Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press.
- Guilherme Graeff F, Zangrossi J (2010). The dual role of serotonin in defense and the mode of action of antidepressants on generalized anxiety and panic disorders. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 10: 207-217.
- Gunnar M. (2001). Cortisol and anxiety. In M. W. Vasey & M. R. Dadds (Eds.), *The developmental psychopathology of anxiety*. London, United Kingdom: Oxford University Press.
- Hadwin JA, Garner M, Perez-Olivas G. (2006). The development of information processing biases in childhood anxiety: a review and exploration of its origins in parenting. *Clin. Psychol. Rev*, 26: 876–94.
- Hall D, Dhillon A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. (2003). Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive compulsive disorder. *American Journal of Human Genetics* 73: 370–376.
- He S, Zhang T, Hong B, Peng D, Su H, Li, Z, Fang Y, Jiang K, Liu X, Li H. (2014). Decreased serum fibroblast growth factor-2 levels in pre- and post-treatment patients with major depressive disorder. *Neuroscience letters* 579:168-172.
- Heine VM, Zareno J, Malsam S, Joels M, Lucassen PJ. (2005). Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression. *Eur J Neurosci*, 21: 1304 –1314.
- Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am. J. Psychiatry* 158:1568–78.
- Higa-McMillan CK, Francis SE, Rith-Najarian L, Chorpita BF. (2016) Evidence Base Update: 50 Years of Research on Treatment for Child and Adolescent Anxiety, *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 45(2): 91-113.
- Hock C, Heese K, Muller-Spahn F, Huber P, Riesen W, Nitsch RM, Otten U. (2000). Increased cerebrospinal fluid levels of neurotrophin 3 (NT-3) in elderly patients with major depression. *Mol Psychiatry*, 5: 510–513.
- Horch HW. (2004). Local effects of BDNF on dendritic growth. *Rev. Neuroscience* 15(2): 117-129.
- Horney K. (1937). *The Neurotic Personality of Our Time*, pp. 27-35. New York, NY, US: W W Norton & Co.
- Hovatta I, Barlow C. (2008). Molecular genetics of anxiety in mice and men. *Annals of Medicine*, 40: 92–109.

- Howels DW, Porritt M, Wong JY, Batchelor PE, Kalnins R, Hughes AJ, Donnan GA. (2000). Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's diseases substantia nigra. *Exp. Neural.* 166(1): 127- 135.
- Hudson JL, Rapee RM. (2004). From anxious temperament to disorder: an etiological model of generalized anxiety disorder. In *Generalized Anxiety Disorder: Advances in Research and Practice*, ed. RG Heimberg, CL Turk, DS Mennin, pp. 51–76. New York: Guilford.
- Hudson JL, Rapee RM, Deveney C, Schniering CA, Lyneham HJ, Bovopoulos N. (2009). Cognitive behavioral treatment versus an active control for children and adolescents with anxiety disorders: a randomized trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 48: 533-544.
- Hünnerkopf R, Strobel A, Gutknecht L, Brocke B, Lesch KP. (2007). Interaction between BDNF Val66Met and dopamine transporter gene variation influences anxiety-related traits. *Neuropsychopharmacology* 32: 2552–2560.
- Ialongo N, Edlesohn G, Werthamer-Larsson L, Crockett L, Kellam S. (1995). The significance of self-reported anxious symptoms in first grade children: Prediction to anxious symptoms and adaptive functioning in fifth grade. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 3: 427-437.
- Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S. (2007). Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 658–663.
- Jiang X, Xu K, Hoberman J, Tian F, Marko AJ, Waheed JF, Harris CR, Marini AM, Enoch MA, Lipsky RH. (2005). BDNF variation and mood disorders: a novel functional promoter polymorphism and Val66Met are associated with anxiety but have opposing effects. *Neuropsychopharmacology* 30: 1353-1361.
- Jockers-Scherubl MC, Zubraegel D, Baer T, Linden M, Danker-Hopfe H, Schulte-Herbruggen O, Neu P, Hellweg R. (2007). Nerve growth factor serum concentrations rise after successful cognitive-behavioural therapy of generalized anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31: 200–204.
- Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Kordon A, Dibbelt L, Schwieger U. (2009). Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 34: 353–357.
- Kagan J, Reznick JS, Snidman N. (1987). The physiology and psychology of behavioral inhibition. *Child Development* 58: 1459–1473.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. (2000). *Principles of Neural Science*, 4th Edition. USA: McGraw-Hill
- Karege F, Schwald M, Cisse M. (2002). Postnatal development neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci. Lett.* 328(3): 261- 264.

- Kashani JH, Orvaschel H. (1990). A community study of anxiety in children and adolescents. *Am. J. Psychiatry* 147:313–18.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School - Age Children - Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 980-988.
- Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, Krystal JH, Gelernter J. (2006). Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children, *Biol. Psychiatry* 59(8) : 673–680.
- Kobayashi K, Shimizu E, Hashimoto K, Mitsumori M, Koike K, Okamura N, Koizumi H, Ohgake S, Matsuzawa D, Zhang L, et al. (2005). Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 658–663.
- Kotyuk E, Keszler G, Nemeth N, Ronai Z, Sasvari-Szekely M, Szekely A. (2013). Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) as a novel candidate gene of anxiety. *PLoS One* 6;8(12):e80613.
- Kulak W, Sobaniec W. (2004). Molecular mechanism of brain plasticity: neurophysiologic and neuroimaging studies in the developing patients. *Rocz Akad Med Bialymst* 49: 227-236.
- Lambiase A, Bracci-Laudiero L, Bonini S, Bonini S, Starace G, D’Elios MM, De Carli M, Aloe L. (1997). Human CD4+ T cell clones produce and release nerve growth factor and express high-affinity nerve growth factor receptors. *J Allergy Clin Immunol*, 100:408–414.
- Lang UE, Hellweg R, Bajbouj M, Gaus V, Sander T, Gallinat J. (2008). Gender-dependent association of a functional NGF polymorphism with anxiety-related personality traits. *Pharmacopsychiatry* 41:196–199.
- Lanzenberger RR, Mitterhauser M, Spindelegger C, Wadsak W, Klein N, Mien LK et al (2007). Reduced serotonin-1A receptor binding in social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 61: 1081–1089.
- Lau JY, Goldman D, Buzas B, Hodgkinson C, Leibenluft E, Nelson E, Sankin L, Pine DS, Ernst M. (2010). BDNF gene polymorphism (Val66Met) predicts amygdala and anterior hippocampus responses to emotional faces in anxious and depressed adolescents, *Neuroimage* 53 (3) 952–961.
- Layne AE, Bernat DH, Victor AM, Bernstein GA. (2009). Generalized anxiety disorder in a nonclinical sample of children: symptom presentation and predictors of impairment. *Journal of anxiety disorders* 23(2), 283-289.

- Levi-Montalcini R, Dal Toso R, della Valle F, Skaper SD, Leon A. (1995). Update of the NGF saga. *J Neurol Sci*, 130:119–127.
- Lieb R, Wittchen H-U, Hofler M, Fuetsch M, Stein MB, Merikangas KR. (2000). Parental psychopathology, parenting styles, and the risk of social phobia in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch. Gen. Psychiatry* 57(9):859–866.
- Lin LF, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. (1993). GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* 21, 1130–1132.
- Lommatzsh M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol. Aging* 26(1): 115- 123.
- Lonigan CJ, Phillips BM, Wilson SB, Allan NP. (2011). Temperament and anxiety in children and adolescents. In W. K. Silverman & A. Fields. *Anxiety disorders in children and adolescents: Research, assessment, and intervention* (2nd ed.). Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press.
- Lu B, Nagappan G, Lu Y.(2014). BDNF and Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Dysfunction. *Handb Exp Pharmacol*. 220:223-250.
- Martinowich K, Lu B. (2008). Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 33: 73–83.
- Merckelbach H, Muris P, Schouten E. (1996). Pathways to fear in spider phobic children. *Behav. Res. Ther*, 34: 935–938.
- Messer SC, Beidel DC. (1994). Psychosocial correlates of childhood anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 33 (7): 975-983.
- Moffitt TE. (1993). Adolescence–limited and life–course–persistent antisocial behavior: A developmental taxonomy. *Psychological Review* 100: 674–701.
- Mohapatra S, Agarwal V, Sitholey P. (2013). Pediatric anxiety disorders. *Asian J Psychiatr*6:356–363.
- Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Kenis G, Prickaerts J, Voshaar RC, Elzinga BM. (2011). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state and trait issues, clinical features, and pharmacological treatment. *Molecular Psychiatry* 16(11):1088-95.
- Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Prickaerts J, Oude Voshaar RC, Elzinga BM. (2012). Gender specific associations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor in anxiety. *World J Biol Psychiatry* 535–543.
- Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehli AC, Müller N, Fallgatter AJ, Riederer P. (2007). Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression. *World J Biol Psychiatry* 8 (3):141–174.

- Muñoz-Gimeno M, Guidi M, Kagerbauer B, Martín-Santos R, Navinés R, Alonso P, Menchón JM, Gratacòs M, Estivill X, Espinosa-Parrilla Y. (2009). Allele variants in functional MicroRNA target sites of the neurotrophin-3 receptor gene (NTRK3) as susceptibility factors for anxiety disorders. *Hum Mutat*, 30(7):1062-1071.
- Muris P, Meesters C, Merckelbach H, Hülsenbeck P. (2000). Worry in children is related to perceived parental rearing and attachment. *Behaviour research and therapy* 38(5): 487-497.
- Muris P, Merckelbach H, Collaris R. (1997). Common childhood fears and their origins. *Behav. Res. Ther.* 35: 929–937.
- Muris P, Merckelbah H, Gadget B, Moullet V. (2000). Fears, worries, and scary dreams in 4 to 12 year old children: Their content, developmental pattern, and origins. *Journal of Clinical Child Psychology* 29: 43-52.
- Murthy R. (2007). Mass violence and mental health—recent epidemiological findings. *Int. Rev. Psychiatry* 19:183–192.
- Naumenko VS, Bazovkina DV, Semenova AA, Tsybko AS, Il'chibaeva TV, Kondaurova EM, Popova NK.(2013).Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders.*J. Neurosci. Res*, 91 (12): 1628-1638.
- Nederhof E, Bouma EM, Oldehinkel AJ, Ormel J. (2010). Interaction between childhood adversity, brain-derived neurotrophic factor val/met and serotonin transporter promoter polymorphism on depression: the TRAILS study. *Biol. Psychiatry* 68 (2): 209–212.
- Newton SS, Collier EF, Hunsberger J, Adams D, Terwilliger R, Selvanayagam E. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. *J Neurosci* 2003; 23: 10841–10851.
- Nikolaus S, Antke C, Beu M, Müller HW. (2010). Cortical gaba, striatal dopamine and midbrain serotonin as the key players in compulsive and anxiety disorders--results from in vivo imaging studies. *Reviews in the Neurosciences* 21(2): 119-140.
- Nishimura K, Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Tsujii M, Iwayama Y, Hattori E, Toyota T, Takei N, Miyachi T, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Kawai M, Sekine Y, Tsuchiy K, Sugihara G, Suda S, Ouchi Y, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N. (2007). Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism. *Biochem Biophys Res Commun*, 27;356(1):200-206.
- Ogłodek EA, Just MJ, Szromek AR, Araszkievicz A. (2016). Melatonin and neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in patients with varying levels of depression severity. *Pharmacol Rep* 68:945-951.

- Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Spitzberg K, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B. (2005). Evidence for glutamatergic neuronal dysfunction in the prefrontal cortex in chronic but not in first-episode patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophrenia Research*. 73(2–3): 153-157.
- Okay T, Paltun SC. (2012). *Anksiyete Bozukluklarının Nörobiyolojisi, Biyolojik Psikiyatri*, Işık E, Editor. pp. 155, Sigma Publishing: İstanbul.
- Olbrich HM, Valerius G, Rüsç N, Buchert M, Thiel T, Hennig J, Ebert D, Van Elst LT. (2008). Frontolimbic glutamate alterations in first episode schizophrenia: Evidence from a magnetic resonance spectroscopy study, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 9(1):59-63.
- Ollendick TH, Cowart MJ, Milliner EL. (2013). Specific Phobias. In: Vasa R, Roy A. (eds) *Pediatric Anxiety Disorders. Current Clinical Psychiatry*. Humana Press, New York, NY.
- Ollendick TH, King NJ, Frary RB. (1989). Fears in children and adolescents: Reliability and generalizability across gender, age, and nationality. *Behaviour Research and Therapy* 27: 19–26.
- Otten U, Baumann JB, Girard J. Stimulation of the pituitary-adrenocortical axis by nerve growth factor. *Nature*. 1979; 282:413–414.
- Özakkaş T. (2014). *Anksiyete Bozuklukları ve Tedavisi ( Birinci Baskı)*, pp. 15-17. Psikoterapi Enstitüsü Eğitim Yayınları.
- Palizvan MR, Sohya K.(2004). Brain-derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex. *Neuroscience* 126:955-966.
- Pedrotti Moreira F, Wiener CD, Jansen K, Portela LV, Lara DR, Souza LDM, da Silva RA, Oses JP. (2018). Serum GDNF levels and anxiety disorders in a population-based study of young adults. *Clin Chim Acta*, 12;485:21-25.
- Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y. (1998). The risk for early adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Archives of General Psychiatry* 55: 56–64.
- Popova NK, Ilchibaeva TV, Naumenko VS. (2017). Neurotrophic factors (bdnf and gdnf) and the serotonergic system of the brain. *Biochemistry* 82(3): 308-317.
- Price R, Siegle G, Silk J, Ladouceur C, McFarland A, Dahl R, Ryan N. (2014). Looking under the hood of the dot-probe task: An fMRI study in anxious youth. *Depression and anxiety*. 31(3):178-187.
- Prior M, Smart D, Sanson A, Oberklaid F. (2000). Does shy-inhibited temperament in childhood lead to anxiety problems in adolescence? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 39: 461–468.

- Pynoos RS, Steinberg AM, Piacentini JC. (1999). A developmental psychopathology model of childhood traumatic stress and intersection with anxiety disorders. *Biol. Psychiatry* 46:1542–1554.
- Quirk GJ. (2006) Extinction: new excitement for an old phenomenon. *Biological Psychiatry* 60:317-318.
- Raab S, Plate KH. Different networks, common growth factors: shared growth factors and receptors of the vascular and the nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 607–626.
- Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Altar CA. (1996). Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res*, 709:122-130.
- Rapee RM. (1997). Potential role of childrearing practices in the development of anxiety and depression. *Clin. Psychol. Rev.* 17:47–67.
- Rapee RM. (2012). Anxiety disorders in children and adolescents: nature, development, treatment and prevention. In: Rey JM, editor. *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.
- Rapee RM, Schniering C, Hudson J. (2009). Anxiety disorders during childhood and adolescence: Origins and treatment. *Annual review of clinical psychology* 5:311-341.
- Rapee RM, Szollos AA. (2003). Developmental antecedents of clinical anxiety in childhood. *Behav. Change* 19:146–157.
- Rosenfeld RD, Zeni L, Haniu N, Talvenheimo J, Radka SF, Bennett L, Miller JA, Welcher AA. (1995). Purification and identification of brain-derived neurotrophic factor from human serum. *Protein Expr. Purif*, 6: 465-471.
- Russo-Neustadt AA, Chen MJ. (2005). Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Curr Pharm Des*, 11: 1495-1510.
- Salles FH, Soares PS, Wiener CD, Mondin TC, da Silva PM, Jansen K, de Mattos Souza LD, da Silva RA, Oses JP. (2016). Mental disorders, functional impairment, and nerve growth factor. *Psychol Res Behav Manag.*22;10 :9-15.
- Salmaso N, Stevens HE, McNeill J, ElSayed M, Ren Q, Maragnoli ME, Schwartz ML, Tomasi S, Sapolsky RM, Duman R, Vaccarino FM. (2016). Fibroblast Growth Factor 2 Modulates Hypothalamic Pituitary Axis Activity and Anxiety Behavior Through Glucocorticoid Receptors. *Biol Psychiatry* 15;80(6):479-489.
- Sapolsky RM. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57: 925–935.
- Sayar, K. (2000). Anksiyete: Özgürlüğün Baş Dönmesi. *Defter*. 13(39): 72-83.

- Scaccianoce S, Cigliana G, Nicolai R, Muscolo LA, Porcu A, Navarra D, Perez-Polo JR, Angelucci L. (1993). Hypothalamic involvement in the activation of the pituitary-adrenocortical axis by nerve growth factor. *Neuroendocrinology*. 58: 202–209.
- Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS .(2011). Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology* 36: 2375–2394.
- Schmidt HD, Duman RS. (2007). The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressivelike behavior. *Behav Pharmacol*, 18: 391–418.
- Sevy S, Papadimitriou GN, Surmont DW, Goldman S, Mendiewicz J. (1989). Noradrenergic function in generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and healthy subjects. *Biological psychiatry* 25 (2): 141-152.
- Shen Z, Zhu J, Yuan Y, Ren L, Qian M, Lin M, Cai M, Zhang Z, Shen X. (2019). The roles of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in predicting treatment remission in a Chinese Han population with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res*. 271:319-324.
- Shimizu E, Hashimoto K, Koizumi H, Kobayashi K, Itoh K, Mitsumori M, Ohgake S, Okamura N, Koike K, Matsuzawa D, Zhang L, Kumakiri C, Nakazato M, Komatsu N, Iyo M. (2005). No association of the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms with panic disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29: 708-712.
- Simon P, Panissaud C, Costentin J. (1993). Anxiogenic – like effects induced by stimulation of dopamine receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 45(3): 685 – 690.
- Silverman WK and Treffers PD (Eds.). (2001). *Cambridge child and adolescent psychiatry. Anxiety disorders in children and adolescents: Research, assessment and intervention*. New York, NY, US: Cambridge University Press.
- Siqueland L, Kendall PC, Steinberg L (1996) Anxiety in children: Perceived family environments and observed family interaction. *J Clin Child Psychol* 25:225-237.
- Smoller JW, Gardner-Schuster E, Misiaszek M. (2008). Genetics of anxiety: Would the genome recognize the DSM? *Depression and Anxiety* 25: 368–377.
- Stahl SM. *Temel Psikofarmakoloji 2. Baskı. FSH Matbaacılık*, 2003: 27-34.
- Stone EA, Lin Y, Sarfraz Y. (2011). The role of the central noradrenergic system in behavioral inhibition. *Brain Res Rev* 67: 193-208.
- Strömberg I, Björklund L, Johansson M, Tomac A, Collins F, Olson L, Hoffer B, Humpel C. (1993). Glial cell line-derived neurotrophic factor is expressed in the developing but not adult striatum and stimulates developing dopamine neurons in vivo. *Exp Neurol*. 124(2):401-412.

- Suliman S, Hemmings SM, Seedat S. (2013). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Front. Integr. Neurosci.* 7: 55.
- Şimşek Ş, Gençoğlan S, Yüksel T, Kaplan İ, Alaca R. (2016). Cortisol and brain-derived neurotrophic factor levels prior to treatment in children with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 77:855–859.
- Tamura S, Nagasawa A, Masuda Y, Tsunematsu T, Hayasaka K, Matsuno K, Shimizu C, Ozaki Y, Moriyama T. (2012). BDNF, produced by a TPO-stimulated megakaryocytic cell line, regulates autocrine proliferation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 427: 542-546.
- Thomas A, Chess S. (1977). *Temperament and Development*. New York: Brunner/Mazel.
- Tiet QQ, Bird HR, Hoven CW, Moore R, Wu P, Wicks J, Jensen PS, Goodman S, Cohen P. (2001). Relationship between specific adverse life events and psychiatric disorders. *J. Abnorm. Child Psychol.* 29:153–164.
- Tiihonen J, Kuikka J, Räsänen P, Lepola U, Koponen H, Liuska A, Lehmusvaara A, Vainio P, Könönen M, Bergström K, Yu M, Kinnunen I, Akerman K, Karhu J. (1997). Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Mol Psychiatry* 6:463–471.
- Tocchetto A, Salum GA, Blaya C, Teche S, Isolan L, Bortoluzzi A, Manfro GG. (2011). Evidence of association between Val66Met polymorphism at BDNF gene and anxiety disorders in a community sample of children and adolescents. *Neurosci Lett*, 502(3): 197–200.
- Tseng PT, Lee Y, Lin PY. (2013). Age-associated decrease in serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 40: 334–339.
- Tunca Z, Kıvrıcık Akdede B, Özerdem A, Alkın T, Polat S, Ceylan D, Bayın M, Kocuk N, Şimşek S, Resmi H, Akan P. (2015). Diverse glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) support between mania and schizophrenia: a comparative study in four major psychiatric disorders. *Eur Psychiatry.* 30(2):198-204.
- Uysal N, Kiray M, Sisman AR, Camsari UM, Gencoglu C, Baykara B, Cetinkaya C, Aksu I. (2015). Effects of voluntary and involuntary exercise on cognitive functions, and VEGF and BDNF levels in adolescent rats. *Biotech Histochem.*90(1):55-68.
- Vasey MW, Dadds MR. (2001). (Eds.). *The developmental psychopathology of anxiety*. London, United Kingdom: Oxford University Press.
- Vasey MW, Daleiden EL (1994) Worry in children: Worrying: Perspectives on Theory, Assessment and treatment, GCL Davey, F Tallis (eds). pp. 185-207. Wiley, Oxford.

- Vasey MW, Ollendick TH. (2000). Anxiety. In M. Lewis, A. Sameroff (Eds.), *Cognitive interference: Theory, methods, and findings*. pp. 117–138. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Ventriglia M, Zanardini R, Pedrini L, Placentino A. (2009). VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 146–149.
- Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana BS. (2002). Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neuroscience* 22:6810- 6818.
- Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sherrill JT, Ginsburg GS, Rynn MA, McCracken J, Waslick B, Iyengar S, March JS, Kendall PC. (2008). Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med.* 25;359(26):2753-2766.
- Wang X, Hou Z, Yuan Y, Hou G, Liu Y, Li H, Zhang Z. (2011). Association study between plasma GDNF and cognitive function in late-onset depression. *J Affect Disord* 132: 418–421.
- Warren SL, Huston L, Egeland B, Sroufe LA. (1997). Child and adolescent anxiety disorders and early attachment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36: 637–644.
- Weems CF, Silverman WK. (2008). Anxiety disorders. In T. P. Beauchaine & S.P. Hinshaw (Eds.), *Child and adolescent psychopathology* pp. 447–476. Hoboken, N.J.: Wiley.
- Weems CF, Silverman WK, La Grece AM. (2000). What do you the offered for anxiety problems worry about? Worry and its relation to anxiety and anxiety disorders in children and adolescents. *Journal of Abnormal Child Psychology* 28: 63-72.
- Weems CF, Silverman WK, Rapee R, Pina AA. (2003). The role of control in childhood anxiety disorders. *Cognitive Therapy and Research* 27: 557–568.
- Weems CF, Watts SE. (2005). Cognitive models of childhood anxiety. In C. M. Velonis (Ed.) *Anxiety Disorder Research*. pp. 205–232. Nova Science Publishers, Inc.: Hauppauge, NY.
- Wiener CD, de Mello Ferreira S, Pedrotti Moreira F, Bittencourt G, de Oliveira JF, Lopez Molina M, Jansen K, de Mattos Souza LD, Rizzato Lara D, Portela LV, da Silva RA, Oses JP. Serum levels of nerve growth factor (NGF) in patients with major depression disorder and suicide risk. *J Affect Disord.* 2015; 184:245–248.
- Wray NR, James MR, Handoko HY, Dumenil T, Lind PA, Montgomery GW, Martin NG. (2008). Association study of candidate variants from brain-derived neurotrophic factor and dystrobrevin-binding protein 1 with neuroticism, anxiety, and depression. *Psychiatr. Genet*, 18:219-225

- Westenberg PM, Siebelink BM, Treffers PD. (2001). Psychosocial developmental theory in relation to anxiety and its disorders. In W. K. Silverman & P. D. A. Treffers (Eds.), *Anxiety disorders in children and adolescents: Research, assessment and intervention*. pp. 72–89. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press.
- Xue Y, Leventhal T, Brooks-Gunn, J, Earls FJ. (2005). Neighborhood residence and mental health problems of 5- to 11-year-olds. *Arch. Gen. Psychiatry* 62:554–63.
- Yalom I. (1999). *Varoluşçu Psikoterapi*. (Çev. Zeliha İyidoğan Babayiğit). (Birinci basım). İstanbul: Kabalıcı Yayınevi.
- Yasui T, Fujisawa S, Tsukamoto M, Matsuki N, Ikegaya Y. (2005). Dynamic synapses as archives of synaptic history: state-dependent redistribution of synaptic efficacy in the rat hippocampal CA1. *J Physiol* 566:143-160
- Yeganeh R, Beidel DC, Turner S.(2006). Selective mutism: more than social anxiety? *Depress Anxiety* 23:117–123.
- Zarate Jr, CA, Du J, Quiroz J, Gray NA, Denicoff KD, Singh J, Charney DS, Manji H. (2003). Regulation of Cellular Plasticity Cascades in the Pathophysiology and Treatment of Mood Disorders: Role of the Glutamatergic System. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003: 273-291.
- Zarrindast MR, Nasehi M, Pournaghshband M, Yekta BG. (2012). Dopaminergic system in CA1 modulates MK – 801 induced anxiolytic-like responses. *Pharmacol Biochem Behav.* 103(1): 102–110.
- Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, Malbranc M, Hartung HD, Anders D, Lang UE, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT, Hellweg R. (2007). Serum nötrofins- A study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiology of Aging* 28 (9) : 1436-1445.
- Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. (1999). *Fundamental Neuroscience*. California: Academic Press.
- Zurn AD, Baetge EE, Hammang JP, Tan SA, Aebischer P. (1994). Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), a new neurotrophic factor formotoneuron. *Neuroreport* 30:113–118.