



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**ANKSİYETE BOZUKLUĞU OLAN OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLARDA
SERUM NRF2/KEAP1, SESTRİN2 VE SÜPEROKSİT DİSMUTAZ
SEVİYELERİNİN SUBKLİNİK GRUP VE SAĞLIKLI KONTROLLER
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Elifnur YILDIRIM

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN

ANKARA

2023

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKSİYETE BOZUKLUĞU OLAN OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLARDA
SERUM NRF2/KEAP1, SESTRİN2 VE SÜPEROKSİT DİSMUTAZ
SEVİYELERİNİN SUBKLİNİK GRUP VE SAĞLIKLI KONTROLLER
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Elifnur YILDIRIM

**ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN

ANKARA

2023

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Anksiyete Bozukluğu Olan Okul Öncesi Çocuklarda Serum Nrf2/Keap1, Sestrin2 ve Süperoksit Dismutaz Seviyelerinin Subklinik Grup ve Sağlıklı Kontroller İle Karşılaştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 3.05.2023 tarihinde, İ04-202-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Elifnur YILDIRIM

Tarih: 18.12.2023

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Elif tez-18.12

ORJİNALLIK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **10**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **5**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **3**

2

Submitted to Ankara University

Öğrenci Ödevi

% **1**

3

dspace.ankara.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

4

www.researchgate.net

İnternet Kaynağı

<% **1**

5

Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi

Öğrenci Ödevi

<% **1**

6

acikerisim.pau.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

studylibtr.com

İnternet Kaynağı

<% **1**

8

acikerisim.mersin.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Elifnur YILDIRIM	Sınav tarihi: 21/ 12/ 2023
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: : “Anksiyete Bozukluğu Olan Okul Öncesi Çocuklarda Serum Nrf2/Keap1, Sestrin2 ve Süperoksit Dismutaz Seviyelerinin Subklinik Grup ve Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması”		
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	ile karar verilmiştir.
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	
☐ Oy çokluğu	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Didem Behice ÖZTOP
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Esra YÜRÜMEZ
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi birikimi, sabrı ve içtenliğiyle bana her zaman yol gösteren, meslek hayatım boyunca örnek alacağım değerli tez hocam Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN'a,

Hem mesleki hem etik değerler konusunda tecrübelerini büyük bir özveri ile aktaran, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Didem Behice ÖZTOP'a, uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle bana yardımcı ve yol gösterici olan değerli hocalarım Doç. Dr. Esra YÜRÜMEZ ve Doç. Dr. Burak AÇIKEL'e, beraber çalışma fırsatı bulduğum, bilgi birikimleri ve klinik yaklaşımları ile mesleki hayatıma katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Birim Günay KILIÇ'a, asistanlık sürecinde bizlere her zaman destek olan, bir abla içtenliğiyle tecrübelerini paylaşan Uzm. Dr. Duygu TEMELTÜRK ve Uzm. Dr. Duygu UYGUN'a,

Tezimin biyokimyasal analiz kısmında kıymetli katkılarıyla yol gösteren Doç. Dr. Özlem DOĞAN'a ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Eşkıdem olmaktan çok mutlu olduğum, asistanlık hayatımı güzelleştiren ve her aşamasında bana destek olan Dr. Hümeysra Hilal ÖZTÜRK ve Dr. Banu KAYMAK'a, klinikte birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, lise hayatımdan itibaren tüm hayallerimde yanımda olan, beni sabırla her zaman dinleyen can dostum Rabia Sultan ERCAN'a,

Sevgili psikologlarımıza, tezimin veri toplama sürecindeki katkılarından dolayı hemşirelerimiz Semiha UYAROĞLU ve Nuray YILDIRIM'a ve tüm personelimize,

Tezimi destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (Proje Kodu: TTU-2023-2997),

Hayatımın her anında desteklerini hissettiğim, sevgi ve sabırla her zaman yanımda olan, başarılarımda en büyük payı olan annem Emine ÇUHACIOĞLU'na ve babam İlhan ÇUHACIOĞLU'na, kız kardeşi olmaktan hep keyif aldığım abim Emre ÇUHACIOĞLU ve Süheyla ÇUHACIOĞLU'na, çocukluğumdan beri en yakın arkadaşım ve aynı zamanda hayatta bana yol göstericiliği ile ilk öğretmenim olan neşesiyle bana ve ailemize neşe katan ablam Rüveyda DAĞDAŞ'a, gülümsemeleriyle bana mutluluk ve neşe katan yiğenlerim Ela, Kerem, Eymen ve Aylin'e, manevi destekleriyle her zaman yanımda olan YILDIRIM Ailesi'ne,

Hayatımda olduğu için kendimi çok şanslı hissettiğim, asistanlığımın ilk gününden son anına kadar elimi her an tutan, sevgisi desteği ve şefkatiyle her zaman yanımda olan canım eşim Muhammet YILDIRIM'a en içten teşekkürlerimle...

Dr. Elifnur YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	xi
Tablolar dizini	xii

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Anksiyete Kavramı ve Anksiyete Bozuklukları	6
4.1.1. Tarihçe	7
4.1.2. Anksiyete Bozukluklarının Türleri	7
4.1.3. Anksiyete Bozuklukları DSM 5 Tanı Kriterleri ve Klinik Özellikleri	8
4.1.3.1. Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu DSM-5 Tanı Kriterleri	8
4.1.3.1. Sosyal Fobi (Sosyal Anksiyete Bozukluğu) DSM-5 Tanı Kriterleri	9
4.1.3.2. Yaygın Anksiyete Bozukluğu DSM-5 Tanı Kriterleri	10
4.1.3.3. Özgül Fobi DSM-5 Tanı Kriterleri	11
4.1.3.4. Selektif Mutizm (Seçici Konuşmazlık) DSM-5 Tanı Kriterleri	11
4.1.4. Anksiyete Bozuklukları Epidemiyolojisi	11
4.1.5. Etiyoloji	12
4.1.5.1. Genetik Etkenler	13
4.1.5.2. Nörokimyasal Etkenler	13
4.1.5.3. Endokrin Etkenler	14
4.1.5.4. Mizaç	15
4.1.5.5. Çevresel Etkenler	15
4.1.5.6. Ebeveyn Tutumu ve Bağlanma	16
4.1.6. Anksiyete Bozukluklarının Nörobiyolojisi	16
4.1.7. Klinik Görünüm ve Seyir	17
4.1.8. Eşlik Eden Komorbidite	18

4.1.9. Ayırıcı Tanı	18
4.1.10. Tedavi	20
4.2. Oksidan ve Antioksidan Sistemler	21
4.2.1. Serbest Radikallerin Kaynağı ve Oksidatif Stres	21
4.2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri	22
4.2.3. Nükleer Faktör Eritroid 2 İlişkili Faktör 2 (Nrf-2)	23
4.2.4. Keap-1 (Kelch Benzeri ECH ile ilişkili protein 1)	23
4.2.5. Sestrin-2 (SESN2)	24
4.2.6. Süperoksit Dismutaz (SOD)	26
4.2.7. GA Bağlayıcı Protein Transkripsiyon Faktörü Alfa (GABPa)	27
4.2.8. Psikiyatrik Hastalıklarda Oksidatif Stresin Rolü	27
4.2.9. Anksiyete Bozukluklarında Oksidatif Stresin Rolü	29
5. GEREÇ ve YÖNTEM	30
5.1. Örneklemen Seçimi	30
5.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	30
5.3. Örneklem Büyüklüğü	32
5.4. Tanı ve Değerlendirme Süreci	32
5.5. Veri Toplama Yöntemleri	33
5.5.1. Sosyodemografik Veri Formu	33
5.5.2. Okul Öncesi Yaş Çocukların Psikiyatrik Değerlendirmesi (Preschool Age Psychiatric Assessment - PAPA- OÖÇ-PD)	33
5.5.3. Okul Öncesi Kaygı Ölçeği	34
5.5.4. Çocuklar İçin Kısa Mizaç Ölçeği	34
5.5.5. 1,5-5 yaş Okul Öncesi Davranış Ölçeği (CBCL)	34
5.6. Biyokimyasal Ölçümler	35
5.7. İstatistiksel Analiz	35
6. BULGULAR	36
6.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması	36
6.2. Grupların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	39
6.3. Grupların serum Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa Düzeylerinin Değerlendirilmesi	41
6.4. Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa Düzeylerinin Ölçek Puanları İle İlişkisinin İncelenmesi	43
7. TARTIŞMA	46
7.1. Sosyodemografik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi	46
7.2. Ölçek Verilerinin Değerlendirilmesi	47
7.3. Nrf2 Seviyelerine İlişkin Verilerin İncelenmesi	49
7.4. Keap1 Seviyelerine İlişkin Verilerin İncelenmesi	50

7.5. Sestrin2 Seviyelerine İlişkin Verilerin İncelenmesi	51
7.6. Süperoksit Dismutaz Seviyelerine İlişkin Verilerin İncelenmesi	52
7.7. GABPa Seviyelerine İlişkin Verilerin İncelenmesi	52
7.8. Çalışmanın Güçlü Yönleri	53
7.9. Çalışmanın Kısıtlılıkları	54
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	55
9. KAYNAKLAR	57
10.EKLER	79
Ek 1. Onam Formu	79
Ek 2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	80
Ek 3. Okul Öncesi Kaygı Ölçeği	81
Ek 4. Çocuklar İçin Kısa Mizaç Ölçeği	82
Ek 5. 1^{1/2}-5 Yaş Okul Öncesi Çocuklar İçin Öğretmen/Bakım Veren Kişiler İçin Bilgi Formu	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAB	: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu
ACC	: Anterior Singulat Korteks
ARE	: Antioksidan Duyarlı Eleman
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DM	: Diabetes Mellitus
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	: Elektroensefalogram
ELISA	: Enzim bağlı immünosorbent tahlili
ER	: Endoplazmik retikulum
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
Keap-1	: Kelch Benzeri ECH ile ilişkili protein 1
MAF	: Masculoaponeuroticfibrosarcoma
MDA	: Malondialdehit
MI	: Mililitre
Nrf-2	: Nükleer Faktör Eritroid 2 ile ilişkili Faktör 2
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
SAB	: Sosyal Anksiyete Bozukluğu
SESN	: Sestrin
SESN1	: Sestrin1
SESN2	: Sestrin2
SESN3	: Sestrin3
SFN	: Sülforafan

SM	: Selektif Mutizm
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TBHQ	: Tert-butilhidrokinon
VLPFK	: Ventrolateral Prefrontal Korteks
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Anksiyete bozuklukları ile ilişkili beyin bölgeleri	17
Şekil 4.2. Serbest radikallerin oluşumu	22
Şekil 4.3. Nrf2/Keap1 antioksidan sistemi	24
Şekil 4.4. Sestrin2 ve Nrf2/Keap1 etkileşimi	25
Şekil 6.1. Nrf2 verilerinin gruplar arasında dağılım grafiği	42



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Gelişimsel Korkular	19
Tablo 6.1.	Anksiyete Grubu, Subklinik Grup ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımları	36
Tablo 6.2.	Grupların Yaş, Boy ve Kilo Dağılımları	36
Tablo 6.3.	Grupların Aile Yapıları	37
Tablo 6.4.	Grupların Ebeveynlerinin Yaş Ortalamaları	37
Tablo 6.5.	Grupların Ebeveynlerinin Eğitim Durumu	37
Tablo 6.6.	Grupların Ebeveynlerinin Meslek Dağılımı	38
Tablo 6.7.	Grupların Ebeveynlerinin Psikiyatrik Hastalık Öyküsü.....	38
Tablo 6.8.	Grupların Okul Öncesi Kaygı Ölçeği Puanlarının Karşılaştırılması.....	39
Tablo 6.9.	Grupların Çocuklar İçin Kısa Mizaç Ölçeği Puanlarının Karşılaştırılması	40
Tablo 6.10.	Grupların CBCL Ölçeği İçer Dönüklük Alt Puanlarının Karşılaştırılması	41
Tablo 6.11.	Grupların CBCL Ölçeği Dışa Dönüklük Alt Puanlarının Karşılaştırılması.....	41
Tablo 6.12.	Grupların Serum Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa Düzeylerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 6.13.	Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa Düzeyleri ile Okul Öncesi Kaygı Ölçeği Puanı İlişkisi	43
Tablo 6.14.	Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa Düzeyleri ile CBCL İçer Dönüklük Alt Puanlarının İlişkisi	44
Tablo 6.15.	Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa Düzeyleri ile CBCL Dışa Dönüklük Alt Puanlarının İlişkisi	45

1. ÖZET

Giriş ve Amaç: Anksiyete bozuklukları okul öncesi yaşta çocuklarda sık görülen psikiyatrik hastalıklardan biridir. Anksiyete bozukluklarının etiyopatogenezinde birçok faktör araştırılmış ancak kesin kanıtlar henüz bulunamamıştır. Etiyopatogenezde araştırılan bir konu da oksidatif stresin artması ve antioksidan sistemin yetersiz kalmasıdır. Biz de çalışmamızda antioksidan sistem elemanlarında serum Nrf2, Keap1, Sestrin2 ve Süperoksit dismutaz düzeylerinin anksiyete bozuklukları için bir biyobelirteç olup olamayacağını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 36-83 ay aralığındaki 22 katılımcı anksiyete grubunu, 22 katılımcı subklinik grubu ve 21 katılımcı kontrol grubunu oluşturmuştur. Katılımcılar ile DSM-5 kriterlerine dayalı tanısal görüşme yapılmış ve Okul Öncesi Yaş Çocukların Psikiyatrik Değerlendirmesi (Preschool Age Psychiatric Assessment -PAPA- OÖÇ-PD) - Anksiyete Tarama Bölümü, Okul Öncesi Kaygı Ölçeği, Çocuklar İçin Kısa Mizaç Ölçeği ve 1,5-5 yaş Okul Öncesi Davranış Ölçeği (CBCL) kullanılarak anksiyete bozuklukları şiddeti değerlendirilmiştir. Her üç gruptaki katılımcılardan periferik venöz kan örneği alınarak ELİSA yöntemi ile serum Nrf2, Keap1, Sestrin2, Süperoksit dismutaz ve GABPa düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Serum Nrf2 ve GABPa düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Keap1, Sestrin2 ve Süperoksit Dismutaz düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız bilindiği kadarıyla okul öncesi yaş dönemi anksiyete bozuklarında antioksidan sistemi değerlendiren ilk çalışmadır. Sonuçlarımız antioksidan sistemi elemanı Nrf2'nin ve mitokondriyal sistemde görevli GABPa'nın anksiyete bozukluklarında biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürse de geniş yaş aralığında geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete bozuklukları, Nrf2, Keap1, Sestrin2, Süperoksit Dismutaz, oksidatif stres, antioksidan sistem

2. ABSTRACT

Objective: Anxiety disorder is one of the common psychiatric disorders in preschool children. Many factors have been investigated in the etiopathogenesis of anxiety disorders, but definitive evidence hasn't yet been found. One issue investigated in etiopathogenesis is the increase in oxidative stress and the decrease of the antioxidant system. In our study, we aimed to investigate whether serum Nrf2, Keap1, Sestrin2 and superoxide dismutase levels in antioxidant system elements could be a biomarker for anxiety disorders.

Methods: The anxiety group constituted of 22 participants between the ages of 36-83 months, 22 participants in the subclinical group and 21 participants in the control group who applied to the Department of Child and Adolescent Mental Health at Ankara University. Participants underwent a diagnostic interview based on DSM-5 criteria and the severity of anxiety disorders was assessed using the Preschool Age Psychiatric Assessment -PAPA- Anxiety Screening Section, The Revised Anxiety Scale for Preschool, Short Temperament Scale for Children and Child Behavior Checklist (CBCL) for Ages 1.5-5. Peripheral venous blood samples were obtained from the participants in all three groups and serum Nrf2, Keap1, Sestrin2, Superoxide dismutase and GABPa levels were measured by ELISA method.

Results: Serum Nrf2 and GABPa levels were significantly different between the groups. No significant difference was found between the groups in Keap1, Sestrin2 and Superoxide Dismutase levels.

Conclusion: Although our results suggest that the antioxidant system element Nrf2 and GABPa in the mitochondrial system may be used as biomarkers in anxiety disorders, studies with large samples in a wide age range are needed.

Key Words: Anxiety disorders, Nrf2, Keap1, Sestrin2, Superoxide dismutase, oxidative stress, antioxidant system

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Anksiyete, gelecekte olabilecek tehditlerin beklentisiyle uzun süreli, yoğun ve yaygın bir endişe halidir ve kişinin günlük yaşamını olumsuz olarak etkileyebilir. Çocuk ve ergenlerde normal gelişimsel olan endişe, korku ve utangaçlığı anksiyete bozukluklarından ayırt etmek gerekir, bu da tanı koymayı zorlaştırır (1). Normal ve patolojik korkunun ayırımında çocuğun gelişimsel dönemi, zihinsel kapasitesi ve içinde yaşadığı çevresel koşulların da göz önünde bulundurulması gereklidir. Anksiyete bozuklukları, tipik olarak haftalarca devam etmesi, yüksek düzeyde sıkıntıya neden olması ve işlevsellikte bozulmaya neden olması ile normal gelişimsel korkulardan ayırt edilir.

Anksiyete bozuklukları, tüm çocuk ve ergenlerin %6,5'inde görülen yaygın psikiyatrik bozukluklar arasındadır (2). Okul öncesi çocuklarda ise anksiyete bozukluğu sıklığının %10 ile %20 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (3). Erken çocukluk döneminde müdahale, uzun vadeli psikopatoloji ile ilişkili bireysel sorunları ve ekonomik kaybı en aza indirmek için önemlidir (4).

Oksidatif stres, pro-oksidan olan reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT) ile antioksidanlar arasındaki dengesizliğin oksidanlar yönüne kayması olarak tanımlanır (5). Fizyolojik şartlarda oluşan bu ROT otofaji, hücrel farklılaşma ve immün yanıt gibi çeşitli hücrel süreçlerde sinyal molekülü olarak rol oynarlar (6). Aşırı serbest radikal üretimi olduğunda veya endojen antioksidan sistem yetersiz kaldığında oksidatif stres oluşur (5).

Psikiyatrik hastalıkların birçoğu, aşırı toksik oksijen metabolitleri üretimi ile ilişkilendirilmiş ve hem insan hem de hayvan çalışmalarında, psikolojik stresin oksidatif hasarın indüklenmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (7). Nöropsikiyatrik bozukluklarda antioksidan kapasitenin değiştiğine dair de birçok çalışma vardır (8). Bu nedenle oksidatif stresin en aza indirilmesi, psikiyatrik bozukluklarda nöronları hasardan korumak için terapötik bir yaklaşım olabilir.

Oksidatif stresin şizofreni, bipolar afektif bozukluk ve majör depresif bozukluk ile ilişkisini araştıran çalışmalar daha sık olmakla birlikte; sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, otizm, madde kötüye kullanımı ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (9–14).

Bir transkripsiyon faktörü olan ‘nükleer faktör eritroid2 ile ilişkili faktör 2’ olarak bilinen Nrf2, çeşitli sitoprotektif enzimlerin sentezini ve işleyişini belirleyen antioksidan sinyal kaskadının ana düzenleyicisidir (15,16). Nrf2, hem bazal hem de patolojik seviyelerde sitoprotektif genlerin ekspresyonunu kontrol eder (17).

Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (Keap1), Nrf2 ile bağlanarak 26 S proteazomu tarafından Nrf2’nin yaygınlaştırılmasını engeller ve böylece fizyolojik koşullar altında Nrf2 seviyesini düşük tutar (18). Oksidatif stres arttığında, Keap1 Nrf2’den ayrılarak sitoprotektif genlerin transkripsiyonuna izin verir (19).

Sestrinler (SESN); hipoksi, DNA hasarı, açlık, radyasyon ve oksidatif stres gibi stresli koşullarda hücrelerde indüklenen proteinlerdir (20,21). Sestrinler, indüklendiklerinde hücreleri genotoksik etkilere ve oksidatif hasara karşı korurlar, bu nedenle stresle indüklenen metabolik düzenleyiciler olarak da bilinirler (20). Sestrinlerin kardiyovasküler, metabolik (ör: diabetes mellitus, obezite, ateroskleroz), nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (22). Bu nedenle sestrinler birçok hastalıkta terapötik hedef ve olumlu prognostik faktör olabilirler.

Süperoksit Dismutaz (SOD), süperoksit radikalının (O_2^-) hidrojen perokside (H_2O_2) dismutasyonunu katalize eden antioksidan enzimdir. Reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma mekanizmasını oluşturur. Literatür SOD’ların hasarlı dokularda terapötik etkinlik gösterdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır.

Sestrin-2 düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve majör depresif bozukluk hastalarında daha önce çalışılmış olsa da anksiyete bozukluklarında daha önce hiç çalışılmamıştır.

Nrf2 düzeyinin ise anksiyete bozukluğu tanısı olan erişkin hastalarda serum seviyesinin arttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olsa da okul öncesi yaş grubu hastalarında çalışılmamıştır.

Mevcut çalışmada okul öncesi erken yaş grubunda anksiyete bozukluklarında pratikte ölçülmesi mümkün olan serum Nrf2, Keap1, Sestrin2, Süperoksit Dismutaz ve GABPa seviyelerinin, subklinik düzeyden itibaren anksiyete bozukluklarında etiyolojik rollerinin belirlenmesi ve ayırıcı bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacaklarının araştırılması

amaçlanmıştır. Ayrıca Nrf-2, Keap-1, Sestrin-2, Süperoksit Dismutaz ve GABPa düzeylerinin anksiyete semptom şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Anksiyete Kavramı ve Anksiyete Bozuklukları

Korku, çevredeki gerçek veya algılanan yakın tehditlere karşı ani ve hızla gelişen duygusal bir tepkidir. Kaygı/anksiyete ise gelecekte olabilecek tehditlerin beklentisiyle uzun süreli, yoğun ve yaygın bir endişe halidir. Kaygı, stresli uyaranlara verilen evrimsel bir tepki olsa da patolojik düzeyde olan kaygı kişiyi olumsuz yönde etkileyebilir (23,24). Kaygı belirtileri arasında endişe, kaçınma, kas gerginliği ve terleme, titreme, çarpıntı, bulantı gibi otonom sisteme ait fiziksel semptomlar bulunur (25).

DSM-5'te anksiyete bozuklukları içerisinde bulunan alt başlıklar şunlardır;

- Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu
- Selektif Mutizm
- Sosyal Anksiyete Bozukluğu (Sosyal Fobi)
- Yaygın Anksiyete Bozukluğu
- Özgül Fobi
- Panik Bozukluk
- Agorafobi
- Maddenin/İlacın Neden Olduğu Kaygı Bozukluğu
- Başka Bir Sağlık Durumunun Sebep Olduğu Kaygı Bozukluğu
- Tanımlanmış Başka Bir Kaygı Bozukluğu
- Tanımlanmamış Kaygı Bozukluğu

Ayrılık anksiyetesi ve özgül fobiler genellikle çocukluk çağına başlama eğilimindedir, ortalama başlangıç yaşları 7'dir. Diğer anksiyete bozukluklarının başlangıç yaş ortalamaları ise sosyal fobi (SF) için 13, agorafobi için 20 ve panik bozukluk için 24 yaş civarında olup, yaygın anksiyete bozuklukları (YAB) ise genelde her yaş grubunda başlayabilir (26). Literatürde okul öncesi yaş grubundaki araştırmaların çoğunlukla ayrılık anksiyetesi bozukluğu (AAB), sosyal fobi (SF), özgül fobi ve YAB alt başlıklarını içerdiği görülür (27).

4.1.1. Tarihçe

Çocukluk çağı anksiyete bozukluklarından DSM-III'te ilk defa bahsedilmiştir.

DSM-4'te anksiyete bozuklukları tanı kategorisinde yer alan akut stres bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanıları DSM-5 ile anksiyete bozuklukları sınıflandırmasından çıkartılmıştır.

DSM-5'te ayrılık anksiyetesi bozukluğu (AAB) 'İlk kez çocuklukta tanı konulan bozukluklar' kategorisinden çıkarılarak anksiyete bozuklukları kategorisine dahil edilmiştir, ayrıca AAB'nin 18 yaşından önce başlaması gerektiği kriteri kaldırılmıştır.

Panik bozukluk ve agorafobi tanıları ise ayrı tanı kategorileri olarak ele alınmıştır.

Selektif mutizm tanısı da DSM-5'te anksiyete bozuklukları kategorisine dahil edilmiştir (28,29).

4.1.2. Anksiyete Bozukluklarının Türleri

Ayrılma anksiyetesi; bağlanma figüründen ayrılma sırasında ortaya çıkan aşırı kaygı halidir; sadece ayrılma sırasında değil, ayrılma beklentisi durumunda da oluşabilir (30).

Selektif mutizm; belirli durumlarda örneğin aile üyeleri ve yakın arkadaşlarla iyi bir şekilde konuşabilmesine rağmen; belirli durumlarda örneğin okulda, tanıdık olmayan yetişkin veya akranlarla bir araya geldiğinde konuşmayı başlatmama veya yanıt vermeme (31).

Sosyal fobi (SF), sosyal durumlarda başkaları tarafından olumsuz olarak değerlendirilme düşüncesiyle sürekli korku, endişe duyma halidir (32).

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB); spesifik olmayan günlük yaşam ve problemlerle ilgili fiziksel semptomların da eşlik ettiği kronik, yaygın bir endişe halidir (33).

Özgül fobi; belirli nesne veya durumlara karşı aşırı, sürekli bir korku halidir, herhangi bir tehdit ve tehlike olmamasına rağmen fobik uyaranlardan kaçınma davranışları da görülebilir (34).

Agorafobi, kişinin gerçekte tehdit edici olmayan durumlarda yardım alamayacağı düşüncesi ile yoğun kaygı yaşaması ve buna eşlik eden kaçınma belirtilerinden oluşur. Örneğin; toplu taşıma, açık alan, kapalı alanlarda bulunma, kalabalıkta bulunma, sıra halinde bekleme gibi durumlarda ortaya çıkabilir (35).

Panik bozukluk ise; tekrarlayan panik ataklar ve panik atak beklentisiyle karakterize edilen, bedensel semptomların da eşlik ettiği ani ve yoğun bir korku halidir (36).

4.1.3. Anksiyete Bozuklukları DSM 5 Tanı Kriterleri ve Klinik Özellikleri

4.1.3.1. Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu DSM-5 Tanı Kriterleri

A. Aşağıdakilerden en az üçünün olması ile belirli, kişinin bağlandığı insanlardan ayrılmasıyla ilgili, gelişimsel olarak uygun olmayan ve aşırı düzeyde kaygı ya da korku duyması:

1. Evden ya da bağlandığı başlıca kişilerden ayrılacak gibi olduğunda ya da ayrıldığında yineleyici biçimde aşırı sıkıntı duyma

2. Bağlandığı başlıca kişileri yitireceğine ya da onların başına hastalık, yaralanma, yıkım, ölüm gibi kötü bir olay geleceğine ilişkin sürekli ve aşırı kaygı duyma

3. Bağlandığı başlıca kişilerden ayrılmasına yol açacak, kaybolma, kaçırılma, kaza geçirme gibi istenmedik bir olay yaşayacağına ilişkin sürekli ve aşırı bir kaygı duyma

4. Ayrılma korkusundan ötürü, okula, işe ya da başka bir yere gitmek için dışarı çıkmayı, evden uzaklaşmayı istememe ya da buna karşı koyma

5. Evde ya da başka ortamlarda tek başına kalmaktan ya da bağlandığı başlıca kişilerle birlikte olamamaktan, sürekli ve aşırı bir korku duyma ya da bu konuda isteksizlik gösterme

6. Evinin dışında ya da bağlandığı başlıca kişilerden biri yanında olmadan uyuma konusunda isteksizlik gösterme ya da buna karşı direnme

7. Ayrılma konusunda yineleyici kâbuslar görme

8. Bağlandığı başlıca kişilerden ayrıldığında ya da böyle bir ayrılık söz konusu olduğunda tekrarlayan fiziksel belirtiler gösterme (baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı ya da kusma gibi)

B. Bu korku, kaygı ya da kaçınma süreklilik gösterir, çocuklar ve ergenlerde en az dört hafta, yetişkinlerde ise en az altı ay devam eder.

C. Bu bozukluk, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, okulla ilgili, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye yol açar.

D. Bu bozukluk, otizm spektrum bozukluklarında görülebilen değişikliğe aşırı direnç gösterme nedeniyle evden ayrılmaya karşı koyma, psikozla ilişkili bozukluklarda ayrılık ile ilgili varsanılar ya da sanrılar, agorafobide güven duyulan biri olmadan evden çıkmaya direnme, yaygın anksiyete bozukluğunda değer verilen diğer bireylerin başına kötü bir olay veya hastalık gelmesinden endişelenme ya da hastalık anksiyetesi bozukluğunda sürekli hasta olma ile ilgili endişe duyma gibi diğer ruhsal bozukluklar ile daha iyi açıklanamaz (APA 2013).

4.1.3.1. Sosyal Fobi (Sosyal Anksiyete Bozukluğu) DSM-5 Tanı Kriterleri

A. Kişinin, başkaları tarafından değerlendirilebilecek olduğu bir ya da birden çok toplumsal durumda belirgin bir korku ya da kaygı duyması. Örnekleri arasında toplumsal etkileşimler (ör: karşılıklı konuşma, tanımadığı insanlarla karşılaşma), gözlenme (ör: yemek yerken ya da içerken) ve başkalarının önünde bir eylemi gerçekleştirme (ör: bir konuşma yapma) vardır.

Not: Çocuklarda kaygı, yaşatlarının olduğu ortamlarda ortaya çıkmalı ve yalnızca erişkinlerle olan etkileşimler sırasında ortaya çıkmamalıdır.

B. Kişi, olumsuz olarak değerlendirilecek bir biçimde davranmaktan ya da kaygı duyduğuna ilişkin belirtiler göstermekten korkar (küçük düşeceği ya da utanç duyacağı bir biçimde; başkalarının dışlanacağı ya da başkalarının kırılmasına yol açacak bir biçimde).

C. Söz konusu toplumsal durumlar, neredeyse her zaman, korku ya da kaygı doğurur.

Not: Çocuklarda, korku ya da kaygı, ağlama, bağırıp çağırarak tepinme, donakalma, sıkıca sarılma, sinme ya da toplumsal durumlarda konuşamama ile kendini gösterebilir.

D. Söz konusu toplumsal durumlardan kaçınılır ya da yoğun bir korku ya da kaygı ile bunlara katlanılır.

E. Duyulan korku ya da kaygı, söz konusu toplumsal ortamda çekinilecek duruma göre ve toplumsal-kültürel bağlamda orantısızdır.

F. Korku, kaygı ya da kaçınma sürekli bir durumdur, altı ay ya da daha uzun sürer.

G. Korku, kaygı ya da kaçınma, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

H. Korku, kaygı ya da kaçınma, bir maddenin (ör: kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

I. Korku, kaygı ya da kaçınma, panik bozukluğu, beden algısı bozukluğu ya da otizm spektrum bozukluğu gibi başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

J. Sağlığı ilgilendiren başka bir durum varsa (ör: Parkinson hastalığı, şişmanlık, yanık ya da yaralanmadan kaynaklanan biçimsel bozukluk), korku, kaygı ya da kaçınma bu durumla açıkça ilişkisizdir ya da aşırı bir düzeydedir.

Varsa belirtiniz:

Yalnızca bir eylemi gerçekleştirme sırasında: Duyulan korku, toplum önünde konuşma ya da başka bir eylemi gerçekleştirme ile sınırlı ise.

4.1.3.2. Yaygın Anksiyete Bozukluğu DSM-5 Tanı Kriterleri

A. En az altı aylık sürenin çoğu gününde, birtakım olaylar ya da etkinliklerle (işte veya okulda başarı gösterebilme gibi) alakalı, çok fazla bir endişe ve kuruntu (kaygılı beklenti) vardır.

B. Kişi, bu kuruntularını denetlemekte zorlanır.

C. Bu kaygı ve kuruntuya aşağıda tanımlanan altı belirtiden üç tanesi (veya daha çoğu) eşlik eder. (Bazı belirtiler son altı ayda birçok günde mevcuttur):

Not: Çocuklarda yalnızca bir maddenin olması yeterlidir.

1- Sakinleşememe veya gergin veya sürekli diken üstündeymiş gibi hissetme

2- Çabuk yorulma

3- Odaklanmakta zorlanma ya da zihnin boşalması

4- Çabuk sinirlenme

5- Kas gerginliği

6- Uyku bozukluğu (uykuya dalmakta sorun ya da uykuyu sürdürmekte zorluk yaşama veya dinlendirici olmayan uyku uyuma)

D- Kaygı, kuruntu veya bedensel belirtiler, klinik anlamda belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda veya önemli başka alanlarda işlevsellik açısından belirgin azalmaya sebep olur.

E- Bu durum, maddenin (ör. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) veya diğer bir sağlık durumunun (ör. hipertiroidi gibi) fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

F- Bu durum başka bir psikiyatrik hastalıkla daha iyi açıklanamaz. (ör. Panik bozuklukta panik atağı yaşayacağına dair kaygı ya da kuruntu, sosyal fobide olumsuz değerlendirilme, obsesif kompulsif bozuklukta bulaşma takıntısı veya diğer takıntılar, ayrılık anksiyetesi bozukluğunda bağlandığı bireylerden ayrılık durumu, travma sonrası stres bozukluğunda travmaya neden olan olayın hatırlatıcıları, anoreksiya nervoza hastalığında kilo alma, bedensel belirti bozukluğunda bedenle ilgili şikayetler, beden dismorfik bozukluğunda algılanan görünüm kusurları, hastalık kaygısı bozukluğunda ciddi bir hastalığı olma veya şizofreni veya sanrılı bozuklukta görülen düşüncelerin içeriği).

4.1.3.3. Özgül Fobi DSM-5 Tanı Kriterleri

A. Özgül bir nesne ya da durumla ilgili olarak belirgin bir korku ya da kaygı duyma (ör: uçağa binme, yükseklik, hayvanlar, iğne yapılması, kan görme).

Not: Çocuklarda, korku ya da kaygı, ağlama, bağırıp çağırarak tepinme, donakalma ya da sıkıca sarılma ile kendini gösterebilir.

B. Fobi kaynağı nesne ya da durum, neredeyse her zaman, doğrudan korku ya da kaygı doğurur.

C. Fobi kaynağı nesne ya da durumdan etkin bir biçimde kaçınılır ya da yoğun bir korku ya da kaygı ile buna katlanılır.

D. Duyulan korku ya da kaygı, özgül nesne ya da durumun yarattığı gerçek tehlikeye göre ve toplumsal-kültürel bağlamda orantısızdır.

E. Korku, kaygı ya da kaçınma sürekli bir durumdur, altı ay ya da daha uzun sürer.

F. Korku, kaygı ya da kaçınma, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

G. Bu bozukluk, panik benzeri belirtilere ya da yetersizleştiren belirtilere (agorafobide olduğu gibi) eşlik eden korku, kaygı ya da kaçınma gibi; takıntılarla ilişkili nesneler ya da dış durumlar gibi (obsesif kompulsif bozuklukta olduğu gibi); örseleyici olayların anımsatıcıları gibi (travma sonrası stres bozukluğunda olduğu gibi); evden ya da bağlandığı kişilerden ayrılma gibi (ayrılma anksiyetesi bozukluğunda olduğu gibi) ya da toplumsal durumlar gibi (sosyal anksiyete bozukluğunda olduğu gibi) başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz.

4.1.3.4. Selektif Mutizm (Seçici Konuşmazlık) DSM-5 Tanı Kriterleri

A. Başka durumlarda konuşuyor olmasına rağmen, konuşmasının beklendiği özgül toplumsal durumlarda (ör: okulda), sürekli bir biçimde, konuşamıyor olma.

B. Bu bozukluk, eğitimle ya da işle ilgili başarıyı engeller ya da toplumsal iletişimi bozar.

C. Bu bozukluğun süresi en az bir aydır (okulun birinci ayıyla sınırlı değildir).

D. Konuşamama, konuşulan dili bilmeme ya da o dilde rahat konuşamama ile ilişkili değildir.

E. Bu bozukluk, iletişim bozukluğu (ör: çocuklukta başlayan akıcılık bozukluğu) ile daha iyi açıklanamaz ve yalnızca otizm spektrum bozukluğunun, şizofreninin ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamıştır.

4.1.4. Anksiyete Bozuklukları Epidemiyolojisi

Anksiyete bozukluğu, okul öncesi yaştaki çocuklar da dahil olmak üzere küçük çocuklarda sık olarak görülür, tahmini yaygınlık oranı %10-20'dir (3). Toplum çalışmalarında subklinik anksiyete belirtileri ve anksiyete bozukluğu prevalansı %7.4-17.3 arasında

bulunmuştur (37). Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde anksiyete bozuklukları kızlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (38,39). Eşlik eden komorbidite, homotipik ve heterotipik sürekliliğin de kızlarda daha fazla olduğu bulunmuştur (40). Literatürde okul öncesi yaş grubunda anksiyete bozuklukları yaygınlığını değerlendiren 3 büyük çalışma mevcuttur. Bunlar:

- Lavigne ve ark. (2009), Chicago birinci basamak sağlık kuruluşları ve anaokullarından ortalama yaşı 4.4 olan 796 çocuktan oluşan bir örnekleme, Ebeveynlerle Tanısal Görüşme ve Çocuk Semptom Envanteri'ni kullanarak yaygın anksiyete bozukluğu ve ayrılık anksiyetesi bozukluğu açısından değerlendirmişlerdir (41).
- Franz ve ark. (2013) Çocuk Davranış Kontrol Listesi (CBCL)'i kullanarak 2-5 yaş arasındaki 3.433 çocuğu tarayarak anksiyete puanı yüksek olan 917 hastayı tam çalışmaya dahil etmişler ve ebeveynlerle Preschool Age Psychiatric Assessment (PAPA) kullanarak görüşme yapmışlardır (42).
- Bufferd ve ark. (2011), ortalama yaşları 3,6 olan 541 çocuktan oluşan örnekleme PAPA ile değerlendirmişlerdir (43).

Bu 3 çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; ayrılık anksiyetesi bozukluğunun %3,9-%10,5 arasında, sosyal fobinin %4,4-%7,5 arasında ve yaygın anksiyete bozukluğunun %0,6-%8,6 arasında yaygınlık gösterdiği bulunmuştur (41-43).

4.1.5. Etiyoloji

Literatürde anksiyete bozukluklarının etiyolojisine yönelik birçok biyolojik ve psikososyal risk faktörü bulunmakla birlikte erken çocukluk döneminde görülen anksiyete bozukluklarının etiyolojisine yönelik bilgiler hala yetersizdir (44). Davranışsal ketlenme veya aşırı utangaçlık mizacı erken çocukluk döneminde içe atım bozukluklarının gelişmesinde en önemli risk faktörü olarak düşünülmektedir (45). Diğer önemli risk faktörü ise annenin depresyon öyküsü olmasıdır, hem genetik yatkınlıkla hem de davranışsal faktörlerle çocukta psikopatolojiye neden olduğu düşünülmektedir (46).

Anksiyete bozukluklarında rol oynayan etiyolojik faktörleri; genetik, nörokimyasal, endokrin etkenler, mizaç çevresel faktörler, ebeveyn tutumu, bağlanma ile ilişkili faktörler olarak sınıflandırabiliriz.

4.1.5.1. Genetik Etkenler

Anksiyete ve depresyon gibi psikopatolojilerin etiyolojisinde önemli genetik faktörlerin rolü olabileceği bilinmektedir, yapılan aile ve ikiz çalışmalarında yüksek genetik kalıtım oranları bildirilmektedir, ancak tek bir genin kaygıdan sorumlu olması olası değildir (47). Literatürde genetik etkenlerle ilgili pek çok aday gen mevcuttur, özellikle monoaminerjik nörotransmitter sistemleri ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) sistemi en çok çalışılan sistemlerdir. En sık çalışılan aday genler arasında SLC6A4'ün 5HTTLPR-serotonin transporter geninin promoter bölgesi polimorfizmi, COMT gen polimorfizmi, MAOA geni yer alır (48).

Literatürdeki çalışmalarda bu gen mutasyonlarına ek olarak FMR1 gen polimorfizmlerinin, dopaminerjik DAT, DRD, serotonerjik HTR1A, HTR2A genleri ve GABAerjik GAD genlerinin de depresyon ve anksiyete ile ilişkili olduğu bulunmuştur (49).

Genlerle ilgili yapılan çalışmalar, genotip/fenotip ilişkilerinde istatistiksel anlamlılığın bulunmadığı çok sayıda aday genle sonuçlanmaktadır; muhtemelen anksiyete bozukluklarına yatkınlık üzerinde tek bir genin nispeten düşük etkili olduğu, ancak birden fazla genin kümülatif etkisinin olduğu düşünülmüştür (50,51).

Ailesel yatkınlık olarak özellikle annede kaygı bozukluğu öyküsünün olması önemli risk faktörü olarak bildirilmiş (52), buna ek olarak ebeveynde depresyon öyküsü olması da çocukta okul öncesi dönemde tüm kaygı bozuklukları gelişme riskini artırmıştır (53). Bu kuşaklar arası risk aktarımının hem genetik faktörlere hem de ebeveynlik tutumuna bağlı olabileceği, özellikle kaygılı ve depresif ebeveynlerin daha kontrolcü tutum sergileyebildikleri, bunun da çocuğun yeterlilik duygusunu sınırlayıp çocuğun endişeli/kaçıngan davranışlarını arttırabileceği düşünülmektedir (54).

4.1.5.2. Nörokimyasal Etkenler

Gama-aminobütirik asit (GABA); merkezi sinir sistemi(MSS)'nde başlıca inhibitör nörotransmitterdir, çeşitli fizyolojik ve psikolojik yollarda rol alır. Duygudurum ve anksiyete bozukluğu olan bireylerde GABA anormallikleri gözlenmiştir (55,56). GABA reseptörlerinin pozitif modülatörlerinin anksiyolitik etki gösterdiği, negatif modülatörlerin ise anksiyete benzeri belirtilere neden olduğu bulunmuştur (55). GABA agonistleri verilen hastaların anksiyete ve panik semptomları azalırken (57), panik bozukluğu olan hastalara GABA antagonistleri verildiğinde panik atakları tetiklediği bulunmuştur (58).

Serotonin (5HT); Rafe nükleusundaki serotonerjik nöronlardan salgılanarak hipotalamus, amigdala ve limbik sistem bölgelerini innerve eder. Serotonerjik nöronlardaki işlev bozukluğu depresyon, anksiyete, panik bozukluk, OKB ve yeme bozuklukları dahil olmak üzere birçok psikopatoloji ile ilişkilendirilmiştir (59).

Nöradrenalin (NA); esas olarak lokus seruleustan salgılanan, uyarılma/uyanıklık durumları (60) ve davranışsal ketlenme ile ilişkilendirilen bir nörotransmitterdir (61). Anksiyete bozuklarında NA sisteminde işlev bozukluğu olduğu öne sürülmüştür. YAB olan hastalara stres testi uygulandığında, NA plazma seviyesinin kontrol grubuna göre daha fazla artış gösterdiği bulunmuştur (62).

Glutamat; MSS'de başlıca eksitator nörotransmitterdir. Nörogelişim, biliş, öğrenme ve hafıza ile ilgili süreçlerde rol oynar (63,64). Glutamat disfonksiyonu depresyon, OKB, anksiyete bozuklukları ve TSSB'nin patogenezinin sorumlu tutulmuştur (65–67). Fare deneylerinde de stres oluşturulduğunda farelerin prefrontal korteksinde glutamat salınımının arttığı gösterilmiştir (68,69).

4.1.5.3. Endokrin Etkenler

Anksiyete bozuklukları; kortikotropin salgılayan hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol/kortikosteron, adrenal katekolaminler, oksitosin, prolaktin ve renin gibi birçok hormonun salgılanmasındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (59).

Stres arttığında; beyinde hipotalamustan CRH, hipofizden ACTH ve adrenal bezden kortizol salınımı uyarılır (70).

Kortizol: Anksiyete bozukluğu olan hastalarda akut stres durumunda kortizol yanıtının kontrollerden farklı olduğu bulunmuştur (71); kortizol seviyesinin bazı çalışmalarda arttığı (72), bazı çalışmalarda ise azaldığı bulunmuştur (73).

Oksitosin; MSS'de hipotalamik nükleuslar tarafından sentezlenen bir nöropeptittir. Sentezlendikten sonra arka hipofize sonra da dolaşıma salgılanır (74). Böbreklerden suyun reabsorbsiyonu, otonom fonksiyonlar, metabolizma, ağrı ve immün yanıtları düzenler (75). MSS'de oksitosin reseptörleri kortikal, limbik ve hipotalamik bölgelerde, özellikle de amigdala ve anterior singulat korteks (ACC) bölgelerinde bulunur (76). Oksitosinin rol oynadığı beyin bölgelerinden amigdala ve ACC bipolar afektif bozukluk,

şizofreni, depresyon, anksiyete bozuklukları ve otizm spektrum bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynar, bu nedenle oksitosinin psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülür (57,77,78). Hayvan çalışmalarında oksitosinin aynı zamanda serotonerjik sistemi de modüle ettiği gösterilmiş, kaygı ve sosyal bilişle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (79).

4.1.5.4. Mizaç

Mizaç; yeni uyaranlara karşı dikkat, motor ve duygusal tepkilerde ortaya çıkan, doğuştan gelen bireysel farklılıklar olarak tanımlanmaktadır (80). Çocuğun çevresindeki kişi ve nesnelere nasıl davranacağını ve onlardan nasıl etkileneceğini mizacı belirler. Okul öncesi anksiyete bozuklukları için en sık tanımlanan risk faktörlerinden biridir (45).

Davranışsal ketlenme mizacı; çocuğun yeni bir uyaran veya yeni bir durum karşısında geri çekilmesi, primer bakım verenin yanında kalmayı sürdürmesi olarak tanımlanmıştır (81). Özellikle sosyal uyaranlara karşı yüksek negatif tepki ile karakterize bir mizaçtır. Erken çocukluk dönemindeki davranışsal ketlenme mizacı, çocukluk ve erken yetişkinlik döneminde, özellikle sosyal fobi olmak üzere anksiyete bozuklukları riski ile ilişkili bulunmuştur (82,83). Bir çalışmada davranışsal ketlenme mizacı olan çocukların %43'ünde sosyal fobi geliştiği bildirilmiştir (82).

4.1.5.5. Çevresel Etkenler

Düşük sosyoekonomik düzeye sahip olmak, hem ayrılık anksiyetesi bozukluğu hem de genel anksiyete belirtileri için risk faktörüdür (43,84). Sosyal fobisi olan ve olmayan çocukların aileleri karşılaştırıldığında, sosyal fobisi olan çocukların babaları daha genç yaşta olma eğilimindedir (43). Okul öncesi dönemde anksiyete bozuklukları riski, kardeş sayısının artması (42) ve aile içi çatışmaların fazla olması ile de ilişkilendirilmiştir (84). Ayrıca anksiyete bozukluğu olanların geçmiş yaşam öyküsünde stresli yaşam olayı olma ihtimali daha yüksektir, bu da yaşanan stresli olayların anksiyete bozukluğunun gelişmesinde rol oynadığını düşündürmüştür (53). Her iki biyolojik ebeveyni ile beraber yaşayan okul öncesi çocuklarda, iki ebeveyni olmayanlara kıyasla daha düşük anksiyete bozukluğu riski olduğu gösterilmiştir (42).

4.1.5.6. Ebeveyn Tutumu ve Bağlanma

Aşırı koruyucu, eleştirel ve kontrol edici ebeveyn tutumları çocukların zor durumlarla baş etmelerini ve otonomi kazanmalarını engeller, bu nedenle bu ebeveyn tutumları yatkınlığı olan çocuklarda anksiyete bozukluğu gelişme riskini artırmaktadır (85). Bir çocuk korkulan uyaranlardan korunduğunda ve onunla doğrudan baş etmesi engellendiğinde, çocuk kaygısını yönetmenin en iyi yolunun korkulan uyaranlardan kaçınmak olduğunu öğrenebilir; bu da kaçınmayı baş etme becerisi olarak pekiştirmeye neden olur.

Bağlanma teorisi, bebeklerin sosyal temas ve yakınlık ihtiyacı olduğunu ve bakım verenin davranışlarının bu ihtiyacın karşılanmasını sağladığını öne sürer. Bu sistem, bebeğin bakım verene bağlanmasını destekler, ancak kurulan bağlanmanın türü, günlük bakım vermenin kalitesine bağlıdır (86). Bebeklikteki güvensiz bağlanmanın hem içe atım hem de dışa vurum bozuklukları açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir (87). Yapılan çalışmalarda başta kaygılı/dirençli bağlanma stili olmak üzere güvensiz bağlanma ile okul öncesi dönemdeki anksiyete bozuklukları arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir (52,88).

4.1.6. Anksiyete Bozukluklarının Nörobiyolojisi

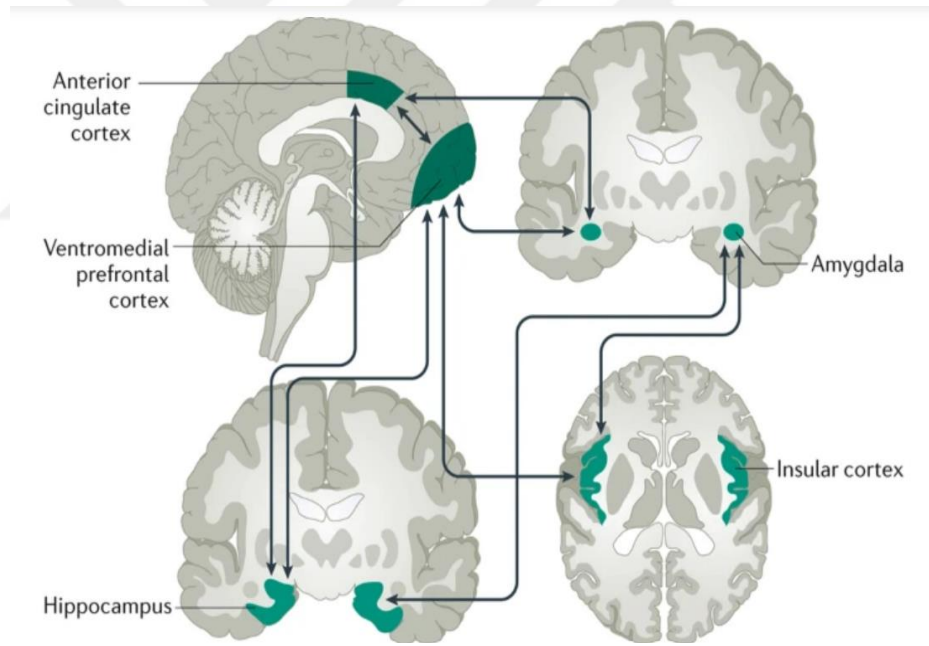
Literatürde büyük çocuk ve yetişkinlerde anksiyete bozukluklarının nörobiyolojisiyle ilgili önemli bilgiler olmasına rağmen, okul öncesi çocuklarla ilgili nispeten az sayıda araştırma bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları ve büyük çocuk/yetişkinler üzerinde yapılan insan çalışmalarında, çevredeki tehdidi değerlendiren beyin bölgelerinde artmış aktivite ve azalmış işlevsellik olduğu görülmüştür (89). Tehdit ve korkuyla ilgili beyin devrelerinin düzenlenmesinde rol oynayan bu bölgeler arasında medial prefrontal korteks (MPFK), ventrolateral prefrontal korteks (VLPFK) ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) bölgeleri bulunmaktadır (90).

Literatürdeki bazı çalışmalar, dikkati korkulan uyaranlardan uzaklaştırmanın korkunun önemli bir düzenleyicisi olduğu hipotezini desteklemektedir (91) ve bu korku düzenleme görevinden sorumlu nöral devreler dorsolateral ve ventrolateral prefrontal korteksi içermektedir (92). Sylvester ve ark. fMRI'ı kullanarak okul öncesi dönemde anksiyete bozuklukları öyküsü olan çocuklarda, dikkatin yönlendirilmesi ile ilişkili olan beyin bölgeleri arasında işlevsel bağlantıların azaldığını göstermiştir (93). Anksiyete bozukluğu olan çocukların DLPFK aktivitesinde ve amigdala fonksiyonel bağlantısında, daha önce anksiyete bozukluğu öyküsü olmayan çocuklara göre bazı farklılıklar bulunmuştur (94).

Anksiyete bozukluğu olan ve olmayan okul öncesi çocuklarda, EEG kullanılarak hataya bağlı olumsuz tepkileri değerlendirilmiş ve anksiyete bozukluğu olanların kontrollere kıyasla hataya daha fazla olumsuz tepki verdikleri bulunmuştur (95). Anksiyete bozukluklarında hata yapmak bir tehdit olarak algılanabilir. Hataya bağlı olumsuz tepkiden sorumlu beyin bölgesi anterior singulat korteks (ACC)'dir ve anksiyete bozukluğu olan çocuklar hata yaptıklarında ACC aktivitelerinin arttığı bulunmuştur (96).

Anksiyete bozukluklarında önemli rolü olan bir diğer beyin bölgesi ise amigdaladır. Farklı amigdala devreleri kaygıyı artırır veya azaltır (90). Amigdala hacminin hem artması (97) hem de azalması (98) anksiyete bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir.

Bu bulgulara yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ancak mevcut çalışmalarda okul öncesi anksiyete bozukluklarına bağlı olarak beyin gelişimi ve fonksiyonunun değiştiğine dair kanıtlar vardır.



Şekil 4.1. Anksiyete bozuklukları ile ilişkili beyin bölgeleri (99).

Amigdala merkezli korku ve kaygı, ventromedial prefrontal korteks (VMPFK) ve anterior singulat korteks (ACC) ile çift yönlü bağlantılar ve bu bölgeler ile hipokampus arasındaki fonksiyonel çapraz yollarla düzenlenir.

4.1.7. Klinik Görünüm ve Seyir

Okul öncesi dönemde görülen anksiyete bozukluklarının sürekliliğini inceleyen çalışmalarda, anksiyete bozukluğu (YAB hariç) olanların yaşamlarının ileri dönemlerinde homotipik süreklilik gösterdiği bulunmuştur (100,101). Buna ek olarak, anksiyete

bozukluklarının heterotipik süreklilik gösterdikleri de bilinmektedir. Örneğin bir çalışmada 3 yaşındayken AAB tanısı alan çocuklarda 6 yaşına geldiklerinde majör depresif bozukluk, karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) ve agorafobi görülme riskinin arttığı bulunmuştur (100).

Bir kişide herhangi bir anksiyete bozukluğunun varlığı veya anksiyete bozukluğu alt tip sayısının fazla olması ilerleyen dönemde anksiyete bozukluğu gelişmesi riskini arttırmaktadır (102). Mevcut literatür, okul öncesi kaygının erken okul çağı kaygısı ile güçlü bir ilişkisi olduğunu ve bu çocuklarda ilerleyen dönemde anksiyete bozukluğu gelişme riskinin arttığını öngörmektedir (100).

Anksiyete bozukluklarının erken yaşta başlaması, tedaviye dirençli semptomlar ve kötü prognozla ilişkilidir (104). Anksiyete bozuklukları tedavi edilmediğinde yetişkinlik dönemine kadar devam edebilir ve eşlik eden madde kullanımı, majör depresif bozukluk, intihar düşüncesi, intihar girişimleri ve düşük yaşam kalitesi ile sonuçlanabilmektedir (105,106).

4.1.8. Eşlik Eden Komorbidite

Anksiyete bozuklukları okul öncesi yaşta yüksek komorbidite oranlarına sahiptir (107). Özellikle diğer anksiyete bozuklukları, majör depresif bozukluk, KOKGB, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), özgül öğrenme güçlüğü (ÖÖG) ve dil konuşma bozukluğunun eşlik etme ihtimali yüksektir (43,107). Anksiyete bozukluğu olan okul öncesi çocukların yaklaşık %25-30'u birden fazla kaygıya sahiptir. Bu ortak risk, muhtemelen genetik ve çevresel etkilerin kombinasyonu ile ilgilidir (108).

4.1.9. Ayırıcı Tanı

Okul öncesi çocuklardaki bazı davranışlar anksiyete bozukluklarının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Örneğin özerk davranışın başlaması, meydan okuma ve kuralları çiğneme gibi karşıtlık belirtileri bu yaş döneminde daha fazla görülebilmektedir. Bu yaş grubunda da daha büyük çocuk ve ergenlerde olduğu gibi, klinik olarak önemli semptomlar ve bozukluklar normal davranışlardan ayırt edilmelidir (109).

Gelişimsel Korkular: Çocukların normal gelişim sürecinde döneme özgü olarak normal gelişimsel korkular görülebilir. Normal olan gelişimsel korkulardan farklı olarak patolojik

korku çocuğun işlevselliğini ve yaşam kalitesini olumsuz olarak etkiler. Daha şiddetli, uzun süreli ve yaygın korku patolojik olarak değerlendirilebilir.

Tablo 4.1. Gelişimsel Korkular (27,110).

İki-üç yaş	Yüksek ses, gök gürültüsü, karanlık, ani sesler
Üç-dört yaş	Karanlık, hayvan, hırsız, hayali nesneler
Dört yaş	Korkularda azalma olmakta, giderek somut şeylerden korku başlamaktadır. Örneğin köpek, yaralanma, bir yerine bir şey olması gibi.
Beş-altı yaş	Daha çok anne babasının hastalanacağına, öleceğine ilişkin korkular görülmekte. Soyut kavramları değerlendirme yetenekleri henüz tam olarak gelişmediğinden hayalet, cadı benzeri kavramlara yönelik korkularda artış görülebilmektedir.

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB): OSB’de görülen sosyal iletişim zorluğunu selektif mutizm ve sosyal anksiyete bozukluğundan ayırmak gerekir. Hem selektif mutizmde hem de OSB’de mutizm ve sosyal geri çekilme görülebilir, ancak selektif mutizmde OSB’nin tekrarlayıcı davranışları ve sosyal eksiklikleri görülmez (28). OSB tanısı olan çocuklar da olumsuz değerlendirilme, sosyal ortamlara kabul edilmeme gibi sebeplerle sosyal kaygı yaşayabilirler (111). Sosyal anksiyete bozukluğunda kişinin başkaları tarafından değerlendirileceği bir veya daha fazla sosyal ortamda belirgin korku ve kaygı duyması mevcutken, selektif mutizmde ise konuşmanın gerekmediği toplumsal ortamlarda olumsuz değerlendirilmekten korkmazlar (28).

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB): Özellikle kompulsiyonların eşlik etmediği OKB’yi YAB’dan ayırt etmek gerekir. Obsesyonlar genellikle tuhaf, saplantılı ve tekrarlayıcı yapıdadır, YAB’da ise daha gerçekçi, gün içinde değişebilen birçok olumsuz tema bulunur (112).

Major Depresif Bozukluk (MDB): MDB olan kişi de sosyal ortamlardan kaçabilir, olumsuz değerlendirilme kaygısı bulunabilir, ancak bunların asıl nedeni anhedoni ve değersizlik düşünceleridir (28). Kaygılar gelecekte olabilecek olumsuz durumlarla ilişkilidir, depresyonda ise daha çok geçmiş ve kendisi ile ilgili olumsuz düşünceler bulunur (112).

4.1.10. Tedavi

Okul öncesi anksiyete bozukluklarının tedavisinde büyük yaş grubundaki tedaviye benzer şekilde, birçok çalışma bilişsel-davranışçı terapi (BDT) kullanımını desteklemektedir (113,114). BDT için katılımcıların anksiyetenin bedensel semptomlarını tanıyabilmesi ve anksiyete uyandıran durumlarda olumsuz bilişleri belirleyebilmesi gerekir, bu da gelişimin erken evrelerinde henüz tam gelişmeyen alıcı ve ifade edici dil becerilerini gerektirir. Ayrıca, erken çocukluk dönemine özgü kısıtlı dikkat ve organizasyon becerileri, küçük çocukların BDT'nin ev ödevlerine, verilen görevlere katılma derecesini sınırlar (104). Bu nedenle, küçük çocukların tedavisinde BDT'nin yeri sınırlıdır (115). Okul öncesi dönemde BDT'nin çoğu uyarlamasında, büyük yaş gruplarında kullanılan BDT'ye kıyasla ebeveynin daha fazla katılımı gerekir.

Anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkili olduğu bilinen bir yöntem de ebeveyn-çocuk etkileşim terapisi (PCIT)'dir (104). PCIT, ebeveyn ve çocuk arasındaki etkileşimleri yeniden şekillendirmeye odaklanır, böylece ebeveynlerin davranışlarını değiştirerek çocukların uyumsuz davranışlarını da değiştirmeyi hedefler (104). PCIT, oyun terapisinin bileşenlerini davranışsal ebeveyn eğitime dahil eder ve özellikle 2-7 yaş arası çocuklar için önerilir. Bu tedavide ebeveyn eğitimi, ebeveyn-çocuk etkileşimlerinde olumlu dikkat, tutarlılık, problem çözme ve etkili iletişimi vurgular. Bazı çalışmalar, okul öncesi kaygı bozukluklarının yalnızca ebeveynlik müdahaleleri ile iyileştiğini göstermektedir (116).

Literatürdeki bir derlemede, depresyon veya anksiyete bozukluğu olan okul öncesi çocuklarda ilaç kullanımını inceleyen 11 çalışma (8 çalışmada fluoksetin, 2 çalışmada sertralin kullanılmış) incelenmiş ve ilaçların okul öncesi yaşta anksiyete bozukluklarında faydalı olabileceğine dair kanıtlar gösterilmiştir (117). Essitalopram kullanımını inceleyen retrospektif bir çalışmada okul öncesi yaş grubu anksiyete bozukluklarında 2-10 mg/gün kullanılmasının olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (118). MAO inhibitörlerinden fenelzinin anksiyete bozukluklarında etkili olduğuna dair çalışmalar vardır, özellikle okul öncesi yaş grubunda selektif mutizmde etkili olduğuna dair vaka sunumları mevcuttur (119).

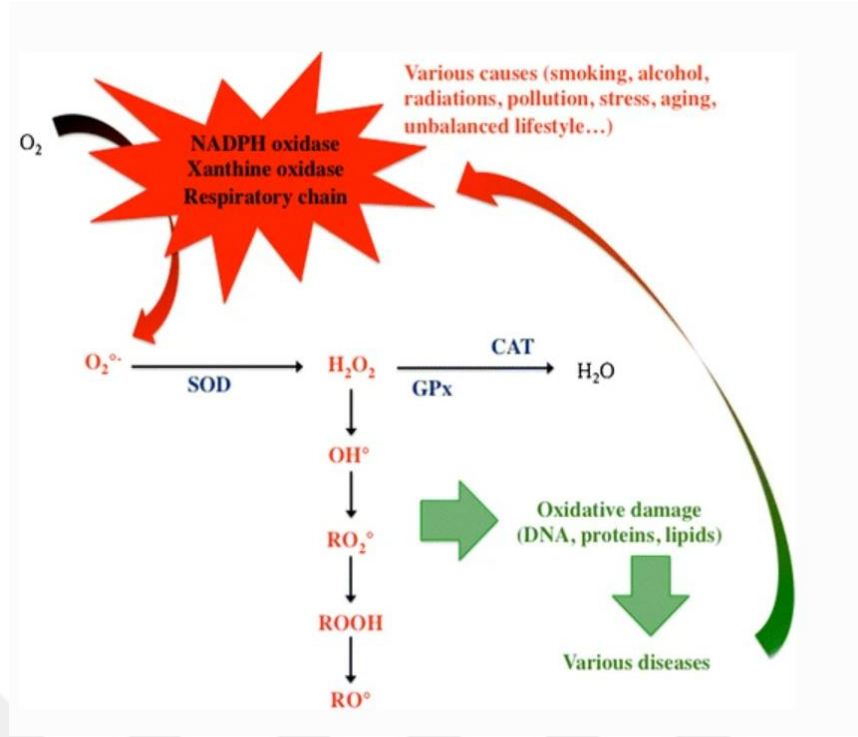
4.2. Oksidan ve Antioksidan Sistemler

4.2.1. Serbest Radikallerin Kaynağı ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres terimi ilk olarak Helmut Sies tarafından biyolojik sistemlerde hasara yol açabilen oksidanların fazla üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki bir dengesizlik olarak tanımlanmıştır (120). Dış orbitalinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren yüksek enerjili moleküller ‘serbest radikal’ olarak tanımlanırlar (121). Fizyolojik koşullarda vücudumuzdaki elektron taşıma sistemi, sitokrom P450 aktivasyonu ve monoamin oksidasyonu gibi oksidatif süreçler; bağışıklık sisteminin ve fagositlerin aktivasyonu; lipid peroksidasyonu; ve travma veya iskeminin neden olduğu oksidatif stres, serbest radikal üretimi ile sonuçlanır (122). Eksojen olarak da ağır metaller (demir, kadmiyum, kurşun gibi), bazı ilaçlar (siklosporin, takrolimus, gentamisin gibi), çevresel kirleticiler, kimyasal çözücüler, sigara ve alkol maruziyeti sonucunda serbest radikal üretilir (123,124).

Oksidanların kaynağı oksijen veya nitrojendir, kaynağı oksijen olanlar reaktif oksijen türevleri (ROT) ve kaynağı nitrik oksit (NO) olanlar reaktif nitrojen türevleri (RNT) olarak adlandırılır (123). ROT’lar; hidroksil (OH^-), süperoksit anyon (O_2^-) gibi serbest radikalleri ve hidrojen peroksit (H_2O_2), oksijen (1O_2) gibi molekülleri içerir (125).

Süperoksit radikalleri; NADPH oksidaz, ksantin oksidaz ve peroksidazlar tarafından üretilir. Kendiliğinden veya süperoksit dismutaz (SOD) tarafından enzimatik olarak katalize edilerek H_2O_2 ve O_2 ’ye dönüşürler (126,127). Süperoksit radikali sırasıyla; hidrojen peroksit, hidroksil radikali, peroksinitrit (ONOO^-), hipokloröz asit (HOCl) gibi radikallerin üretimine neden olan çeşitli reaksiyonlara katılır (128). Hidrojen peroksit diğer ROT molekülleri ile karşılaştırıldığında nispeten daha kararlıdır, H_2O ’ya veya hidroksil radikaline indirgenebilir (127).



Şekil 4.2. Serbest radikallerin oluşumu

O_2 vücudumuzda süperoksit anyon radikali, hidrojen peroksit, hidroksil gibi serbest radikallere dönüşür (129).

4.2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Antioksidanlar; fazla ROT oluşumunu engelleyen veya oluşan bu oksidanların vücutta oluşturduğu hasarı önleyen savunma sistemleridir (130). Antioksidanların, serbest radikallerin fazlasını nötralize etme, hücreleri serbest radikallerin toksik etkilerine karşı koruma ve hastalıkların önlenmesine katkıda bulunma gibi rolleri bulunur (131).

Antioksidanlar; endojen-eksojen olarak ve endojen olanlar da enzimatik-enzimatik olmayan şeklinde gruplandırılırlar (132).

1- Endojen-Enzimatik Antioksidanlar:

- ✓ Süperoksit Dismutaz (SOD),
- ✓ Katalaz (Kat),
- ✓ Glutasyon redüktaz (GR),
- ✓ Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px),
- ✓ Glutasyon-S-Transferaz (GST),
- ✓ Tioredoksin ve Tioredoksin Redüktaz

2 – Endojen-Enzimatik Olmayan Antioksidanlar:

- | | |
|---------------|-----------------|
| ✓ Albümin | ✓ Melatonin |
| ✓ Miyoglobin | ✓ Ferritin |
| ✓ Metiyonin | ✓ Seruloplazmin |
| ✓ Bilirubin | ✓ Glutasyon |
| ✓ Hemoglobin | ✓ Transferrin |
| ✓ Laktoferrin | ✓ Sistein |

3 - Eksojen Antioksidanlar:

E, A ve C vitaminleri, folik asit, demir şelatörleri, rekombinant süperoksit dismutaz analogları örnek verilebilir.

4.2.3. Nükleer Faktör Eritroid 2 İlişkili Faktör 2 (Nrf-2)

Nrf2 temel lösin fermuar proteinlerinin Cap-n-Collar ailesine ait bir transkripsiyon faktörüdür, çeşitli sitoprotektif enzim sentezini ve işleyişini içeren antioksidan sinyal kaskadının ana düzenleyicisidir (15,16). Nrf2, hem bazal hem de patolojik seviyelerde sitoprotektif genlerin ekspresyonunu kontrol eder (17). Aşırı ROT üretimi olduğunda sitoprotektif genlerin sentezini arttırarak oksidatif stresi kontrol eder. Nrf2 fizyolojik koşullarda sitoplazmada bulunan Kelch Benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (Keap-1)'e bağlı olarak bulunur.

Nöropsikiyatrik hastalıklar, oksidatif stres ve nöroinflamasyondan büyük ölçüde etkilenir (133). Psikiyatrik hastalıklarda, Nrf2 tarafından kontrol edilen antioksidan sistem doymuştur ve kontrolsüz hastalık ilerlemesine yol açan ROT üretimini etkisiz hale getiremez (7). Nrf2, nöropsikiyatrik bozukluklarda potansiyel bir hedef olarak kabul edilebilir (134). Psikiyatrik bozuklukların tedavisi için çeşitli Nrf2 modülatörleri klinik deneylerdedir ve bunlardan sülforafan şu anda şizofreni ve otizm için faz 2 aşamasındadır (6). Bu modülatörler, Nrf2'nin koruyucu mekanizmasını arttırarak mitokondriyal disfonksiyonu, ROT oluşumunu ve inflamatuvar kaskadları azaltırlar (135).

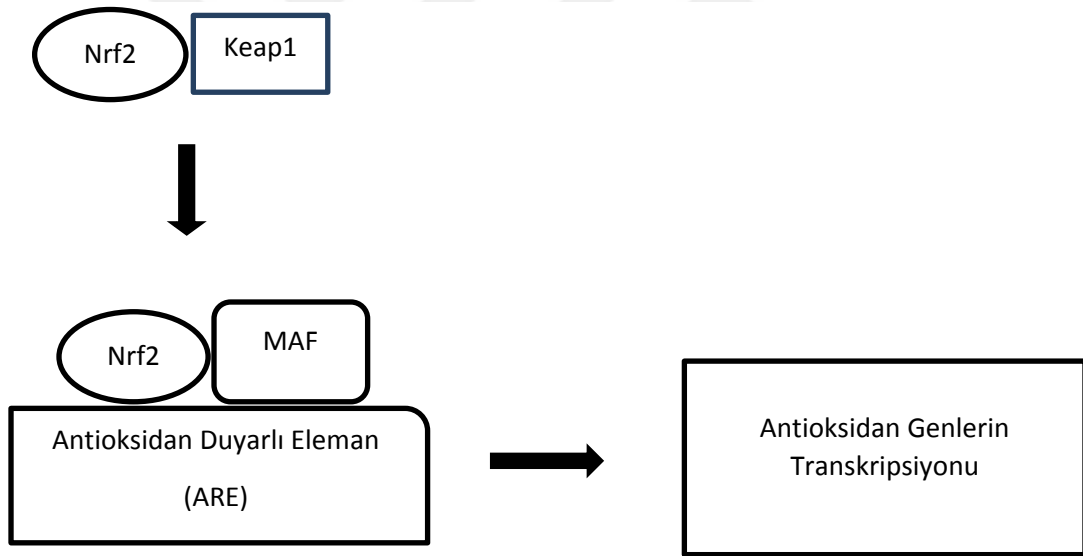
4.2.4. Keap-1 (Kelch Benzeri ECH ile ilişkili protein 1)

Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (Keap1), Nrf2 ile bağlanarak 26S proteazomu tarafından Nrf2'nin yaygınlaştırılmasını engeller ve böylece fizyolojik koşullar altında Nrf2

seviyesini düşük düzeyde tutar (18). Oksidatif stres arttığında, Keap1 Nrf2'den ayrılarak sitoprotektif genlerin transkripsiyonuna izin verir (19). Yani Keap1, fizyolojik koşullarda Nrf2'nin bozulmasını sağlarken oksidatif stres durumunda ise Nrf2'yi serbest bırakarak antioksidan üretimini sağlayan bir sensör görevi görür.

Keap1'in sistein kalıntılarının yapısındaki herhangi bir değişiklik, Keap1-Nrf2 kompleksini bozarak Nrf2'nin nükleer translokasyonuna yol açar (136). Nrf2 çekirdeğe girdikten sonra, Mafculoaponeuroticfibrosarcoma onkogen homolog (MAF) proteini ile bir heterodimer oluşturur ve Antioksidan Duyarlı Elemana (ARE) bağlanır, böylece birçok antioksidan enzim ve glutatyon (glutatyon-s-transferaz) gibi anti-inflamatuar moleküllerin üretimini sağlayan hedef genleri indükler (6,137).

Böylece Nrf2, aşırı ROT üretimi olduğunda sitoprotektif genlerin sentezini arttırarak oksidatif stresi kontrol eder.



Şekil 4.3. Nrf2/Keap1 Antioksidan Sistemi

4.2.5. Sestrin-2 (SESN2)

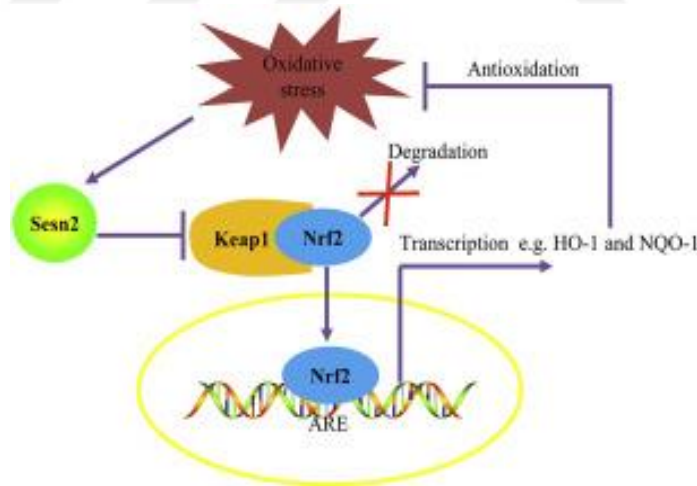
Sestrinler (SESN); oksidatif stres, hipoksi, DNA hasarı, açlık, radyasyon gibi çeşitli stresli koşullarda hücrelerde indüklenen proteinlerdir (20,21). Sestrinler, indüklendiklerinde hücreleri genotoksik etkilere ve oksidatif hasara karşı korurlar, bu nedenle sestrinler stresle indüklenebilen metabolik düzenleyiciler olarak da bilinirler (20). Sestrinler, sestrin1 (SESN1), sestrin2 (SESN2) ve sestrin3 (SESN3) olarak üç ayrı üyeden oluşurlar ve benzer amino asit dizileri içeren proteinleri kodlayan genlerdir (20,138).

SESN2, hipoksi ile indüklenebilmesi nedeniyle hipoksi ile indüklenabilen gen 95 (Hi95) olarak da adlandırılır, ancak DNA hasarı ve oksidatif stres gibi diğer sitotoksik olaylar da SESN2'yi indükleyebilir (22,138).

Sestrinler, adenosin monofosfata bağımlı protein kinaz (AMPK)'ı aktive ederek rapamisin kompleksi 1 (mTORC1)'in aktivitesini inhibe ederler (20,139,140). mTORC1 inhibe olduğunda katlanmamış protein yanıtı (UPR) sırasında protein sentezi azalır, böylece sestrinler hücreleri endoplazmik retikulum (ER) stresine karşı korurlar (141).

Sestrin genlerinin inaktivasyonu oksidatif hasar, mitokondriyal disfonksiyon, yağ birikimi, kasların dejenerasyonu ve diyabetik komplikasyonların ilerlemesi gibi çeşitli hücresel ve metabolik patolojilerle sonuçlanır (142,143)

Bir çalışmada (144), spesifik olarak tert-butilhidrokinon (t-BHQ) ve sülforafan (SFN) gibi Nrf2 aktivatörlerinin Sestrin2 mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Başka bir çalışma ise (145) Sestrin2'nin, p62'ye bağlı otofaji yoluyla Keap1'in bozunmasına ve bunun sonucunda Nrf2 aktivasyonuna aracılık ettiğini ortaya koymuştur. Bu etkileşimde de mTORC1 inhibisyonu önemli rol oynar (145).



Şekil 4.4. Sestrin2 ve Nrf2/Keap1 Etkileşimi (146)

Sestrinlerin kardiyovasküler, metabolik (Ör: ateroskleroz, DM, obezite,), kanser ve nörodejeneratif hastalıklar da dahil birçok farklı hastalıkta koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (22). Sestrin2 ekspresyonunun artması nöronları oksidatif strese karşı korur ve otofajiyi de düzenler; bu etkilerin özellikle Alzheimer hastalığında nöronal direnç sağladığı düşünülmektedir (147). Bu nedenlerle sestrinler birçok hastalıkta terapötik hedef ve olumlu prognostik faktör olabilirler.

Literatürde SESN2 düzeylerine birçok farklı hastalıkta bakılmıştır. Bunlardan bazıları şu şekildedir;

Diabetes Mellitus (DM) hastaları ve sağlıklı kontroller ile yapılan bir çalışmada metabolik sendromu olan DM hastalarında kontrollere göre SESN2 düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (148).

Astım hastalarında SESN2 seviyesinin sağlıklı kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. Astım hastalarında hipoksiye bağlı oksidatif stresin artması sonucunda SESN2 seviyesinin yükseldiği düşünülmüştür (149).

Koroner arter hastalığı (KAH) olan ve olmayan kişilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada KAH olanlarda SESN1, SESN2 ve SESN3 seviyeleri önemli ölçüde yüksek bulunmuş. Ayrıca, KAH hastalarında anlamlı derecede düşük SOD seviyesi ve daha yüksek malondialdehit (MDA) seviyesi gözlenmiş, SESN1/2/3 seviyeleri SOD seviyeleri ile negatif, MDA seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir (150).

Aort diseksiyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada da plazma SESN2 ve MDA seviyesinin arttığı, SOD seviyesinin ise azaldığı bulunmuştur (151).

P53 ve HIF-1 α tarafından düzenlenen SESN2; ROT birikimini azaltabilir ve otofajiyi etkinleştirerek kanser, respiratuar sistem hastalıkları, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların gelişmesini engelleyebilir (152).

Mevcut literatürde bildiğimiz kadarıyla anksiyete bozukluklarında sestrin düzeylerine daha önce bakılmamıştır.

4.2.6. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit radikalının oksijen(O₂) ve hidrojen peroksite(H₂O₂) dönüşümünü katalize eden, hem sitoplazmada hem de mitokondride bulunan bir enzimdir (153). ROT'lara karşı ilk savunma hattını oluşturur. Memelilerde sitozolik SOD1, mitokondriyal SOD2 ve hücre dışı SOD3 gibi farklı hücresel bölümlere dağılan üç farklı SOD izoformu vardır (154). SOD enziminin aktivitesi manganez, demir, nikel veya bakır/çinko gibi bir metal iyonunun katalizör etkisine bağlıdır (155).

İnsanlarda bakır ve çinko bağımlı SOD'ların mutasyonuna bağlı olarak nörodejeneratif hastalıklar özellikle de ALS (amyotrofik lateral skleroz) hastalığı geliştiği görülmüştür (156).

Çok sayıda çalışmada, tip 2 DM hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre SOD aktivitesinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (157).

SOD; oksidatif stresi en aza indirerek hasarlı dokuların iyileşmesinde terapötik etki gösterir; örneğin peritonit, artrit, iskemi reperfüzyon hasarı gibi durumlarda terapötik etkisinin olduğu bilinmektedir (158).

4.2.7. GA Bağlayıcı Protein Transkripsiyon Faktörü Alfa (GABPa)

Nükleer solunum faktörü 2 veya GA bağlayıcı protein transkripsiyon faktörü alfa, mitokondride ETS ve oksidatif fosforilasyonda gerekli genleri düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür (159). Nrf2 ve GABPa'nın her ikisi de peroksizom proliferatörüyle aktiveleştirilen reseptör-gama koaktivatörü (PGC)-1 alfa ile indüklenirler (160). GABPa'nın da nöroprotektif etkileri olduğu düşünülmektedir (160).

GABPa ve METTL23 transkripsiyon aşamasında birlikte rol oynayan moleküllerdir. METTL23 ve GABPa işlevinin bilişsel fonksiyonlar için gerekli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (161).

Literatürdeki daha önceki çalışmalar mitokondriyal disfonksiyonun Parkinson, Alzheimer hastalığı, şizofreni gibi nörodejeneratif hastalıklarda rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca OSB ve kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada OSB grubunda PGC-1alfa düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (162).

Biz de çalışmamızda PGC-1alfa tarafından indüklenen literatürde henüz çok çalışılmamış olan GABPa molekülünün anksiyete bozuklukları ve Nrf2, Keap1, Sestrin2 gibi antioksidan sistem elemanlarıyla ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

4.2.8. Psikiyatrik Hastalıklarda Oksidatif Stresin Rolü

Nöropsikiyatrik hastalıklar, oksidatif stres ve nöroinflamasyondan büyük ölçüde etkilenir (133). Neredeyse tüm ruh sağlığı hastalıklarında nöroinflamasyon, eksitotoksisite, protein yanlış katlanması, apoptoz ve mitokondriyal disfonksiyon gibi birden fazla etiyolojiye bağlı

nöronal hasar gözlemlenmiştir (136). Nrf2, nöropsikiyatrik hastalıklarda potansiyel bir hedef olarak kabul edilebilir (134).

Öğrenilmiş çaresizlik hayvan modeli üzerinde yapılan bir çalışmada, öğrenilmiş çaresizliğe duyarlı sıçanlarda dirençli olan sıçanlara kıyasla Keap-1 ve Nrf2 protein düzeylerinin prefrontal korteks ve dentat girusta daha düşük konsantrasyonda olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada postmortem depresyon, şizofreni ve bipolar afektif bozukluk hastalarının parietal korteksinde Keap1 ve Nrf2 protein düzeylerinin kontrollere kıyasla daha düşük olduğunu gösterilmiştir (134).

Güçlü antioksidan olan sülforafan, brokoli gibi turpgil sebzelerde doğal olarak bulunan bir bileşiktir. Depresyon benzeri davranışı olan farelere sülforafan verildiğinde, Nrf2'nin nükleer translokasyonu artmış ve antidepresan benzeri etkiler gözlenmiştir (163). Ayrıca major depresif bozukluk ve bipolar afektif bozukluk hastalarının postmortem parietal korteks incelemelerinde Nrf2 ve Keap1 ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir (164).

Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (165,166). Bipolar afektif bozukluk tanısı olan hastalarla yapılan bir çalışmada glutatyon peroksidaz (GPx) düzeyinin değişmediği, süperoksit dismutaz ve katalaz düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (165,167).

Prefrontal kortekste parvalbumin internöronları, şizofreninin patogenezinde önemli bir role sahiptir (168). Bir hayvan çalışmasında, GSH öncüsü olan N-asetil sistein ile tedavinin, oksidatif stresin parvalbumin internöronlarında neden olduğu hareketi tersine çevirdiği gözlemlenmiştir (169). Sülforafanın şizofrenide bilişsel bozulma üzerinde profilaktik ve tedavi edici etkileri olabileceği düşünülmektedir, bu nedenle çocuk ve ergenlik döneminde sülforafan açısından zengin brokoli filizlerinin tüketilmesi yetişkin yaşta psikoz başlangıcını önleyebileceği düşünülür (170).

OSB'li çocukların monositlerinde Nrf2 ekspresyonu değerlendirilmiş ve monositlerde Nrf2 aktivitesinin azaldığı, inflamasyonun ve oksidatif stresin ise arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışma, Nrf2 aktivatörü olan sülforafanın NF κ B üzerinden inflamatuvar ve oksidatif belirteçlerde azalma sağladığını göstermiştir (171).

OKB hastalarında ve 1. derece akrabalarında yapılan bir çalışmada, ailesel olarak yüksek lipit peroksidasyonu ve doku hasarı için biyobelirteç olan malondialdehit (MDA) düzeylerinin

önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (172). Bir çalışmada, SOD ve glutatyon peroksidaz seviyelerindeki artışla birlikte, antioksidan tarafa doğru oksidan/antioksidan dengesizliği de bildirilmiştir (173,174).

4.2.9. Anksiyete Bozukluklarında Oksidatif Stresin Rolü

Oksidatif stres kaygıyla ilişkili davranışı tetikleyebilir ve anksiyete bozukluğu hastalarında tedavi ile oksidatif stresin azaldığı gösterilmiştir (175). Oksidatif stres SOD, glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon redüktaz gibi enzimler ve enzimatik olmayan bileşenlerle DNA hasarı yaparak, GABAerjik ve serotonerjik sistemleri etkileyerek anksiyete patogenezinde önemli rol oynar (175,176).

Literatür incelendiğinde doğal diyet takviyelerinin veya bileşenlerinin kaygı ile ilişkili bozukluklara karşı koruyucu olduğu çeşitli araştırmalarda görülmüştür. C vitamini, rutin, kafeik asit ve rosmarinik asit gibi çeşitli doğal antioksidanların antidepresan benzeri aktivite gösterdiği bilinmektedir (177).

Nrf2 ekspresyonu azaltılmış fare grubunda kontrol grubuna göre kaygı ile ilgili davranışlar gözlenmiştir (175). Fedoce ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada, fluoksetin tarafından serotonin düzeylerinin modüle edilmesinin farelerde oksidatif stres düzeyini ve artı-labirent modeliyle ölçülen kaygı düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (178).

Sosyal fobi hastalarında yapılan bir çalışmada, antioksidan enzim seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, sitalopram tedavisi verildiğinde azalarak normal seviyelere geldiği ve bu azalmanın hastalık şiddetiyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur (13).

Bu sonuçlar oksidatif stresin anksiyete bozukluklarının etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenlerle mevcut çalışmada okul öncesi erken yaş grubunda anksiyete bozukluklarında pratikte ölçülmesi mümkün olan serum Nrf2, Keap1, Sestrin2, Süperoksit Dismutaz ve GABPa seviyelerinin, subklinik düzeyden itibaren anksiyete bozukluklarında etiyolojik rollerinin belirlenmesi ve ayırıcı bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacaklarının araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca Nrf-2, Keap-1, Sestrin-2, Süperoksit Dismutaz ve GABPa düzeylerinin anksiyete semptom şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Örneklemenin Seçimi

Çalışma; ‘Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu’ tarafından 03/05/2023 tarihinde onaylanmıştır (Karar No: İ04-202-23).

Etik kurul onayının alınması ile Mayıs 2023 ila Ekim 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve Anksiyete Bozukluğu tanısı alan, çalışma grubu için belirlenen dahil edilme kriterlerini karşılayan, 36- 83 ay aralığındaki 22 katılımcı ‘anksiyete grubu’ olarak çalışmaya alınmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran subklinik düzeyde anksiyete belirtileri olan ancak DSM-5 tanı kriterlerini karşılamayan, çalışma grubu için belirlenen dahil edilme kriterlerini karşılayan, 36-83 ay arasındaki 22 katılımcı ‘subklinik anksiyete grubu’ olarak çalışmaya alınmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran çocuklardan, herhangi bir hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan, DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı olmayan, tipik gelişen, kontrol grubu için belirlenen dahil edilme kriterlerini karşılayan, 36 – 83 ay aralığındaki 21 katılımcı ‘kontrol grubu’ olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden onam alınmıştır. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu Ek 1’de gösterilmiştir.

Çalışmanın finansal desteği ‘Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’ tarafından sağlanmıştır.

5.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Anksiyete Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. DSM-5 tanı kriterlerine göre ‘Anksiyete Bozukluğu’ tanısı alması
2. 36-83 ay aralığında olması
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olması

4. Genetik, nörolojik, metabolik, immünolojik veya kronik herhangi bir tıbbi hastalığının olmaması
5. Son 6 aydır herhangi bir tıbbi hastalık veya psikiyatrik bozukluk için ilaç kullanmaması
6. Son 1 ayda enfeksiyon geçirmemiş olması
7. Anksiyete bozuklukları dışında eşlik eden psikiyatrik bozukluk olmaması

Anksiyete Grubunun Dışlanma Kriterleri

1. Bakım veren ebeveyn veya ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya ölçekleri dolduramayacak zihinsel/bedensel engeli olması
2. Bakım veren ebeveyn veya ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya doldurulması istenen ölçekleri dolduramayacak düzeyde Türkçe bilmemesi
3. Çocuğun bağışıklık sistemini düzenleyici alternatif tedavi kullanması

Subklinik Anksiyete Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Anksiyete belirtilerine sahip olması ancak DSM-5 kriterlerine göre “Anksiyete Bozukluğu” tanısı almaması
2. 36-83 ay aralığında olması
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olması
4. Genetik, nörolojik, metabolik, immünolojik veya kronik herhangi bir tıbbi hastalığının olmaması
5. Son 6 aydır herhangi bir tıbbi veya psikiyatrik hastalık için ilaç kullanmaması
6. Son 1 ayda enfeksiyon geçirmemiş olması
7. Başka psikiyatrik bozukluk tanısının olmaması

Subklinik Anksiyete Grubunun Dışlanma Kriterleri

1. Bakım veren ebeveyn veya ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya ölçekleri dolduramayacak zihinsel/bedensel engeli olması
2. Bakım veren ebeveyn veya ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya doldurulması istenen ölçekleri dolduramayacak düzeyde Türkçe bilmemesi
3. Çocuğun bağışıklık sistemini düzenleyici alternatif tedavi kullanması

Kontrol Grubunun Dahil Edilme Kriterleri

1. 36-83 ay yaş aralığında olması
2. Çalışmaya katılmaya gönüllü olması
3. Genetik, nörolojik, metabolik, immünolojik veya kronik herhangi bir tıbbi hastalığı olmaması
4. Son 6 aydır herhangi bir tıbbi veya psikiyatrik hastalık için ilaç kullanmaması
5. Son 1 ayda enfeksiyon geçirmemiş olması
6. Psikiyatrik bozukluk tanısının olmaması

Kontrol Grubunun Dışlanma Kriterleri

1. Bakım veren ebeveyn veya ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya ölçekleri dolduramayacak zihinsel/bedensel engeli olması
2. Bakım veren ebeveyn veya ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya doldurulması istenen ölçekleri dolduramayacak düzeyde Türkçe bilmemesi
3. Çocuğun bağışıklık sistemini düzenleyici alternatif tedavi kullanması

5.3. Örneklem Büyüklüğü

Çalışmada primer değişkenlerden olan Sestrin-2 düzeyleri açısından 3 grup arasında 0,25 birimlik farkın ($SD=0,5$ %5 tip 1 hata düzeyi ve %80 güç ile belirlenmesi için toplam kişi sayısının 63 olması gerektiği hesaplanmıştır (etki büyüklüğü= 0,4) (149). Çalışmaya 3 grup için toplam 63 kişi alınması planlanmıştır. Hesaplama G*Power 3.1.9.2. paket programı kullanılarak yapılmıştır.

5.4. Tanı ve Değerlendirme Süreci

Polikliniğimize başvuran ve subklinik anksiyetesi olan /Anksiyete Bozukluğu tanısı alan ya da kontrol grubu için dahil edilme ve dışlanma kriterlerini sağlayan, çalışmaya katılmak için onamı alınanlar, DSM-5'e dayalı tanısız görüşme ile araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Araştırmacı tarafından tanısız amaçla katılımcıların ebeveynleri ile görüşülerek Okul Öncesi Yaş Çocukların Psikiyatrik Değerlendirmesi (Preschool Age Psychiatric Assessment - PAPA-OÖÇ-PD) - Anksiyete Tarama Bölümü doldurulmuştur. Sonrasında katılımcıların ebeveynleri ile görüşülerek sosyodemografik veri formu (Ek 2) araştırmacı tarafından doldurulmuş ve Okul

Öncesi Kaygı Ölçeği (Ek 3), Çocuklar İçin Kısa Mizaç Ölçeği (Ek 4) ve 1,5-5 yaş Okul Öncesi Davranış Ölçeği (CBCL) (Ek 5) ebeveyn tarafından doldurulmuştur.

Çalışmaya katılan her üç gruptaki çocukların periferik venöz kan numuneleri; anabilim dalı hemşireleri tarafından, 8 saatlik açlıktan sonra sabah (08:00-10:00 saatlerinde), kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne 10 cc alınmıştır. Alınan numuneler, biyokimyasal analizler için uygun koşullarda laboratuvara transfer edilmiş ve 3000xg rölatif santrifüj kuvvetinde 10 dk santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri ayrılarak biyokimyasal analize kadar -80°C’de eppendorf tüplerde saklanmıştır.

5.5. Veri Toplama Yöntemleri

5.5.1. Sosyodemografik Veri Formu

Katılımcıların sosyodemografik verileri tarafımızca oluşturulan sosyodemografik veri formu ile araştırmacı tarafından ebeveyne sorularak kaydedilmiştir. Formda; çocukların yaşı, boyu, kilosu, doğum tarihi, cinsiyeti, semptom süresi, geçmiş hastalık öyküsü; anne-babanın yaşı, eğitim düzeyi, mesleği, aile yapısı, akrabalık, gelir düzeyi, ailede tıbbi ve/veya psikiyatrik hastalık öyküsü, ilaç kullanımı, sigara-alkol kullanımı ile ilgili genel bilgiler yer almaktadır.

5.5.2. Okul Öncesi Yaş Çocukların Psikiyatrik Değerlendirmesi (Preschool Age Psychiatric Assesment - PAPA- OÖÇ-PD)

Anksiyete Tarama Bölümü

1998 yılında Egger ve arkadaşları tarafından geliştirilen PAPA, okul öncesi yaştaki (2-5 yaş) çocukların semptomlarını ve psikiyatrik bozukluklarını teşhis etmek amacıyla ebeveynlerle yapılan yapılandırılmış bir görüşmedir (179,180). 27 alt bölümden oluşur, tek tek semptomları var/yok olarak sorgulamayı ve başlangıç süresi, sıklığı, şiddeti açısından değerlendirmeyi sağlar. Literatürdeki son çalışmalarda 2-8 yaşındaki çocuklarda tüm yaygın psikiyatrik bozuklukların teşhisi için kullanılmasının uygun olduğuna dair yayınlar bulunur. Anksiyete Tarama Bölümü’nde sosyal anksiyete, agorafobi, hayvan, karanlık, fırtına-gök gürültüsü, yaralanma korkusu ve bunlara eşlik eden bedensel semptomlara (gerginlik, iritabilite, bulantı, karın ağrısı, baş ağrısı gibi) yönelik sorular bulunmakta ve DSM-5 tanı kriterlerine göre anksiyete bozuklukları tanıları değerlendirilebilmektedir.

5.5.3. Okul Öncesi Kaygı Ölçeği

Edwards, Rapee, Kennedy ve Spence tarafından 2010 yılında geliştirilen ölçeğin Budak ve Totan tarafından 2020 yılında Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması yapılmıştır (181). Sosyal kaygı, genellenmiş kaygı, ayrılık kaygısı ve özgül fobiler olmak üzere 4 alt boyuttan oluşur. Tüm alt boyutların toplamı ile toplam kaygı puanı elde edilir, yüksek puan yüksek kaygı düzeyini gösterir. 3. ve 6. maddeler toplam hesaba katılmaz, 28 maddenin toplamı alınarak hesaplanır (181). Maddeler doğru değil/nadiren doğru/bazen doğru/oldukça/çoğu zaman doğru olarak sıklığına göre puanlanmaktadır.

5.5.4. Çocuklar İçin Kısa Mizaç Ölçeği

1989'da Prior ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek 3-6 yaş arasındaki çocukların mizaç özelliklerini gösterir. 2009 yılında Avustralya'da yaşayan 58 Türk çocuğun annelerine uygulanarak Yağmurlu ve Sanson tarafından Türkçe uyarlaması yapılmıştır (182). Ölçek, 4 alt boyutta toplam 30 maddeden oluşmaktadır. Bu alt boyutlar sıcakkanlılık/utangaçlık, sebatkarlık, ritmiklik ve tepkisellik özelliklerini içeren, altılı likert tipi bir ölçektir.

Sıcakkanlılık/utangaçlık; çocuğun yeni kişi ve ortamlara yaklaşma eğilimini, sebatkarlık çocuğun dikkatini bir etkinlik üzerine yoğunlaştırabilmesini, ritmiklik çocuğun uyku, açlık, tuvalet gibi ihtiyaçlarının gün içindeki düzenliliğini ve tepkisellik ise çocuğun belirli uyaran ve olaylara tepki vermeye hazır olmasını ölçmektedir.

5.5.5. 1,5-5 yaş Okul Öncesi Davranış Ölçeği (CBCL)

Achenbach tarafından 1992 yılında geliştirilen 2-3 Yaş Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği'nin yenilenen versiyonu olarak 2000 yılında Achenbach ve Rescorla tarafından geliştirilmiştir (183). Erol ve Avcı tarafından 2003 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır. 1.5-5 yaş arasındaki okul öncesi çocukların sorunlu davranışlarını anne-babalardan ya da diğer bakım verenlerden elde edilen bilgiler ile değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ölçek; çocuk ve ailesine ilişkin sosyodemografik veriler, 99 soru ve 3 açık uçlu ek maddeden oluşmaktadır. Aile soruları doğru değil/bazen doğru /sıklıkla doğru şeklinde cevaplar. Ölçeğin maddeleri duygusal tepkisellik, kaygı/depresyon, somatik yakınmalar, saldırgan davranışlar, dikkat ve uyku sorunları olmak üzere çeşitli alt boyutları içermektedir.

5.6. Biyokimyasal Ölçümler

Katılımcılardan alınan kan örnekleri 3000xg rölatif santrifüj kuvvetinde 15 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serumlar analize kadar -80 °C'de saklandı. Çalışma öncesi 2-8 °C'de saklanan ELISA kitlerinin ve -80°C'de saklanan serum örneklerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Nrf2, Keap1, Sestrin2, Süperoksit Dismutaz ve GABPa serum seviyeleri, enzim bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) tekniği ile belirlendi. Nrf2 serum konsantrasyonu İnsan Nrf2 ELİSA kitleri, Keap1 serum konsantrasyonu İnsan Keap1 ELİSA kitleri, Sestrin2 serum konsantrasyonu İnsan SESN2 ELISA kitleri, SOD serum konsantrasyonu İnsan SOD ELİSA kitleri ve GABPa serum konsantrasyonu İnsan ELİSA GABPa kitleri ile analiz edildiler. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

5.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 25.0 Paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Tanımlayıcı analizler sürekli değişkenler için verilerin normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise yüzde olarak verildi. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare veya Fisher'ın Exact Testi, sürekli verilerin analizinde test varsayımlarının sağlanmasına göre üç grubun karşılaştırılmasında One Way ANOVA/Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Post hoc analizler için varyansların homojenliğine göre Tukey ya da Tamhane testleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin birlikte değişimini incelemek amacıyla ise Pearson/Spearman korelasyon katsayısından yararlanıldı.

6. BULGULAR

Çalışmamıza anksiyete grubu için 22, subklinik grup için 22 ve kontrol grubu için 21 katılımcı dahil edilmiştir.

6.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Çalışmaya katılanlar arasında her 3 grupta cinsiyet ($p=0,6$), yaş ($p=0,79$), boy ($p=0,69$) ve kilo ($p=0,78$) ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Grupların cinsiyet dağılımları Tablo 6.1.'de gösterilmiştir, anksiyete grubunda katılımcıların %63,6'sı kız, %36,4'ü erkektir. Yaş, boy ve kilo dağılımları Tablo 6.2.'de gösterilmiştir, anksiyete grubunun yaş ortalaması $63,18 \pm 12$, subklinik grubun yaş ortalaması $61,64 \pm 13,93$, kontrol grubunun yaş ortalaması $60,38 \pm 14,55$ olarak bulunmuştur.

Tablo 6.1. Anksiyete Grubu, Subklinik Grup ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımları

		Anksiyete	Subklinik	Kontrol	p
		N=22	N=22	N=21	
		N(%)	N(%)	N(%)	
Cinsiyet	Kız	14 (63,6)	11 (50)	13 (61,9)	p= 0,6
	Erkek	8 (36,4)	11 (50)	8 (38,1)	

p=anlamlılık

Tablo 6.2. Grupların Yaş, Boy ve Kilo Dağılımları

		Anksiyete	Subklinik	Kontrol	p
		N=22	N=22	N=21	
		Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Yaş		63,18 $\pm$ 12	61,64 $\pm$ 13,93	60,38 $\pm$ 14,55	p=0,79
Boy		111,59 $\pm$ 8,33	112,32 $\pm$ 11,39	109,62 $\pm$ 11,68	p=0,69
Kilo		19,50 $\pm$ 3,14	18,86 $\pm$ 4,12	18,81 $\pm$ 3,57	p=0,78

Anksiyete grubunun ebeveynlerinin %90,9'u (n=20) evli, %9,1'i boşanmıştır. Subklinik grubun ebeveynlerinin %95,5'i (n=21) evli, %4,5'i boşanmıştır. Kontrol grubunun ebeveynlerinin ise %90,5'i evli, %9,5'i (n=2) boşanmıştır. Üç grup arasında aile yapıları açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,79$), (Tablo 6.3)

Tablo 6.3. Grupların Aile Yapıları

		Anksiyete	Subklinik	Kontrol	p
		N=22	N=22	N=21	
		N(%)	N(%)	N(%)	
Anne-baba birlikteliği	Evli	20 (90,9)	21 (95,5)	19 (90,5)	p= 0,79
	Boşanmış	2 (9,1)	1 (4,5)	2 (9,5)	

Gruplar arasında anne ve baba yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Grupların Ebeveynlerinin Yaş Ortalamaları

	Anksiyete	Subklinik	Kontrol	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Anne yaş	36,86±6,15	35,36±5,60	35,48±5,52	p= 0,63
Baba yaş	40±6,11	39,14±5,52	38,48±5,59	p= 0,73

Gruplar arasında anne ve babanın eğitim durumu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Grupların Ebeveynlerinin Eğitim Durumu

		Anksiyete	Subklinik	Kontrol	p
		N=22	N=22	N=21	
		N(%)	N(%)	N(%)	
Annenin eğitim durumu	İlkokul	2 (9,1)	1 (4,5)	2 (9,5)	p= 0,11
	Ortaokul	0	0	1 (4,8)	
	Lise	7 (31,2)	8 (36,4)	14 (66,7)	
	Üniversite	12 (54,5)	11 (50)	3 (14,3)	
	Lisansüstü	1 (4,5)	2 (9,1)	1 (4,8)	
Babanın eğitim durumu	İlkokul	3 (13,6)	0	1 (4,8)	p= 0,8
	Ortaokul	0	3 (13,6)	1 (4,8)	
	Lise	12 (54,5)	11 (50)	14 (66,7)	
	Üniversite	6 (27,3)	7 (31,8)	4 (19)	
	Lisansüstü	1 (4,5)	1 (4,5)	1 (4,8)	

Gruplar arasında anne ve babanın meslek dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 6.6). Anksiyete grubunda %13,6 oranında baba işsizken, subklinik ve kontrol grubunda baba işsizliği sıfırdır.

Tablo 6.6. Grupların Ebeveynlerinin Meslek Dağılımı

		Anksiyete	Subklinik	Kontrol	p
		N=22	N=22	N=21	
		N(%)	N(%)	N(%)	
Annenin mesleği	Evhanımı	14 (63,6)	12 (54,5)	15 (71,4)	p= 0,43
	Memur	5 (22,7)	7 (31,8)	2 (9,5)	
	İşçi	1 (4,5)	1 (4,5)	0	
	Özel sektör	0	2 (9,1)	2 (9,5)	
	Serbest	2 (9,1)	0	1 (4,8)	
	Emekli	0	0	1 (4,8)	
Babanın mesleği	İşsiz	3 (13,6)	0	0	p= 0,06
	Memur	7 (31,8)	7 (31,8)	2 (9,5)	
	İşçi	2 (9,1)	0	3 (14,3)	
	Özel sektör	1 (4,5)	2 (9,1)	5 (23,8)	
	Serbest	9 (40,9)	11 (50)	9 (42,9)	
	Emekli	0	2 (9,1)	2 (9,5)	

Grupların anne ve babalarında psikiyatrik hastalık öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 6.7). Annede kaygı bozukluğu öyküsü anksiyete grubunda %18,2 ve kontrol grubunda %9,5 olarak saptanmıştır.

Tablo 6.7. Grupların Ebeveynlerinin Psikiyatrik Hastalık Öyküsü

		Anksiyete	Subklinik	Kontrol	p
		N=22	N=22	N=21	
		N(%)	N(%)	N(%)	
Annenin Psikiyatrik Öyküsü	Yok	14 (63,6)	19 (86,4)	14 (66,7)	p= 0,33
	Anksiyete Bozukluğu	4 (18,2)	0	2 (9,5)	
	Major Depresif Bozukluk	2 (9,1)	3 (13,6)	2 (9,5)	
	DEHB	0	0	1 (4,8)	
	OKB	2 (9,5)	0	1 (4,8)	
	Psikoz	0	0	1 (4,8)	
	Madde Bağımlılığı	0	0	0	
Babanın Psikiyatrik Öyküsü	Yok	21 (95,5)	17 (77,3)	20 (95,2)	p= 0,18
	Anksiyete Bozukluğu	0	3 (13,6)	0	
	Major Depresif Bozukluk	0	0	1 (4,8)	
	DEHB	0	1 (4,5)	0	
	OKB	0	0	0	
	Psikoz	0	0	0	
	Madde Bağımlılığı	1 (4,5)	1 (4,5)	0	

6.2. Grupların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Okul öncesi kaygı ölçeği alt puanlarından sosyal kaygı, genellenmiş kaygı ve ayrılık kaygısı alt puanlarında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Anksiyete grubunun sosyal kaygı puanı $14,04\pm4,77$, subklinik grubun sosyal kaygı puanı $6,5\pm3,68$, kontrol grubunun sosyal kaygı puanı $1,23\pm1,13$ olarak bulunmuştur. Anksiyete grubunun genellenmiş kaygı puanı $14,31\pm4,69$, subklinik grubun genellenmiş kaygı puanı $7,68\pm3,22$, kontrol grubunun genellenmiş kaygı puanı $1,28\pm1,05$ olarak bulunmuştur. Anksiyete grubunun ayrılık kaygısı puanı $12,18\pm4,23$, subklinik grubun ayrılık kaygısı puanı $4,90\pm3,26$, kontrol grubunun ayrılık kaygısı alt puanı $0,61\pm0,74$ olarak bulunmuştur (Tablo 6.7).

Özgül fobi alt puanları açısından anksiyete grubu ve subklinik grup arasında anlamlı fark bulunmamış, anksiyete ile kontrol grubu arasında ve subklinik grup ile kontrol grubu arasında ise anlamlı farklılık bulunmuştur. Anksiyete grubunun özgül fobi alt puanı $14,81\pm5,99$, subklinik grubun özgül fobi alt puanı $9,18\pm4,63$, kontrol grubunun özgül fobi alt puanı $1,90\pm1,30$ olarak bulunmuştur (Tablo 6.7).

Okul öncesi kaygı ölçeği toplam puanında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Anksiyete grubunun toplam kaygı puanı $55,36\pm10,93$, subklinik grubun toplam kaygı puanı $28,27\pm6,70$, kontrol grubunun toplam kaygı puanı $5,04\pm1,77$ olarak bulunmuştur (Tablo 6.7).

Tablo 6.8. Grupların Okul Öncesi Kaygı Ölçeği Puanlarının Karşılaştırılması

	Anksiyete	Subklinik	Kontrol	P
	N=22	N=22	N=21	
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Sosyal kaygı	14,04 $\pm$ 4,77	6,5 $\pm$ 3,68	1,23 $\pm$ 1,13	$p<0,001^*$
Genellenmiş kaygı	14,31 $\pm$ 4,69	7,68 $\pm$ 3,22	1,28 $\pm$ 1,05	$p<0,001^*$
Ayrılık kaygısı	12,18 $\pm$ 4,23	4,90 $\pm$ 3,26	0,61 $\pm$ 0,74	$p<0,001^*$
Özgül fobi	14,81 $\pm$ 5,99	9,18 $\pm$ 4,63	1,90 $\pm$ 1,30	$p<0,001^{**}$
Toplam kaygı	55,36 $\pm$ 10,93	28,27 $\pm$ 6,70	5,04 $\pm$ 1,77	$p<0,001^*$

*Anksiyete>subklinik anksiyete>kontrol

** Anksiyete=subklinik anksiyete>kontrol

Çocuklar için kısa mizaç ölçeğinde sıcakkanlılık alt puanı anksiyete grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Anksiyete grubunun

sıcakkanlılık alt puanı $3,11\pm1,02$, subklinik anksiyete grubunun sıcakkanlılık alt puanı $3,97\pm0,87$, kontrol grubunun sıcakkanlılık alt puanı $4,57\pm0,67$ olarak bulunmuştur (Tablo 6.8).

Sebatkarlık, ritmiklik ve tepkisellik mizaçlarının ortalama puanları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 6.8).

Tablo 6.9. Grupların Çocuklar İçin Kısa Mizaç Ölçeği Puanlarının Karşılaştırılması

	Anksiyete	Subklinik	Kontrol	
	N=22	N=22	N=21	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
Sıcakkanlılık ortalama	3,11±1,02	3,97±0,87	4,57±0,67	p<0,001*
Sebatkarlık ortalama	3,44±1	3,49±0,93	3,89±0,89	p= 0,23
Ritmiklik ortalama	3,78±0,96	3,96±0,78	4,17±0,74	p= 0,31
Tepkisellik ortalama	3,34±1,23	2,75±0,82	2,85±0,71	p= 0,09

* Sadece Anksiyete grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark var.

CBCL ölçeğinde içe dönüklük alt puanlarından; anksiyete/depresyon ve sosyal içe dönüklük puanları üç grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Anksiyete/depresyon alt puanı anksiyete grubunda $7,40\pm2,19$, subklinik grupta $4\pm1,63$, kontrol grubunda ise $0,8\pm0,87$ olarak bulunmuştur. Sosyal içe dönüklük alt puanı anksiyete grubunda $4,4\pm2,5$, subklinik grupta $1,54\pm1,37$, kontrol grubunda ise $0,28\pm0,46$ olarak bulunmuştur (Tablo 6.9).

CBCL ölçeği somatik yakınmalar alt puanı sadece anksiyete grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p=0,03$). Somatik yakınmalar alt puanı anksiyete grubunda $3,5\pm3,09$, subklinik grupta $1,9\pm1,94$, kontrol grubunda ise $1,38\pm1,28$ olarak bulunmuştur (Tablo 6.9).

CBCL ölçeği uyku sorunu alt puanı anksiyete ve subklinik gruplarda benzer, anksiyete grubu ile kontrol grubu arasında ve subklinik grup ile kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Uyku sorunu puanı anksiyete grubunda $4,09\pm2,06$, subklinik grupta $2,63\pm2,4$ ve kontrol grubunda $0,33\pm0,91$ olarak bulunmuştur (Tablo 6.9).

CBCL ölçeğinde içe dönüklük toplam puanında sadece anksiyete grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Toplam içe dönüklük puanları anksiyete grubu için $19,4\pm6,5$, subklinik grup için $10,09\pm5,03$ ve kontrol grubu için $2,8\pm2,18$ olarak bulunmuştur (Tablo 6.9).

Tablo 6.10. Grupların CBCL Ölçeği İçer Dönüklük Alt Puanlarının Karşılaştırılması

	Anksiyete	Subklinik	Kontrol	
	N=22	N=22	N=21	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
Anksiyete/depresyon	7,40±2,19	4±1,63	0,8±0,87	p<0,001*
Somatik yakınmalar	3,5±3,09	1,9±1,94	1,38±1,28	p= 0,03**
Sosyal içe dönüklük	4,4±2,5	1,54±1,37	0,28±0,46	p<0,001*
Uyku sorunu	4,09±2,06	2,63±2,4	0,33±0,91	p<0,001***
İçer dönüklük toplam	19,4±6,5	10,09±5,03	2,8±2,18	p<0,001**

*Anksiyete>Subklinik>Kontrol

**Anksiyete>Kontrol

***Anksiyete=Subklinik>Kontrol

CBCL ölçeğinde dışer dönüklük alt puanlarından saldırganlık alanında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,25). Yıkıcı davranışlar alt puanlarında sadece subklinik ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (p=0,01), (Tablo 6.10).

CBCL ölçeğinde dışer dönüklük toplam puanı anksiyete ve subklinik grupta benzer olmakla birlikte, anksiyete grubu ile kontrol grubu arasında ve subklinik grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,01). Dışer dönüklük toplam puanı anksiyete grubu için 9,18±8,17, subklinik grup için 8,59±5,81 ve kontrol grubu için 4,23±2,84 olarak bulunmuştur (Tablo 6.10).

Tablo 6.11. Grupların CBCL Ölçeği Dışer Dönüklük Alt Puanlarının Karşılaştırılması

	Anksiyete	Subklinik	Kontrol	
	N=22	N=22	N=21	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
Saldırganlık	7,36±6,85	6,63±4,82	3,38±2,37	p= 0,25
Yıkıcı davranışlar	1,81±1,59	1,95±1,29	0,85±0,85	p= 0,01*
Dışer dönüklük toplamı	9,18±8,17	8,59±5,81	4,23±2,84	p= 0,01**

*Subklinik>Kontrol

**Anksiyete=Subklinik>Kontrol

6.3. Grupların serum Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Serum Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa düzeyleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Serum Keap1, Sestrin2 ve SOD düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 6.11).

Serum Nrf2 düzeyi açısından gruplar karşılaştırıldığında, anksiyete grubunda Nrf2 düzeyi $1,08 \pm 0,24$, subklinik grupta $0,82 \pm 0,16$, kontrol grubunda ise $0,73 \pm 0,09$ olarak bulunmuştur (Tablo 6.11). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,001$).

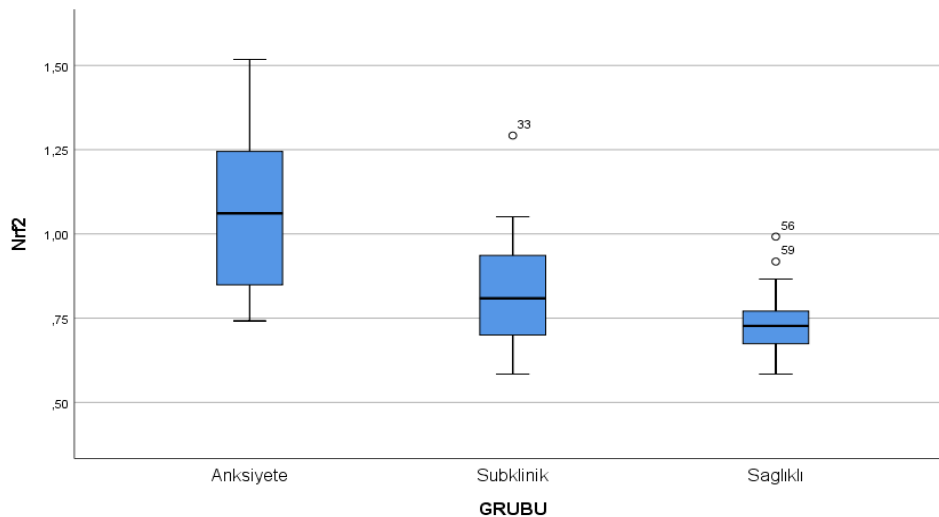
Serum GABPa düzeyi açısından gruplar karşılaştırıldığında anksiyete grubunda GABPA düzeyi $0,77 \pm 0,17$, subklinik grupta $0,72 \pm 0,14$, kontrol grubunda ise $0,64 \pm 0,09$ olarak bulunmuştur (Tablo 6.10). Sadece anksiyete grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p = 0,04$). Anksiyete grubu ve subklinik grup verileri arasında da fark olmakla birlikte istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 6.10).

Tablo 6.12. Grupların Serum Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Anksiyete	Subklinik	Kontrol	
	N=22	N=22	N=21	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
Nrf2 (ng/ml)	$1,08 \pm 0,24$	$0,82 \pm 0,16$	$0,73 \pm 0,09$	$p < 0,001^*$
Keap1 (ng/ml)	$0,49 \pm 0,24$	$0,48 \pm 0,1$	$0,44 \pm 0,06$	$p = 0,24$
Sestrin2 (ng/ml)	$0,1 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,01$	$P = 0,33$
SOD (ng/ml)	$0,6 \pm 0,23$	$0,66 \pm 0,27$	$0,51 \pm 0,15$	$p = 0,13$
GABPa (ng/ml)	$0,77 \pm 0,17$	$0,72 \pm 0,14$	$0,64 \pm 0,09$	$P = 0,04^{**}$

*Anksiyete>Subklinik>Kontrol

**Sadece Anksiyete>Kontrol



Şekil 6.1. Nrf2 Verilerinin Gruplar Arasında Dağılım Grafiği

Yapılan korelasyon analizlerinde Sestrin2 düzeyi arttıkça Nrf2 ve süperoksit dismutazın da pozitif yönde anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Nrf2 ve GABPa düzeyleri ile hastalık süresi arasında yapılan korelasyon analizinde hastalık süresi ile Nrf2 ve GABPa düzeylerinin anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa düzeyleri ile cinsiyet korelasyon analizlerinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

6.4. Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa Düzeylerinin Ölçek Puanları İle İlişkisinin İncelenmesi

Nrf2 düzeyleri ile Okul Öncesi Kaygı Ölçeğinin sosyal kaygı ($r=,434$, $p<0,001$), genellenmiş kaygı ($r=,529$, $p<0,001$), ayrılık kaygısı ($r=0,485$, $p<0,001$), özgül fobiler ($r=0,45$, $p<0,001$) alt başlıkları ve toplam kaygı puanı ($r=0,526$, $p<0,001$) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (Tablo 6.12).

Serum GABPa düzeyi ile Okul Öncesi Kaygı Ölçeği alt başlıklarından sosyal kaygı ($r=0,363$, $p=0,003$), ayrılık kaygısı ($r=0,466$, $p<0,001$), özgül fobiler ($r=0,307$, $p=0,01$) ve toplam kaygı puanı ($r=0,388$, $p=0,001$) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (Tablo 6.12).

Tablo 6.13. Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa Düzeyleri ile Okul Öncesi Kaygı Ölçeği Puanı İlişkisi

		Sosyal Kaygı	Genellenmiş Kaygı	Ayrılık Kaygısı	Özgül Fobiler	Toplam Kaygı
Nrf2	r	,434**	,529**	,485**	,450**	,526**
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Keap1	r	0,095	0,038	0,091	0,159	0,094
	p	0,450	0,761	0,473	0,206	0,456
Sestrin2	r	0,051	0,129	0,103	0,189	0,119
	p	0,689	0,306	0,414	0,131	0,345
SOD	r	0,093	0,159	0,001	0,150	0,094
	p	0,463	0,206	0,996	0,233	0,456
GABPa	r	,363**	0,239	,466**	,307*	,388**
	p	0,003	0,056	0,000	0,013	0,001

Nrf2 düzeyi ile CBCL Ölçeği içe dönüklük alt puanlarından anksiyete/depresyon ($r=0,579$, $p<0,001$), somatik yakınmalar ($r=0,288$, $p<0,001$), içe dönüklük ($r=0,499$, $p<0,001$), uyku sorunları ($r=0,396$, $p=0,001$) ve içe dönüklük toplam puanı ($r=0,578$, $p<0,001$) pozitif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir (Tablo 6.13).

GABPa düzeyi ile CBCL Ölçeği içe dönüklük alt puanlarından anksiyete/depresyon ($r=0,361$, $p=0,003$), içe dönüklük ($r=0,25$, $p=0,044$), uyku sorunları ($r=0,273$, $p=0,028$) ve içe dönüklük toplam puanı ($r=0,325$, $p=0,008$) pozitif yönde anlamlı korelasyonlar göstermiştir (Tablo 6.13).

Tablo 6.14. Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa Düzeyleri ile CBCL İçe Dönüklük Alt Puanlarının İlişkisi

		Anksiyete/ Depresyon	Somatik Yakınmalar	Sosyal İçe Dönüklük	Uyku Sorunları	İçe Dönüklük Toplam
Nrf2	r	,579**	,288*	,499**	,396**	,578**
	p	0,000	0,020	0,000	0,001	0,000
Keap1	r	0,183	0,168	0,106	0,123	0,208
	p	0,145	0,181	0,403	0,329	0,097
Sestrin2	r	0,171	0,066	0,092	0,102	0,155
	p	0,172	0,601	0,464	0,417	0,216
SOD	r	0,042	0,036	0,100	-0,042	0,060
	p	0,737	0,779	0,428	0,742	0,636
GABPa	r	,361**	0,165	,250*	,273*	,325**
	p	0,003	0,188	0,044	0,028	0,008

Nrf2 düzeyi ile CBCL Ölçeğinde dışa dönüklük alt puanlarından saldırganlık ($r=0,277$, $p=0,026$), yıkıcı davranışlar ($r=0,295$, $p=0,017$) ve dışa dönüklük toplam puanı ($r=0,3$, $p=0,015$) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (Tablo 6.14).

GABPa düzeyi ile CBCL dışa dönüklük alt puanlarından sadece yıkıcı davranışlar ($r=0,249$, $p=0,046$) arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo 6.14).

Tablo 6.15. Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa Düzeyleri ile CBCL Dışa Dönüklük Alt Puanlarının İlişkisi

		Saldırganlık	Yıkıcı Davranışlar	Dışa Dönüklük Toplam
Nrf2	r	,277*	,295*	,300*
	p	0,026	0,017	0,015
Keap1	r	0,173	0,211	0,212
	p	0,169	0,091	0,091
Sestrin2	r	0,106	0,115	0,099
	P	0,401	0,361	0,434
SOD	r	0,067	0,107	0,075
	P	0,594	0,398	0,554
GABPa	r	0,045	,249*	0,121
	p	0,724	0,046	0,335

7. TARTIŞMA

Anksiyete bozuklukları çocuk ve ergenlerde sık görülen psikiyatrik bozukluklar arasındadır. Yapılan çalışmalarda anksiyete bozukluklarının homotipik ve heterotipik süreklilik gösterdiği, ilerleyen dönemde gelişebilecek psikiyatrik hastalıklar için de risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bu nedenlerle anksiyete bozukluklarına erken yaşta tanı koymak, tedavi ve takiplerini yapmak uzun dönemde diğer psikiyatrik hastalıklar açısından da koruyucu olacaktır.

Psikiyatrik hastalıkların etiyolojisine yönelik son çalışmalar nörodejenerasyon ve oksidatif strese özellikle dikkat çekmektedir. İnsan beyni, vücut ağırlığının küçük bir kısmını oluşturmaya rağmen, vücuda alınan oksijenin %20'sini kullanır (184). Beyinde hücrelerin yağ asidi bileşiminin fazla olması ve fazla miktarda serbest radikal üretilmesi beyni oksidatif strese karşı savunmasız hale getirir (185). Tüm bunlar beyni nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklara yatkın hale getirebilir.

Literatürde anksiyete bozukluklarının etiyolojisine yönelik birçok biyolojik ve genetik faktör tanımlanmış olsa da özellikle erken çocukluk döneminde görülen anksiyete bozukluklarının etiyolojisine yönelik bilgiler yetersizdir.

Bu çalışma ile anksiyete bozukluklarının etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen oksidatif strese karşı bir savunma mekanizması olan antioksidan sistem elemanlarından Nrf2, Keap1, Sestrin2 ve Süperoksit Dismutaz seviyeleri incelenmiştir. Bilindiği kadarıyla bu çalışma okul öncesi yaş grubu anksiyete bozukluklarında Nrf2, Keap1 ve Süperoksit Dismutaz düzeyini değerlendiren ilk çalışma olmakla birlikte, anksiyete bozukluklarında Sestrin2 ve GABPa düzeyini de değerlendiren ilk çalışmadır. Anksiyete bozukluğu olan grupta kontrol grubuna göre Nrf2 ve GABPa düzeyi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

7.1. Sosyodemografik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Anksiyete, subklinik ve kontrol gruplarındaki katılımcıların sosyodemografik verileri değerlendirildiğinde; çalışmamıza dahil edilen katılımcıların üç grup arasında yaş ve cinsiyet eşleşmesi yapılmış olup gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Böylece gruplar arası karşılaştırmada yaş ve cinsiyetin karıştırıcı etkisi ortadan kaldırılmıştır. Çalışmamızda anksiyete grubunun %63,6'sı kız, %36,4'ü erkek olup K/E oranı 1,74'tür. Literatürdeki çalışmalarda da anksiyete bozukluklarının hem toplum örneklerinde hem de klinik örneklerde kız cinsiyette daha fazla olduğu görülmüştür (42,186), çalışmamız da

bu sonuçlarla uyumludur. Küçük çocuklarda K/E oranı düşük olmakla birlikte bu fark yaşla birlikte artmaktadır (27).

Her üç grubun sosyodemografik verileri değerlendirildiğinde; grupların yaş, boy, kilo dağılımları, aile yapısı, anne ve babaların yaş ortalaması, eğitim düzeyleri, meslekleri açısından benzer özellikte bulunmuştur. Literatürde bundan farklı olarak anksiyete bozukluğu olanların aile yapısında boşanmış ebeveynlerin ve babalarda işsizliğin daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur, bunların olumsuz yaşam olaylarına neden olarak anksiyeteyi arttırdığı düşünülmüştür (187). Bizim çalışmamızda da anksiyete grubunda baba işsizliği daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır, bu durumun örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Literatürde ebeveynlerin eğitim düzeyi ve annenin işsizliği ile ilgili çalışmamızla da uyumlu olarak anlamlı fark bulunamamıştır (187).

Çalışmamızda gruplar arasında ebeveyn psikopatolojisi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde bundan farklı olarak anksiyete bozukluğu olan çocukların ebeveynlerinde anksiyete bozukluğu sıklığının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (188). Çalışmamızdaki sonuçların literatürden farklı olmasının nedeni kontrol grubu katılımcılarının da polikliniğe başvuran ebeveynlerden oluşması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Gruplar arasında sosyodemografik özellikler açısından anlamlı fark olmaması araştırma hipotezlerimize ilişkin sonuçların doğrudan gözlemlenmesine olanak sağlamıştır.

7.2. Ölçek Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda PAPA-Anksiyete Tarama Bölümü, Okul Öncesi Kaygı Ölçeği, Çocuklar İçin Kısa Mizaç Ölçeği ve 1.5-5 Yaş CBCL ölçekleri kullanılmıştır.

PAPA'nın okul öncesi yaş grubu çocuklarda DSM-5 tanı kriterlerine yönelik psikiyatrik belirtiler ve bozukluklara ilişkin güvenilir standart bir araç olduğu gösterilmiştir (189). Görüşmeciye belirtilerin yoğunluğu, sıklığı ve süresi hakkında bilgi veren yapılandırılmış bir görüşmedir (190). Bizim çalışmamızda da görüşmeciye anksiyete bozuklukları tanı görüşmesinde, belirtilerin şiddet ve yoğunluğunun değerlendirilmesinde yardımcı olması amacıyla kullanılmıştır.

Okul öncesi kaygı ölçeği toplam puanı üç grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Bu da araştırmacı tarafından DSM-5 tanı kriterlerine göre yapılan klinik değerlendirilmelerle uyumlu olarak bulunmuştur, anksiyete grubunun toplam kaygı puanı belirgin olarak yüksektir. Bu da bize toplam kaygı puanı ile negatif korele olarak çocuğun işlevselliğinin azaldığını düşündürmüştür. Özgül fobi alt puanı anksiyete grubunda daha yüksek olsa da subklinik grup ile anlamlı farklılık bulunmamıştır, okul öncesi yaş grubunda sıklıkla görülen gelişimsel korkulara bağlı olarak özgül fobi puanının subklinik grupta anksiyete grubuna benzer olarak yüksek olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak çocuğun yeni kişi ve ortamlara yaklaşma eğilimini gösteren sıcakkanlılık puanı anksiyete grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tepkisellik, sebatkarlık ve ritmiklik alt boyutlarında ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu yüksek utangaçlığın (düşük sıcakkanlılık) davranışsal ketlenmenin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (191). Davranışsal ketlenme; erken çocukluk döneminde donma, sıkıntı ve yeni durumlarda geri çekilme, tanıdık olmayan ortam veya insanlardan kaçınma gibi yeniliğe karşı olumsuz tepkilerle karakterize edilen bir mizahtır (192). Davranışsal ketlenme mizacı olan çocuklar, tanıdık olmayan akranlarının yanında sosyal olarak daha sessizdir (193). Literatürde davranışsal ketlenmenin sosyal yeterliliğin gelişimini etkileyerek başta sosyal anksiyete bozukluğu olmak üzere anksiyete bozuklukları gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (82). Ancak ilerleyen dönemde davranışsal ketlenmesi olan çocukların bir kısmında klinik olarak anlamlı düzeyde sosyal anksiyete bozukluğu gelişmektedir (191).

CBCL ölçeğinde içe dönüklük alt puanlarından; anksiyete/depresyon ve sosyal içe dönüklük puanları üç grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Somatik yakınmalar ve uyku sorunu alt puanlarında da gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Anksiyete bozukluklarına eşlik eden somatik şikayetler sık bulunmaktadır, bunun hem anksiyetenin tanı kriterlerinde de olan bedensel belirtilerin sık olması hem de anksiyete bozukluğu olan kişilerin bedensel duyuları olumsuz olarak değerlendirmeleri nedeniyle olduğu düşünülmektedir (194). Çalışmamızın literatürdeki bu sonuçları okul öncesi yaş grubunda da destekler nitelikte olmasının, literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Mevcut araştırmalar, anksiyete bozukluğu olan çocuklarda uyku bozukluğunun da oldukça yaygın olduğunu göstermektedir, anksiyete bozukluğu olan çocuklar ve sağlıklı kontrollerle yapılan bir çalışmada anksiyete grubunda uyku kaygısı daha fazla ve uykuya dalma süresi daha uzun bulunmuştur (195). Ebeveynlere CBCL ölçeği verilerek yapılan bir çalışmada da anksiyete bozukluğu olanların

yaklaşık yarısının, sık uyku sorunu yaşadığı bulunmuştur (196). Çalışmamızda da literatürdeki bu sonuçların, okul öncesi yaş grubunda da desteklendiği bulunmuştur.

CBCL ölçeği dışa dönüklük alt puanlarından saldırganlık alanında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken, yıkıcı davranışlar alt puanı ve dışa dönüklük toplam puanında gruplar arasında anlamlı olarak farklılık bulunmuştur. Anksiyete belirtileri küçük çocuklarda ağlama, donup kalma, ebeveyne yapışma, öfke nöbeti, hırçınlık gibi farklı davranışsal sorunlar olarak ortaya çıkabilmektedir (197). Bizim çalışmamızda da buna bağlı olarak yıkıcı davranışlar ve dışa dönüklük toplam puanlarının kaygısı olan çocuklarda daha fazla olma eğiliminde olduğu düşünülmüştür.

7.3. Nrf2 Seviyelerine İlişkin Verilerin İncelenmesi

Nrf2'nin hedefi ROT'ların ortadan kaldırılmasında rol alan tioredoksin, tioredoksin redüktaz, peroksiredoksin, sülfiredoksin, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin sentezlenmesidir (198). Nrf2 hedef genleri tarafından kodlanan bu sitoprotektif proteinler; oksidatif strese bağlı olarak gelişen kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, nöronal dejenerasyon, otoimmün bozukluklar ve kanser dahil birçok hastalığa karşı koruyucu rol oynarlar (199). Anksiyete bozukluklarının etiyopatogenizinde oksidatif stresin rol oynadığı bilinmektedir (200), bu nedenle Nrf2 modülatörlerinin anksiyete bozukluklarının da tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (178). Psikiyatrik hastalıklarda Nrf2 düzeyi ile ilgili çalışmalar literatürde mevcut olmakla birlikte bilindiği kadarıyla okul öncesi yaş grubunda daha önce çalışılmamıştır.

Çalışmamızda anksiyete, subklinik ve kontrol grupları arasında Nrf2 düzeyi anlamlı farklılık göstermiştir. Nrf2 düzeyinin anksiyete şiddeti ile pozitif korele olarak artış gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca Nrf2 düzeyi, Okul Öncesi Kaygı Ölçeği'nin tüm alt puanları ve toplam kaygı puanı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Çalışmamızda anksiyete bozukluğu semptom süresi uzadıkça Nrf2 düzeyinin de arttığı bulunmuştur. Bu sonucun anksiyete bozukluklarında oksidatif stresin artışına bağlı olarak antioksidan sistemde reaktif bir artışa bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde fareler üzerinde yapılan çalışmalarda; Nrf2 ekspresyonu azaltılan fare grubunda kaygı ile ilgili davranışlarda artış gözlenmiştir (175). Ayrıca bir çalışmada anksiyete/depresyon benzeri fenotip oluşturulan fare modeline SSRI'lar (fluoksetin 18 mg/kg/gün) ile uzun süreli tedavi verildiğinde hem kortekste hem de hipokampüste Nrf2 sinyal

aktivasyonunu içeren bir mekanizma ile farelerde anksiyete/depresyon benzeri davranışların azaldığı görülmüştür (201).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda; postmortem depresyon, şizofreni ve bipolar afektif bozukluk hastalarının parietal kortekslerinde Keap1 ve Nrf2 protein düzeylerinin kontrollere kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir (134).

Nrf2 ve anksiyete bozukluklarının ilişkisi literatürde birçok hayvan çalışmasında araştırılmıştır, bilindiği kadarıyla daha önce anksiyete ile ilişkisini gösteren tek insan çalışması ülkemizde YAB olan erişkin yaş hastalar ile yapılmıştır. Bu çalışmada 44 YAB tanısı olan hasta ve 44 sağlıklı kontrolün serum Nrf2 düzeyleri karşılaştırılmış ve hasta grubunda Nrf2 düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmıştır, ayrıca 30 yaşından büyük katılımcılarda serum Nrf2 düzeyi 30 yaşından küçük katılımcılardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, cinsiyet, VKİ açısından ise anlamlı fark bulunmamıştır (202).

Çalışmamızın literatürdeki çalışmalardan farklılığının, okul öncesi yaş grubunda ergen ve erişkin yaş grubuna göre hastalık süresinin kısa olması ve henüz hastalığın başlangıç döneminde değerlendirilmesi nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Subklinik gruptan, anksiyete grubuna doğru artış paterni, erken dönemde anksiyete belirtilerinin artışına bağlı olarak Nrf2 düzeylerinin de oksidatif strese yanıt olarak arttığını düşündürmüştür. Okul öncesi yaş grubunda daha önce araştırılmamış olan antioksidan sistem ve oksidatif stres gelecekteki araştırmalarla desteklendiğinde Nrf2'nin, anksiyete bozukluklarında bir biyobelirteç ve terapötik hedef olarak kullanılabileceğini öne sürmekteyiz.

7.4. Keap1 Seviyelerine İlişkin Verilerin İncelenmesi

Nrf2'nin inhibitörü olarak görev yapan Keap1 seviyesi hem nörodejeneratif hem de psikiyatrik hastalıklarda son zamanlarda araştırılan bir konudur. Çalışmamız anksiyete bozuklarında Keap1 seviyesiyle ilgili ilk klinik çalışmadır.

Keap1'in aşırı ekspresyonunun Nrf2'nin nükleusa geçişini ve transkripsiyonel aktivitesini baskıladığı bilinmektedir (19). Keap1'i sessizleştirilen farelerde, hem Nrf2'de hem de Nrf2'nin hedef sitoprotektif proteinlerinde aşırı aktivite olduğu gösterilmiştir (203).

OSB ve kontrol gruplarının karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, OSB grubunda Keap1 seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (204). Benzer bir çalışmada OSB grubunda kontrol

grubuna göre, hem de erkeklerde kızlara göre Keap1 seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (205).

Ülkemizde DEHB ve kontrol gruplarının serum Keap1 seviyesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada da Keap1 seviyesi DEHB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (206).

Bizim çalışmamızda Keap1 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Anksiyete bozukluklarında Keap1 düzeylerine ilişkin daha geniş yaş aralığında büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.5. Sestrin2 Seviyelerine İlişkin Verilerin İncelenmesi

Serum sestrin2 düzeyi literatürde birçok farklı hastalıkta araştırılmıştır. Sestrin2'nin aşırı ekspresyonunun, Nrf2-ARE sinyalini aktive ederek oksidatif stresi ve hücre apoptozunu baskıladığı bilinmektedir (207).

DM hastaları ve sağlıklı kontrollerle yapılan bir çalışmada metabolik sendromu olan DM hastalarında kontrollere göre SESN2 düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu paradoksal artışın metabolik stresi telafi etmek amacıyla olduğu şeklinde yorumlanmıştır (148).

Astım hastalarında SESN2 seviyesinin sağlıklı kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. Astım hastalarında hipoksiye bağlı oksidatif stresin artması sonucunda SESN2 seviyesinin yükseldiği düşünülmüştür (149).

Bilindiği kadarıyla psikiyatrik hastalıklarda Sestrin2 düzeyine ilişkin literatürdeki tek çalışmada; major depresif bozukluk tanısı olan 153 hastada kontrollere göre Sestrin2 değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (208). Bu çalışmada MDB patogenezinde düşük SESN2 seviyesine bağlı olarak oksidatif strese karşı antioksidan mekanizmanın yetersiz kalmasının rol oynayabileceği ve MDB tedavisinde SESN2'nin indüklenmesinin faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda Sestrin2 düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Anksiyete bozukluklarında daha önce araştırılmamış olan Sestrin2 düzeylerine ilişkin daha geniş yaş aralığında büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.6. Süperoksit Dismutaz Seviyelerine İlişkin Verilerin İncelenmesi

Antioksidan sistemin ilk savunma hattını oluşturmasıyla dikkat çeken SOD seviyesi literatürde birçok psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkta araştırılmıştır.

OSB ve kontrol grubunun SOD serum seviyesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada SOD seviyesinin OSB'li grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu ve semptom şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (209).

Anksiyete bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada serum bakır/çinko bağımlı SOD seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (210). Anksiyete ve majör depresif bozukluk hastalarında yapılan çalışmalarla ilgili en güçlü ve en tutarlı sonuçlar SOD aktivitesinin arttığını göstermektedir (211).

Çalışmamızda gruplar arasında süperoksit dismutaz düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalardan farklı bir sonuç olmasının nedeni örneklemimizin yaş grubu nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Sonuçların genellenebilmesi için geniş yaş aralığında büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.7. GABPa Seviyelerine İlişkin Verilerin İncelenmesi

Çalışmamızda GABPa düzeyi üç grup arasında semptom şiddeti ile artma eğilimi göstermekle birlikte sadece anksiyete grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Muhtemelen subklinik grup verilerinin geniş bir aralıkta dağılması ve subklinik düzeyde belirtilerin oksisatif sistem üzerindeki sınırlı etkisi nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı olmayabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda Okul Öncesi Kaygı Ölçeği'nde toplam kaygı puanı ile GABPa düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu da anksiyete bozukluklarında mitokondriyal fonksiyonların da önemli bir rolü olduğunu düşündürmüştür. Geniş yaş aralığında büyük örneklemli çalışmalarla desteklendiğinde GABPa'nın ileride anksiyete bozukluklarında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Literatürde GABPa ile ilgili çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, ratlarda yapılan bir çalışmada azalmış GABPa ekspresyonunun hepatosellüler karsinomun olumsuz klinik gidişiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (212). Parsiyel hepatektomi yapılan hastalarda serum GABPa düzeylerinin artış gösterdiği bulunmuş ve karaciğer rejenerasyonuna GABPa'nın aracılık ettiği

düşünülmüştür (213). Literatürdeki önceki çalışmalar da değerlendirildiğinde GABPa'nın anksiyete bozukluklarında rölatif bir artış gösterdiğini düşünmekteyiz.

Bazı psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stresin artmasının yanında antioksidan sistemde de artış olduğu bulunmuştur, bu artışın oksidatif stresi telafi etmek amacıyla reaktif bir artış olabileceği düşünülmüştür (214).

Literatürde anksiyete bozukluklarında oksidan ve antioksidan sistemleri değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Ülkemizde yaşları 18-65 arasında değişen YAB tanısı olan 40 katılımcının ve kontrol grubu olarak 40 katılımcının karşılaştırıldığı bir çalışmada, YAB tanısı olan katılımcılarda Total Oksidan Seviyesi(TOS)'nin arttığı, Total Antioksidan Seviyesi(TAS)'nin azaldığı ve bunların sonucunda Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin arttığı bulunmuştur (215).

Bilindiği kadarıyla literatürde okul öncesi yaş grubunda serum Nrf2, Keap1, Sestn2, SOD ve GABPa düzeyleri daha önce çalışılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın okul öncesi yaş grubunda oksidatif stres ile anksiyete bozukluklarının ilişkisini değerlendirmede önemli bir yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

7.8. Çalışmanın Güçlü Yönleri

Çalışmamıza kontrol grubunun ve subklinik düzeyde anksiyete belirtileri olan grubun dahil edilmesi güçlü yönünü oluşturmaktadır. Böylece anksiyete semptom şiddeti ile Nrf2, Keap1, Sestrin2, SOD ve GABPa düzeylerinin ilişkisini değerlendirme olanağı sağlamaktadır.

Çalışmada hem ebeveyn bildiriminden oluşan ölçeklerin kullanılması, hem klinisyen tarafından yapılandırılmış tanı görüşmelerinin (Okul Öncesi Yaş Çocukların Psikiyatrik Değerlendirmesi – Anksiyete Tarama Bölümü) kullanılması tanı geçerliliği açısından güçlü yönünü oluşturmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen örnekleme ek bir psikiyatrik ve tıbbi hastalığın olmaması oksidatif sistemi etkileyebilecek diğer faktörlerin karıştırıcı olmasını engellemiştir.

7.9. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır.

Kesitsel bir çalışma olması nedeniyle tedavi ve prognozun incelenememesi, tek merkezde ve polikliniğe başvuran klinik örnekleme yapılması gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır.

Okul öncesi yaş grubunda anksiyete bozukluklarının yaygınlığı ve tanılama zorluğu nedeniyle örneklem sayısının azlığı da kısıtlılık oluşturmaktadır, bu da sonuçların genellenebilirliğini engelleyebilir. Bu kısıtlılıklar nedeniyle büyük örneklemli ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



8. SONUÇ ve ÖNERİLER

36-83 ay aralığındaki yaş ve cinsiyet bakımından farklılık göstermeyen anksiyete grubu, subklinik grup ve sağlıklı kontroller ile yapılan çalışmamızda, antioksidan sistem elamanları olan Nrf2, Keap1, Sestrin2, süperoksit dismutaz ve GABPa seviyeleri karşılaştırılmış ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

- 1- Her üç grup arasında cinsiyet, yaş, boy ve kilo açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır.
- 2- Her üç grubun aile yapıları benzerdir.
- 3- Gruplar arasında anne ve baba yaşı arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.
- 4- Gruplar arasında anne ve baba mesleği açısından anlamlı fark olmamakla birlikte, anksiyete grubunda baba işsizliği diğer gruplardan daha fazladır.
- 5- Her üç grubun anne/baba eğitim durumları benzerdir.
- 6- Okul Öncesi Kaygı Ölçeğinde sosyal kaygı, genellenmiş kaygı, ayrılık kaygısı ve toplam kaygı puanı üç grup arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur.
- 7- Çocuklar İçin Kısa Mizaç Ölçeğinde anksiyete grubunda sıcakkanlılık puanı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tepkisellik/ritmiklik/sebatkarlık mizaç puanları gruplar arasında fark göstermemiştir.
- 8- CBCL içe dönüklük puanlarından anksiyete ve subklinik gruplarda uyku sorunları kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. CBCL içe dönüklük toplam puanı anksiyete ve subklinik grupta benzer olmakla birlikte her iki grupta da kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
- 9- CBCL dışa dönüklük toplam puanı anksiyete ve subklinik grupta benzer olmakla birlikte her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
- 10- Serum Nrf2 düzeyleri her üç grup arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Anksiyete şiddeti arttıkça Nrf2 artma eğilimi göstermektedir.
- 11- Serum Keap1 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 12- Serum Sestrin2 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 13- Serum süperoksit dismutaz düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 14- Serum GABPa düzeyleri anksiyete ve kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur, anksiyete grubunda belirgin yüksek bulunmuştur.

Anksiyete bozuklukları ile oksidatif stres arasında neden-sonuç ilişkisi net olarak yoktur. Oksidatif stresin artışına baēlı olarak mı anksiyete bozukluēu geliřtiēi, yoksa anksiyete bozukluklarına baēlı mı oksidatif stresin arttıēı henüz bilinmemektedir. Ancak mevcut verilerle anksiyete bozukluklarının patogenezinde oksidatif stresin rolü olduēu düşünölmektedir. Bu bulguların genellenebilmesi için geniş yaş aralıēında, toplum temelli ve daha fazla sayıda örnekleme çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Anksiyete bozukluklarında oksidatif stresin ve antioksidan sistemin rolünün anlaşılması, tanı, tedavi hedefi ve prognozda biyobelirteç olarak deēerlendirilmesine yardımcı olacaktır.



9. KAYNAKLAR

1. James AC, Reardon T, Soler A, James G, Creswell C. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Nov 16 [cited 2023 Mar 18];2020(11). Available from: [/pmc/articles/PMC8092480/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33044440/)
2. Polanczyk G V., Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Mar 18];56(3):345–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25649325/>
3. Whalen DJ, Sylvester CM, Luby JL. Depression and Anxiety in Preschoolers: A Review of the Past 7 Years. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2017 Jul 1;26(3):503–22.
4. Bayer JK, Rapee RM, Hiscock H, Ukoumunne OC, Mihalopoulos C, Wake M. Translational research to prevent internalizing problems early in childhood. *Depress Anxiety* [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Mar 18];28(1):50–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21049533/>
5. Lichtenberg D, Pinchuk I. Oxidative stress, the term and the concept. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Jun 5;461(3):441–4.
6. Bhandari R, Kaur J, Kaur S, Kuhad A. The Nrf2 pathway in psychiatric disorders: pathophysiological role and potential targeting. Vol. 25, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 115–39.
7. Tsaluchidu S, Cocchi M, Tonello L, Puri BK. Fatty acids and oxidative stress in psychiatric disorders. *BMC Psychiatry*. 2008 Apr 17;8(SUPPL. 1).
8. Zhang XY, Yao JK. Oxidative stress and therapeutic implications in psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Oct 1;46:197–9.
9. Guney E, Fatih Ceylan M, Tektas A, Alisik M, Ergin M, Goker Z, et al. Oxidative stress in children and adolescents with anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2014 Mar 1;156:62–6.

10. Selek S, Herken H, Bulut M, Ceylan MF, Celik H, Savas HA, et al. Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: A total evaluation of oxidant–antioxidant status. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Feb 15;32(2):487–91.
11. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with social phobia. *Psychiatry Res*. 2008 May 30;159(1–2):95–100.
12. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B. Plasma nitrate values in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2023 Mar 4];59(5):621–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1819.2005.01426.x>
13. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici Ö, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant Enzyme Activities and Malondialdehyde Levels in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2002 [cited 2023 Mar 14];46(1):27–32. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/63573>
14. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Ustundag B, Bulut S. Biological Psychiatry Original Paper Antioxidant Enzyme and Malondialdehyde Levels in Patients with Panic Disorder. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2002 [cited 2023 Mar 14];46:186–9. Available from: www.karger.comwww.karger.com/nps
15. Rossetti AC, Paladini MS, Riva MA, Molteni R. Oxidation-reduction mechanisms in psychiatric disorders: A novel target for pharmacological intervention. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 Mar 9 [cited 2023 Mar 4];210:107520–107520. Available from: <https://europepmc.org/article/med/32165136>
16. Paladino S, Conte A, Caggiano R, Pierantoni GM, Faraonio R. Nrf2 Pathway in Age-Related Neurological Disorders: Insights into MicroRNAs. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Mar 4];47(5):1951–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29969760/>
17. Brandes MS, Gray NE. NRF2 as a Therapeutic Target in Neurodegenerative Diseases. *ASN Neuro* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 4];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31964153/>

18. Canning P, Sorrell FJ, Bullock AN. Structural basis of Keap1 interactions with Nrf2. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 4];88(Pt B):101–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26057936/>
19. Baird L, Yamamoto M. The Molecular Mechanisms Regulating the KEAP1-NRF2 Pathway. *Mol Cell Biol*. 2020 Jun 15;40(13).
20. Lee JH, Budanov A v., Karin M. Sestrins Orchestrate Cellular Metabolism to Attenuate Aging. *Cell Metab*. 2013 Dec 3;18(6):792–801.
21. Tsilioni I, Filippidis AS, Kerenidi T, Budanov A v., Zarogiannis SG, Gourgoulidis KI. Sestrin-2 is significantly increased in malignant pleural effusions due to lung cancer and is potentially secreted by pleural mesothelial cells. *Clin Biochem* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Mar 8];49(9):726–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874199/>
22. Pasha M, Eid AH, Eid AA, Gorin Y, Munusamy S. Sestrin2 as a Novel Biomarker and Therapeutic Target for Various Diseases. Vol. 2017, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited; 2017.
23. Anxiety disorders in late life: A comprehensive review. *Healthy Aging Res*. 2014;
24. Lydiard RB. Role of GABA in Anxiety Disorders 21. Vol. 64, *J Clin Psychiatry*. 2003.
25. Craske MG, Rauch SL, Ursano R, Prenoveau J, Pine DS, Zinbarg RE. What Is an Anxiety Disorder?
26. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders [Internet]. 2017. Available from: www.dialogues-cns.org
27. Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and Anxiety Disorders in Children and Adolescents: Developmental Issues and Implications for DSM-V. *Psychiatric Clinics of North America*. 2009 Sep;32(3):483–524.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Vol. 5. Washington, DC; 2013.
29. Anxiety Disorders Rethinking and Understanding Recent Discoveries [Internet]. Available from: <http://www.springer.com/series/5584>

30. NAMLI Z, ÖZBAY A, TAMAM L. Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu: Bir Gözden Geçirme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2022 Mar 31;14(1):46–56.
31. Muris P, Ollendick TH. Selective Mutism and Its Relations to Social Anxiety Disorder and Autism Spectrum Disorder. Vol. 24, *Clinical Child and Family Psychology Review*. Springer; 2021. p. 294–325.
32. Schneier F, Goldmark J. Social anxiety disorder. In: *Anxiety Disorders and Gender*. Springer International Publishing; 2015. p. 49–67.
33. Maron E, Nutt D. Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):147–58.
34. Garcia R. Neurobiology of fear and specific phobias 462 *Learning & Memory*. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>. Article is online at [http://www.learnmem.org/cgi/doi/10.1101/lm.044115.116](http://www.learnmem.org/cgi/doi/10.1101/lm.044115.116;); www.learnmem.org
35. Asmundson GJG, Taylor S, A. J. Smits J. PANIC DISORDER AND AGORAPHOBIA: AN OVERVIEW AND COMMENTARY ON DSM-5 CHANGES. *Depress Anxiety*. 2014 Jun;31(6):480–6.
36. Klevebrant L, Frick A. Effects of caffeine on anxiety and panic attacks in patients with panic disorder: A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2022 Jan;74:22–31.
37. Buss KA. Which fearful toddlers should we worry about? Context, fear regulation, and anxiety risk. *Dev Psychol*. 2011 May;47(3):804–19.
38. Canals J. Scores on The State-Trait Anxiety Inventory For Children in a Longitudinal Study of Pubertal Spanish Youth. Vol. 71, *O Psychological Reports*. 1992.
39. McLean CP, Anderson ER. Brave men and timid women? A review of the gender differences in fear and anxiety. Vol. 29, *Clinical Psychology Review*. 2009. p. 496–505.
40. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler ; Gordon, Angold A. Prevalence and Development of Psychiatric Disorders in Childhood and Adolescence. 2003.

41. Lavigne J V., LeBailly SA, Hopkins J, Gouze KR, Binns HJ. The prevalence of ADHD, ODD, depression, and anxiety in a community sample of 4-year-olds. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 2009 May;38(3):315–28.
42. Franz L, Angold A, Copeland W, Jane Costello E, Towe-Goodman N, Egger H, et al. *Preschool Anxiety Disorders in Pediatric Primary Care: Prevalence and Comorbidity*. 2013;
43. Bufferd SJ, Dougherty LR, Carlson GA, Klein DN. Parent-reported mental health in preschoolers: Findings using a diagnostic interview. *Compr Psychiatry*. 2011 Jul;52(4):359–69.
44. Baughman N, Prescott SL, Rooney R. *The Prevention of Anxiety and Depression in Early Childhood*. Vol. 11, *Frontiers in Psychology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
45. Rapee RM, Kennedy S, Ingram M, Edwards S, Sweeney L. Prevention and early intervention of anxiety disorders in inhibited preschool children. *J Consult Clin Psychol*. 2005 Jun;73(3):488–97.
46. Côté SM, Boivin M, Liu X, Nagin DS, Zoccolillo M, Tremblay RE. Depression and anxiety symptoms: Onset, developmental course and risk factors during early childhood. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009 Oct;50(10):1201–8.
47. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: Multiple varieties but real effects. Vol. 47, *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2006. p. 226–61.
48. Meier SM, Deckert J. *Genetics of Anxiety Disorders*. Vol. 21, *Current Psychiatry Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
49. Lacerda-Pinheiro SF, Pinheiro Junior RFF, De Lima MAP, Da Silva CGL, Dos Santos MDSV, Teixeira Júnior AG, et al. Are there depression and anxiety genetic markers and mutations? A systematic review. Vol. 168, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier; 2014. p. 387–98.
50. Wilson J, Markie D, Fitches A. Analysis of associations for candidate genes with anxiety disorders. Vol. 189, *Psychiatry Research*. 2011. p. 324–5.

51. Binder EB. The genetic basis of mood and anxiety disorders – changing paradigms. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2012 Dec;2(1).
52. Shamir-Essakow G, Ungerer JA, Rapee RM. Attachment, Behavioral Inhibition, and Anxiety in Preschool Children. *J Abnorm Child Psychol*. 2005;33(2):131–43.
53. Dougherty LR, Tolep MR, Bufferd SJ, Olino TM, Dyson M, Traditi J, et al. Preschool Anxiety Disorders: Comprehensive Assessment of Clinical, Demographic, Temperamental, Familial, and Life Stress Correlates. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 2013 Sep;42(5):577–89.
54. Wood JJ, Mcleod BD, Sigman M, Hwang WC, Chu BC. Parenting and childhood anxiety: theory, empirical findings, and future directions.
55. Kalueff A V., Nutt DJ. Role of GABA in anxiety and depression. Vol. 24, *Depression and Anxiety*. 2007. p. 495–517.
56. Pham X, Sun C, Chen X, Van Den Oord EJCG, Neale MC, Kendler KS, et al. Association study between GABA receptor genes and anxiety spectrum disorders. In: *Depression and Anxiety*. 2009. p. 998–1003.
57. Malizia AL. What do brain imaging studies tell us about anxiety disorders?
58. Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Flumazenil Provocation of Panic Attacks Evidence for Altered Benzodiazepine Receptor Sensitivity in Panic Disorder [Internet]. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/>
59. Carrasco GA, Van De Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol*. 2003 Feb 28;463(1–3):235–72.
60. Berridge CW, Schmeichel BE, España RA. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. Vol. 16, *Sleep Medicine Reviews*. 2012. p. 187–97.
61. Stone EA, Lin Y, Sarfraz Y, Quartermain D. The role of the central noradrenergic system in behavioral inhibition. Vol. 67, *Brain Research Reviews*. 2011. p. 193–208.
62. Hilbert K, Lueken U, Beesdo-Baum K. Neural structures, functioning and connectivity in Generalized Anxiety Disorder and interaction with neuroendocrine systems: A systematic review. Vol. 158, *Journal of Affective Disorders*. 2014. p. 114–26.

63. Barkus C, McHugh SB, Sprengel R, Seeburg PH, Rawlins JNP, Bannerman DM. Hippocampal NMDA receptors and anxiety: At the interface between cognition and emotion. Vol. 626, *European Journal of Pharmacology*. 2010. p. 49–56.
64. Kew JNC, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. Vol. 179, *Psychopharmacology*. 2005. p. 4–29.
65. Raber J, Duvoisin RM. Novel metabotropic glutamate receptor 4 and glutamate receptor 8 therapeutics for the treatment of anxiety. Vol. 24, *Expert Opinion on Investigational Drugs*. Informa Healthcare; 2015. p. 519–28.
66. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Sep;30(9):1735–40.
67. Averill LA, Purohit P, Averill CL, Boesl MA, Krystal JH, Abdallah CG. Glutamate dysregulation and glutamatergic therapeutics for PTSD: Evidence from human studies. Vol. 649, *Neuroscience Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 147–55.
68. Harvey BH, McEwen BS, Stein DJ. Neurobiology of antidepressant withdrawal: Implications for the longitudinal outcome of depression. Vol. 54, *Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2003. p. 1105–17.
69. Moghaddam B. Stress Activation of Glutamate Neurotransmission in the Prefrontal Cortex: Implications for Dopamine-Associated Psychiatric Disorders. 2002.
70. Yehuda R. PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY DISORDER OF POST-TRAUMATIC STRESS.
71. Quirin M, Pruessner JC, Kuhl J. HPA system regulation and adult attachment anxiety: Individual differences in reactive and awakening cortisol. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Jun;33(5):581–90.
72. Mantella RC, Butters MA, Amico JA, Mazumdar S, Rollman BL, Begley AE, et al. Salivary cortisol is associated with diagnosis and severity of late-life generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Jul;33(6):773–81.
73. Hek K, Direk N, Newson RS, Hofman A, Hoogendijk WJG, Mulder CL, et al. Anxiety disorders and salivary cortisol levels in older adults: A population-based study. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Feb;38(2):300–5.

74. Anxiety Disorders Rethinking and Understanding Recent Discoveries [Internet]. Available from: <http://www.springer.com/series/5584>
75. Verbalis JG, Mangione MP, Stricker EM. Oxytocin Produces Natriuresis in Rats at Physiological Plasma Concentrations*. Vol. 128, *Endocrinology*. 1991.
76. Boccia ML, Petrusz P, Suzuki K, Marson L, Pedersen CA. Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience*. 2013 Dec 3;253:155–64.
77. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour [Internet]. Vol. 118, *Brain*. Oxford University Press; 1995. Available from: <http://brain.oxfordjournals.org/>
78. Odriozola P, Dajani DR, Burrows CA, Gabard-Durnam LJ, Goodman E, Baez AC, et al. Atypical frontoamygdala functional connectivity in youth with autism. *Dev Cogn Neurosci*. 2019 Jun 1;37.
79. Yoshida M, Takayanagi Y, Inoue K, Kimura T, Young LJ, Onaka T, et al. Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor expressed in serotonergic neurons in mice. *Journal of Neuroscience*. 2009 Feb 18;29(7):2259–71.
80. Rothbart MK. *Temperament, Development, and Personality*. 2007.
81. Hirshfeld-Becker DR, Masek B, Henin A, Blakely LR, Pollock-Wurman RA, McQuade J, et al. Cognitive behavioral therapy for 4- to 7-year-old children with anxiety disorders: A randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. 2010 Aug;78(4):498–510.
82. Clauss JA, Blackford JU. Behavioral inhibition and risk for developing social anxiety disorder: A meta-analytic study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):1066-1075.e1.
83. Rapee RM. Preschool environment and temperament as predictors of social and nonsocial anxiety disorders in middle adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Mar;53(3):320–8.
84. Hopkins J, Lavigne J V., Gouze KR, Lebailly SA, Bryant FB. Multi-domain models of risk factors for depression and anxiety symptoms in preschoolers: Evidence for common and specific factors. *J Abnorm Child Psychol*. 2013 Jul;41(5):705–22.

85. Rapee R. Potential role of childrearing practices in the development of anxiety and depression. *Clin Psychol Rev.* 1997;17:47–67.
86. Lewis-Morrarty E, Degnan KA, Chronis-Tuscano A, Pine DS, Henderson HA, Fox NA. Infant Attachment Security and Early Childhood Behavioral Inhibition Interact to Predict Adolescent Social Anxiety Symptoms. *Child Dev.* 2015 Mar 1;86(2):598–613.
87. Groh AM, Roisman GI, van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Fearon RP. The Significance of Insecure and Disorganized Attachment for Children’s Internalizing Symptoms: A Meta-Analytic Study. Vol. 83, *Child Development*. 2012. p. 591–610.
88. Warren SL, Huston L, Egeland B, Sroufe LA. Child and adolescent anxiety disorders and early attachment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(5):637–44.
89. Kenwood MM, Kalin NH, Barbas H. The prefrontal cortex, pathological anxiety, and anxiety disorders. Vol. 47, *Neuropsychopharmacology*. Springer Nature; 2022. p. 260–75.
90. Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. Vol. 16, *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Publishing Group; 2015. p. 317–31.
91. Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L, Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study. Vol. 133, *Psychological Bulletin*. 2007. p. 1–24.
92. Sylvester CM, Corbetta M, Raichle ME, Rodebaugh TL, Schlaggar BL, Sheline YI, et al. Functional network dysfunction in anxiety and anxiety disorders. Vol. 35, *Trends in Neurosciences*. 2012. p. 527–35.
93. Sylvester CM, Barch DM, Corbetta M, Power JD, Schlaggar BL, Luby JL. Resting state functional connectivity of the ventral attention network in children with a history of depression or anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(12).
94. Carpenter KLH, Angold A, Chen NK, Copeland WE, Gaur P, Pelphrey K, et al. Preschool anxiety disorders predict different patterns of amygdala-prefrontal connectivity at school-age. Vol. 10, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2015.

95. Meyer A, Hajcak G, Torpey DC, Kujawa A, Kim J, Bufferd S, et al. Increased error-related brain activity in six-year-old children with clinical anxiety. *J Abnorm Child Psychol*. 2013 Nov;41(8):1257–66.
96. Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, Abelson JL, Himle JA, Liberzon I, et al. Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Feb 1;57(3):287–94.
97. Machado-de-Sousa JP, De Lima Osório F, Jackowski AP, Bressan RA, Chagas MHN, Torro-Alves N, et al. Increased amygdalar and hippocampal volumes in young adults with social anxiety. *PLoS One*. 2014 Feb 11;9(2).
98. Irle E, Ruhleder M, Lange C, Seidler-Brandler U, Salzer S, Dechent P, et al. Reduced amygdalar and hippocampal size in adults with generalized social phobia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2010;35(2):126–31.
99. Craske MG, Stein MB, Eley TC, Milad MR, Holmes A, Rapee RM, et al. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 May 4;3.
100. Bufferd SJ, Dougherty LR, Carlson GA, Rose S, Daniel Klein MN. *Psychiatric Disorders in Preschoolers: Continuity From Ages 3 to 6*. 2012.
101. Danzig AP, Bufferd SJ, Dougherty LR, Carlson GA, Olino TM, Klein DN. Longitudinal associations between preschool psychopathology and school-age peer functioning. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2013 Oct;44(5):621–32.
102. Woodward L, Fergusson DM. Life course outcomes of young people with anxiety disorders in adolescence. *J Am Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:1086–93.
103. Battaglia M, Touchette É, Garon-Carrier G, Dionne G, Côté SM, Vitaro F, et al. Distinct trajectories of separation anxiety in the preschool years: Persistence at school entry and early-life associated factors. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016 Jan 1;57(1):39–46.
104. Carpenter AL, Puliafico AC, Kurtz SMS, Pincus DB, Comer JS. Extending Parent–Child Interaction Therapy for Early Childhood Internalizing Problems: New Advances for an Overlooked Population. Vol. 17, *Clinical Child and Family Psychology Review*. Springer Science and Business Media, LLC; 2014. p. 340–56.

105. Bentley KH, Franklin JC, Ribeiro JD, Kleiman EM, Fox KR, Nock MK. Anxiety and its disorders as risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analytic review. Vol. 43, *Clinical Psychology Review*. Elsevier Inc.; 2016. p. 30–46.
106. Tang A, Van Lieshout RJ, Lahat A, Duku E, Boyle MH, Saigal S, et al. Shyness Trajectories across the First Four Decades Predict Mental Health Outcomes. *J Abnorm Child Psychol*. 2017 Nov 1;45(8):1621–33.
107. Paulus FW, Backes A, Sander CS, Weber M, von Gontard A. Anxiety Disorders and Behavioral Inhibition in Preschool Children: A Population-Based Study. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2015 Feb 1;46(1):150–7.
108. Silberg JL, Gillespie N, Moore AA, Eaves LJ, Bates J, Aggen S, et al. Shared genetic and environmental influences on early temperament and preschool psychiatric disorders in hispanic twins. *Twin Research and Human Genetics*. 2015 Apr 25;18(2):171–8.
109. Wakschlag LS, Briggs-Gowan MJ, Carter AS, Hill C, Danis B, Keenan K, et al. A developmental framework for distinguishing disruptive behavior from normative misbehavior in preschool children. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007 Oct;48(10):976–87.
110. Şenol S. *Korkular-Gelişimsel Anlamı ve Tedavisi*. İstanbul: Morpa Yayınları; 2006.
111. White SW, Oswald D, Ollendick T, Scahill L. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clin Psychol Rev*. 2009 Apr;29(3):216–29.
112. Dar KA, Iqbal N. Worry and Rumination in Generalized Anxiety Disorder and Obsessive Compulsive Disorder. *J Psychol*. 2015 Nov 17;149(8):866–80.
113. Donovan CL, March S. Online CBT for preschool anxiety disorders: A randomised control trial. *Behaviour Research and Therapy*. 2014;58:24–35.
114. Freeman J, Sapyta J, Garcia A, Compton S, Khanna M, Flessner C, et al. Family-based treatment of early childhood obsessive-compulsive disorder: The pediatric obsessive-compulsive disorder treatment study for young children (POTS Jr) - A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(6):689–98.

115. Comer JS, Puliafico AC, Aschenbrand SG, McKnight K, Robin JA, Goldfine ME, et al. A pilot feasibility evaluation of the CALM Program for anxiety disorders in early childhood. *J Anxiety Disord.* 2012 Jan;26(1):40–9.
116. Kennedy SJ, Rapee RM, Edwards SL. A Selective Intervention Program for Inhibited Preschool-Aged Children of Parents With an Anxiety Disorder: Effects on Current Anxiety Disorders and Temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009 Jun;48(6):602–9.
117. Barterian JA, Rappuhn E, Seif EL, Watson G, Ham H, Carlson JS. Current state of evidence for medication treatment of preschool internalizing disorders. Vol. 2014, *The Scientific World Journal.* 2014.
118. Coşkun M, Öztürk M, Zoroğlu S. Escitalopram Treatment in Preschool Children with Anxiety Disorders: A Case Series. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2012 Sep 8;22(3):262–7.
119. Golwyn DH, Sevlie CPN. Phenelzine Treatment of Selective Mutism in Four Prepubertal Children. Vol. 9, *JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY.* Mary Ann Liebert, Inc. Pp; 1999.
120. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. Vol. 20, *Nature Reviews Drug Discovery.* Nature Research; 2021. p. 689–709.
121. Bergendi' L', Benes L, Duraekova' Z, Fereneik3 M. Chemistry, Physiology and Pathology of Free Radicals. Vol. 65, *Life Sciences.* 1999.
122. Ercan AC, Bahceci B, Polat S, Cenker OC, Bahceci I, Koroglu A, et al. Oxidative status and prolidase activities in generalized anxiety disorder. *Asian J Psychiatr.* 2017;25.
123. Gutteridge JMC, Halliwell B. Free Radicals and Antioxidants in the Year 2000 A Historical Look to the Future.
124. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2007 [cited 2023 Mar 1];39(1):44–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16978905/>

125. Ben Othmen L, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, Gaha L, et al. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1;32(1):155–9.
126. Wojsiat J, Zoltowska KM, Laskowska-Kaszub K, Wojda U. Oxidant/Antioxidant Imbalance in Alzheimer's Disease: Therapeutic and Diagnostic Prospects. Vol. 2018, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited; 2018.
127. Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. Vol. 117, *Free Radical Biology and Medicine*. Elsevier Inc.; 2018. p. 76–89.
128. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Vol. 2017, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited; 2017.
129. Carillon J, Rouanet JM, Cristol JP, Brion R. Superoxide Dismutase Administration, A Potential Therapy Against Oxidative Stress Related Diseases: Several Routes of Supplementation and Proposal of an Original Mechanism of Action. *Pharm Res*. 2013 Nov 21;30(11):2718–28.
130. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Vol. 82, *Physiological Reviews*. American Physiological Society; 2002. p. 47–95.
131. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci [Internet]*. 2008 [cited 2023 Aug 14];4. Available from: www.ijbs.org
132. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. FREE RADICALS, ANTIOXIDANTS, DISEASES AND PHYTOMEDICINES: CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECT [Internet]. Vol. 3, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. Available from: www.globalresearchonline.net
133. Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol [Internet]*. 2013 Jan [cited 2023 Mar 6];53:401–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294312/>
134. Zhang J chun, Yao W, Dong C, Han M, Shirayama Y, Hashimoto K. Keap1-Nrf2 signaling pathway confers resilience versus susceptibility to inescapable electric stress.

- Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Mar 6];268(8):865–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29119264/>
135. Staurengo-Ferrari L, Badaro-Garcia S, Hohmann MSN, Manchope MF, Zaninelli TH, Casagrande R, et al. Contribution of Nrf2 Modulation to the Mechanism of Action of Analgesic and Anti-inflammatory Drugs in Pre-clinical and Clinical Stages. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 6];9(JAN). Available from: [/pmc/articles/PMC6337248/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3137248/)
 136. Ahmed SMU, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2017 Feb 1;1863(2):585–97.
 137. Saha S, Buttari B, Panieri E, Profumo E, Saso L. An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation. Vol. 25, *Molecules* (Basel, Switzerland). NLM (Medline); 2020.
 138. Budanov A v. Stress-responsive sestrins link p53 with redox regulation and mammalian target of rapamycin signaling. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2011 Sep 15 [cited 2023 Mar 8];15(6):1679–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20712410/>
 139. Chen CC, Jeon SM, Bhaskar PT, Nogueira V, Sundararajan D, Tonic I, et al. FoxOs inhibit mTORC1 and activate Akt by inducing the expression of Sestrin3 and Rictor. *Dev Cell* [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 Mar 8];18(4):592–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20412774/>
 140. Eid AA, Lee DY, Roman LJ, Khazim K, Gorin Y. Sestrin 2 and AMPK connect hyperglycemia to Nox4-dependent endothelial nitric oxide synthase uncoupling and matrix protein expression. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Mar 8];33(17):3439–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23816887/>
 141. Ro SH, Xue X, Ramakrishnan SK, Cho CS, Namkoong S, Jang I, et al. Tumor suppressive role of sestrin2 during colitis and colon carcinogenesis. *Elife*. 2016 Feb 25;5(FEBRUARY2016).
 142. Lee JH, Budanov A V., Talukdar S, Park EJ, Park HL, Park HW, et al. Maintenance of Metabolic Homeostasis by Sestrin2 and Sestrin3. *Cell Metab*. 2012 Sep 5;16(3):311–21.

143. Lee JH, Budanov A V., Park EJ, Birse R, Kim TE, Perkins GA, et al. Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies. *Science* [Internet]. 2010 Mar 5 [cited 2023 Mar 8];327(5970):1223–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20203043/>
144. Shin BY, Jin SH, Cho IJ, Ki SH. Nrf2-ARE pathway regulates induction of Sestrin-2 expression. *Free Radic Biol Med*. 2012 Aug 15;53(4):834–41.
145. Bae SH, Sung SH, Oh SY, Lim JM, Lee SK, Park YN, et al. Sestrins Activate Nrf2 by Promoting p62-Dependent Autophagic Degradation of Keap1 and Prevent Oxidative Liver Damage. *Cell Metab*. 2013 Jan 8;17(1):73–84.
146. Fan Y, Xing Y, Xiong L, Wang J. Sestrin2 overexpression alleviates hydrogen peroxide-induced apoptosis and oxidative stress in retinal ganglion cells by enhancing Nrf2 activation via Keap1 downregulation. *Chem Biol Interact*. 2020 Jun;324:109086.
147. Chen S Der, Yang JL, Hsieh YH, Lin TK, Lin YC, Chao AC, et al. Potential roles of sestrin2 in alzheimer's disease: Antioxidation, autophagy promotion, and beyond. Vol. 9, *Biomedicines*. MDPI; 2021.
148. Chung HS, Hwang HJ, Hwang SY, Kim NH, Seo JA, Kim SG, et al. Association of serum Sestrin2 level with metabolic risk factors in newly diagnosed drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Oct 1;144:34–41.
149. Kang Y, Chen C, Hu X, Du X, Zhai H, Fang Y, et al. Sestrin2 is involved in asthma: a case–control study. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2019 Aug 14 [cited 2023 Mar 9];15(1):46. Available from: [/pmc/articles/PMC6694511/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316694511/)
150. Ye J, Wang M, Xu Y, Liu J, Jiang H, Wang Z, et al. Sestrins increase in patients with coronary artery disease and associate with the severity of coronary stenosis. *Clinica Chimica Acta*. 2017 Sep 1;472:51–7.
151. Xiao T, Zhang L, Huang Y, Shi Y, Wang J, Ji Q, et al. Sestrin2 increases in aortas and plasma from aortic dissection patients and alleviates angiotensin II-induced smooth muscle cell apoptosis via the Nrf2 pathway. *Life Sci*. 2019 Feb 1;218:132–8.
152. Pan C, Chen Z, Li C, Han T, Liu H, Wang X. Sestrin2 as a gatekeeper of cellular homeostasis: Physiological effects for the regulation of hypoxia-related diseases. Vol.

- 25, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. Blackwell Publishing Inc.; 2021. p. 5341–50.
153. Eleutherio ECA, Silva Magalhães RS, de Araújo Brasil A, Monteiro Neto JR, de Holanda Paranhos L. SOD1, more than just an antioxidant. Vol. 697, *Archives of Biochemistry and Biophysics*. Academic Press Inc.; 2021.
154. Nguyen NH, Tran GB, Nguyen CT. Anti-oxidative effects of superoxide dismutase 3 on inflammatory diseases. *J Mol Med*. 2020 Jan 13;98(1):59–69.
155. Culotta VC, Yang M, O'Halloran T V. Activation of superoxide dismutases: Putting the metal to the pedal. Vol. 1763, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 2006. p. 747–58.
156. Rosen D, Siddique T, Patterson D. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;362:59–62.
157. Kędziora-Kornatowska K, Szewczyk-Golec K, Kozakiewicz M, Pawluk H, Czuczejko J, Kornatowski T, et al. Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic patients. *J Pineal Res*. 2009 Apr 13;46(3):333–7.
158. Kelkka T, Laurila JP, Sareila O, Olofsson P, Laukkanen MO, Holmdahl R. Superoxide Dismutase 3 Limits Collagen-Induced Arthritis in the Absence of Phagocyte Oxidative Burst. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:1–9.
159. Yang ZF, Drumea K, Mott S, Wang J, Rosmarin AG. GABP Transcription Factor (Nuclear Respiratory Factor 2) Is Required for Mitochondrial Biogenesis. *Mol Cell Biol*. 2014 Sep 1;34(17):3194–201.
160. Baldelli S, Aquilano K, Ciriolo MR. Punctum on two different transcription factors regulated by PGC-1 α : Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 and nuclear respiratory factor 2. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2013 Aug;1830(8):4137–46.
161. Reiff RE, Ali BR, Baron B, Yu TW, Ben-Salem S, Coulter ME, et al. METTL23, a transcriptional partner of GABPA, is essential for human cognition. *Hum Mol Genet*. 2014 Jul 1;23(13):3456–66.

162. Bu X, Wu D, Lu X, Yang L, Xu X, Wang J, et al. Role of SIRT1/PGC-1 α in mitochondrial oxidative stress in autistic spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jun;Volume 13:1633–45.
163. Bansal Y, Singh R, Parhar I, Kuhad A, Soga T. Quinolinic Acid and Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 in Depression: Role in Neuroprogression. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 6];10(MAY). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31164818/>
164. Hashimoto K. Essential Role of Keap1-Nrf2 Signaling in Mood Disorders: Overview and Future Perspective. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Oct 16 [cited 2023 Mar 6];9(OCT). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386243/>
165. Steckert A v., Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochem Res* [Internet]. 2010 Sep [cited 2023 Mar 6];35(9):1295–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20499165/>
166. Tang V. Oxidative Stress in Bipolar Disorder. *Biochemistry & Analytical Biochemistry* [Internet]. 2013 [cited 2023 Mar 6];02(02). Available from: https://www.researchgate.net/publication/269546492_Oxidative_Stress_in_Bipolar_Disorder
167. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, et al. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2007 Jan 30 [cited 2023 Mar 6];31(1):283–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16859818/>
168. Dienel SJ, Lewis DA. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Mar 6];131:104208. Available from: [/pmc/articles/PMC6309598/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316309598/)
169. Cabungcal JH, Steullet P, Kraftsik R, Cuenod M, Do KQ. Early-life insults impair parvalbumin interneurons via oxidative stress: reversal by N-acetylcysteine. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 Mar 15 [cited 2023 Mar 6];73(6):574–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140664/>

170. Shirai Y, Fujita Y, Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, et al. Dietary intake of sulforaphane-rich broccoli sprout extracts during juvenile and adolescence can prevent phencyclidine-induced cognitive deficits at adulthood. *PLoS One*. 2015 Jun 24;10(6).
171. Nadeem A, Ahmad SF, AL-Ayadhi LY, Attia SM, Al-Harbi NO, Alzahrani KS, et al. Differential regulation of Nrf2 is linked to elevated inflammation and nitrative stress in monocytes of children with autism. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Mar 6];113. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31884317/>
172. Shrivastava A, Kar SK, Sharma E, Mahdi AA, Dalal PK. A study of oxidative stress biomarkers in obsessive compulsive disorder. *J Obsessive Compuls Relat Disord* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Mar 6];15:52–6. Available from: <https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1092000227>
173. Maia A, Oliveira J, Lajnef M, Mallet L, Tamouza R, Leboyer M, et al. Oxidative and nitrosative stress markers in obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Mar 6];139(5):420–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30873609/>
174. Behl A, Swami G, Sircar SS, Bhatia MS, Banerjee BD. Relationship of possible stress-related biochemical markers to oxidative/antioxidative status in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 Mar 6];61(4):210–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20389131/>
175. Rammal H, Bouayed J, Younos C, Soulimani R. Evidence that oxidative stress is linked to anxiety-related behaviour in mice. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2008 Nov [cited 2023 Mar 6];22(8):1156–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18620042/>
176. Hassan W, Barroso Silva C, Mohammadzai IU, Teixeira da Rocha J, Landeira-Fernandez J. Association of oxidative stress to the genesis of anxiety: implications for possible therapeutic interventions. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2014 Mar 11 [cited 2023 Mar 6];12(2):120–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24669207/>
177. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Tunckol H. Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia before and after citalopram treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2004 Aug [cited 2023 Mar 16];254(4):231–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-004-0484-3>

178. Fedoce A das G, Ferreira F, Bota RG, Bonet-Costa V, Sun PY, Davies KJA. The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence? *Free Radic Res* [Internet]. 2018 Jul 3 [cited 2023 Mar 6];52(7):737–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742940/>
179. Birmaher B, Ehmann M, Axelson DA, Goldstein BI, Monk K, Kalas C, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS-PL) for the assessment of preschool children - A preliminary psychometric study. *J Psychiatr Res*. 2009;43(7):680–6.
180. Egger HL, Erkanli A, Keeler G, Potts E, Walter BK, Angold A. Test-retest reliability of the Preschool Age Psychiatric Assessment (PAPA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 May;45(5):538–49.
181. TOTAN T, GÜLER BUDAK M. Yeniden Düzenlenen Okul Öncesi Kaygı Ölçeğinin Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Yildiz Journal of Educational Research*, Yıldız Technical University. 2020 Apr 21;5(1):119–40.
182. Yagmurlu B, Sanson A. Parenting and temperament as predictors of prosocial behaviour in Australian and Turkish Australian children. *Aust J Psychol*. 2009 Jul;61(2):77–88.
183. Achenbach TM. Child Behavior Checklist. In: *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 546–52.
184. Goyal MS, Hawrylycz M, Miller JA, Snyder AZ, Raichle ME. Aerobic glycolysis in the human brain is associated with development and neotenus gene expression. *Cell Metab*. 2014 Jan 7;19(1):49–57.
185. Salim S. Oxidative stress and the central nervous system. Vol. 360, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapy; 2017. p. 201–5.
186. GLEASON MM, EGGER HL, EMSLIE GJ, GREENHILL LL, KOWATCH RA, LIEBERMAN AF, et al. Psychopharmacological Treatment for Very Young Children: Contexts and Guidelines. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Dec;46(12):1532–72.
187. Mustaffa MS, Bafghi ZR, Ahmadi A, Haghdooost A, Mansor MS. Potential Sociodemographic Predictors of Childhood Anxiety Disorders: A Cross-Sectional

- Study. Journal of Indian Association for Child and Adolescent Mental Health. 2022 Jul 25;18(3):242–51.
188. Sackl-Pammer P, Popow C, Schuch B, Aigner M, Friedrich M, Huemer J. Psychopathology among parents of children and adolescents with separation anxiety disorder. *neuropsychiatrie*. 2015 Mar 21;29(1):23–8.
 189. Hassanzadeh M, Malek A, Norouzi S, Amiri S, Sadeghi-Bazargani H, Shahriari F, et al. Psychometric properties of the Persian version of preschool age psychiatric assessment (PAPA) for attention-deficit/hyperactivity disorder: Based on DSM-5. *Asian J Psychiatr*. 2021 Apr;58:102618.
 190. Norouzi S, Amiri S, Malek A, Sadeghi-bazargani H, Hassanzadeh M. Preparation, translation and evaluation of face and content validity of the Preschool Age Psychiatric Assessment (PAPA) in Farsi. *Journal of Analytical Research in Clinical Medicine*. 2016 Sep 10;4(3):163–9.
 191. Essex MJ, Klein MH, Slattery MJ, Goldsmith HH, Kalin NH. Early Risk Factors and Developmental Pathways to Chronic High Inhibition and Social Anxiety Disorder in Adolescence. *American Journal of Psychiatry*. 2010 Jan;167(1):40–6.
 192. Fox NA, Henderson HA, Marshall PJ, Nichols KE, Ghera MM. Behavioral Inhibition: Linking Biology and Behavior within a Developmental Framework. *Annu Rev Psychol*. 2005 Feb 1;56(1):235–62.
 193. Degnan KA, Almas AN, Henderson HA, Hane AA, Walker OL, Fox NA. Longitudinal trajectories of social reticence with unfamiliar peers across early childhood. *Dev Psychol*. 2014 Oct;50(10):2311–23.
 194. Özen EM, Serhadlı ZNA, Türkcan AS, Ülker GE. Depresyon ve anksiyete bozukluklarında somatizasyon. *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2010 Mar 30;60–5.
 195. Brown WJ, Wilkerson AK, Boyd SJ, Dewey D, Mesa F, Bunnell BE. A review of sleep disturbance in children and adolescents with anxiety. *J Sleep Res*. 2018 Jun 28;27(3).
 196. Alfano CA, Beidel DC, Turner SM, Lewin DS. Preliminary evidence for sleep complaints among children referred for anxiety. *Sleep Med*. 2006 Sep;7(6):467–73.

197. Ollendick TH, Cowart MJW, Milliner EL. Specific Phobias. In: Pediatric Anxiety Disorders. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 113–28.
198. He F, Antonucci L, Karin M. NRF2 as a regulator of cell metabolism and inflammation in cancer. *Carcinogenesis*. 2020 Jun 17;41(4):405–16.
199. He F, Ru X, Wen T. NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 6;21(13):4777.
200. Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative Stress and Anxiety: Relationship and Cellular Pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(2):63–7.
201. Mendez-David I, Tritschler L, el Ali Z, Damiens MH, Pallardy M, David DJ, et al. Nrf2-signaling and BDNF: A new target for the antidepressant-like activity of chronic fluoxetine treatment in a mouse model of anxiety/depression. *Neurosci Lett* [Internet]. 2015 Jun 5 [cited 2023 Mar 6];597:121–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25916883/>
202. Akıl Ö, Asoğlu M. YAYGIN ANKSIYETE BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA SERUM NRF2, HO1 VE TAU DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.
203. Wakabayashi N, Itoh K, Wakabayashi J, Motohashi H, Noda S, Takahashi S, et al. Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation. *Nat Genet*. 2003 Nov 28;35(3):238–45.
204. Ayaydin H, Akaltun İ, Koyuncu İ, Çelik H, Kırmıt A, Takatak H. High KEAP1, NRF2 and Low HO-1 Serum Levels in Children with Autism. *Noro Psikiyatı Ars*. 2020 Dec;57(4):274–9.
205. Subasi Turgut F, Karadağ M, Taysi S, Hangül Z, Gökçen C. NRF2, KEAP1 and GSK-3 levels in autism spectrum disorder: a case control study. *Int J Dev Disabil*. 2023 Mar 20;1–11.
206. Ayaydin H, Koyuncu İ, Çelik H, Kırmıt A, Akaltun İ, Takatak H. Low HO-1 and high KEAP1 serum levels in children with attention deficit hyperactivity disorder : the first clinical study. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2020;21(0):1.

207. Liu W, Xu C, Zou Z, Weng Q, Xiao Y. Sestrin2 suppresses ferroptosis to alleviate septic intestinal inflammation and barrier dysfunction. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2023 Mar 4;45(2):123–32.
208. Aslan E, Demir B, Ulus H, Şahin Ş, Taysi S, Elboğa G, et al. Sestrin-2 and hypoxia-inducible factor-1 alpha levels in major depressive disorder and its subtypes. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023 Aug 13;240(8):1691–704.
209. Wang L, Jia J, Zhang J, Li K. Serum levels of SOD and risk of autism spectrum disorder: A case-control study. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2016 Jun 16;51(1):12–6.
210. Russo AJ. Increased Serum Cu/Zn Superoxide Dismutase in Individuals with Anxiety. *Proteomics Insights*. 2010 Jan 28;3:PRI.S5180.
211. Hovatta I, Juhila J, Donner J. Oxidative stress in anxiety and comorbid disorders. *Neurosci Res*. 2010 Dec;68(4):261–75.
212. Zhang S, Zhang K, Ji P, Zheng X, Jin J, Feng M, et al. GABPA predicts prognosis and inhibits metastasis of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2017 Dec 26;17(1):380.
213. Wu H, Xiao Y, Zhang S, Ji S, Wei L, Fan F, et al. The Ets Transcription Factor GABP Is a Component of the Hippo Pathway Essential for Growth and Antioxidant Defense. *Cell Rep*. 2013 May;3(5):1663–77.
214. Kandemir H, Abuhandan M, Aksoy N, Savik E, Kaya C. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2013 Nov;47(11):1831–4.
215. Emhan A, Selek S, Bayazit H, Fatih Karababa I, Kati M, Aksoy N. Evaluation of oxidative and antioxidative parameters in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res*. 2015;230(3).

10. EKLER

Ek 1. Onam Formu

ONAM FORMU

Ben.....;

“Anksiyete Bozukluğu Olan Okul Öncesi Çocuklarda Serum Nrf2/Keap1, Sestrin2 ve Süperoksit Dismutaz Seviyelerinin Subklinik Grup ve Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması” konulu çalışma bana sözlü olarak da açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici yanıtlar aldım. Bu çalışmaya katılmayı ve çocuğumun bu çalışmaya katılmasını kendi rızamla gönüllü olarak kabul ediyorum.

☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin sadece bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum (Bu kutuyu seçmem durumunda, bu çalışmaya katılmayacağımı anlıyorum.).

GÖNÜLLÜ’NÜN YASAL SORUMLUSU (ANNE-BABA) ADI SOYADI:

İMZASI:

TLF:

ARAŞTIRMACI ADI SOYADI:

İMZASI:

TLF:

Ek 2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Anksiyete Bozukluğu Sosyodemografik Veri Formu

Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih:

Cinsiyeti:

Yaşı:

Boy:

Kilo :

Hastalık süresi: 1. 1 ay 2. 1-3 ay 3. 3-6 ay 4. 6-12 ay 5. 1 yıl ve üzeri

Daha önce psikiyatrik tedavi almış mı? 0)hayır 1)evet

Daha önce çocuk psikiyatri başvuru öyküsü: 0.Yok 1.Var Var ise nedeni:

Eşlik eden tıbbi hastalık: 0.Yok 1.Var Var ise ne:

Kullandığı ilaçlar:

Aile durumu: A-B evli () A-B ayrı () Ebeveynlerden biri vefat etmiş () Anne baba arasında akrabalık: Var() Yok()

Ailenin gelir durumu(aylık): 1)8000 TL'nin altında 2)8000-15000 TL arasında 3)15000-30000 TL 4)30000 TL üzerinde

Anne yaşı:

Anne eğitimi: 1)Okur-yazar değil() 2)Okur-yazar() 3)İlkokul() 4)Ortaokul() 5)Lise() 6)Üniversite() 7)Yüksek lisans/doktora()

Annenin mesleği:

Annede psikiyatrik hastalık: 0. Yok 1.Var (.....)

Annede tıbbi hastalık: 0. Yok 1. Var (.....)

Sigara: İçmiyor () Ara sıra içiyor () Alışkanlık düzeyinde içiyor ()

Alkol: İçmiyor () Ara sıra içiyor () Alışkanlık düzeyinde içiyor ()

Baba yaşı:

Baba eğitimi: 1) Okur-yazar değil () 2) Okur-yazar () 3)İlkokul () 4)Ortaokul () 5)Lise () 6)Üniversite() 7)Yüksek lisans/doktora ()

Babanın mesleği:

Babada psikiyatrik hastalık: 0. Yok 1. Var (.....)

Babada tıbbi hastalık: 0. Yok 1. Var (.....)

Sigara: İçmiyor () Ara sıra içiyor () Alışkanlık düzeyinde içiyor () Alkol: İçmiyor () Ara sıra içiyor () Alışkanlık düzeyinde içiyor ()

Ailede Psikiyatrik Hastalık öyküsü: 0. Yok 1.Var (.....)

Varsa Tanıyı ve Tedaviyi Belirtin:

Ek 3. Okul Öncesi Kaygı Ölçeği

OKUL ÖNCESİ KAYGI ÖLÇEĞİ Lütfen aşağıdaki soruları anasınıfına giden çocuğunuzu düşünerek yanıtlayınız.						
		Hiç doğru değil	Nadiren doğru	Bazen doğru	Oldukça	Çoğu zaman doğru
1	Çocuğum endişeli olmayı bırakmakta zorlanıyor					
2	Çocuğum başka insanlara rezil olacağı bir şeyi yapmaktan korkuyor					
3	Çocuğum bir şeyi iyi yapıp yapmadığını durmadan kontrol ediyor (örneğin kapıyı kapatmak veya musluğu kapatmak)					
4	Çocuğum doktor ve/veya dişçilerden korkuyor					
5	Çocuğum bir yetişkinden yardım istemekten korkuyor (örneğin bir öğretmen veya bir grup yöneticisi)					
6	Çocuğum aklındaki düşünce veya görüntülerden rahatsız oluyor (sinirleniyor)					
7	Çocuğum gece kendi evinden başka bir yerde uyuması gerektiğinde rahatsız olabilir (sinirleniyor)					
8	Çocuğum yükseklikten (yüksek yerlerden) korkuyor					
9	Çocuğum tanımadığı insanlarla tanışmak veya konuşmaktan korkuyor					
10	Çocuğum anne ve babasının başına kötü bir şey geleceğinden korkuyor					
11	Çocuğum gök gürültüsünden korkuyor					
12	Çocuğum grup veya sınıfı karşısında konuşmaktan korkuyor (örneğin bir grup görüşmesinde)					
13	Çocuğum kendisinin başına kötü bir şey geleceğinden (örneğin kaybolma veya kaçırılma) ve bu nedenle artık anne ve babasının yanında olamayacağından korkuyor					
14	Çocuğum yüzmekten korkuyor					
15	Çocuğum başka insanların yanında utanacağı bir şey yapacağından korkuyor					
16	Çocuğum böcek ve/veya örümceklerden korkuyor					
17	Çocuğum, onu bir yerde bıraktığımda (örneğin yuva/ okul veya bakıcı) sinirleniyor					
18	Çocuğum bir grup çocuklara gidip onlara katılmaktan korkuyor					
19	Çocuğum köpeklerden korkuyor					
20	Çocuğum kabus görüyor					
21	Çocuğum yaptığı şeyi iyi yapıp yapmadığı hakkında endişeli oluyor					

22	Çocuğum karanlıkta korkuyor					
23	Çocuğum kendinden emin olmak istiyor ve, bu gerekli olmadığı halde, yaptığı şeyi iyi yapıp yapmadığını soruyor					
24	Çocuğum (inek, keçi veya koyun gibi) büyük hayvanlardan biraz korkuyor					
25	Çocuğum yeni insanların yanında utangaç ve sessiz oluyor					
26	Çocuğum yeni veya alışkın olmadığı durumlarda heyecanlı görünüyor					
27	Çocuğum bir yanlış yaptığında rahatsız oluyor (sinirleniyor)					
28	Çocuğum anne ve babasından ayrıldığı zaman rahatsız oluyor (sinirleniyor)					
29	Çocuğum beklenilmeyen bir şey olduğunda rahatsız oluyor (sinirleniyor)					
30	Çocuğum güçlü seslerden korkuyor					

Ek 4. Çocuklar İçin Kısa Mizaç Ölçeği

ÇOCUKLAR İÇİN KISA MİZAÇ ÖLÇEĞİ

Her soru için, çocuğunuzun son zamanlardaki ve şimdiki davranışını en iyi anlatan numarayı lütfen yuvarlak içine alınız. Sorulardan hiçbirini çocuğunuza uymuyorsa veya cevaplanamazsa üzerini çiziniz.

	Hemen Hiç	Sık Değil	Değişken, Genelde Olmaz	Değişken Genelde Olur	Sık Sık	Hemen Her Zaman
1. Çocuğum, yabancı yetişkinlere karşı utangaçtır.	1	2	3	4	5	6
2. Çocuğum bulmaca çözmek veya yap-boz (lego) gibi bir işe başladığında uzun zaman alsa bile bitinceye kadar üzerinde çalışır.	1	2	3	4	5	6
3. Çocuğum her gün, hemen hemen aynı zamanda kakasını yapar.	1	2	3	4	5	6
4. Çocuğum ilk defa tanıştığı çocuklara karşı utangaçtır.	1	2	3	4	5	6
5. Çocuğum, yeni bir işe geçmeden önce başlamış olduğu işini tamamlamayı sever.	1	2	3	4	5	6
6. Çocuğum her gün, hemen hemen aynı zamanda bir şeyler atıştırmak ister.	1	2	3	4	5	6
7. Çocuğum bir işle uğraşırken, üzülüp ya da canı sıkıldığında, onu yere atar, ağlar, kapıları çarpar.	1	2	3	4	5	6
8. Alışveriş yaparken, çocuğum oyuncak ya da şeker istediğinde, onun yerine kolayca başka bir şeyi kabul eder.	1	2	3	4	5	6
9. Çocuğumu yatağa yatırdığımda, uykuya dalması aşağı yukarı her gece aynı zamanı alır.	1	2	3	4	5	6
10. Çocuğum, tamamlamadığı bir oyunu ya da aktiviteyi bırakmayı istemez.	1	2	3	4	5	6
11. Çocuğum saçının taranması gibi bir işe karşı çıkarsa, buna aylarca direnmeyi sürdürür.	1	2	3	4	5	6
12. Çocuğum, bulmaca, yap-boz ve okuma gibi bir aktiviteyle uzun zaman uğraşır.	1	2	3	4	5	6
13. Parkta ya da ziyaretteyken, çocuğum yabancı çocukların yanına gider ve onların oyununa katılır.	1	2	3	4	5	6
14. Çocuğum, her akşam farklı süreler uyur.	1	2	3	4	5	6
15. Çocuğum yabancı bir yetişkine karşı utangaçsa, bunun	1	2	3	4	5	6

üstesinden yarım saat kadar bir sürede, hemen gelir.						
16. Çocuğum bir şeye kırgınsa, bunu geçiştirmek zor olur.	1	2	3	4	5	6
	Hemen Hiç	Sık Değil	Değişken, Genelde Olmaz	Değişken Genelde Olur	Sık Sık	Hemen Her Zaman
17. Çocuğum, her gün farklı zamanlarda acır.	1	2	3	4	5	6
18. Ailece yolculuğa çıktığımızda, çocuğum yeni ortamına hemencecik, evindeymiş gibi alışır.	1	2	3	4	5	6
19. Beraber alışveriş yaparken, çocuğumun istediğini almazsam (örnek: şeker, giysi gibi) ağlar ve bağırır.	1	2	3	4	5	6
20. Çocuğum üzüntülü ise, onu rahatlatmak zordur.	1	2	3	4	5	6
21. Yabancı yetişkinler evimizi ziyaret ettiğinde, çocuğum hemen dostça davranır ve onlara yaklaşır.	1	2	3	4	5	6
22. Çocuğum her gün aynı miktarda yemek yeme yerine, bir gün fazlasıyla, ertesi gün de çok az yemek yer.	1	2	3	4	5	6
23. Bir oyuncak ya da oyun zor geldiği zaman, çocuğum hemen başka bir aktiviteyle ilgilenir.	1	2	3	4	5	6
24. Sevdiği bir oyun ya da oyuncacı çalışmadığı zaman, çocuğum belirgin şekilde üzülür.	1	2	3	4	5	6
25. Çocuğum bir kıyafeti giymek istemediğinde, bağırarak tartışır ya da ağlar.	1	2	3	4	5	6
26. Hafta sonu ve tatillerde, çocuğum her sabah aynı saatte uyanır.	1	2	3	4	5	6
27. Çocuğum bir şeyi iyice öğreninceye kadar (bulmaca, yeni şarkı veya yazmak gibi), o işin üzerinde çalışır.	1	2	3	4	5	6
28. Çocuğum, annesinin olmadığı yeni bir ortama (yuva, okul ya da müzik dersi gibi) ilk kez bırakıldığı zaman, üzülür.	1	2	3	4	5	6
29. Çocuğum bir şeyle oynamaya başladığında, bunu durdurmasını isteyip uğraşsam da zor olur.	1	2	3	4	5	6
30. Çocuğum, kitap okumak ya da kitaplara bakmak ve el işi yapmak gibi sessiz aktivitelerle uğraşır.	1	2	3	4	5	6

Ek 5. 1½-5 Yaş Okul Öncesi Çocuklar İçin Öğretmen/Bakım Veren Kişiler İçin Bilgi Formu

**1½-5 YAŞ OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLAR İÇİN
ÖĞRETMEN / BAKIM VEREN KİŞİLER İÇİN BİLGİ FORMU**

ÇOCUĞUN ADI SOYADI:		ID:
CİNSİYETİ ☐ ERKEK ☐ KIZ	YAŞI	ANNE BABANIZIN İŞİ (ayrıntılı biçimde yazınız-örneğin emekli ilk okul öğretmeni, şoför,oto tamircisi, avukat gibi), EĞİTİM (son bitirilen okula göre eğitim durumları)
BUGÜNÜN TARİHİ AY.....GÜN.....YIL.....	DOĞUM TARİHİNİZ AY.....GÜN.....YIL.....	BABANIN İŞİ: ANNENİN İŞİ:
Çocuğun davranışlarıyla ilgili bu formu lütfen görüşlerinizi yansıtacak biçimde yanıtlayınız. Her bir madde ile ilgili bilgi verebilir ve 2. Sayfadaki boşluklara yazabilirsiniz. Teşekkür ederiz	Devam ettiği kreşin, anaokulunun; Adı: Adresi:	Formu dolduran kişinin adı: Kurumdaki görevi: ☐ Eğitime yönelik (öğretmen) ☐ Bakıma yönelik (bakıcı teyze) Bu konudaki eğitimi: Çocuk bakımı ya da erken eğitim konusunda deneyimi yıl.....ay.....

- Çocuk ne çeşit bir bakım ya da eğitim olmadığından yararlanmaktadır? (ör. Anaokulu, kreş, okula hazırlık programı vs.).....
- Çocuğun grubundaki ya da sınıfındaki ortalama çocuk sayısı?
- Çocuk haftada kaç saat bakım yada eğitim görmektedir?..... saat
- Çocuğu ne kadar zamandır tanıyorsunuz?.....yıl.....ay
- Onu ne kadar iyi tanıyorsunuz? ☐ Pek iyi değil ☐ Orta düzeyde ☐ Çok iyi
- Çocuk şimdiye kadar hiçbir özel eğitim programına ya da özel bir merkeze yönlendirildi mi?
☐ Bilmiyorum ☐ Hayır ☐ Evet – Ne tür bir program ya da merkez?
Ne zaman?.....

Aşağıda çocukların özelliklerini tanımlayan bir dizi madde bulunmaktadır. Her bir madde çocuğun şu andaki ya da son 2 ay içindeki durumunu belirtmektedir. Bir madde çocuk için çok ya da sıklıkla doğru ise 2, bazen ya da biraz doğru ise 1, hiç doğru değilse 0 sayısını yuvarlak içine alınız. Lütfen tüm maddeleri işaretleyiniz.

0: Doğru değil (bildiğiniz kadarıyla)	1: Bazen ya da Biraz Doğru	2: Çok ya da sıklıkla Doğru
0 1 2 1. Ağrı ve sıızları vardır (tıbbi nedeni olmayan.)	0 1 2 23. Kendisiyle konuşulduğunda yanıt vermez.	
0 1 2 2. Yaşından daha küçük gibi davranır.	0 1 2 24.yönergeleri izlemekte güçlük çeker.	
0 1 2 3. Yeni şeyleri denemekten korkar.	0 1 2 25. Diğer çocuklarla anlaşamaz.	
0 1 2 4. Başkalarıyla göz göze gelmekten kaçınır.	0 1 2 26. Nasıl eğleneceğini bilme, büyümüş de küçülmüş gibi davranır.	
0 1 2 5. Dikkatini uzun süre toplamakta ya da sürdürmekte güçlük çeker.	0 1 2 27. Hatalı davranışından dolayı suçluluk duymaz.	
0 1 2 6. Yerinde rahat oturamaz, huzursuz ve çok hareketlidir.	0 1 2 28. Diğer çocukları rahatsız eder.	
0 1 2 7. Eşyaların yerinin değiştirilmesine katlanamaz.	0 1 2 29. Güçlülükle karşılaştığında çabuk vazgeçer.	
0 1 2 8. Beklemeye tahammülü yoktur, her şeyin anında olmasını ister.	0 1 2 30. Kolay kıskanır.	
0 1 2 9. Yenmeyecek şeyleri ağzına alıp çiğner.	0 1 2 31. Yenilip içilmeyecek şeyleri yer ya da içer- kum, kil kalem silgi gibi) (açıklayınız)	
0 1 2 10. Yetişkinlerin dizinin dibinden ayrılmaz, onlara çok bağımlıdır.		
0 1 2 11. Sürekli yardım ister.		
0 1 2 12. Kayıtsız ya da ilgisizdir.		
0 1 2 13. Çok ağlar.	0 1 2 32. Kreş, anaokulu dışındaki ortamlardan, yerlerden ya da bazı hayvanlardan korkar (açıklayınız.)	
0 1 2 14. Hayvanlara eziyet eder.		
0 1 2 15. Karşı gelir.		
0 1 2 16. İstekleri anında karşılanmalıdır.		
0 1 2 17. Eşyalara zarar verir.		
0 1 2 18. Başkalarına ait eşyalara zarar verir.		
0 1 2 19. Hayal kurar, düşüncelerinde kaybolur.	0 1 2 33. Duyguları kolayca incinir.	
0 1 2 20. Söz dinlemez kurallara uymaz.	0 1 2 34. Çok sık bir yerlerini incitir, başı kazadan kurtulmaz.	
0 1 2 21. Yaşam düzenindeki en ufak bir değişiklikten rahatsız olur.	0 1 2 35. Çok kavgı dövüş eder.	
0 1 2 22. Can yakıcı, saldırgan ve zarar vericidir.	0 1 2 36. Her şeye burnunu sokar.	

Copyright 1997 T. Achenbach, L. Rescorla, ASEBA, University of Vermont, Türkçe Çeviri ve uyarlama Neşe Erol ve Seme (Avcı) Yurduşen tarafından yapılmıştır (2003) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

0 1 2 37. Anne babasından ayrıldığında çok tedirgin olur.	0 1 2 70. İnsanlara karşı çok az sevgi gösterir.
0 1 2 38. Aniden parlar ve ne yapacağı kestirilemez.	0 1 2 71. Çevresindeki şeylere çok az ilgi gösterir.
0 1 2 39. Baş ağrıları vardır. (tıbbi nedeni olmayan)	0 1 2 72. Canının yanmasından incinmekten pek az korkar.
0 1 2 40. Başkalarına vurur.	0 1 2 73. Çekingen ve ürkektir.
0 1 2 41. Nefesini tutar.	0 1 2 74. Çocuklar tarafından sevilmez.
0 1 2 42. İnsanları ya da hayvanları nedensiz yere incitir.	0 1 2 75. Çok hareketlidir.
0 1 2 43. Hiç nedeni yokken mutsuz görünür.	0 1 2 76. Konuşma sorunu vardır. (açıklayınız)
0 1 2 44. Öfkelidir.	
0 1 2 45. Midesi bulanır, kendini hasta hisseder (tıbbi nedeni olmayan)	
0 1 2 46. Bir yerleri seçir, tikleri vardır. (açıklayınız)	0 1 2 77. Bir yere boş gözlerle uzun süre bakar ve dalgın görünür.
.....	0 1 2 78. Mide-karın ağrısı ve krampları vardır. (tıbbi nedeni olmayan)
0 1 2 47. Sinirli ve gergindir.	0 1 2 79. Kurallara aşırı uyar, kural dışına hiç çıkmaz.
0 1 2 48. Yapması istenen görevleri, etkinlikleri yerine getirmez.	0 1 2 80. Yadırganan, tuhaf davranışları vardır. (açıklayınız)
0 1 2 49. Kreş ya da anaokulundan korkar.	
0 1 2 50. Aşırı yorgundur.	
0 1 2 51. Kıpır kıpırdır, elleri ayakları sürekli oynar	0 1 2 81. İnatçı somurtkan ve rahatsız edicidir.
0 1 2 52. Çocuklar onunla dalga geçer, onu kızdırır.	0 1 2 82. Duyguları değişkendir, bir anı bir anını tutmaz.
0 1 2 53. Fiziksel olarak insanlara saldırır, onlara vurur.	0 1 2 83. Çok sık küser, surat asar, somurtkandır.
0 1 2 54. Burununu karıştırır, cildiyle, vücuduyla oynar, yolar (açıklayınız)	0 1 2 84. Çok dalga geçer, kızgındır.
.....	0 1 2 85. Öfke nöbetleri vardır, çok çabuk öfkelenir.
0 1 2 55. Cinsel organlarıyla çok fazla oynar.	0 1 2 86. Temiz, titiz ve düzenlidir.
0 1 2 56. Hareketleri tam kontrollü değildir, sakardır.	0 1 2 87. Çok korkar ve kaygılıdır.
0 1 2 57. Tıbbi nedeni olmayan, görme bozukluğu dışında göz ile ilgili sorunları vardır. (açıklayınız)	0 1 2 88. İş birliği yapmaz.
.....	0 1 2 89. Hareketsiz ve yavaştır, enerjik değildir.
0 1 2 58. Verilen cezaya rağmen davranışı değişmez.	0 1 2 90. Mutsuz, üzgün, çökkün ve keyifsizdir.
0 1 2 59. Bir uğraş ya da faaliyetten diğerine çabuk geçer.	0 1 2 91. Çok gürültücüdür.
0 1 2 60. Döküntüleri ya da başka cilt sorunları vardır.	0 1 2 92. Yeni tanıdığı insanlardan ve durumlardan çok tedirgin olur. (açıklayınız)
0 1 2 61. Yemek yemeyi reddeder.	
0 1 2 62. Hareketli, canlı oyunlar oynamayı reddeder.	0 1 2 93. Kusmaları vardır. (tıbbi nedeni olmayan)
0 1 2 63. Başını ya da bedenini tekrar tekrar sallar.	0 1 2 94. Dış görünümü temiz değildir.
0 1 2 64. Dikkatsizdir, dikkati çabuk dağılır.	0 1 2 95. Alıp başını gider.
0 1 2 65. Yalan söyler, kandırır.	0 1 2 96. Çok ilgi ve dikkat ister.
0 1 2 66. Çok bağırır, çağırır, çığlık atar.	0 1 2 97. Sızlanır mızırdandır.
0 1 2 67. Sevgiye, şevkete tepkisiz görünür.	0 1 2 98. İçe kapanıktır, başkalarıyla birlikte olmak istemez.
0 1 2 68. Sıkılgan ve utangaçtır.	0 1 2 99. Evhamlıdır.
0 1 2 69. Bencilidir, paylaşmaz.	0 1 2 100. Çocuğun burada değinilmeyen başka sorunu varsa lütfen yazınız.
	0 1 2
	0 1 2
	0 1 2

LÜTFEN TÜM MADDELERİ YANITLAYINIZ

SİZİ KAYGILANDIRAN MADDELERİN ALTINI ÇİZİNİZ

Çocuğun herhangi bir fiziksel hastalığı ya da zihinsel bir engeli var mıdır? ☐ Hayır ☐ Evet- lütfen açıklayınız

Çocuğun size en çok üzen, kaygılandırıcı özellikleri nelerdir?

Çocuğun en beğendiğiniz özelliklerini lütfen belirtiniz