T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ANKSİYETE BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUK VE ERGENLERDE BAĞIRSAK VE KAN- BEYİN BARİYERİ GEÇİRGENLİĞİ BELİRTEÇLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Zeynep ERGİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Akif AKINCI

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Zeynep ERGİN

Anabilim Dalı : Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç. Dr. Mehmet Akif AKINCI - 29.01.2024

Sınav tarihi:
27/ 06 / 2025

Tezin Konusu ve Başlığı : Anksiyete Bozukluğu Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Bağırsak ve Kan-Beyin Bariyeri Geçirgenliği Belirteçlerinin İncelenmesi

Belirlenme Tarihi : 29.01.2024

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif ( ) Retrospektif (X) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JURI UYELERI

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	Imza
Jüri Başkanı	Doç. Dr. Mehmet Akif AKINCI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Universitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Universitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Abdullah BOZKURT	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Universitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Anksiyete Bozuklukları 3
2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Sınıflandırma 3
2.1.2. Klinik Özellikler ve Değerlendirme 6
2.1.3. Epidemiyoloji 9
2.1.4. Etiyoloji 11
2.1.4.1. Psikososyal Faktörler 11
2.1.4.2. Nöroanatomik ve Nörofizyolojik Faktörler 12
2.1.4.3. Nörokimyasal Faktörler 13
2.1.4.4. Genetik Faktörler 14
2.1.4.5. Nöroimmünoloji 15
2.1.5. Eşlik Eden Tanılar 18
2.1.6. Tedavi 19
2.1.7. Klinik Gidiş 20
2.2. Bağırsak Bariyeri ve Yapısı 21
2.3. Bağırsak Geçirgenliği ve İlişkili Hastalıklar 23
2.4. Kan Beyin Bariyeri Ve Yapısı 25
2.5. Bağırsak Beyin Ekseni ve Nöropsikiyatrik Hastalıklardaki Önemi 27
2.6. Anksiyete, İnflamasyon ve Bağırsak Beyin Ekseni İlişkisi 28
2.7. Çalışmamızda Kullanılan Biyolojik Belirteçler 30
2.7.1. IL-6 ve hs- CRP 30
2.7.2. I-FABP (FABP2) 33
2.7.3. Klaudin-5 (*CLDN5*) 36
2.7.4. Okludin (*OCLN)* 40

3. GEREÇ VE YÖNTEM 43
3.1. Amaç 43
3.2. Araştırmanın Hipotezleri 43
3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı 43
3.4. Araştırmanın Deseni 43
3.5. Araştırmanın Örneklemi 44
3.5.1. Olgu Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 44
3.5.2. Olgu Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 45
3.5.3. Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 45
3.5.4. Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 46
3.6. Araştırmanın Veri Toplama Araçları 46
3.6.1. Sosyodemografik Veri Formu 47
3.6.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5 Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5) 47
3.6.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ) 48
3.6.4. Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y) 49
3.7. Uygulama 49
3.8. Laboratuvar İşlemleri 50
3.9. İstatistiksel Yöntemler 51
4. BULGULAR 53
4.1. Katılımcıların Tanımlayıcı Özellikleri 53
4.1.1. Çocuklara ait Tanımlayıcı Özellikler 53
4.1.2. Anneye ait Tanımlayıcı Özellikler 54
4.2. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Açısından Karşılaştırılması 57
4.2.1. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının Serum Okludin, Klaudin-5 ve I-FABP Düzeylerinin Karşılaştırılması 57
4.2.2. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının Beyaz Küre Sayısı ile Serum IL-6 ve hs-CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması 58
4.3. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması 59

4.4. Anksiyete Bozukluğu Olgularında Beyaz Küre Sayısı ve Serum I-FABP, Klaudin-5, Okludin, IL-6, hs-CRP Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkisi 61
4.5. Anksiyete Bozukluğu Grubunda Biyokimyasal Parametreler ile Ölçek Puanları İlişkisi..... 61
5. TARTIŞMA 63
5.1. Güçlü Yanlar 79
5.2. Kısıtlılıklar 80
6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 85
KAYNAKÇA 87
EKLER..... 105
EK-1. Sosyodemografik Veri Formu 105
EK-2. Klinik Global İzlem Ölçeği 107
EK-3. Yenilenmiş Çocuk Ansiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖY) 108

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çocuğa ait Tanımlayıcı Özellikler 54
Tablo 2. Anneye ait Tanımlayıcı Özellikler 55
Tablo 3. Babaya ait Tanımlayıcı Özellikler 56
Tablo 4. Aileye ait Tanımlayıcı Özellikler 57
Tablo 5. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının Serum Okludin, Klaudin-5 ve I-FABP Düzeylerinin Karşılaştırılması 58
Tablo 6. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının WBC ile Serum IL-6 ve hs-CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması 59
Tablo 7. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının KGİÖ Puanlarının Karşılaştırılması 59
Tablo 8. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının ÇADÖ-Y Puanlarının Karşılaştırılması 60
Tablo 9. Anksiyete Bozukluğu Grubunda Beyaz Küre Sayısı (WBC) ve Serum I-FABP, Klaudin-5 (CLDN5), Okludin (OCLN), IL-6, hs-CRP Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkisi 61
Tablo 10. Anksiyete Bozukluğu Grubunda I-FABP, Klaudin-5 (CLDN5) ve Okludin (OCLN) Düzeylerinin Ölçek Puanlarıyla İlişkisi 62

KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT : Serotonin

5-HTT : Serotonin Taşıyıcı

AAB : Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

BAB : Bipolar Affektif Bozukluk

BDT : Bilişsel Davranışçı Terapi

CLDN : Klaudin

COMT : Katekol-O-Metiltransferaz

CPT : Sürekli Performans Testleri

CRH : Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

CRP : C-Reaktif Protein

ÇADÖ-Y : Yenilenmiş Çocuk ve Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği

ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 Türkçe Uyarlaması

ÇY-BOKÖ : Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği

DASS : Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği

DEHB : Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DSM : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı

GABA : Gama Amino Butirik Asit

HAM-A : Hamilton Anksiyete Ölçeği

HAM-D : Hamilton Depresyon Ölçeği

HPA : Hipotalamik Pituiter Adrenal

Hs-CRP : Yüksek Hassasiyetle Ölçülen C-Reaktif Protein

ICD : Uluslararası Hastalık Sınıflandırması

I-FABP : Bağırsak Yağ Asidi Bağlayıcı Proteini

IFN-γ : İnterferon Gama

IgA : Immunoglobulin A

IL : İnterlökin

IL-6 : İnterlökin-6

IL-6R : IL-6 bağlayıcı Reseptör

JAM : Bağlantısal Yapışma Molekülleri

KBB : Kan Beyin Bariyeri

KGİÖ : Klinik Global İzlenim Ölçeği

LGS : Sızdıran Bağırsak Sendromu

LPB : Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein

LPS : Lipopolisakkarit

M.Ö : Milattan Önce

MCH : Melanin Konsantre Edici Hormon

MDB : Major Depresif Bozukluk

MLR : Monosit/Lenfosit Oranı

MS : Multipl skleroz

NE : Nörepinefrin

NEU : Nötrofil Sayısı

NFκB : Nükleer Faktör Kappa- B

NLR : Nötrofil/ Lenfosit Oranı

NPY : Nöropeptid Y

NVU : Nörovasküler Ünite

OCLN : Okludin

OKB : Obsesif Kompulsif Bozukluk

Ort. : Ortalama

OSB : Otizm Spektrum Bozukluğu

ÖF : Özgül Fobi

PB : Panik Bozukluk

PFK : Prefrontal Korteks

SAB : Sosyal Anksiyete Bozukluğu

SCFA : Kısa Zincirli Yağ Asidi

SM : Selektif Mutizm

SNRI : Seçici Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri

SPSS : Sosyal Bilimler İçin İstatistiksel Paket

SS. : Standart Sapma

SSRI : Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

STAI : Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri

TLR : Toll Benzeri Reseptör

TNF α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TOS : Toplam Oksidan Kapasitesi

TSSB : Travma Sonrası Stres Bozukluğu

VKİ : Vücut Kitle Endeksi

WBC : Beyaz Kan Hücreleri

YAB : Yaygın Anksiyete Bozukluğu

Y-BOCS : Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği

ZO : Zonula Okludens

TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca bana lütfettiği tüm nimetler için yüce Allah'a,

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı eğitimim süresince bana yol gösteren, ilham veren, cesaretlendiren ve tez danışmanlığımın yanı sıra mesleki gelişimimde desteğini her zaman hissettiğim tez danışmanım ve hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet Akif AKINCI' ya,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım sırasında her zaman bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim kıymetli hocalarım Sayın Doç. Dr. Esen Yıldırım DEMİRDÖĞEN'e ve Sayın Doç. Dr. Abdullah BOZKURT'a,

Asistanlığımın bir döneminde beraber çalışma fırsatı bulduğum kıymetli hocalarım Sayın Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN ve Sayın Doç. Dr. Hicran DOĞRU'ya,

Eğitim sürecimizdeki destek ve katkılarından ötürü kıymetli hocalarımız Sayın Prof. Dr. Onur Burak DURSUN ve Sayın Doç. Dr. BAHADIR TURAN'a,

Tez sürecimde biyokimya alanı ile ilgili her konuda yardımcı olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇELİK ve Dr. Murat DAŞHAN'a,

Asistanlık sürecinde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her fırsatta deneyimlerini aktaran değerli kıdemlilerim Dr. Öğr. Üyesi Elif ABANOZ, Dr. Merve KARABAK, Dr. Ali ÇAKIR, Dr. Mehmet Ali DONBALOĞLU, Dr. Hatice ALARSLAN, Dr. Halime DAĞCI ve Dr. Müberra KOLAK ÇELİK'e

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları rotasyonum süresince Atatürk Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında birlikte çalışma imkânı bulduğum hocalarıma, meslektaşlarıma ve tüm sağlık ekibine,

Çocuk Nöroloji rotasyonumda bilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Hüseyin TAN'a ve birlikte çalışma imkânı bulduğum meslektaşlarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum arkadaşlarım Dr. Özgür ESMERAY, Dr. Gülsüm Tuğba KORKMAZ ÜRÜK, Dr. Kübra BAYINDIR, Dr. Büşranur BAYRAKTUTAN VURAL, Dr. Büşra KAYA, Dr. Aysun TARHAN, Dr. Taylan ÜRÜK, Dr. Tuğbanur SAYLAN YAVUZ, Dr. Halid Emin ÖZKARAALP, Dr. Maşide Elmas ERBEK, Dr. Mehmet Emin ÖZHAN, Dr. Rumeysa ERAT, Dr. Sedef DİKEÇ AKSAKAL, Dr. Ceyda KORU ÇALIŞKAN, Dr. Talha GÖKSU, Dr. Adem Güven ÖZOĞUL, Dr. Filiz DAĞCI, Dr. Seçil KAYIKÇI, Dr. M. Enes PERKTAŞ, Dr. Selen YAVUZLAR, Dr. Asena Nazlı DUMLU SİBİRLİOĞLU ve Dr.Gülnur ALMAZKIZI'ya

Çok değerli psikologlarımız Munise TURAN, Ayşegül KARAOVA ve Gizem DOĞAN'a,

Çalışma ortamımızı daha sıcak ve samimi kılan bölüm sekreterlerimiz Kerim AYDIN, Muhammet Emin BİBER ve Elanur TEYMUR'a,

Kıymetli hemşiremiz Esra LAÇİN'e,

Değerli çocuk gelişimcilerimiz Göknur YILDIZ ve Hatice GÜNDOĞDU'ya

Tez çalışmama katılan çok kıymetli çocuklara ve değerli ailelerine,

Her zaman sevgi ve desteklerini hissettiğim, varlıklarıyla bana huzur ve güven veren annem Hatice ERGİN, babam Mehmet ERGİN, kardeşim Mahmut ERGİN ve değerli ailesine,

Ailem, huzurum ve eşim olan sevgili Ömer TATAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep ERGİN

ÖZET

Anksiyete Bozukluğu Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Bağırsak ve Kan- Beyin Bariyeri Geçirgenliği Belirteçlerinin İncelenmesi

Giriş ve Amaç: Anksiyete bozuklukları, kaygı belirtilerinin kişinin işlevselliğini bozucu hale gelmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Merkezi sinir sistemi ile bağırsak dokularında enflamasyonun ve bariyer fonksiyon bozulmalarının anksiyete bozukluğu patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Bağırsak ve kan-beyin bariyerlerindeki proteinlerden I-FABP, okludin ve klaudin-5 düzeylerinin, literatürde çeşitli psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi saptanmıştır. Bu çalışmada, anksiyete bozukluğu olan çocukların ve sağlıklı kontrollerin I-FABP, okludin ve klaudin-5 serum düzeylerini karşılaştırmak ve bu parametrelerin inflamasyon belirteçleri olan hs-CRP ve IL-6 ve anksiyete semptom şiddeti ile ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma, tek merkezli bir olgu-kontrol çalışmasıdır. Olgu grubuna 8-18 yaş aralığında, en az bir anksiyete bozukluğu tanısının bulunduğu ve eşlik eden psikiyatrik bir bozukluk tanısı olmayan 44 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan, olgu grubuyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 44 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar, DSM-5'e dayalı tanısal psikiyatrik görüşme, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY), Yenilenmiş Çocuk Ansiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y) çocuk ve ebeveyn formları, Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ) ile değerlendirilmiştir. Katılımcılardan alınan kan örneklerinden hemogram parametreleri, IL-6, hs- CRP, I-FABP, okludin ve klaudin-5 düzeyleri çalışılmıştır.

Bulgular: İki grup karşılaştırma analizlerinde I-FABP değeri olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p = 0,001$). Diğer taraftan IL-6, hs-CRP klaudin-5 ve okludin serum düzeylerinde olgu ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (IL-6 için $p = 0,897$; hs-CRP için $p = 0,483$; klaudin-5 için $p = 0,260$; okludin için $p = 0,685$). Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi kontrol edilerek gerçekleştirilen kovaryans analizleri sonucunda da

IFABP düzeyinin olgu grubunda anlamlı düzeyde (F=13,305, p<0.001, ηp2= 0,141) yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak IL-6, hs-CRP, klaudin-5 ve okludin düzeyleri açısından kovaryans analizlerinde olgu ve kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır (logIL6 için F=0,096, p=0,758, ηp2= 0,001; logHsCRP için F=0,671, p=0,415, ηp2=0,008; logKlaudin-5 için F=1,919 p= 0,170, ηp2= 0,023; okludin için F=0,443, p=0,508, ηp2= 0,005). Ölçülen parametreler ile anksiyete semptom şiddeti arasında anlamlı düzeyde korelasyon bulunmamıştır.

Sonuç: Bu çalışma, anksiyete bozukluğu tanılı çocuk ve ergen olguları kandaki bariyer geçirgenliği belirteçleri I-FABP, okludin ve klaudin-5 açısından inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda serum I-FABP değeri, anksiyete tanılı çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu parametrenin bağırsak hasarıyla kan dolaşımına geçişinin arttığı düşünüldüğünde, bu sonuç anksiyete gelişimi ile mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin ilişkisi hakkında yeni bir kanıt olmuştur. Çalışmamızın kesitsel tasarımı sebebiyle nedensellik hakkında kesin bir sonuca varılamasa da bu ön kanıtlar, bağırsak geçirgenliğinin anksiyete etiyolojisindeki yerini aydınlatacak ileri çalışmalara yol gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete Bozukluğu, Bağırsak Geçirgenliği, Kan-Beyin Bariyeri, Klaudin-5, Okludin, I-FABP

ABSTRACT

Investigation of Intestinal and Blood-Brain Barrier Permeability Markers in Children and Adolescents with Anxiety Disorder

Introduction and Objective: Anxiety disorders are defined as anxiety symptoms that become disruptive to the functioning of the person. It has been suggested that inflammation and barrier dysfunction in the central nervous system and intestinal tissues may play a role in the pathogenesis of anxiety disorders. The levels of I-FABP, occludin and claudin-5, which are proteins in the intestinal and blood-brain barriers, have been associated with various psychiatric disorders in the literature. In this study, we aimed to compare the serum levels of I-FABP, occludin and klaudin-5 in children with anxiety disorders and healthy controls. Additionally; we aimed to examine the correlation of these parameters with inflammation markers hs-CRP and IL-6 and anxiety symptom severity.

Method: This study is a single-center case-control study. The case group included 44 children and adolescents aged 8-18 years with at least one anxiety disorder and no comorbid psychiatric disorder. The control group included 44 children and adolescents who were age- and gender-matched with the case group without any psychiatric disorder. All participants were evaluated with a diagnostic psychiatric interview based on DSM-5, the KSADS-PL (The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia -Present and Lifetime Version), the Revised Child Anxiety and Depression Scale (R-CADS) child & parent forms and the Clinical Global Impression Scale (CGI). Hemogram parameters, IL-6, hs-CRP, I-FABP, occludin and claudin-5 levels were measured in blood samples obtained from the participants.

Results: In the two-group comparison analyses, I-FABP value was significantly higher in the case group compared to the control group ($p = 0.001$). On the other hand, no statistically significant difference was found in serum levels of IL-6, hs-CRP claudin-5 and occludin between the case and control groups ($p = 0.897$ for IL-6; $p = 0.483$ for hs-CRP; $p = 0.260$ for claudin-5; $p = 0.685$ for occludin). Analysis of covariance controlling for age, gender and body mass index showed that IFABP

level was significantly higher in the case group (F=13.305, p<0.001, ηp2= 0.141). However, no difference was found between the case and control groups in covariance analyses in terms of IL-6, hs-CRP, claudin-5 and occludin levels (F=0.096, p=0.758, ηp2= 0.001 for logIL6; F=0.671, p=0.415, ηp2=0.008 for logHsCRP; F=1.919 p= 0.170, ηp2= 0.023 for logKlaudin-5; F=0.443, p=0.508, ηp2= 0.005 for occludin). There was no significant correlation between the measured parameters and anxiety symptom severity.

Conclusion: This is the first study to examine children and adolescents with anxiety disorder in terms of the barrier permeability markers I-FABP, occludin and claudin-5 in blood. In our study, serum I-FABP was found to be significantly higher in children with anxiety. Considering that the passage of this parameter into the bloodstream increases with intestinal damage, this result provides new evidence for the relationship between anxiety development and the microbiota-gut-brain axis. Although a definitive conclusion about causality cannot be reached due to the cross-sectional design of our study, this preliminary evidence may lead to further studies that will elucidate the role of intestinal permeability in the etiology of anxiety.

Keywords: Anxiety Disorder, Intestinal Permeability, Blood-Brain Barrier, Claudin-5, Occludin, I-FABP

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anksiyete bozukluğu, "bireylerin gelişim düzeyine göre uygun olmayan şiddet ve süreklilikteki kaygılarının işlevselliklerini bozması" şeklinde tanımlanmaktadır (1). Bu bozuklukların gelişiminde biyolojik ve çevresel faktörlerinin beraber rol oynadığı düşünülmektedir (2). Son dönemde merkezi sinir sistemi ile bağırsakta inflamasyon ve bariyer fonksiyon bozulmalarının hastalığın etyopatogenezinde yer aldığını ileri sürülmektedir (3–6). Son zamanda yapılan araştırmalarda, psikiyatrik bozuklukların bağışıklık sistemi işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,7–9). Vücuttaki çeşitli immünolojik süreçleri düzenleyen büyük bir protein grubu olan sitokinler, birçok hücrenin çoğalıp farklılaşmasının, bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasının, bağışıklık tepkisinin zamanlamasının ve yoğunluğunun kontrolüne aracılık etmektedir. Sitokinler çok çeşitli hücreler tarafından üretilmekte ve psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (10). Örneğin interlökin-6 (IL-6), birçok psikiyatrik bozuklukta yükseldiği kanıtlanmış olan bir sitokindir (11). Akut faz reaktanı olarak tanımlanan C- reaktif protein (CRP) seviyeleri de proinflamatuar bir sitokin profiliyle ilişkilendirilmiştir (12). Zhang ve ark. (2023) tarafından yapılan bir metaanalizde hsCRP/CRP ve IL-6 düzeyleri, psikiyatrik bozukluğu olan olgularda kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek saptanmıştır (10). On sekiz yaş üzeri katılımcıların dahil edildiği bu metaanalizde, panik bozukluk (PB) tanısına sahip olguların CRP/hsCRP ve IL-6 seviyelerinin de kontrollere kıyasla anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir.

Kan-beyin bariyeri (KBB), merkezi sinir sistemini periferik dolaşımdan geçebilecek çeşitli bozucu etkenlerden korumaktadır. Bu sayede beynin maruz kaldığı ortamın istikrarını ve güvenliğini sağlamaktadır. Bu bariyerin dinamik yapıtaşlarından olan sıkı bağlantı yapısı, okludin, klaudinler (özellikle klaudin-5) gibi proteinlerden oluşmaktadır (13). Bazı sitokinlerin, sıkı bağlantı proteinlerinde düzenlemelerle bariyerin geçirgenliğini değiştirebildiği saptanmıştır (7,14). Hayvan çalışmalarında, inflamasyon artışının kan-beyin bariyeri geçirgenliğini bozduğu, geçişi artan faktörlerin beyin parenkimini etkileyerek anksiyöz davranış değişiklikleri gelişiminde rol oynadığı rapor edilmiştir (7). Bağırsak bariyeri tehlikeye girdiğinde de bakteriyel ürünlerin dolaşıma geçişine ve sistemik inflamasyona psikiyatrik bozukluklar eşlik

edebilmektedir (13). Gastrointestinal hastalıkları olan bireylerde anksiyete belirtilerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15,16). Bağırsak ve kan- beyin bariyerindeki birçok parametre, psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi ortaya konularak klinik kullanımda faydalı olabilecek biyobelirteç adayları olarak belirlenmiştir (6). Klaudin-5, kan-beyin bariyerinin en önemli proteinlerinden olup geçirgenlikteki rolü sebebiyle psikiyatrik hastalıkların gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (17). Yapılan hayvan çalışmalarında mRNA ekspresyonunun kısıtlanması (18) ve medial prefrontal kortekste devre dışı bırakılması (19,20) kaygı/depresyon benzeri davranışlar ortaya çıkarmıştır. Okludin, hem bağırsakta hem de kan-beyin bariyerinde (KBB) bulunan bir sıkı bağlantı proteinidir. Hayvan çalışmalarında, uygulanan stres ve travma prosedürleri sonrası yapılan davranış deneylerinde hayvanların anksiyöz davranışlar gösterdikleri ve bağırsak dokularında ve merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde okludin ekspresyonlarının değiştiği saptanmıştır (21). Bağırsak yağ asidi bağlayıcı proteini (I-FABP), villus epitelinde bulunan proteinlerden olup bağırsak hasarında dolaşıma sızmaktadır. Depresyon ve/veya anksiyete bozukluğu tanılı olgularda yapılan çalışmalar, kontrol grubuna göre daha yüksek I-FABP kan seviyeleri saptamıştır (5,6). Bariyer geçirgenliği göstergeleri olan bu parametrelerin, önceki çalışmalarda hayvanlarda ve heterojen hastalık gruplarında anksiyete kliniği ile ilişkileri rapor edilmiştir. Ancak yalnızca komorbid psikiyatrik hastalığı bulunmayan anksiyete bozukluğu tanılı çocuk ve ergenlerin dahil edildiği homojen bir olgu grubunun bu parametreler açısından incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, anksiyete bozukluğu olan çocuklarda ve ergenlerde, hastalığın hücreler arası bağlantı ve geçirgenlikle ilişkisinden yola çıkarak I-FABP, okludin ve klaudin-5 serum düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirilmesi ve anksiyete bozukluğunun klinik şiddeti ile ilişkisinin incelenmesidir. Ayrıca; bu çalışmada, serum I-FABP, okludin ve klaudin-5 düzeylerinin inflamasyon belirteçleri olan hs-CRP ve IL-6 seviyeleri ile ilişkisinin de incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anksiyete Bozuklukları

2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Sınıflandırma

Anksiyete, gerilim yaratıp rahatsız eden hisler, endişeli düşünceler ve fiziksel değişimlerle karakterize bir "duygu" olarak tanımlamaktadır. Tanımdan anlaşıldığı üzere, anksiyetenin duygusal, bilişsel, davranışsal ve fizyolojik bileşenleri bulunmaktadır (22). Bireyin temel duygularından olup olası tehlikelerin farkına varmasını ve önlemesini sağlayarak hayatta kalmasında ve işlevselliğinde önemli rol oynamaktadır (1,23). Kaygı, korku duygusuna benzer; ancak korku terimi tehlikeli olabilecek belirli bir nesne veya durumun o an mevcut olmasıyla tetiklenen ruh halini ifade etmektedir. Anksiyete ise akut olarak tehlikeli olmayan ancak yine de öyle algılanan durumlarda ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda ise bazı araştırmacılar, tehdide karşı "korku" duygusunun "fazik", "kaygı" duygusunun ise "sürekli" bir tepki olduğunu öne sürmüşlerdir; ancak neyin 'fazik' ve neyin 'sürekli' olduğu konusundaki çalışmalar net sonuçlar sağlayamamıştır. Diğer bazı araştırmacılar ise tehdit öncesi, sonrası ve tehidide yakın olunan dönemlerde nörobiyolojik tepkilerin mekanizmalarının farklılık gösterdiğini savunmaktadır. Gerçek veya hayali potansiyel tehditlerin işlenmesindeki biyolojik süreçler hakkında yapılacak ileri çalışmalar, korku ve kaygı kavramlarının doğasının daha iyi anlaşılmasını sağlayabilecektir (22).

Anksiyete kelimesi Latince "*substantive angor"* ve buna karşılık gelen *ango* (daraltmak) fiilinden türemiştir. Yunan ve Latin doktorlarının kaygıyı tıbbi bir bozukluk olarak tanımladığı bilinmektedir. Örneğin, M.Ö. 460 - M.Ö. 370 arası tarihlerde yaşadığı düşünülen Hipokrat'a atfedilmiş ve Yunan tıbbi metinlerinden oluşan Hipokrat Külliyatı, bir fobi vakasını tıbbi bir bozukluk olarak etiketlemiştir (24,25). Klasik antik çağ ile 19. yüzyılın sonları arasında anksiyete ayrı bir hastalık olarak sınıflandırılmamıştır; ancak farklı isimlerle anksiyete bozukluğu vakaları bildirilmiştir (24,25). Örneğin 1621 yılında, Robert Burton'ın "Melankolinin Anatomisi" adlı eserini yayınladığı dönemde, "melankoli" terimi, içselleştirici semptomlarla seyreden çeşitli klinik tabloları tanımlamaktaydı. Burton da bu tanım

içerisindeki “kaygı” ile “üzüntü” klinik görünümlerinin birbirleriyle yakın ilişkisini savunmuş; ancak bunun yanında kaygı ve üzüntünün bağımsız tablolar olarak da ortaya çıkabileceğini ifade etmiştir (24,25). Ayrıca Burton, kitabında sosyal olarak endişeli insanlarda gözlenen anksiyete belirtilerini de tanımlamıştır (26). Boissier de Sauvages ise nozoloji kitabında anksiyete ile ilgili bozuklukları “Panofobi” terimiyle ifade etmiştir. Panofobi, Yunanca “pantophobos” (her şeyden korkan) kelimesinden köken almıştır. Endişe (*souci*) olarak da adlandırılan “panofobi phrontis” tanımı ise, günümüzün “yaygın anksiyete bozukluğu” kliniğini çağrıştıran semptomlarla başvuran, sürekli olarak endişeli, yalnız kalmayı tercih ederek kaçınma davranışları gösteren, bedensel gerginlikten şikayet eden olgular için kullanılmıştır (24,25). Feuchtersleben, 1847 yılında fizyolojik hastalıklar sonrası ortaya çıkan anksiyete kliniği hakkındaki gözlemlerini yayımlamıştır. Bunu, 1866 yılında Morel’in otonomik sinir sistemindeki değişimlerin duygusal belirtilere yol açtığını öne sürmesi izlemiştir. Anksiyetenin ayrı bir ruhsal hastalık olduğu düşüncesi, 19. Yüzyılın sonuna doğru kabul görmüştür (27).

George Miller Beard, klinik görünümü halsizlik, nevraljik ağrılar, histeri, hipokondriyaklık, anksiyete ve kronik depresyon şikayetleriyle çeşitlenen “nevrasteni” hastalığını tanımlamıştır. Bu tanı, ICD tanı sistemi son sürümlerinde değiştirilene kadar, uzun süre geçerliliğini korumuştur. Sigmund Freud ise 1895 yılında nevrastaniden ayrı bir "anksiyete nevrozu" kliniğini "Anksiyete Nevrozu Tanımı Altında Belirli Bir Sendromu Nevrasteniden Ayırmanın Gerekçeleri Üzerine" başlıklı makalesinde tanımlamıştır. Ayrıca Freud, anksiyete bozuklukları için günümüzde kullanılan terimlerin birçoğunu literatüre kazandırmıştır. Ancak Freud’un anksiyete gelişimi hususundaki psikanalitik açıklamalarından bazıları, günümüzde kabul görmemektedir (25,27).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) -1, 1952’de yayımlanmış ve bu sürümde anksiyete, bütün "psikonevrotik bozukluklar" tanılarının gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Kaygının doğrudan ifadesi ya da çeşitli psikolojik savunma mekanizmalarının (depresyon, konversiyon, yerinden edilme vb.) kullanımına sebep olması yoluyla birçok klinik görünümü ortaya çıkardığı ileri sürülmüştür. Bu klinik görünümler “tepki kalıbı” olarak adlandırılmıştır. “Anksiyete

tepkisi" terimi ise, sadece belirli bir duruma özgü (örn., fobi) olmayan, endişeli beklenti ve somatik semptomatoloji ile karakterize görünümü tanımlamada kullanılmıştır (24,25). DSM-2'de kaygıyla ilişkili klinik görünümler "Nevrozlar" kategorisi kapsamına alınmıştır. "Nevroz" kategorisinde "anksiyete nevrozu", "fobik nevrozlar", "nevrastenik nevroz", "histerik nevrozlar", "depresif nevroz" ve "obsesif kompulsif nevroz" tanıları yer almıştır (24).

DSM-3'te (1980) "anksiyete bozuklukları" ilk kez bağımsız bir tanı kategorisi olmuş; "fobik bozukluklar", "anksiyete durumları" ve "travma sonrası stres bozukluğu (TSSB)" tanılarını içermiştir. Ek olarak bu sürümde çocukluk veya ergenlik dönemi anksiyete bozuklukları için bağımsız bir tanı kategorisi oluşturulmuş; "ayrılık anksiyetesi bozukluğu", "çocukluk veya ergenlik dönemindeki kaçınma bozukluğu" ve "aşırı endişeli bozukluk" tanılarını içermiştir. DSM-3 sürümünde, DSM-2'deki "anksiyete nevrozu"; iki yeni oluşturulan tanıya ("panik bozukluk" ve "yaygın anksiyete bozukluğu") ayrılmıştır. TSSB de yeni bir tanı olarak "anksiyete bozuklukları" kategorisinde yer almıştır (24). Klinik görünümde hem anksiyete hem de depresyon semptomları mevcut olduğunda ICD-10 tanı sisteminde "Karışık anksiyete ve depresif bozukluk" tanısı kullanılmıştır. DSM-4'te ise bu tanı, metnin ana gövdesi yerine Ek B (daha sonraki çalışmalar için sağlanan kriter setleri ve eksenler) bölümüne dahil edilmiştir. DSM-4'te ayrıca "Akut Stres Bozukluğu" adlı yeni bir tanı daha yer almıştır (24).

DSM-5, DSM-4'ün "anksiyete bozuklukları" tanılarını ortak etiyolojik ve klinik özelliklerine dayanarak üç tanı kategorisine ayırmıştır: 1.Anksiyete Bozuklukları, 2.Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) ve İlişkili Bozukluklar, 3. Travma ve Stresle İlişkili Bozukluklar (2,24). Tanı sınıflandırmasının hastalıkların gelişim mekanizmaları hakkında kanıtlara dayanılarak yapılması, bu sürümün öne çıkan ve takdir edilen özelliği olmuştur (24). Bununla birlikte, OKB ve TSSB tanıları ile anksiyete bozuklukları arasındaki tanısal örtüşmeler, tedavilere benzer yanıtlar göstermeleri ve tarihsel kavramsallaştırılmalarının ortaklığı, bu kararın eleştirilmesine de yol açmıştır (2). Ayrıca, bu sürümde gelişimsel olarak bağlantılı olabilecek bozukluklar, başlangıç yaşından bağımsız olarak aynı bölümde gruplandırılmıştır. Ayrılma anksiyetesi bozukluğu (AAB), bu sayede diğer anksiyete bozuklukları ile

birlikte sınıflandırılmıştır (2,24). Selektif mutizm (SM) de “anksiyete bozuklukları” kategorisine taşınmıştır; ancak sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) ile aralarındaki güçlü örtüşme, bu bozuklukların ayrı tanı etiketleri gerektirip gerektirmediği konusunda şüphe uyandırmaya devam etmektedir (28). “Karışık anksiyete-depresif bozukluk” tanısı, takip sürecinde kararsız seyri sebebiyle geçerli bir tanı olarak görülmeyip DSM-5 sürümünde tamamen çıkarılmıştır (24).

DSM-5, anksiyete bozukluğu kategorisinde 11 adet tanı kriteri sağlamıştır. Bunlardan ayrılma anksiyetesi bozukluğu (AAB), bağlanma figüründen ayrılmayla ilişkili gelişimsel olarak uygunsuz aşırılıkta sıkıntıyla; selektif mutizm (SM), diğer durumlarda konuşma olmasına rağmen belirli sosyal durumlarda konuşmanın olmamasıyla; özgül fobi (ÖF), belirli bir nesne veya durum hakkında aşırı korkuyla; sosyal anksiyete bozukluğu (SAB), sosyal durumlarda başkalarının kendisini olumsuz değerlendirmesi konusunda aşırı endişeyle; panik bozukluk (PB), fiziksel ve bilişsel belirtilerle tekrarlayan beklenmedik panik ataklarıyla; agorafobi, bunaltıcı veya utanç verici belirtiler yaşaması ihtimaline karşı bireyin kaçamayacağı veya yardım alamayacağı durumlarda bulunma korkusuyla; yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), günlük çeşitli durumlarla ilgili aşırı endişelerle kendini gösteren klinik tablolardır. “Madde/ilaç kaynaklı kaygı” ve “başka bir tıbbi duruma bağlı kaygı”, madde maruziyeti, ilaç kullanımı veya fiziksel bir hastalık bağlamında ortaya çıkan kaygılar ile karakterize edilmektedir. Belirli bir anksiyete bozukluğu için tanı ölçütleri tam olarak karşılanmadığında veya kesin bir tanı mümkün olmadığında kullanılacak "diğer belirtilen" ve "belirtilmemiş" tanıları da bulunmaktadır (29).

2.1.2. Klinik Özellikler ve Değerlendirme

Korku ve anksiyete, uyum sağlayıcı olmakla birlikte, zararlı veya tehdit edici olmayan nesneler veya durumlar tarafından tetiklendiklerinde ya da bireyin işlevselliğini sınırlandırdıklarında patolojik hale gelebilmektedir (23). Çocuklarda anksiyete bozukluklarının tetikleyicileri tipik olarak normal gelişim görevleri veya faaliyetleridir (örn., yalnız yatmak, okula gitmek gibi ayrılma süreçleri; sınıfta söz almak, misafirle iletişim kurmak gibi sosyal davranışlar; günlük belirsizliklerle başa çıkma). Bunların tümü, günlük işlevselliğin bozulmasına neden olabilir (30). Bununla

birlikte çocuklar, tipik gelişimlerinin bir parçası olarak da birçok korku ve endişe gösterebilmektedirler. Bu tablolar akut dönemde zorlayıcı olsa bile çoğu çocukta görülür ve genelde geçicidir. Örneğin, tipik olarak ayrılık kaygısı 12-18 ay arası, gök gürültüsü korkusu 2 - 4 yaş arası dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu çeşit kaygıların çocukların çoğunda ortaya çıktığı ve genellikle süreğenleşmediği düşünüldüğünde, yoğun bunaltının çocuklarda normal ve patolojik kaygı durumlarını ayırt etmede tek başına yetersiz bir kıstas olduğu söylenebilir (29). Bu durum, çocuklarda normal ve klinik düzeydeki anksiyete görünümleri arası ayrımı zorlaştırmaktadır. Çocukluk çağında değerlendirmenin diğer bir zorluğu ise küçük yaşlardaki çocukların bilişlerini / duygularını / deneyimlerini fark etme, tanımlama ve klinisyene bildirmede, bulundukları gelişimsel dönem itibariyle kısıtlılıklarının olmasıdır. Bu nedenle, çocuklarda kaygıyı tanısal açıdan değerlendirirken gelişim düzeyleri dikkate alınmalıdır. Ayrıca, özellikle küçük çocuklarda, normal ile patolojik anksiyete arasında ayrım yaparken çocuğun yanında ebeveyni ya da öğretmeni gibi birden fazla kaynaktan bilgi alınması gerekmektedir (1).

Çocuklarda ve ergenlerde psikiyatrik değerlendirme, çocuk ve ebeveyni ile görüşmeler yapılarak gerçekleştirilir (29). Tanısal görüşmenin standart bir parçası olarak gelişim süreci, medikal / psikiyatrik özellikler ve aile psikiyatrik öyküsü ile ilgili bilgiler alınır. Başvuru şikayetleri hakkında sorgulama yaparken, çocuğun semptomları, sıklığı, süresi, sıkıntı derecesi hakkında bilgi toplanır. Çocuğun belirli bir kaygı bozukluğu veya kaçınma davranışının altında yatan düşünceler, kaygısının tetikleyicileri ve bunlarla başa çıkmak için yaptıkları hakkında ayrıntılı bilgi almak önemlidir. Ayrıca, aile ve akran ilişkileri, okuldaki durumu, tercih ettiği etkinlikler ve sigara- alkol- madde deneyimleme öyküsü açısından anamnez detaylandırılmalıdır (29,30). Okuldaki gözlemcilerden alınacak bilgiler de değerli katkılar sağlayabilir. Çocukların yalnız kalma, ebeveynden ayrılma vb kaygı tetikleyicilerine verdikleri tepkiler, akranlarıyla ilişkileri ve akademik performansı gibi konularda öğretmenleri, önemli ek bilgiler verebilmektedir (30).

Bazı durumlarda çocuklar, görüşmeye katılımda zorlanabilirler. Böyle durumlarda çocuğun katılımını kolaylaştırabilecek stratejileri belirleme üzerine ebeveynle beraber çalışmak işe yarayabilir (30). Ayrıca bazı çocuklar utanç, karşıt

olma veya kendini iyi durumda gösterme isteği gibi nedenlerle görüşmede yaşadıkları sıkıntıları bildirmekten kaçınabilmektedirler. Bazı çocuk ve ergenlerin anketler üzerinden anksiyete belirtilerini daha rahat bildirebilecekleri akılda tutulmalıdır (30). Ayrıca görüşmeye ek olarak değerlendirme araçlarından faydalanmak, daha standart bir yaklaşım sağlama avantajına da sahiptir (29).

Tanısal değerlendirmede DSM-5 veya ICD-11 gibi tanı sistemlerinde belirlenen anksiyete bozukluğu tanı kriterlerini karşılayıp karşılamadığı incelenirken aynı zamanda klinik sunumun alternatif açıklamaları da ayırıcı tanı açısından göz önünde bulundurulmalıdır (30). Anksiyete belirtileriyle ilişkili tıbbi durumlar (hipertiroidizm, migren, astım, diyabet, merkezi sinir sistemi bozuklukları, kalp hastalıkları vb) açısından tetkik istemek, anksiyete bozukluğunun değerlendirmesinde rutin bir işlem olmasa da, klinik şüphe mevcut ise planlanmalıdır (29). Kaygıyla ilişkili ilaçlar ve maddeler arasında bronkodilatörler, sempatomimetikler, antihistaminikler, steroidler, uyarıcılar, antidepresanlar, antipsikotikler, benzodiazepinler, besin takviyeleri, nikotin / alkol / kafein kullanımları sayılabilir. Bu sebeple hastanın kullandığı ilaçlar ve ilaçlarına uyum durumu, kaygı bozukluğu değerlendirmesinde muhakkak dikkate alınmalıdır (29). Yasadışı maddeler ile organofosfat, kurşun, arsenik vb maddelerle zehirlenmeler de kaygıya neden olabilmektedir. Uyuşturucu ve toksin testleri, maruziyetten şüphelenilirse düşünülmelidir (29).

Kaygı bozukluklarına benzer belirtiler gösterebilen ruhsal durumlar da değerlendirmede sorgulanmalıdır. Dikkat dağınıklığı ve huzursuzluk bildiriminde "dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)" ; dikkat dağınıklığı, uykusuzluk ve somatik şikayetlerde "depresif bozukluk"; dikkat dağınıklığı, huzursuzluk ve sinirlilik bildiriminde "bipolar affektif bozukluk (BAB)"; zorlayıcı düşünceler, imgeler veya dürtülerle meşguliyet, sıkıntıyı azaltmak için tekrarlayan davranışlara başvurma / kaçınma / güvence arama ihtiyacı bildiriminde "OKB"; huzursuzluk, ajitasyon, sosyal geri çekilme ve dikkat dağınıklığı bildiriminde "psikotik bozukluklar"; gelişimin erken dönemlerinden beri mevcut olan sosyal geri çekilme, sosyal beceri eksiklikleri ve dikkat dağınıklığı bildiriminde "otizm spektrum bozukluğu (OSB)"; travmatik belirli olayla ilişkili kaçınma, aşırı tetikte olma veya duygusal sorunların bildiriminde

“TSSB”, okul performansıyla ilgili endişelerde “entelektüel yetiyitimi / öğrenme bozukluğu” anksiyete bozuklukları ile ayırıcı tanıda düşünülmelidir (29,30).

2.1.3. Epidemiyoloji

Anksiyete bozuklukları, çocuk ve ergenlerde yaygın görülen ruhsal hastalıklardandır. Metodolojik farklılıklar nedeniyle yaygınlık çalışmaları farklı sonuçlar verse de çocuk ve ergenlerde yaşam boyu yaygınlık %15-40 olarak bildirilmektedir (1,31). Bildirilen prevalanslar arasındaki farklılıkların kullanılan araştırma yöntemlerindeki, örneklemlerin yaş aralığındaki ve değerlendirme araçlarındaki farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir (31). Pandemi sürecinde çocuklarda bildirilen ruhsal hastalıkların başında kaygı bozuklukları gelmektedir. Racine ve ark. (2021) gerçekleştirdikleri bir metaanaliz ile gençlerde klinik açıdan yüksek anksiyete semptomlarının küresel prevalansının %20,5 olduğunu, yaygınlığın salgın öncesi döneme göre arttığını saptamıştır (32). Samji ve ark. (2022) gerçekleştirdiği bir metaanalizde ise salgın süresince çocuk ve ergenlerdeki yaygınlık oranları %8- 74 arasında bildirilmiştir (33). Yine pandemi döneminde yapılan bir çalışmada, ardışık epidemiyolojik değerlendirmelerde, anksiyete tanısı alan çocukların yaygınlığı 2020'de %9,5 olup 2022'de %11'in üzerine çıkacak şekilde artmıştır. Şiddetli anksiyete yaşayan çocukların yaygınlığı ise 2020'de %8’e yakın olup en yüksek oranına ulaşmış, ardından 2021 ve 2022 yıllarında yaklaşık %7,7 oranına gerileyerek durağan seyretmeye başlamıştır (34).

Anksiyete bozuklukları, en erken başlangıca sahip psikiyatrik bozukluklardandır. Anksiyete bozuklukları genellikle çocukluk döneminde başlar ve ortalama başlangıç yaşı anksiyete bozukluğu türüne göre 6-13 yaş civarındadır (35). Pediyatrik anksiyete bozukluklarının zamansal seyrinde, genellikle özgül fobi gibi tekil bir bozukluk olarak başlayıp zaman içinde çeşitli klinik sunumlarla devam edebilen karmaşık bir eğilim vardır. Özgül fobi ve ayrılma anksiyetesi bozukluğunun en yaygın olduğu dönem erken (6 yaşa kadar) ve orta çocukluk (6-8 yaş) dönemleridir. Çocuklar ortaokula girerken (8-12 yaş) sosyal farkındalıkları artmaya başlamakta ve akranlarının olumsuz değerlendirmelerinden korkmaları da sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) gelişimini tetikleyebilmektedir. Panik bozukluk,

agorafobi ve yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ise genelde geç ergenlik döneminde başlamaktadır. YAB tanısının ergenlikten itibaren en sık görülen bozukluk olduğu bulunmuştur (1,31). Esbjorn ve ark. (2010), 0-19 yaş çocuk ve ergenler arasında ayrılma anksiyetesi bozukluğu (AAB), özgül fobi (ÖF), sosyal anksiyete bozukluğu (SAB), yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ve diğer anksiyete bozukluklarının prevalanslarını sırasıyla %0,4 , %0,5, %1,1 , %1,5 ve %2,4 olarak saptamıştır (36). ÖF, panik bozukluk (PB), agorafobi ve AAB başta olmak üzere tüm kaygı bozuklukları kız çocuklarında daha sık görülmektedir. Cinsiyetler arası fark, çocukluk çağı kadar erken ortaya çıkabilse de yaşla birlikte artmaktadır (31).

Ülkemizde Bilaç ve ark. (2014) tarafından 6-14 yaş arası çocuklarla ÇDŞG-ŞY tanısal görüşmesi kullanılarak yapılan bir çalışmada, anksiyete bozukluklarının genel yaygınlığı %13,9, işlevsellik bozucu düzeyinin yaygınlığı %2,6 olarak bulunmuş; en yaygın anksiyete bozukluğu tanısının ise % 11 oranıyla özgül fobiler olduğu saptanmıştır (37). Ülke genelinde ilkokul çağındaki çocuklarda psikopatolojilerin popülasyon yaygınlığını tahmin etmek için 30 merkez üzerinden yürütülen bir çalışmada herhangi bir kaygının genel yaygınlığı %16,7 ve işlevselliği bozucu düzeydeki kaygı bozukluğu yaygınlığı %5,3 olarak ölçülmüştür. Bu oranlar kızlarda sırasıyla %18,1 ve %5,2; erkeklerde ise %15,4 ve %5,4 olarak rapor edilmiştir (38). Dursun ve ark. (2019) ikinci ve üçüncü sınıf öğrencilerinden oluşan toplam 1080 çocuğa DAWBA isimli bir tanısal görüşme aracı uygulayarak yaptığı çalışmada, işlevselliği bozucu düzeydeki ÖF yaygınlığı %4; AAB yaygınlığı %1,4; SAB yaygınlığı %0.5; YAB yaygınlığı %0.5; diğer kaygı bozuklukları yaygınlığı %0,3 olarak saptanmıştır (39). Mutluer ve ark. (2022) tarafından ÇDŞG-ŞY tanısal görüşmesi kullanılarak yapılan geniş kapsamlı bir epidemiyolojik bir çalışmada ise, herhangi bir kaygı bozukluğu yaygınlığı %16,7; işlevselliği bozucu düzeydeki kaygı bozukluğu yaygınlığı %5,2 olarak bulunmuştur. İşlevselliği bozucu düzeydeki AAB yaygınlığı %1,6; ÖF yaygınlığı %1,8; SAB yaygınlığı %1,5; YAB yaygınlığı %1; SM yaygınlığı % 0,03 ve diğer anksiyete bozukluklarının yaygınlığı % 0,1 olarak saptanmıştır (40).

2.1.4. Etiyoloji

Anksiyete bozukluğu gelişiminde çeşitli biyolojik, sosyal, bilişsel ve davranışsal risk faktörlerinin etkileşimi rol oynamaktadır. Biyolojik kırılganlığı bulunan kişilerin çevresel tetikleyicilere maruz kalmasıyla duygu düzenleme ve stres yanıtında bozulma ortaya çıkabilmektedir (2,23).

2.1.4.1. Psikososyal Faktörler

Çocuklarda anksiyete bozuklukları için çevresel riskleri belirlemeye yönelik çalışmalar, tehdit duygusunu teşvik edebilecek ve/veya kişinin zorluklarla başa çıkma becerisine olan güvenini azaltabilecek durumlara ve deneyimlere odaklanmıştır. Anksiyete bozukluğu olan çocukların, kaygılı olmayan çocuklara göre daha fazla olumsuz yaşam olayı deneyimledikleri bildirilmiştir. Ancak araştırmaların çoğunluğu kesitsel tasarımlara veya geriye dönük ölçümlere dayalı olduğu için olumsuz yaşam olayları ile çocukluk dönemi anksiyete bozuklukları arasındaki nedenselliğin yönünü ayırma açısından yeterli veri sağlamamaktadır (2). Bununla birlikte, sosyal olarak endişeli ve içine kapanık gençlerin akranlarına göre daha az destekleyici arkadaşlıklara sahip olduğu ve akran mağduriyeti yaşama olasılıklarının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (41,42).

Çocukların anksiyete bozuklukları ile aile - sosyal çevreleri, sosyoekonomik durumları vb. arasındaki ilişkileri inceleyen araştırmalar, tutarsız sonuçlar vermiştir (2). Ek olarak, ebeveyn davranışlarının çocuklardaki psikopatolojiyle spesifik olmayan korelasyonlar gösterdiği ileri sürülmüştür (23). Yakın tarihli bir çalışma, 2020 ve 2022 yıllarındaki anket bildirimlerinde çocuğun kaygısı ile ebeveynin zihinsel ve duygusal sağlığı derecelendirmeleri arasında anlamlı ilişkiler bulmuştur (34). Çocuklarda anksiyete bozukluklarının gelişimine ilişkin teoriler de çocukta tehdit algısını arttırabilecek ve başa çıkma becerilerini geliştirme fırsatlarını sınırlayabilecek ebeveyn davranışlarının (özellikle modelleme, bilgi aktarımı, aşırı kontrol ve sıcaklık eksikliği) potansiyel rolünü vurgulamaktadır (2,35). Ancak ebeveynlik davranışları ile çocuk anksiyetesinin etkileşim mekanizması tek yönlü basit bir nedensellikten çok daha karmaşıktır (2,23). Öncelikle ebeveynler, genetik aktarım yoluyla da

çocuklarının psikopatolojilerini etkileyebilmektedirler (23). Ayrıca, ebeveynlerin kaygı etiyolojisiyle ilişkilendirilen tutumlarını, çocuklarının davranış ve mizaçlarına tepki olarak geliştirmiş olması da muhtemeldir. Bu çift yönlü etkinin gücü hakkında boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (2). Bununla beraber, net bir kanaat oluşturmak için yetersiz olsa da, 1015 ergenin (14 - 17 yaş) ve annelerinin anne-çocuk ilişkisi bakımından yıllık değerlendirmelerle takip edildiği prospektif bir çalışma, çocukta düşük bireysel özerkliğin, çocuğun anksiyete bozukluğu gelişimini öngördüğünü saptamıştır (43). Ebeveyn eğitimi ve medeni durumu ile çocukta anksiyete bozukluğu gelişimi arasındaki ilişki hakkında da literatürde tutarsız sonuçlar bildirilmiştir. Ancak ilişki saptanan çalışmalardaki kanıtlar, düşük ebeveyn eğitiminin ve tek ebeveynli aile tipinin anksiyete bozukluğu için riskli olduğunu bildirmektedir (2,44). Ayrıca anksiyete bozukluğunun psikolojik risk faktörlerini araştıran çalışmalar, endişeli gençlerde tehdide daha fazla yanıt verme, tehdidin artmış genelleştirilmesi ve tehdit yanıtında bozulma saptamıştır (45–47).

2.1.4.2. Nöroanatomik ve Nörofizyolojik Faktörler

Kortiko-amigdala devresinin korku öğrenmedeki önemli rolü bilinmektedir. Koşullu bir uyarıcıyla koşulsuz bir uyarıcının eşleştirilmesi ve daha sonra koşullu uyarıcının sunulması ardından amigdalanın hızlıca aktive olduğu bildirilmiştir (48). Bir çalışmada ise tehditlerin, amigdala işlevi üzerinden dikkati etkileyebildiği ve anksiyete bozukluğu olan çocuklar üzerinde sağlıklı çocuklara kıyasla daha fazla etkiye sahip olduğu saptanmıştır (46). Amigdala-vPFK ağındaki dengesizliğin (amigdala aktivitesi artışı ve vPFK aktivitesi azalışı), bozulmuş sönme öğrenmesiyle ilişkili olması bakımından anksiyete bozukluklarının nörobiyolojik bir özelliği olabileceği ileri sürülmektedir. Ergenliğin de bu dengesizliğin en yüksek olduğu gelişimsel dönem olması, ergenlik yıllarında ortaya çıkan anksiyete bozukluklarının bu ağ ile ilişkili olduğu görüşünün ileri sürülmesine yol açmıştır (49).

Hipokampüs ve prefrontal korteks (PFK) de koşullu uyarıcı/koşulsuz uyarıcı eşleştirmelerinde rol oynamaktadır. Bağlama bağlı öğrenmede mekansal açıdan hipokampüsün, zamansal açıdan prefrontal korteksin görev aldığı rapor edilmiştir (50). Çocukluk kaygısı, frontal ve parietal korteksin dorsal bölgelerindeki işleyişle

bağlantılı bulgular üzerinden, yüksek çatışma senaryolarında görev kurallarına yanıt vermede zorlukla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca hem hataya verilen yanıtta hem de çatışmaya verilen yanıtta sol cuneus aktivitesinin önemli değişimler gösterdiği saptanmıştır. Ek olarak istikrarlı sinirliliği olan gençlerde zaman içinde kötüleşen kaygı, çatışmaya karşı artmış ve hataya karşı azalmış sinirsel tepki ile ilişkili bulunmuştur (51). Kaygılı 14 ergen ve sağlıklı 19 ergen üzerinde yapılan bir çalışma, olumsuz duygulanımlı yüzlere korku yanıtı vermeyle ilişkili sinir devreleri üzerinde uyku miktarının etkisinin iki grupta farklı olduğunu saptamıştır. Sağlıklı ergenlerde uyku miktarı ile dorsal anterior singulat korteks ve hipokampüste aktivasyon arasında negatif, kaygılı ergenlerde ise pozitif korelasyon bulunmuştur (52).

2.1.4.3. Nörokimyasal Faktörler

Anksiyete yanıtında hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseni, adrenal bezden katekolaminlerin salınımını sağlayarak sempatik otonom aktiviteyi başlatmaktadır. Stresör uyaranlar, HPA ekseni aktive eder. Hipotalamustan "kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)" salgılanması, hipofiz bezini "adrenokortikotropik hormon (ACTH)" salgılaması için uyarır. Kan dolaşımı yoluyla seyahat eden ACTH, adrenal korteksi glukokortikoidleri dolaşıma vermesi için uyarır. Katekolamin ve glukokortikoidler ise çok çeşitli beyin bölgelerindeki norepinefrin alfa ve beta reseptörlerini, mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerini uyarır, bu yolak üzerinden kaygının başlaması ve sürmesinde (koşullanma/sönümlenme) rol oynar (53).

Nörepinefrin (NE), serotonin (5-HT) ve GABA, anksiyete etiyolojisinde öne çıkan nörotransmitterlerdir (54). Bu nörotransmitterler üzerinde etkili serotonin taşıyıcı (5-HTT) geninin ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) geninin varyantlarının, beynin stresli uyaranlara verdiği yanıt üzerinde etkilere sahip olduğu saptanmıştır (55). Kaygı kliniği, CRH geni (56) ve BDNF geninde nükleotid polimorfizmi (57) ile de ilişkili bulunmuştur. Nöropeptid Y (NPY), somatostatin, asetilkolin gibi nörotransmitterler de kaygının davranışsal tezahürünü düzenlemek için amigdala üzerinde etki etmektedir (58). Melanin konsantre edici hormon (MCH), çevreye adaptasyon davranışlarını koordine eden lateral hipotalamik alan tarafından

ifade edilir ve ödül duyumunu azaltmak, serotonerjik dorsal raphe nukleus nöronlarının aktivitesini inhibe etmek, HPA ekseninin aktivitesini artırmak gibi düzenleyici nörokimyasal mekanizmalarda rol alır. MCH'nin amigdalaya uygulanmasının farelerde anksiyete ilişkili davranışları tetiklediği saptanmıştır (58).

Metabolik süreçler esnasında oksijen reaksiyonlarının oluşturduğu serbest radikaller, vücutta oksidatif strese yol açarak sitotoksik ve genotoksik hasarlarla sonuçlanabilir. Anksiyete bozukluklarının patofizyolojisindeki nörotransmitter dengesizliği, HPA ekseni bozulmaları, nöroinflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon gibi mekanizmaların da oksidatif strese yol açabileceği ileri sürülmektedir. Demirdöğen ve ark. (2024) tarafından ülkemizde anksiyeteli çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada toplam oksidan kapasitesi (TOS) ile Yenilenmiş Çocuk ve Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y) toplam anksiyete puanı, AAB alt ölçek puanı ve YAB alt ölçek puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç, çocuklarda anksiyete şiddeti ile oksidatif stres arasındaki ilişki olabileceğini düşündürmektedir (59).

2.1.4.4. Genetik Faktörler

Aile çalışmaları, duygudurum veya anksiyete bozukluğu tanılı akrabaları olan çocuklarda, psikiyatrik tanı almış akrabası bulunmayan çocuklara kıyasla sürekli olarak daha yüksek risk bulmaktadır (60). Genetik etkilerin, anksiyete teşhis ve şiddeti için genel sorumluluğun yaklaşık %30-40'ını oluşturduğu bildirilmiştir (61). Ancak mevcut aile araştırmaları, genetik riskteki özgüllükle ilgili şüphe uyandıran kanıtlar bildirmiştir. Duygudurum bozukluklarının (başta majör depresif bozukluk olmak üzere) anksiyete bozukluğu ile paylaştığı ortak genetik risk, anksiyete bozuklukları kategorisindeki tanıların kendi aralarındaki kalıtımsal geçişe denk olacak düzeydedir (60). Moleküler düzeyde yapılan genetik araştırmalarda ise son zamanlardaki metodolojik eğilim, binlerce katılımcıyı dahil etmeyi gerektiren genom bazında ilişkilendirme çalışmalarına (GWAS) dayanmaktadır. Bu yöntemle yapılan çalışmalar, muhtemelen birçok genin kümülatif etkiyle kaygı bozuklukları kalıtımında rol alması sebebiyle, anksiyete bozuklukları aday genlerinde gücü ve anlamlılığı klinik açıdan yeterli olmayan ilişkiler saptanmasıyla sonuçlanmıştır (2,35).

Kaygının kalıtsal bir temeli olduğuna dair güçlü kanıtlar ve belirli mizaç tarzlarının kaygılı görünümü, kaygı bozukluğu gelişiminde mizacın rolü olabileceğini düşündürmüştür. Çoğu mizaç nozolojisi, davranışsal engelleme, geri çekilme, utangaçlık ve korkululuk ile karakterize olan "endişeli" bir mizaç tanımlamıştır (62). Kagan'ın tanımladığı "davranışsal inhibisyon" mizacı, alışılmadık yeni olaylardan kaçınma ile karakterize edilmektedir (63). Davranışsal inhibisyonun, özellikle ilgili çevresel koşullarla birleştirildiğinde, anksiyete bozukluklarının gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (2).

2.1.4.5. Nöroimmünoloji

Korku ve kaygıya eğilimli bireylerde kaygıların tetiklenmesi vb. stresörlere maruziyet, HPA ekseni gibi nöroendokrin sistemler ve otonom sinir sistemi üzerindeki etkileri yoluyla hem periferde hem de merkezi sinir sisteminde artan bağışıklık aktivitesini kolaylaştırabilir. Ayrıca strese sürekli olarak maruz kalma, biyolojik stres yanıtının kronik aktivasyonuna neden olabilir, bu da hem HPA ekseni hem de bağışıklık sistemi fonksiyonunu düzensiz hale getirir. Örneğin, sabah saatlerinde HPA eksen hormonu kortizolünün salgılanmasının azalmasına ve yüksek inflamatuar aktiviteye yol açabilir (64). Ayrıca kronik stres durumları, glukokortikoidlerin inflamasyonu engelleme yeteneğini baskılayabilmektedir (65). Bu da proinflamatuar durumun devamına katkıda bulunur. Sempatik sinir sisteminin artan, parasempatik sinir sisteminin azalan aktivitesi de proinflamatuar sitokinlerin salınımını artırarak enflamasyon artışını desteklemektedir. Anksiyete ve proinflamatuar belirteçlerle ilişkilere bakıldığında, anksiyetenin daha yüksek CRP ve periferik sitokin konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğuna ve akut stresi takiben artan inflamatuar yanıtı tahmin ettiğine dair kanıtlar bulunmuştur (64).

Sitokinler, korku/kaygıyla ilişkili beyin bölgelerini ve sinir devrelerini de etkileyebilmektedir (12,66). Deneysel ve klinik araştırmalar ışığında bu etkiler için dört potansiyel mekanizma önerilmiştir: 1. CRH, ACTH ve kortizol gibi hormonları uyarıp HPA ekseninin işlevini değiştirmek; 2. serotonin (5- HT) , dopamin, glutamat vb nörotransmiterlerin metabolizmasını değiştirmek; 3. NF-kB aktivasyonu yoluyla

sinir dokusunun büyümesini ve gelişmesini etkilemek ve 4. beyindeki motivasyon, ödül, kaygı ve uyarılma düzenleyici devreleri hedef almak (67).

Anksiyete bozukluklarının çeşitli otoimmün bozukluklar ile birlikteliği sık görülmektedir (12). Örneğin, astım öyküsü olan çocukların herhangi bir anksiyete bozukluğuna sahip olma olasılığı astım öyküsü olmayan çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur (68). Ayrıca anksiyete bozukluklarındaki nükseden ve atakları inflamatuar- enfeksiyöz durumlarla binişiklik gösterebilen klinik seyir de hastalık gelişiminin inflamatuar bir yönü olduğunu düşündürmektedir (69). Liu ve ark. (2012) yaptığı bir çalışmada, romatoid artrit (RA) olgularında sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde yüksek IL-17 seviyeleri bulmuş; komorbid anksiyetesi bulunan RA olgularında ise IL-17'de daha büyük artışlar saptamışlardır. Ayrıca IL-17 seviyelerinin anksiyete şiddeti ile pozitif ve karıştırıcılardan bağımsız şekilde ilişkili olduğu rapor edilmiştir (70). Başka bir çalışmada endişeli olgularda TNF-α (p=0.0047) ve IL-17'nin (p=0.0093) daha yüksek, anti-inflamatuar sitokin IL-10'un (p = 0.028) daha düşük olduğu saptanmıştır (71). Diğer bir çalışmada ise endişeli katılımcıların, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında yaş, cinsiyet ve depresif belirtilerden bağımsız olarak daha yüksek IL-6 ve daha düşük sabah kortizol seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca yapılan korelasyonel analizler, kaygı şiddetinin, yüksek IL-6 seviyeleri ve düşük kortizol seviyeleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (64).

Anksiyete bozukluğunun inflamasyonla muhtemel ilişkisinden yola çıkarak, kaygı bozukluğu tanılarına sahip çocuk ve ergenlerin hemogram parametreleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Anksiyete bozukluğu olan çocuklarda inflamasyonda görevli beyaz kan hücresi (WBC) ve nötrofil (NEU) sayıları ile bağışıklık tepkisinin eğilimini temsil eden nötrofil/ lenfosit (NLR) ve monosit/lenfosit (MLR) oranları kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (69). YAB tanısı alan olgularda C-reaktif Protein (CRP) seviyelerinde de değişiklikler saptanmıştır. Uzunlamasına bir çalışmada, YAB tanılı çocuklar (9-16 yaş) 19-21 yaşına kadar takip edilmiş; takiplerdeki çoklu ölçümlerde CRP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (72).Yine bir izlem çalışmasında YAB tanılı ergen bireylerde daha yüksek CRP seviyeleri saptanmıştır (73) YAB ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki farkları inceleyen dokuz çalışmayı

dahil eden bir metaanaliz, küçük bir etki büyüklüğü ile kontrol grubuna göre daha yüksek CRP düzeyleri saptamıştır (12).Çin'de yapılan bir çalışmada ise CRP, IL-1α, IL-6, IL-8 ve IFN-γ düzeyleri ile Yaygın Anksiyete Bozukluğu Değerlendirme Ölçeği (YAB-7) veya Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (STAI) üzerinden bildirilen semptom şiddeti arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır (67).

Anksiyete bozukluklarının çeşitli alttipleri ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi inceleyen araştımalar, her zaman tutarlı sonuçlar bildirmemiştir. Bir çalışmada panik bozukluk (PB) olgularında IL-1 β ve IL-6 düzeyleri daha yüksek ölçülürken (74), diğer çalışmalar PB olguları ve kontroller arasında IL-1 β ve IL-6 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulmamıştır (75,76). İlginç bir şekilde, proinflamatuar sitokin IFN- γ*'nin* dolaşımdaki düzeylerinin hem YAB hem de PB olgularında daha düşük olduğu bildirilmiştir (71,76). Ancak daha eski bir çalışmada anksiyete tepkisini ölçekte yüksek bildiren katılımcıların stresin olmadığı bazal durumda kontrol grubuna benzer IFN- γ düzeyleri sergiledikleri, bununla beraber psikolojik stres anında IFN- γ yanıtlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (77). IL-2, IL-4, IL-10 gibi antiinflamatuar sitokinlerin dolaşımdaki düzeylerinin anksiyete tepkisi yüksek kişilerde ve YAB olgularında daha düşük olduğu saptanmıştır (71). Ancak PB olguları için bu antiinflamatuar sitokinlerin kontrol grubundan daha düşük (78) veya daha yüksek saptandığı (74,75) veya farklı bulunmadığı (76) şeklinde tutarsız sonuçlar rapor edilmiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, anksiyete kliniğinin (özellikle YAB ve PB tanılarının) proinflamatuar bir durumla ilişkili olabileceğine dair bazı ön kanıtlar sunmuştur. Ancak inflamasyon ile anksiyete bozuklukları arasında tüm çalışmalar pozitif bir ilişki saptamadığı için incelenen populasyonun/ örneklemin özellikleri ve bildirilen anksiyete belirtileri gibi farklılıkların etkisi de dikkate alınmalıdır. Örneğin yetişkinler üzerinde yapılan büyük bir kohort çalışmasında kontrollere kıyasla anksiyete bozukluğu olan erkeklerde daha yüksek CRP seviyeleri bulunduğu, ancak kadınlarda bulunmadığı saptanmıştır (65). Çocuk ve ergenlerde anksiyete temelli bozuklukların inflamasyonla ilişkisini inceleyen bir meta-analiz de TNF-α seviyelerinin kontrole kıyasla farkını küçük ve anlamsız bulmuş; ancak çalışmalar arasında önemli heterojenliğe işaret ederek ilaç kullanan bireylerin hariç tutulduğu

çalışmalarda olgu grubu TNF-α seviyelerinin artmış saptandığını bildirmiştir. Çocuklarda IL-6 düzeylerinin incelendiği üç çalışmanın analizi ise, yetişkin çalışmalarının aksine, IL-6 düzeylerini kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde daha düşük saptamıştır (4). Şimdiye kadar elde edilen tutarsız sonuçlar, inflamasyonun anksiyetedeki rolü üzerinde etkili olabilecek diğer aracı faktörlerin (yaş, cinsiyet, eş zamanlı hastalıklar, travmaya maruz kalma türleri) araştırılmasının bu mekanizmayı daha iyi aydınlatacağını düşündürmektedir (79).

2.1.5. Eşlik Eden Tanılar

Çocuklarda ve ergenlerde anksiyete bozuklukları nadiren izole olarak ortaya çıkmaktadır. Kaygılı çocukların %40-60'ının birden fazla anksiyete bozukluğu için kriterleri karşıladığı bildirilmiştir (62). Anksiyete bozuklukları, özellikle ergenlik döneminde depresyon ile en güçlü komorbiditeyi göstermektedir. Klinik olarak endişeli gençlerin yaklaşık %10-15'i duygudurum bozukluğu için de tanı kriterlerini karşılamaktadır (80). Anksiyete bozuklukları, özellikle gençlerde, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, karşıt olma karşı gelme bozukluğu gibi dışsallaştırma bozuklukları ile birlikte de bulunabilmektedir (12). Ancak kaygı bozukluğunun dışsallaştırma bozukluklarıyla komorbiditesi, depresyonla olduğundan belirgin oranda azdır ve diğer eş tanılı bozukluklar istatistiksel olarak kontrol edildiğinde çok az ilişki bulunduğu rapor edilmiştir (62). Kaygı bozukluğu olan ergenlerin %9'unun intihar düşüncesi olduğu ve %6'sının intihar girişiminde bulunduğu bildirilmiştir. Bu sebeple intihar düşünceleri ve davranışları, kendine zarar verme, risk alma davranışları ve dürtüsellik gibi güvenlik risklerinin klinik süreç boyunca dikkate alınması önerilmektedir (29). Anksiyete bozukluklarına diğer psikiyatrik sorunların eşlik etmesinin nedenleri henüz net olarak ortaya konmuş olmasa da bu durum genellikle bozukluklar arası semptom örtüşmeleri ve paylaşılan risk faktörleri ile açıklanmaktadır (2). Komorbiditesi olmayan gençlerle karşılaştırıldığında, komorbiditesi olanların hem daha şiddetli anksiyete semptomları hem de daha fazla işlevsellikte bozulma gösterdikleri saptanmıştır (2,80).

2.1.6. Tedavi

Pediatrik anksiyete bozuklukları için önerilen terapiler ve ilaç tedavileri bulunmaktadır. Pediatrik anksiyete bozuklukları için etkisi en kapsamlı değerlendirilen psikolojik müdahale Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)'dir. Çocukluk anksiyete bozukluklarında BDT sonuçları için en son Cochrane incelemesi, BDT'nin kısa vadede pasif kontrollere göre birincil ve tüm anksiyete bozukluklarında daha fazla remisyonu sağladığına dair orta düzeyde kaliteli kanıtlar olduğu sonucuna varmıştır (81). BDT dışı yaklaşımlara, destekleyici çocuk merkezli terapi, farkındalık temelli müdahaleler, kabul ve kararlılık terapisi vb. örnek verilebilir, ancak bu yaklaşımlarla ilgili kanıtlar yetersizdir (2).

Klinik çalışmalar, pediatrik anksiyete bozuklukları için çeşitli ilaçların etkinliğini de incelemiştir. Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) ve ayrılma anksiyetesi bozukluğu (AAB) tedavisinde meta-analizler, neredeyse tüm seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve seçici serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) için etkililiği yüksek kanıtlarla rapor etmiştir (82). SSRI'lar için bildirilen etki büyüklükleri, çocukluk anksiyete bozuklukları için BDT kadar iyi bulunmuştur (83). Pediyatrik anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar arasında ek antidepresan ilaçlar, benzodiazepinler, guanfasin, buspiron ve bazı antikonvülsan ilaçlar bulunmaktadır (60,82). Ancak bu tedavileri destekleyen kanıtlar SSRI'lar kadar güçlü değildir ve bu sebeple birinci basamak olarak tercih edilmemelidir (2). Trisiklik antidepresanlar, SSRI'lardan daha az etkili bulunmuştur ve yan etkileri daha fazladır. Benzodiazepinler, hızlı etki başlangıcı sağlasa da gençlerde etkinliğini gösteren çalışmaların yetersiz olması ve önemli olumsuz etkileri sebebiyle sadece akut senaryolarda kısa süreli bir tedavi olarak planlanabilir. Buspiron ve guanfasin ise yapılan randomize kontrollü çalışmalarda yüksek bir etkinlik saptanmasa da gençlerde iyi tolere edilmesi sebebiyle birden fazla SSRI veya SNRI'ye yanıt vermeyen olgular için düşünülebilmektedir (82).

Randomize kontrollü bir çalışma, ayrılan 4 gruba göre BDT, SSRI, SSRI + BDT kombinasyonu veya hap plasebo tedavileri alan olguların yalnızca %22'sinde dört yıllık takip süreci boyunca düşük seyreden anksiyete seviyeleri gözlendiğini,

sürekli remisyon açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadığını rapor etmiştir (84). Bu sonuçlar, uzun vadeli remisyon sağlayabilecek yeni tedavilere ihtiyacı vurgulamaktadır (82).

2.1.7. Klinik Gidiş

Tedavi edilmeyen çocukluk ve ergenlik dönemi anksiyete bozukluklarının sonuçları çok çeşitli olup çocukluktan yetişkinliğe kadar devam eden süreçte psikiyatrik ve tıbbi sağlık durumlarında bozulmalara; bunların yanında sosyal, eğitimsel, mesleki hayatlarında işlevsellik kayıplarına yol açabilmektedir (29). Anksiyete bozukluğu olan çocuklarda tanı sürekliliğinin orta ila yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (12,62). Dolayısıyla, anksiyeteli çocukların büyük bir kısmının şikayetlerinin uzun yıllar ve hatta yetişkinliğe kadar devam etme olasılığı yüksektir (62). Kuşaklar arası bir araştırma, kalıcı anksiyete bozukluğu seyri olan çocukların, kalıcı olmayanlara kıyasla çocukluk döneminde diğer psikiyatrik bozukluklara daha fazla oranda sahip olduklarını saptamıştır (85). Ayrıca literatürde kaygı bozukluğu olan çocuklarda ve ergenlerde erkek cinsiyet, yüksek sosyoekonomik seviye (SES), iyi aile işleyişi, başlangıçta düşük kaygı şiddeti, komorbid dışsallaştırma bozukluklarının olmaması ve olumsuz yaşam olayının az olması iyileşme belirleyicileri olarak rapor edilmiştir (31). Çocukluk çağındaki kaygı, yalnızca daha sonraki kaygıyı öngörmekle kalmamaktadır. Aynı zamanda kaygının, yaşamın ilerleyen dönemlerindeki diğer ruh sağlığı sorunlarını yordayabileceğine dair kanıtlar da bulunmaktadır. Anksiyete bozukluğu öyküsünün gelişebilecek duygudurum bozukluklarını öngördüğü rapor edilmiştir (2). Ayrıca ergenlik yıllarındaki anksiyete bozukluklarının yetişkinlikteki madde kullanım bozuklukları riskini önemli ölçüde arttırdığı saptanmıştır (12,86).

Anksiyete bozuklukları, tıbbi hastalıkların gelişiminde de risk faktörü olarak rapor edilmiştir. Özellikle endişe, kalp hızı değişkenliğinin azalması, kalp hızının yükselmesi, hipertansiyon gibi süreğen fizyolojik etkilerle kardiyovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırlamaktadır (87). Yapılan bir metaanaliz, anksiyete bozuklukları ile inme, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler ölüm arasında anlamlı ilişkiler saptamıştır (88). Akıncı ve ark. (2024) tarafından ülkemizde anksiyete bozukluğu tanılı çocuk ve ergenler üzerinde yapılan bir çalışma ise,

anksiyete kliniğinin subklinik kardiyovasküler riski önemli ölçüde arttırdığını bulmuştur (89).

Anksiyete bozuklukları, çocuk ve ergenlerde çeşitli işlevsellik alanlarında bozulmalara yol açabilmektedir. Endişeli gençler akran ilişkilerinde endişeli olmayan akranlarına göre daha düşük sosyal performans sergileyebilmekte, daha sık zorbalık görebilmekte ve daha az arkadaşlığa sahip olabilmektedirler (2,41,42). Akademik performans da kaygıdan güçlü bir şekilde etkilenebilmektedir. Anksiyete bozukluğu olan gençlerin daha fazla okula devamsızlık yaptığı, daha az derse katıldığı, daha düşük akademik performans gösterdiği ve sonuç olarak okul hayatlarını kaygılı olmayan gençlere göre daha erken sonlandırdığı saptanmıştır (2,90). Bir çalışma, anksiyete bozukluğu olan çocukların takiplerde temel akademik becerilerde akranlarına göre giderek daha da geride kaldıklarını, dokuzuncu sınıfa geldiklerinde ise aritmetik ve okuryazarlık konusunda akranlarının ortalama iki yıl gerisinde performans gösterdiklerini rapor etmiştir (90).

2.2. Bağırsak Bariyeri ve Yapısı

Bağırsak bariyerinin ana işlevi, vücut dokularını gastrointestinal sistemin luminal kısmından ayırmak, kontrolsüz madde geçişlerini engellemektir (91). Vücudun bazı kısımları, belirli mikroorganizma popülasyonları tarafından kolonize edilmiştir, bu simbiyotik mikroorganizmaların diğerleriyle rekabet etmeleri sayesinde zararlı mikroorganizmaların artışı engellenmektedir (92). Vücuttaki simbiyotik mikroorganizmaların çoğunluğu bağırsakta bulunmaktadır. Bağırsak bariyeri, bir yandan bağırsak mikroorganizmalarının konakçının dokularına geçişini önlerken diğer yandan onlarla simbiyotik etkileşimi sağlamaktadır. Bu süreç, bağırsak bariyerinin çeşitli (antimikrobiyal peptitler, salgı IgA ve müsinlerden oluşan mukus tabakası ile epitel hücreleri arasındaki "sıkı bağlantı" yapısı) bileşenleri aracılığıyla yürütülmektedir (13).

Bağırsaktaki ilk savunma tabakası, mukus tabakası tarafından oluşturulmaktadır. Mukus, goblet hücreleri tarafından salgılanan müsinlerle karakterizedir ve luminal taraftaki bağırsak epitelini kaplamaktadır. Bu sayede

bağırsak epitel hücrelerine zarar verebilecek ajanların direk teması kısıtlanmaktadır. Ek olarak, mukus bariyeri mikrobiyota için bir besin kaynağı ve yaşam alanıdır (13). Bağırsak bariyerinin en önemli kısmı ise mukoza, yani tek katlı kolumnar (sütunlu) epiteldir (91). Bağırsak epitel bariyeri, mukus tabakasının altında bulunur; villus ve kriptler adı verilen girinti- çıkıntıları oluşturacak şekilde sıralanır. Bağırsak epitelinin tipik hücreleri enterositler olup emilimde görev almaktadır, bunun yanında değişik işlevleri bulunan özelleşmiş epitel hücre tipleri de bulunmaktadır: enteroendokrin hücreleri, goblet hücreleri, Paneth hücreleri, tutam hücreleri, M hücreleri ve kök hücreler. Enteroendokrin hücreler, bağırsak hormonlarını salgılayarak merkezi ve enterik sinir sistemleri arasındaki iletişimde görev almaktadır. Goblet hücreleri, mukoza tabakasını oluşturan müsini salgılamaktadır. Paneth hücreleri, antimikrobiyal peptitler salgılayarak bağırsak mikrobiyatasını düzenlemektedir. Tutam hücreleri, immün cevap düzenlemesi için aracı faktörler salgılama ve lümendeki kimyasalları algılamada görev alan hücrelerdir. M hücreleri, antijenlerin örneklenmesi ve bağışıklık hücrelerine sunulmasına aracılık etmektedir. Kök hücreler ise farklılaşarak mukozal katmanı yenilemektedir (13). Komşu enterositler, paraselüler geçirgenliği sınırlayan desmozomlar, adherens(yapışma) bağlantıları ve sıkı bağlantılardan oluşan bağlantı kompleksleri ile birbirlerine bağlanmaktadır (91). Sıkı bağlantı (Tight Junction) yapısı, hücre zarının üst lateral yüzeyinde bulunan, epitel tabakanın bütünlüğünde ve seçici geçirgenliğinde en önemli yapıtaşıdır. Paraselüler geçirgenliğin (93) ve suda çözünen parçacıkların pasif taşınmasının (92) kontrolünden de sorumludur. Klaudinler, okludin, bağlantısal yapışma molekülleri (JAM'ler) ve trisellülin isimli transmembran proteinleri tarafından oluşturulan çok proteinli bir komplekstir. Proteinlerin hücre içindeki uçları birbirleriyle ve zonula okludens (ZO) proteinleriyle (ZO-1, ZO-2 ve ZO-3 dahil sitozolik proteinler) etkileşime girerek hücre iskeletini oluşturan aktin filamanlarına bağlanır; bu etkileşimler sıkı bağlantı yapısının bütünlüğünü korur (13,92). Mukozal tabakadan sonra ise bağırsak endotel hücrelerinden oluşan bağırsak vasküler bariyeri gelmektedir. Bağırsak vasküler bariyeri geçirgenliğe kısmen izin veren bir pencereli epitelden oluşmaktadır. Endotel hücrelerinin pencereleri, fizyolojik mekanizmalarla kapanabilmektedir ve bu sayede bağırsak dokusuna sızan maddelerin dolaşıma erişimini kontrol edebilmektedir. Bağırsak endotelinde de paraselüler

transport, kladinler, okludin, ZO-1, cingulin ve JAM-A tarafından oluşturulan sıkı bağlantılar tarafından kısıtlanmaktadır (13).

Sirkadiyen ritim, diyet ve mikrobiyota değişimleri gibi etmenler bağırsak bariyeri fonksiyonunu modüle etmektedir. Bir çalışmada farelerin uyku, diyet veya bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle bağırsak bariyer fonksiyonlarının bozulduğu ve Crohn benzeri enterit tablolarının şiddetlendiği saptanmıştır (94). Bağışıklık aracılı bir bozukluk olan çölyak hastalığında da glüten tüketiminin bağırsak bariyerinde bozulmaya yol açtığı, glütensiz diyete başlanılmasıyla bariyer restorasyonun gerçekleşebildiği saptanmıştır (95). Bağırsak bariyerinin işleyişi enterik sinir sistemi ve bağırsak-beyin ekseni ile de bağlantılıdır. Merkezi sinir sisteminin kontrolü altındaki enterik sinir sistemi, bağırsak bağırsak bariyerinin fonksiyonunu düzenlemede rol oynamaktadır (91).

2.3. Bağırsak Geçirgenliği ve İlişkili Hastalıklar

Bağırsak bariyeri, moleküllerin emilimini kısıtlayan yapıyı; bağırsak geçirgenliği ise bariyerin emilim işlevini ifade etmektedir. Bağırsak bariyerinin bozulmasıyla artan bağırsak geçirgenliği, "sızdıran bağırsak sendromu" (Leaky Gut Sendrome- LGS) adı verilen patolojiye neden olmaktadır. Sızdıran bağırsak sendromunda bakteriyel endotoksin lipopolisakkaritler (LPS) kan dolaşımına geçebilir, bu ise LPS'nin vücutta LPS bağlayıcı protein (LBP) üretimini uyanması ve çözünebilen CD14 (sCD14) ile kompleks oluşturmasıyla sonuçlanmaktadır. Oluşan immun kompleksler TLR4 ile nükleer faktör κB (NFκB)'nin aktivasyonuna yol açabilmektedir. NFκB ise TNF-α, IL-6, IL-8, IL-12 gibi proinflamatuar sitokinlerin ifadesini kontrol etmektedir. Bu yüzden bu kaskad, çevre dokularla sınırlı veya sistemik bir inflamasyonla sonuçlanabilir (91). Periferik dolaşımdaki LPS, beyin TNF-α seviyelerinin dahi hızla yükselmesine neden olabilir (96). Disbiyoz, bağırsak mikrobiyotası bileşiminin ve işlevinin bozulması anlamına gelmektedir. Bağırsak homeostazını bozan, inflamasyona yol açan ve bağırsak geçirgenliğini etkileyen başka bir patolojidir (91). Bağırsak bariyerinin bozulması ve bağırsak geçirgenliğinin artması, bahsedilen mekanizmalarla çeşitli hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilir. Örneğin pre-diyabetik olgularda artmış bağırsak geçirgenliği

saptanmıştır (97). Bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonuna ve artmış bağırsak geçirgenliğine yönelik kanıtlar gıda alerjisi, bronşiyal astım, atopik egzama gibi alerjik hastalıklarla yapılan çalışmalarda da bulunmuştur (92).

Bağırsak geçirgenliğini ölçmek için iyi bilinen yöntemler vardır. Oral yoldan uygulanan izleyici moleküllerin, örneğin sakkaritlerin, idrar atılımını belirlemek bunlardan biridir; ancak bu yöntem zaman alıcıdır. Son zamanlarda, bağırsak geçirgenliği için bazı basit ve kullanışlı kan biyobelirteçleri keşfedilmiştir. 1. bağırsak bariyerinnde bulunan proteinlerin (örn., okludin ve bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein) dolaşımda artan seviyeleri 2. lümende bulunması gereken moleküllerin kanda saptanması. Bu mekanizmalar üzerinden son zamanlarda geçirgenliği değerlendirmek için LBP, LPS, zonulin, kalprotektin ve I-FABP gibi biyobelirteçler tanıtılmıştır (91,98,99). I-FABP, yağ asitlerinin hücresel alımında ve metabolizmasında rol alır ve fizyolojik olarak kan dolaşımında yalnızca az miktarda I-FABP bulunur. Bu nedenle dolaşımdaki I-FABP'taki artış bağırsaktan kan dolaşımına geçişi yansıtabilmektedir (91).

Bağırsakta geçirgenliğin artışı ve inflamasyon, son yıllarda psikiyatrik hastalık ve durumların da etiyolojisinde araştırılmaya başlanmıştır. Örneğin evli çiftler üzerinde yürütülen bir çalışmada, LBP, çözünür sCD14 ve LBP/sCD14 oranı üzerinden bağırsak geçirgenliği değerlendirilmiştir. Duygudurum bozukluğu öyküsü olan katılımcıların bildirdikleri “düşmanca davranışlar” ve “düşük evlilik memnuniyeti” ile LBP/sCD14 oranı arasındaki ilişki kontrollere kıyasla daha güçlü saptanmıştır. Ayrıca, bu çalışmada bağırsak geçirgenliği belirteçleri ile inflamasyon belirteçleri arasında ilişki de bulunmuştur. Bu sonuçlar, artan bağırsak geçirgenliği ile psikolojik özellikler arasındaki bağlantıda, inflamasyonun rolüne işaret etmiştir (100).

Şizofreninin baskın olarak negatif semptomlarından muzdarip olgularda, LPS'nin kana geçişinin işareti olarak, bağırsak mikrobiyotasına karşı önemli ölçüde artmış IgA ve IgM seviyeleri saptanmıştır (101). İkinci bir çalışma ise benzer populasyonda sıkı ve adherens bağlantıların bozulmasını, artmış bağırsak geçirgenliğini ve artmış bakteriyel translokasyonu saptamış; sıkı bağlantıların bozulmasının, zonulin ve okludin bileşenlerine karşı IgM oranında artışla ilişkili

olduğunu bulmuştur (102). Saldırganlık gösteren şizofreni olgularının da CRP, IL-6, IL-1β ve TNF-α gibi inflamasyon göstergelerinin yanı sıra sCD14, LPS, klaudin-3 ve I-FABP gibi bağırsak geçirgenliği belirteçlerinin saldırganlığı olmayanlara kıyasla önemli ölçüde değiştiği saptanmıştır (103).

Ergenlik döneminde yapılan bir çalışmada, depresyonda semptomların alevlenmesi ve nörovejetatif semptom şiddetiyle bağırsak geçirgenliği göstergesi olan Laktuloz/Mannitol oranı, depresyon yoğunluğu ile plazmadaki IL-1β seviyeleri pozitif olarak ilişkili saptanmıştır (104). Ayrıca MDB öyküsü olanlarda, sağlıklı kontrollere göre gram negatif enterobakterilerin LPS'lerine karşı IgA ve IgM düzeylerinin arttığı; yorgunluk ve irritabl bağırsak semptomlarının, IgM-IgA verileriyle ilişkili olduğu iki ardışık çalışmada saptanmıştır (105,106). Ayrıca başka bir çalışmada majör depresif bozukluk (MDB) döneminde olan ergenlerin artmış zonulin, I-FABP, LPS ve klaudin-5 plazma seviyeleri saptanmıştır (6). Depresyon veya anksiyete bozukluğu kriterlerini karşılayan olgular üzerinde muhtemel ortak etiyolojiye dayanarak yürütülen bir çalışmada, katılımcıların hem plazma hem dışkı örnekleri analiz edilmiştir. Depresyon veya anksiyete bozukluğu tanılı olgularda sağlıklı grubun mikrobiyomuna kıyasla daha fazla bağırsak disbiyozu saptanmış; plazma LPS, zonulin ve I-FABP düzeyleri depresyon/anksiyete olgularında sağlıklı gruba kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (5).

2.4. Kan Beyin Bariyeri Ve Yapısı

Beyin homeostazı son derece kontrollü ve kararlı bir mikro çevreye dayandığı için, merkezi sinir sistemi, sürekli değişen kan ortamından kan-beyin bariyeri (KBB) arayüzüyle ayrılmaktadır. KBB, dolaşımdaki kan ile merkezi sinir sistemi arasındaki hücre ve molekül alışverişini kontrol etmekte ve patojenlerin beyne geçişini önlemektedir. KBB'nin paraselüler geçirgenliği çok düşük bir seviyede tutulur; sadece hidrofobik ve 400 Da'dan daha küçük moleküller geçebilir. KBB, damar endotel hücreleri, bazal membran, astrositler ve perisitler tarafından oluşturulmaktadır (13). KBB fonksiyonun en önemli yapıları, vasküler duvar boyunca paraselüler taşınmayı önleyen sıkı bağlantılar ve adherens bağlantıları ile bağlanmış endotel hücreleridir. Bu hücreler, gerekli molekülleri seçici olarak içeri alıp gereksiz molekülleri dışarı atmak

için bol miktarda taşıyıcıya sahiptir, düşük pinositoz aktivitesine sahiptir ve mitokondriyal aktivitesi yüksektir. Moleküllerin kandan rastgele difüzyonunu önlemek için de iyi gelişmiş sıkı bağlantılarla birbirlerine bağlanmaktadır (107). Endotel hücreleri, dolaşımdan maddelerin geçişini kısıtlayan ana unsur olmakla birlikte, astrositler ve perisitler gibi diğer hücre tipleri de KBB fonksiyonuna katkıda bulunur ve damar sistemi ile nöronlar arasında bir bağlantı görevi görür. Bu kompleks yapı, nörovasküler üniteyi (NVU) oluşturur (7,13,93).

Farklı çevresel faktörlere yanıt olarak beyin homeostazını sürdürmek için KBB fonksiyonunda dinamik ve sıkı şekilde düzenlenmiş fizyolojik değişiklikler meydana gelebilmektedir. Beyin bariyeri, beyne paraselüler difüzyonu kısıtlamakla beraber aynı zamanda mikrobiyotadan gelen dolaşım sinyallerine duyarlı bir iletişim arayüzü oluşturmaktadır (13). Bazı proenflamatuar sitokinlerin, kan-beyin bariyeri geçirgenliğini değiştirebildiği saptanmıştır. Örneğin KBB geçirgenliği TNFα, IL-6, MCP-1 ve IL-1β gibi birçok proinflamatuar uyarana yanıt olarak sıkı bağlantı proteinlerinin aşağı regülasyonu ile birlikte artabilmektedir (14). Klaudin-5 (CLDN-5), kan-beyin bariyerinde sıkı bağlantı yapısının önemli proteinlerinden biri olarak tanımlanmakta; bariyer geçirgenliğinin büyük ölçüde dokudaki CLDN-5 ekspresyon seviyeleri üzerinden belirlendiği ileri sürülmektedir (14,17,107). Okludin ise sıkı bağlantı yapısının bağırsak duvarında da kan-beyin bariyerinde de yaygın olarak bulunan protein bileşenlerindendir. Şimdiye dek klinik kullanımda kan-beyin bariyeri hasarını değerlendirmek için bir belirteç olarak önerilmiştir. Serebral iskemi, intraventriküler kanama, sepsis gibi durumlarda serum seviyelerinin ölçümünün prognostik değeri olabileceği bildirilmiştir (108,109).

KBB fonksiyonunun bozulması, merkezi sinir sistemi homeostazının korunamaması sebebiyle multipl skleroz, depresyon ve şizofreni gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (7,14,19,93,107,110). Multipl skleroz (MS), bağışıklık hücrelerinin miyelin kılıfa saldırdığı otoimmün bir hastalıktır; KBB disfonksiyonunun MS'in erken bir özelliği olduğu postmortem beyin incelemelerinde sıkı bağlantı proteinlerinin (klaudin-5, okludin ve ZO-1) kaybı gösterilerek ortaya konmuştur(14). Bir çalışmada, KBB'deki sıkı bağlantı proteinleri psikiyatrik hastalığı olanlarda analiz edilmiş; klaudin-5,

klaudin-12 ve ZO-1 protein seviyelerinin şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyonun başlangıç yaşı ve süresi ile ilişkili olduğu ve depresyon ve şizofreni tanısı alan bireylerin hipokampüsünde klaudin-5'in seviyelerinin azaldığı saptanmıştır (93).

2.5. Bağırsak Beyin Ekseni ve Nöropsikiyatrik Hastalıklardaki Önemi

Bağırsak-beyin ekseni, gastrointestinal sistem ve beyin arasındaki iki yönlü etkileşimi ifade eden bir terimdir. Bu eksen, merkezi/ otonomik/ enterik sinir sistemlerini, hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseni ve entegrasyonu sağlayan çeşitli sinyalleri (sinirsel, immun, kimyasal) içerir. Bağırsak, hormonal salgılar, patojen ve toksik maddelerin dolaşıma sızmasına izin verme, bağışıklık sistemi aktivitesini tetikleme gibi yollarla kan- beyin bariyerini etkileyebilmektedir. Merkezi sinir sistemi de hormonal salgılar, otonom / enterik sinir sistemleri ve HPA ekseni aktivitesi gibi yollarla bağırsağın fonksiyonunu etkilemektedir(110). Bağırsakta ve beyinde bulunan bariyerler, eksen boyunca dokuların homeostazını koruyan özel arayüzlerdir. Bariyerler ayrıca iki yönlü gerçekleşen bağırsak-mikrobiyota-beyin etkileşimi için de bir geçit oluşturmaktadır (111). Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak-beyin ekseninde önemli bir düzenleyicidir. Bakteriler, tür özelliğine göre, nörotransmiterlerin (örneğin, serotonin, GABA) ve diğer bileşenlerin (örneğin, BDNF) üretimini düzenleyebilmekte ve sitokin üretimi üzerindeki etkisiyle bağırsaktan beyne bağışıklık sinyal iletişimini kontrol edebilmektedir. Bu eksenin diğer yönü ise konağın bağırsak lümenine salgıladığı moleküllerle gastrointestinal mikrobiyomu değiştirebilmesidir (112). Bağırsak mikrobiyal bileşimindeki değişiklikler ve bariyer arızası, komorbid nörolojik ve gastrointestinal bozuklukların gelişimine zemin hazırlayabilir (110).

Strese maruziyet, katekolaminler, sitokinler ve glukokortikoidler gibi birden fazla yolakla bağırsak-beyin eksenini aktive etmektedir. Bu da gastrointestinal fonksiyonu, bilişsel performansı ve ruh halini etkilemektedir (113). Hem fiziksel hem de psikolojik strese maruziyet, bağırsak bariyeri ve KBB fonksiyonunu bozabilir. Fiziksel stres, splanknik perfüzyonu azaltarak bağırsak hipoksisine ve oksidatif strese yol açabilir; bu da bağışıklık aktivasyonuna neden olur. İmmün faktörlerin salınımı, KBB endotel hücrelerinin sıkı bağlantı proteinlerini bozabilir, böylece KBB geçirgenliğini artırabilir (113). Psikolojik stres ise, HPA eksenini ve sempatik sinir

sistemini harekete geçirerek bağırsak bariyerini ve KBB fonksiyonunu değiştiren katekolaminlerin ve glukokortikoidlerin salınımını uyarabilmektedir (53). Bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olan bozulmuş bağırsak bariyeri fonksiyonu, bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS) gibi antijenlerin bağırsak lümeninden dolaşıma hareketine neden olabilir ve bağışıklık tepkisini şiddetlendirir. Bu güçlendirilmiş inflamatuvar yanıt, KBB bütünlüğünü daha da bozabilir ve nöroinflamasyon sürecini başlatabilir (96,109). Sonuç olarak, strese verilen fizyolojik tepkiler, KBB ve bağırsak bariyeri disfonksiyonuna neden olarak çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklara yol açabilmektedir (7,113).

2.6. Anksiyete, İnflamasyon ve Bağırsak Beyin Ekseni İlişkisi

Bozulmuş bir bağırsak bariyeri, mikrobiyal ve toksik bileşenlerin kana geçişine izin verebilir ve periferik dolaşımdaki bu ajanlar sitokin artışına da yol açarak beyin bariyerini etkileyebilir. Bunların sonucunda nöroinflamasyon, beyin fonksiyon bozukluğu ve nöropsikiyatrik hastalıklar ortaya çıkarabilir. Bununla birlikte, bağırsak bariyeri disfonksiyonu, beyin bariyeri fonksiyonundaki değişiklikleri teşvik ederek merkezi sinir sistemi bozukluklarına katkıda bulunabilir. Bağırsak-beyin ekseni boyunca bariyerler arası iletişimin varlığına işaret eden bir fare modeli çalışması, koroid pleksusta vasküler bariyerin bağırsak iltihabıyla bağırsak bariyerinin bozulması üzerine geçirgenliğini azalttığını saptamıştır. Bu mekanizmanın beyni dolaşımdaki enflamatuar mediatörlerden korumada rolü olabileceği düşünülmüştür. Hatta beyin bariyerinde bu vasküler düzenlemenin engellenmesinin epizodik hafızanın bozulmasına ve kaygı benzeri davranışa yol açtığı saptanmıştır (114). Bağırsak ve beyin bariyerlerindeki fonksiyon bozulmaları, bağırsak-beyin ekseninin bozulması yoluyla potansiyel olarak inflamatuvar hastalıklar ile anksiyete bozukluğu komorbiditesinin gelişimine zemin hazırlayabilir (13). Sistemik lupus eritematozus (SLE) olgularının KBB fonksiyonlarının bozulduğu saptanmış, sağ insuladaki bariyer geçirgenliği artışı ile komorbid depresyon ve anksiyete kliniği arasında ilişki bulunmuştur (115). Bir metaanalizde ise inflamatuvar bağırsak hastalarında anksiyete gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir. Hatta bu metaanalize dahil edilmiş çocukluk çağı başlangıçlı Crohn hastalığı üzerinde yapılan iki çalışmanın ayrı şekilde analizi, daha da yüksek bir anksiyete riski bulmuştur (16). İrritabıl bağırsak hastalarında da, 27 çalışmayı içeren bir meta-analiz, depresyon ve anksiyetenin yaygın

olduğunu saptamıştır. Bu hastalığın biyopsikososyal modeli, psikolojik özellikler, yaşam stresi gibi psikososyal faktörlerin beyin-bağırsak ekseni aracılığıyla bağırsak fizyolojisini etkilemesi (merkezi sinir sisteminin otonomik sinir sistemi uyarımları ve HPA kaynaklı stres hormonu aracılığıyla bariyer fonksiyonunu bozması); bunun sonucunda bakteri ürünlerinin dolaşıma katılması olarak açıklanmıştır (116).

Artan kanıtlar, bağırsak-beyin ekseninde etkili olan mikrobiyatanın da anksiyete ve depresif bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Yapılan bir sistematik incelemede, anksiyete ve depresif bozuklukların, mikrobiyatada proinflamatuar türlerin daha yüksek nispi bolluğu ve daha düşük kısa zincirli yağ asidi (SCFA) üreten bakteri bolluğu ile karakterize edilebileceği; çalışmalarda daha yüksek *Escherichia/Shigella, Eggerthella, Lactobacillus, Holdemania* ve daha düşük *Clostridium XIVa* kolonizasyonu ile anksiyete semptomları arasında pozitif korelasyonlar saptandığı bildirilmiştir (112). Ayrıca probiyotik takviyelerle bağırsak mikrobiyotasını modüle edilmesinin anksiyete semptomlarını tedavi edebileceğine dair önkanıtlar da bildirilmiştir (111).

Korku ve kaygı tepkisi, dolaşımdaki IL-6 gibi inflamatuar sitokinlerin artışıyla ilişkili bulunmuştur (4,79). İnflamasyon artışının ise bariyer geçirgenliğini bozarak dolaşımdan merkezi sinir sistemine sızıntıya yol açtığı; geçişi artan inflamatuar faktörlerin de beyin bölgelerini etkileyerek anksiyöz davranış değişikliklerinin gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür (19). Sitokin sinyalleri ayrıca serotonin ve dopamin nörotransmitter sistemlerini etkileyerek bu bozukluklarda anksiyete semptomlarının oluşmasına neden olabilir (4). Bir hayvan çalışmasında yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin bağırsakları, bağışıklık hücrelerinin belirgin infiltrasyonu, ZO-1 ve okludin ekspresyonunun azalması ile duodenal mukoza hasarı sergilemiştir. Bağışıklık yanıtı olarak TLR4'ün glial ekspresyonu ise hem duodenal myenterik pleksuslarda hem de merkezi sinir sistemindeki hipokampusta paralel olarak artmıştır. Yağlı diyetle beslenen farelerde anksiojenik / depresif semptomlar gözlenmiş ve bu ilişkiye hem bağırsakta hem merkezi sinir sisteminde gerçekleşen glial bağışıklık yanıtının aracılık ettiği saptanmıştır (117). Stres protokolü uygulaması sonrası, farelerin beyninde MCH üreten sinirlerin aktive olduğu; dışkı atılım süresinin kısaldığı; kolon dokularında TNF-α ve IL-6 ekspresyonlarının arttığı, okludin ve ZO1 ekspresyonlarının ise azaldığı saptanmıştır (58). Ayrıca kronik stresörlerin, cinsiyete özgü olarak, dişi farelerde PFC'deki sıkı bağlantı

proteini klaudin 5'in azalması yoluyla KBB bütünlüğünü bozduğu ve anksiyete-depresyon kliniği oluşturduğu saptanmıştır. Ayrıca farelerde, PFC'deki klaudin- 5'in viral aracılı aşağı regülasyonu da sosyal kaçınma, anhedoni ve çaresizlik gibi anksiyete ve depresyon benzeri davranışları ortaya çıkarmıştır. Dahası, aynı çalışma, insanlarda MDB'li kadınlardan alınan ölüm sonrası beyin örneklerinde de PFC'de klaudin- 5 düşüklüğünün mevcut olduğunu rapor etmiştir. Bu bulgular stres – inflamasyon - bariyer bozulmaları - psikopatoloji gelişimi ilişkisinde cinsiyetin de önemli bir aracı olabileceğine işaret etmektedir (19).

Stevens ve ark. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada gastrointestinal açıdan asemptomatik ancak depresyon veya anksiyete kliniği bulunan bireylerde, kontrollere kıyasla mikrobiyom farklılıklarının bulunduğu; ayrıca LPS, zonulin ve I-FABP plazma seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgulara dayanılarak, komorbid medikal hastalık düşünülmeyen olgularda da depresyon ve anksiyete gelişiminde bağırsağın rolü olduğu ileri sürülmüştür (5). Ergen MDB olguları üzerinde yapılan bir çalışmada plazma I-FABP, zonulin, LPS ve klaudin-5 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve hepsinin birbirleriyle pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ek olarak, anksiyetenin sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek için, MDB olgularından Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A) skoru 18 veya üstü olanlar orta-şiddetli anksiyete (aMDB), 18'in altında olanlar anksiyete olmayan (naMDB) gruplarına ayrılrılmış ve alt grup analizleri yapılmıştır. Alt grup analizinde, plazma I-FABP seviyelerinin üç grup arasında anlamlı olarak farklı olduğu ($P < 0.001$); aMDB'nin plazma I-FABP seviyesinin, naMDB grubundan ve kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (6).

2.7. Çalışmamızda Kullanılan Biyolojik Belirteçler

2.7.1. IL-6 ve hs- CRP

Interlökin-6 (IL-6), nöroimmün inflamatuar yanıtta yer alan sitokinlerden biridir. Reseptörü(IL-6R), bir IL-6 bağlayıcı zincirden (IL-6Rα) ve sinyal indükleyen bileşenden (gp130) oluşur. IL-6R, zara bağlı ve çözünür formlarda bulunur. IL- 6, akut faz yanıtlarının, hematopoezin ve inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynayan çok

işlevli bir sitokindir. Sistemik inflamasyon sırasında, IL-1, TNF-α gibi farklı sitokin uyarımları sonucunda fibroblastlar, endotel hücreleri, monosit ve makrofajlar tarafından salgılanmaktadır. Lökosit aktivasyonunu yönlendirmekte; hepatositleri akut faz proteinlerinin üretimi için uyarmakta, T hücresi ve B hücresi farklılaşmalarını sağlamaktadır. Ayrıca merkezi sinir sisteminde mikroglia aktivasyonunu indüklemekte, kolinerjik nöronların sağkalımını düzenlemekte ve adrenokortikotropik hormon sentezini uyarmaktadır (118,119). IL-6 ve reseptörünün merkezi sinir sisteminde de üretildiği bulunmuştur. Bu bölgeler hipotalamus, hipokampus, beyincik, frontal korteks ve amigdaladır (120). IL-6, beyinde kan- beyin bariyeri bütünlüğünün korunmasında da rol almaktadır. Merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde işlevlerini sürdürürken yer aldığı mekanizma ve lokalizasyona göre proinflamatuar ya da antiinflamatuar etki gösterebilir (121). Bir hayvan çalışmasında, erken dönemde antibiyotik maruziyeti yaşamış hayvanların prefrontal korteksinde okludin ve IL-6 arasında güçlü pozitif korelasyonlar bulunmuş; IL-6'nın KBB bütünlüğünün korunmasında yararlı bir etkisi olduğu önerilmiştir (122). IL-6 seviyelerindeki değişimlerin depresyon, şizofreni, TSSB dahil olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkla da ilişkisi saptanmıştır (119). IL-6'nın korku hafızasının kalıcılığına katkıda bulunabileceği de düşünülmektedir (123,124). Bir hayvan çalışması, IL-6'nın amigdalaya enjeksiyonunu takiben korku ediniminde bozulma olduğunu bildirmiştir (120).

C-reaktif protein (CRP), IL-6 uyarımına yanıt olarak karaciğerde üretilen, kompleman sisteminin ve immün sistemin aktivasyonunda rol oynayan önemli bir sistemik inflamasyon belirtecidir (119). Düşük sistemik inflamasyon seviyeleri de yüksek hassasiyetli CRP (hs-CRP) ölçümüyle değerlendirilebilir (125). Anksiyetenin tetiklediği psikolojik stresin, CRP gibi dolaşımdaki inflamasyon belirteçlerinin artan seviyeleri ile ilişkili inflamatuar yanıtı aktive ettiği saptanmıştır (119).

Anksiyete bozukluklarında IL-6 ve CRP seviyelerinde değişimle ilgili bulgular raporlanmıştır. Çin'de yapılan bir çalışmada CRP ve IL-6 düzeyleri ile Yaygın Anksiyete Bozukluğu Değerlendirme Ölçeği (YAB-7) veya Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (STAI) üzerinden bildirilen semptom şiddeti arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır (67). Yunanistan'da yapılan nüfusa dayalı ATTIKA çalışmasında, aynı

isimli bölgeden 18- 89 yaş arası 453 erkek ve 400 kadın rastgele örnekleme alınmış, katılımcıların STAI anksiyete skoru ile CRP ve IL-6 düzeyleri pozitif korelasyon göstermiştir (126). Başka bir çalışmada da endişeli katılımcıların sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında daha yüksek IL-6 seviyelerine sahip olduğu, kaygı şiddetinin yüksek IL-6 seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (64).

Anksiyete bozukluğu alttiplerinin farklı inflamatuvar profiller sergileyebileceğini düşündüren kanıtlar bildirilmiştir. Yapılan nüfus temelli büyük bir kohort çalışmasında (LifeLines kohortu, n = 54.326 katılımcı, ortalama yaş = 47), anksiyete bozuklukları Mini-Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme kullanılarak değerlendirilmiş; anksiyete bozuklukları, sosyal anksiyete bozukluğu hariç, artmış CRP ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır. İstatistiksel analizlerde demografik özellikler, yaşam tarzı faktörleri, sağlık faktörleri, ilaç kullanımı, depresyon ve psikolojik stresörler için ayarlama yapıldıktan sonra, CRP en çok agorafobili panik bozukluğu ile ilişkili saptanmıştır (127). Yine panik bozukluk (PB) tanılı kişilerde periferik CRP ve sitokin düzeylerini kontrollerle karşılaştıran 14 çalışmayı dahil eden bir metaanalizde de periferik CRP ve IL-6 düzeylerinin PB olgularında daha yüksek olduğu; ancak IL-6 düzeylerini inceleyen çalışmaların (n=8) oldukça heterojenlik gösterdiği saptanmıştır (119). Zhang ve ark. (2023) tarafından yapılan bir metaanalizde de, hsCRP/CRP ve IL-6 düzeylerinin panik bozukluk tanısına sahip olgularda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır (10). İsviçreli 2890 yetişkinden oluşan bu popülasyon temelli örnekte, agorafobik olmayanlarına göre agorafobili bireyler, anlamlı derecede daha yüksek CRP seviyeleriyle karakterize edilmiş; IL-6 seviyeleri açısından ise anlamlı farklılık göstermedikleri saptanmıştır (128). YAB tanılı olgu ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki farkları inceleyen dokuz çalışmayı dahil eden bir metaanaliz de küçük bir etki büyüklüğü ile YAB tanılılarda kontrol grubuna göre daha yüksek CRP düzeyleri saptamıştır (12). Toplum temelli boylamsal bir yetişkin çalışmasında daha yüksek YAB şiddeti, 9 yıl sonra daha yüksek IL-6 ve CRP düzeylerini tahmin etmiş; ancak PB şiddeti sonraki IL-6 ve CRP düzeylerini öngörmemiştir (129).

Bazı çalışmalar, anksiyete kliniği ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkide cinsiyetler arası farklılıklar bildirmiştir. Örneğin İran'daki bir nüfus temelli

kohort (MASHAD kohortu, n = 9759 katılımcı, 35-65 yaş) çalışmasında, depresyon ve anksiyete belirtileri Beck Depresyon ve Anksiyete Envanterleri ile değerlendirilmiş; depresyon ve anksiyete bozuklukları, erkekler arasında yüksek hs-CRP seviyeleri ile daha çok ilişkili bulunmuştur (125). Bir başka boylamsal çalışma (Kuzey Finlandiya 1966 Doğum Kohortu) da anksiyete semptomlarının, popülasyon düzeyinde, erkeklerde yüksek hs-CRP düzeyleri olasılığında iki kattan fazla (2.19 GA % 95 1.08-4.46) artışa neden olduğunu saptamıştır. Anksiyete semptomlarının erkeklerde hs-CRP seviyeleri artışıyla ilişkili olduğu, ancak kadınlarda olmadığı bildirilmiştir (130). Duivis ve ark. (2013) ise yaptıkları çalışmada anksiyetenin somatik semptomlarının cinsiyetten bağımsız olarak daha yüksek CRP ve IL-6 seviyeleri ile ilişkili olduğunu; ancak anksiyetenin bilişsel semptomlarının sadece erkeklerde CRP ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (131). Yetişkinler üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında kontrollere kıyasla anksiyete bozukluğu olan erkeklerde daha yüksek CRP seviyeleri bulunduğu, ancak kadınlarda bulunmadığı saptanmıştır. Mevcut anksiyete bozukluğu olan kişiler arasında sosyal fobisi olanlar, özellikle kadınlar, daha düşük CRP ve IL-6 seviyelerine sahipken; en yüksek CRP seviyeleri daha ileri yaşta anksiyete bozukluğu başlangıcı olanlarda saptanmıştır (65).

Çocuk ve ergenlerde de anksiyete temelli bozuklukların inflamasyonla ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada YAB tanılı çocuklar (9-16 yaş) 19-21 yaşına kadar takip edilmiş; takiplerdeki çoklu ölçümlerde CRP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (72).Yine bir izlem çalışmasında YAB tanılı ergen bireylerde daha yüksek CRP seviyeleri saptanmıştır (73). Bir meta-analizde ise IL-6 düzeylerinin incelendiği üç çalışmanın analizi, yetişkin çalışmalarının aksine, IL-6 düzeylerini kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde daha düşük saptamıştır (4).

2.7.2. I-FABP (FABP2)

Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (*Fatty Acid Binding Protein*- FABP) grubu, vücutta uzun zincirli yağ asitlerinin alımında, metabolizmasında ve taşınmasında rol almaktadır. Bağırsakta bulunan ve FABP2 olarak da adlandırılan I-FABP, olgun villus epitelinde bulunmaktadır ve bağırsak mukozasının hasarlanması halinde

enterositlerden dolaşıma sızmaya eğilimli küçük bir proteindir. Bağırsak dokusunda hasar ve geçirgenlik bozulması hakkında bilgi veren bir biyobelirteçtir. Bağırsak dokusunu hasarlayan birçok hastalıkta (çölyak hastalığı, nekrotizan kolit vb.) kan veya idrarda yükselmiş I-FABP seviyeleri saptanmıştır (99,132–134). Bunlara ek olarak, bağırsak villusları iskemiye duyarlı olduğu için bağırsak epitel hasarına sebep olan iskemik hadiselerde de serum I-FABP seviyeleri yükselmektedir (134).

Çeşitli tıbbi hastalıklarda biyobelirteç adayı olan bu proteinin, beyin- bağırsak ekseni hipotezi sebebiyle psikiyatrik hastalıklarda da önemi araştırılmıştır. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanılı çocuklarda ve onların sağlıklı kardeşlerinde ölçülen serum I-FABP seviyeleri, akraba olmayan kontrol grubu çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur (135). 2 -5 yaşları arasındaki OSB olgularında yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki I-FABP seviyesinin yüksekliği, ADOS ve ADI-R ile değerlendirilen iletişim, sosyal etkileşim ve uyumsal davranış eksikliklerinin şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (136). Yine aynı yaş grubunda OSB olgularıyla yapılan başka bir çalışmada, şiddetli uyumsuz davranışları olan grubun daha hafif uyumsuz davranışları olan olgulara ve kontrollere kıyasla idrarda anlamlı derecede daha yüksek I-FABP seviyeleri bulunduğu saptanmıştır (137). Bununla beraber OSB olgularında I-FABP seviyesinin klinikle korelasyonu açısından literatür tartışmalıdır. Józefczuk ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada, ortalama I-FABP düzeyleri OSB olgularında sağlıklı kontrollerdekine benzer saptanmış ve düzeylerin yaş ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (138).

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ile I-FABP düzeyi ilişkisi de küçük örneklemli iki çalışmada incelenmiştir. Savaş bölgesinde askeri görev geçmişi olanlarla yapılan bir pilot çalışma, birlikte ortaya çıkan mevcut TSSB ve hafif travmatik beyin hasarı olan bireyleri probiyotik veya placebo müdahalesi almak üzere iki gruba randomize etmiş; her iki müdahalenin sonucundaki I-FABP değişiklikleri açısından anlamlı bir fark saptamamıştır($p=0,54$) (139). Yakın tarihli benzer bir çalışma da olası TSSB'si olan (PCL-5 skoru 31 ve üstü) altı katılımcının, diğer 11 katılımcıya kıyasla herhangi bir bağırsak geçirganliği belirtecinin istatistiksel olarak farklı seviyelere sahip olmadığını bulmuştur. Ancak TSSB kliniği ile I-FABP arasında anlamlı derecede olmasa da diğer biyobelirteçlerden daha güçlü bir ilişki saptamış,

Spearman korelasyon analizinde IFABP ile PCL-5 skoru arasında negatif ilişki (r= -0,37, p= 0,14) bulmuştur (140). Örneklem büyüklüğü daha yüksek olan başka bir araştırma, Voigt ve ark. (2022) tarafından yapılmış, TSSB'si olan kişilerin anormal bir bağırsak bariyerine sahip olduğunu saptamıştır. Ancak bu çalışmada I-FABP düzeyleri ölçülmemiştir (141).

Şizofreni tanılı ve saldırganlık gösteren olguların CRP, IL-6, IL-1β ve TNF-α gibi inflamasyon göstergelerinin ve I-FABP seviyelerinin saldırganlığı olmayan deneklere ve kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yükseldiği saptanmıştır; ancak saldırganlığı olmayan şizofreni olgularındaki seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksekliği anlamlı düzeyde bulunmamıştır (103)**.** Yapılan büyük örneklemli yakın bir çalışma, psikoz spektrum ve duygudurum bozukluklarında daha yüksek I-FABP seviyeleri saptamıştır; ayrıca düzeltilmiş analizlerde de en yüksek I-FABP düzeyinin duygudurum bozukluklarında bulunduğunu rapor etmiştir (99). Duygudurum bozukluğu olan olguların dahil edildiği bir metaanaliz de I-FABP seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamıştır (142). Majör depresif bozukluk tanılı olgularda (6,143–145), depresyon veya anksiyete bozukluğu tanılı erişkin olgularda (5), yakın zamanda intihar girişimi olanlarda (146), alkol bağımlılarında (147) **y**apılan çalışmalar, kontrol grubuna göre daha yüksek I-FABP kan seviyeleri bulmuştur. Bazı çalışmalarda I-FABP seviyelerinin IL-6, IL-18 vb inflamatuar göstergelerle korele olduğunun saptanması, enflamasyonla ilişkili geçirgenlik bozulması hipotezini desteklemektedir (99,146). Depresyonun şiddeti ile I-FABP plazma seviyeleri arasında, iki çalışmada pozitif korelasyon saptanmış (145,146); bir çalışmada anlamlı düzeyde olmayan bir negatif korelasyon saptanmış (148), iki çalışmada anlamlı ilişki bulunmamıştır (149,150). Bir çalışmada tedaviden önceki plazma I-FABP seviyelerinin antidepresan tedavisinden sonra daha iyi tedavi yanıtını öngördüğü saptanmıştır (150). Ancak MDB tanılı 18-29 yaş arası gençlerde yapılan randomize kontrollü bir çalışma, takipteki I-FABP düşüşünün mikrobiyata ile ilişkisine olumlu prognostik etki atfetmiştir. Flavonoid kullanımının kanda I-FABP (FABP2) seviyelerini azalttığını bulmuş; ayrıca FABP2 seviyelerinin mikrobiyatanın olumlu ajanlarından biri olarak görülen “Butyricicoccus pullicaecorum” miktarı ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Flavonoidin MDB'li genç erişkinlerde

depresif semptomları iyileştirdiğini; B. Pullicaecorum miktarının da MDB tanılı genç erişkinlerde klinik iyileşme için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini bildirmiştir (151). Bir çalışma, duygudurum düzenleyici antipsikotik ve antiepileptik kullanımının I-FABP seviyeleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuştur (99). Yakın tarihli bir çalışma, antidepresanlarla tedavi edilen depresyon olgularında, antidepresanlarla tedavi edilmeyenlere kıyasla I-FABP serum seviyesini anlamlı derecede yüksek saptamıştır; bu yükseklik psikotrop polifarmaside monoterapiden daha fazla bulunmuştur (152). İki çalışmada dahil edilen duygudurum bozukluğu tanı grupları arasında I-FABP seviyelerinin farklılık göstermediği saptanmıştır (146,152). İki çalışma, depresyon ve anksiyete kliniği eşliğinin sadece depresyona sahip olmaktan daha da yüksek I-FABP seviyeleri ile ilişkili olabileceğini bulmuştur (6,152). Psikiyatrik tanılar açısından heterojen örneklemlerle yapılan iki çalışmadan biri, uyku bozukluğu olan olgularda anksiyete kliniğini HAM-A ölçeği üzerinden değerlendirmiş ve IFABP ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamıştır (148). Diğer çalışmada ise duygudurum bozukluğu tanılı olgularda anksiyete kliniği hakkında Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği (DASS) üzerinden özbildirim yoluyla bilgi alınmış, DASS'ın anksiyete altölçeği ile IFABP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (152). Bu çalışmaların anksiyete şiddeti ile I-FABP düzeyleri arasında ilişkiler saptamış olması, anksiyete ile I-FABP arasındaki doğrudan ilişkiyi inceleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu önermektedir (152).

2.7.3. Klaudin-5 (*CLDN5*)

Klaudin protein ailesi, sıkı bağlantı yapısındaki anahtar protein bileşenleridir. Bunlardan bazıları bariyer oluşturucu (örn klaudin-5), bazıları iyon kanalı oluşturucudur. Bu proteinlerden bazılarının ise bariyer veya kanal fonksiyonu fizyolojik etmenlere göre değişmektedir. Klaudinler, dokuya özgü eksprese edilmektedir. Bunlardan Klaudin-5, özellikle endotel dokulara lokalizedir; akciğer, beyin, kalp, böbrek, lenf sistemi gibi birçok organ ve sistemde eksprese edilmektedir. En yüksek ekspresyonunun ise beyinde ve akciğerlerde olduğu saptanmıştır (17). Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıda geçirgenliği kısıtlayarak madde geçişini kontrollü hale getirir, bu sayede bariyer fonksiyonunu destekler. Bir hayvan çalışmasında, UV-B ışık maruziyeti sonrası klaudin-5 ekspresyonu az olan farelerin

kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla ödemlendiği saptanmıştır (153). Kalp dokusundaki işlevi tam bilinmemekle beraber, kalp dokusundaki klaudin-5 seviyelerinin kalp yetmezliğinde azaldığı saptanmıştır (154). Farelerde yapılan bir Muskuler Distrofi modelinde ise kardiyak klaudin-5 seviyelerinin düşüşü rekombinant tedaviyle engellendiğinde kardiyomiyopatinin ve kardiyak hasarın önüne geçilebildiği bulunmuş, böylece umut veren bir tedavi ortaya konmuştur (155).

Bunların yanında klaudin-5'in, kan-beyin bariyerinin en önemli proteinlerinden olduğu, bariyerdeki parasellüler geçirgenliğin büyük ölçüde *CLDN5* ekspresyon seviyeleri ile belirlendiği düşünülmektedir (107). Amiloid-β birikimi, proenflamatuar sitokinler ve nörotransmiterler gibi faktörler ise *CLDN5* ekspresyonunu çeşitli mekanizmalar üzerinden etkilemektedir (17). Kronik inflamatuvar durumlarda kan beyin bariyerine sızan IL-6 gibi sitokinlerin *CLDN-5* ekspresyonunu zayıflatabildiği bildirilmiştir (156,157). Demans, travmatik beyin hasarı, multipl skleroz, felç gibi birikim ve/ veya inflamasyonla ilişkili birçok nörolojik hastalık, CLDN-5 ekspresyonunu belirgin şekilde azaltmaktadır. HIV-1, Batı Nil Virusu, Group B streptococcus gibi enfeksiyonların da merkezi sinir sisteminde *CLDN5* ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir. Epilepside de sızdıran kan-beyin bariyerinin nöbet oluşumuna katkıda bulunduğu, nöbetlerin ise glutamat birikimi vb mekanizmalarla bariyer fonksiyonunu daha çok bozarak nöbet artışına yol açtığı düşünülmektedir. Oluşturulan epilepsi modellerinde incelenen beyin bölgelerinin *CLDN5* ekspresyonlarının kontrol grubundan farklı olduğu izlenmiştir (14,17,107). Endotel disfonksiyonuyla ilişkilendirilen migren hastalığında da klaudin-5 serum seviyeleri daha yüksek saptanmıştır (158). Ayrıca psikolojik stres de dokuda klaudin5 ekspresyon seviyelerini azaltmaktadır ve bu mekanizmada hem nöroendokrin süreçlerin hem de mikrobiyata değişimlerinin yer aldığını gösteren bulgular saptanmıştır (159).

Klaudin-5 düzeylerindeki değişimler, psikiyatrik hastalıklardaki çeşitli çalışmalarla da saptanmıştır. *CLDN5* ekspresyonu kısıtlanan farelerde hafıza bozuklukları ve kaygı/depresyon benzeri davranışlar saptanmıştır (18). Stereotaksik enjeksiyonlarla yapılan bir hayvan çalışmalarında ise medial prefrontal kortekste *CLDN5*'in devre dışı bırakılması, kaygı/depresyon benzeri davranışları tetiklemiştir

(19,20). Diğer bir çalışmada ise nukleus akkumbens'te *CLDN5* 'in devre dışı bırakılması, davranış değişikliklerini tetiklemese de sosyal stresin neden olduğu depresyona karşı dayanıklılığı azaltmıştır (160). Bu çalışmadaki bulgulardan hareketle yapılan sonraki çalışmalar da stresli farelerde klaudin-5 ekspresyonunu azaltan faktörlerin ve klaudin-5 yıkımına sebep olan inflamatuar yolakların, psikolojik kırılganlığa aracı olduğunu ortaya koymuştur (161). Hipokampusta klaudin-5'in devre dışı bırakılması ise etkilenen nöron grubuna göre mekansal hafıza görevinde veya sosyal yenilik arama görevinde bozulmaya yol açmıştır (20,162).

CLDN5 geni, 22q11 kromozom lokalizasyonunda yer alır ve DiGeorge sendromu veya Velokardiyofasiyal sendrom olarak da adlandırılan 22q11 delesyon sendromunda etkilenen genlerden biridir. Bu sendrom, şizofreni risk faktörü olarak kabul edilmektedir (163). Yapılan bir hayvan çalışması, klaudin-5'in doza bağlı ekspresyonunun da şizofrenide modifiye edici bir faktör olduğunu bildirmiştir (20). İnsanlarda ölüm sonrası incelemelerde de şizofreni tanılı olguların frontal korteksinde klaudin-5 protein seviyelerinin azaldığı saptanmıştır (164). Başka bir ölüm sonrası çalışmada ise şizofreni olgularının hipokampüsünde klaudin-5 protein seviyelerinin azaldığı bulunmuştur (93). Usta ve ark. (2021) yaptığı bir kan çalışmasında şizofreni olgularında kontrollerden daha düşük serum klaudin-5 konsantrasyonları saptamıştır (165). Bunun tersi şekilde, Yazla ve ark. (2022) yaptıkları bir çalışmada, serumda ölçülen klaudin-5 düzeyleri şizofreni olguları ile sağlıklı kontrol grubu arasında farklı bulunmamıştır (166). Otizm olgularında ölüm sonrası yapılan bir çalışmada, şizofreni tanılılara ve sağlıklı kontrollere göre kortekste ve beyincikte artmış klaudin-5 seviyeleri bulunmuştur. Ayrıca bu çalışma, otizm tanılıların beyinlerinde beyin iltihabının güvenilir bir belirteci olan *TSPO* ekspresyonunu da yüksek bulmuştur (167)**.** Yapılan iki kan çalışmasında otizm tanılı bireylerde klaudin-5 seviyelerinde kontrol grubuna göre farklılık saptanmamış (168,169), ancak bir çalışmada klaudin-5 seviyeleri 3-12 yaş arası otizm olgularında kontrol grubundan düşük ölçülmüştür (170). Özgül öğrenme bozukluğu tanısı olanlarda yapılan yakın bir çalışma ise kaudin-5 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur (171).

Obsesif- kompulsif bozukluğu olgularında yapılan üç çalışmada kontrol grubuna göre daha yüksek serum klaudin-5 düzeyleri bulunmuştur (172–174). Ancak

bunlardan biri çocuk / ergenlerde ve diğeri yetişkinlerde yapılmış iki çalışma, hastalık semptom şiddeti ve klaudin-5 seviyesi arasında korelasyon bulmamıştır (172,173). Çocuk ve ergenlerde yapılan tek bir çalışmada ise serum klaudin-5 seviyelerinin Çocuklar için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) kompulsiyon alt puanı (p =0,002), obsesyon alt puanı (p =0,024) ve puan toplamı (p =0,042) ile negatif korelasyonunun bulunduğu saptanmıştır (174).

Travma sonrası stres modeli ile yapılan bir çalışmada, strese duyarlı hayvanların çeşitli beyin bölgelerinde klaudin-5 ekspresyon seviyelerinde azalma saptanmıştır (175). Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, strese bağlı klaudin-5 ekspresyonundaki azalma sonucu IL -6'nın beyin dokusuna penetrasyonuna geçit verilebileceğini ve sonuç olarak depresif davranışların ortaya çıkabileceğini bildirmektedir (176,177). Klaudin-5, insanlarda da duygudurum bozukluklarında çalışılmış bir biyobelirteçtir. Ölüm sonrası incelemelerde bipolar affektif bozukluk olgularının oksipital korteks ve beyinciğinde klaudin-5 seviyelerinin arttığı saptanmıştır (93). Kılıç ve ark. (2020) yetişkin bipolar affektif bozukluk tip I olgularında yaptığı bir çalışmada, serum klaudin-5 seviyeleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur; manik atak geçiren olgular ile tam remisyondaki olgular arasında ise klaudin-5 seviyeleri açısından fark bulunmamıştır (178). Majör depresif ataktaki 19'u MDB ve 21'i bipolar affektif bozukluk tanısı olan 40 hastanın ve 28 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında klaudin-5 serum seviyelerinin bipolar affektif bozukluğu tanılılarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu ancak MDB olgularında bir farkın olmadığı saptanmıştır. Ayrıca majör depresif atak grubunda klaudin-5 ile inflamatuar belirteçlerden TNF-α'nın serum düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur. IL-6'nın serum seviyeleri de kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (179). Bununla beraber farklı yöntemlerle, çeşitli boyut ve nitelikteki örneklemlerle yapılan diğer çalışmalar, majör depresif bozukluk tanılıların klaudin-5 seviyelerinde de değişiklikler bildirmiştir. Bir ölüm sonrası sonrası çalışmada depresyon tanılı olguların hipokampüsünde klaudin-5 seviyelerinin azaldığı saptanmıştır (93). Wu ve ark. (2023) tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada ise ergen majör depresif bozukluk olgularında klaudin-5 serum seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur

(6). Yine yakın tarihte MDB tanılı gençlerde yapılan bir randomize kontrollü çalışma ise flavonoid kullanımının kanda klaudin-5 seviyelerini arttırdığını ve depresif semptomları iyileştirdiğini bildirmiştir (151). Uykusuzluk bozukluğu olan olgularda CLDN5 konsantrasyonlarını araştıran bir çalışmada klaudin-5 serum düzeyleri kontrollere göre daha yüksek ölçülmesine rağmen, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ek olarak, CLDN5 seviyeleri ile toplam uyku süresi arasında negatif, Hamilton Anksiyete (HAM-A) skorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar CLDN5'in anksiyete ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (180). Ancak, şimdiye kadar, insanlarda anksiyete bozukluğu ile klaudin-5 seviyesinin doğrudan ilişkisini inceleyen bir çalışma yapılmamıştır.

2.7.4. Okludin (*OCLN)*

Vücutta yaygın olarak eksprese edilen bir sıkı bağlantı proteini olan okludin, bağırsak duvarında da kan-beyin bariyerinde de önemli bir bileşendir. Stres ve psikiyatrik bozukluklarda artan geçirgenlikle ilgili mekanizmalarda rolü araştırılmıştır. Şimdiye dek kan-beyin bariyeri hasarını değerlendirmek için bir belirteç olarak önerilmiştir. Serebral iskemi, intraventriküler kanama, sepsis gibi durumlarda serum ölçümlerinin klinik yararı olabileceği ileri sürülmüştür (108,109). IL-6, TNF-alfa gibi inflamatuar sitokinlerin okludin ekspresyonunu düzenleyen etmenler olduğu bildirilmiştir (156,157). Ekspresyonunun inflamasyonla ilişkisi ve bariyer fonksiyonu hakkında bilgi vermesi sebebiyle okludin, çeşitli organ ve sistemlere ait hastalıklarda araştırılmıştır. Örneğin bir çalışma, renal berrak hücreli kanserde doku ekspresyonu artışının iyi prognozla ilişkili olduğunu saptamıştır (181).

Okludin, aynı zamanda erken kortikogenez sürecinde nöron farklılaşmasının düzenlenmesinde rol almaktadır. Bu durum, okludinin nörogelişimsel hastalıklar açısından aday bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan bir olgu serisinde okludin gen varyantlarından biri, mikrosefali, epilepsi, hipotoni ve gelişimsel gecikme kliniğiyle sunulmuştur (182). Yakın zamanlı bir çalışma, 18–60 ay arası OSB tanılı çocukların okludin serum seviyelerinin sağlıklı çocuklardan yüksek olduğunu bulmuştur. Ek olarak, OSB olgularının dil problemlerinin şiddeti ile serum okludin düzeyleri arasında da pozitif bir ilişki bulmuştur (168). Ancak bu verilerle çelişir

şekilde 30- 96 aylık çocuklar üzerinde yapılan başka bir araştırma, OSB tanılı olgularda okludin düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu saptamıştır. Hatta bu çalışma da ÇOTÖ'yle ölçülen OSB belirti şiddeti ile serum okludin seviyeleri arasında ters bir ilişki bulmuştur (183). Literatürdeki bu tutarsız sonuçlar, örneklem boyutu, incelenen yaş aralığı başta olmak üzere çalışmaların metodolojilerindeki farklılıklara ve okludin ile inflamasyon ilişkisine bağlanmış; bu konuda ileri çalışmaların yapılması önerilmiştir. Bir ölüm sonrası çalışmada ise OSB tanılı olguların %75'inin bağırsaklarında bariyer oluşturan sıkı bağlantı bileşenlerinin (CLDN-1, OCLN, TRIC) ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca OSB grubu beyinlerinde beyin iltihabının güvenilir bir belirteci olan *TSPO* ekspresyonu da yüksek bulunmuştur (167)**.**

Çakır ve ark. (2023) yaptığı bir çalışmada okludin seviyeleri ile DEHB klinik semptomlarıyla ilişkili Conners'ın ebeveyn derecelendirme ölçeği arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (184). DEHB'li 130 olgu ve 73 sağlıklı kontrol grubu katılımcının dahil olduğu bir başka çalışmada ise okludin düzeyleri için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır; ancak okludinin seviyeleri ile sürekli performans testlerindeki (CPT) dikkat ve hedefleri hedef olmayanlardan ayırt etme performansları arasında bir ilişki bulunmuştur. Çalışmacılar, artan okludin seviyelerinin diğer hastalıklarda inflamatuar mekanizmalarla ilişkisini gösteren önceki çalışmalara dayanarak, DEHB'ye özgü olmayan bir bilişsel bozulma ile bulguların ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (185).

Şizofrenide ölüm sonrası beyin dokusunda iltihaplanmaya karşılık gelen bölgelerde okludin seviyesinin yükseldiği bulunmuştur (186). Kan beyin bariyerinin geçirgenliğindeki bu düzenlemenin, lökositlerin perivasküler boşluğa aşırı girişini önlemek için bir telafi mekanizması veya okludinin fazla yıkımına-kullanımına bağlı üretimine daha fazla ihtiyaç duyulması sebebiyle olabileceği ileri sürülmüştür (186). Yapılan başka bir çalışma ise okludine karşı üretilen immunglobulin yanıtı ile şizofreni kliniği arasında ilişki saptamıştır (102). Yazla ve ark. (2022) yaptığı bir çalışmada ise, serumda ölçülen okludin düzeyleri, şizofreni olgularında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olmayan düzeyde ($p=0.058$) düşük bulunmuştur. Okludin düzeylerinin klinik şiddeti gösteren hiçbir ölçüt ile korelasyonu saptanmamıştır (166).

Bipolar bozukluk tanılı olgular üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama serum okludin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış; ancak manik, depresif ve ötimik dönemlerdeki olgular arasında okludin düzeyleri açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca olgu grubunda toplam atak sayısı, hastalık süresi, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) ve Kısa İşlevsellik Derecelendirme Ölçeği skorları ile okludin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak okludin düzeylerinin vücut kitle indeksi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (187). OKB tanısı alan 41 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, serum okludin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ($p= 0,012$) bulunmuştur. Klaudin-5 ile okludin ($p<0,001$) arasında pozitif korelasyon; okludin ile ÇY-BOKÖ kompulsiyon alt puanı, ÇY-BOKÖ obsesyon alt puanı ve ÇY-BOKÖ puan toplamı arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (174). Yakın tarihte OKB tanılı yetişkin olgular üzerinde yapılan bir çalışma da okludin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamıştır. Ayrıca hastalığın şiddeti, süresi ve majör depresif bozukluk (MDB) komorbiditesi, okludin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek ölçümüyle ilişkili bulunmuştur. OKB grubunda okludin düzeyleri ile hem Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Y-BOCS) hem HAM-D puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (188). Yapılan bir ölüm sonrası çalışmada MDB tanılı olguların oksipital korteksinde okludin ekspresyonunun kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (93). Hayvan çalışmalarında uygulanan çeşitli stres ve travma prosedürleri sonrası yapılan davranış deneylerinde hayvanların depresif- anksiyöz davranışlar gösterdikleri ve bağırsak dokularında ve merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde okludin ekspresyonlarınının değiştiği bulunmuştur (21,159,189). Ancak şimdiye kadar okludin düzeyinin insanlardaki anksiyete görünümleri ile ilişkisi çalışılmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Amaç

Bu çalışmada, anksiyete bozukluğu olan çocukların ve ergenlerin serum I-FABP, okludin ve klaudin-5 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirilmesi ve anksiyete bozukluğunun klinik şiddeti ile ilişkilerinin incelenmesi; ek olarak serumda ölçülen inflamasyon belirteçleri hs-CRP ve IL-6 seviyeleriyle korelasyonlarının bulunup bulunmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Hipotezleri

Bu çalışmada,

1. I-FABP, okludin ve klaudin-5 serum düzeylerinin anksiyete bozukluğu grubunda kontrol grubuna göre farklı olabileceği
2. İnflamasyon tepkisi sonucu periferik kana geçişinin arttığı düşünülen I-FABP, okludin ve klaudin-5 proteinlerinin serum düzeylerinin inflamasyon belirteçleri olan hs-CRP ve IL-6 serum düzeyleri ile ilişkili saptanabileceği,
3. I-FABP, okludin ve klaudin-5 serum düzeyleri ile anksiyete bozukluğu tanılı olgu grubunda klinik şiddeti ifade eden ölçek puanları arasında korelasyon bulunabileceği hipotez edilmiştir.

3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, 25.04.2024 ile 04.02.2025 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde tek merkezli olarak gerçekleştirilmiştir.

3.4. Araştırmanın Deseni

Bu çalışma, tek merkezli bir olgu-kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya başlanılmadan önce çalışma tasarımımız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel

Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 21.02.2024 tarihinde değerlendirilmiş olup, B.30.2.ATA.0.01.00/31 sayı numarası ile etik onay alınmıştır. Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TTU-2024-14054 proje numarası ile desteklenmesi uygun bulunmuştur. Gönüllülük esasına göre çalışmaya katılım sağlanılarak, katılımcılara ve ebeveynlerine ve/ veya yasal vasilerine çalışma hususunda yazılı ve sözlü bilgilendirme yapılarak onamları alınmıştır.

3.5. Araştırmanın Örneklemi

Gerekli izinlerin alınması sonrasında 25.04.2024 tarihi itibariyle yapılan poliklinik başvurularında istenilen özelliklere sahip olanlara çalışmaya katılım teklif edilmeye başlanmıştır. Olgu grubuna Atatürk Üniversitesi Çocuk Psikiyatri Polikliniğine başvuran olgulardan, 8-18 yaş aralığında olup anksiyete bozukluğu tanısı alan başka psikiyatrik tanısı bulunmadığı değerlendirilen ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 44 çocuk; kontrol grubuna ise Atatürk Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Polikliniğine başvuran, halihazırda psikiyatrik veya fiziksel herhangi bir hastalığı bulunmayan aynı yaş grubunda ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 44 çocuk alınmıştır.

3.5.1. Olgu Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 8-18 yaş arasında olmak
2. DSM-5 kriterlerine göre "Anksiyete Bozukluğu" tanılarından en az birinin tanısını almak
3. "Anksiyete Bozukluğu" tanıları haricinde psikiyatrik komorbiditenin bulunmaması
4. Herhangi tıbbi hastalığının bulunmaması
5. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
6. Ebeveynlerinden en az biri ile görüşmeye gelmiş olması
7. Ebeveynin ölçekleri doldurabilecek entelektüel kapasitede, okur- yazar olması

3.5.2. Olgu Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Olgu grubu için çalışmaya dahil olma şartlarını sağlamamak
2. Ebeveynin değerlendirmelere katılımını engelleyecek zihinsel veya bedensel problemlerinin olması
3. Çocuğun eşlik eden bir nörolojik hastalığının bulunması, beyin anomalisi, migren vb nörolojik tanı veya tedavi öyküsü bulunması
4. Çocuğun şiddetli bir kafa travması öyküsünün olması
5. Çocuğun sigara- alkol- madde kullanımı öyküsünün olması
6. Çocuğun akut veya kronik sindirim sistemi hastalığının (İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları vb.) bulunması
7. Çocuğun akut veya kronik genetik, metabolik, kardiyolojik, respiratuar, hematolojik, onkolojik, nefrolojik, infektif hastalığının bulunması
8. Çocuğun akut veya kronik inflamatuvar hastalığının bulunması
9. Çocuğun son üç ay içinde antidepresan, antipsikotik veya duygudurum düzenleyici gibi herhangi bir psikiyatrik ilaç kullanmış olması
10. Çocuğun son 2 ay içinde herhangi bir antibiyotik veya anti-fungal tedavi alması
11. Çocuğun son 6 ayda kortikosteroid veya immünolojik sistemi etkileyen bir ilaç kullanımı öyküsü olması
12. Çocuğun probiyotik veya prebiyotik takviye kullanması
13. Çocuğun özel diyet alışkanlığının bulunması (Glutensiz diyet, Kazeinsiz diyet, Ketojenik diyet, Yüksek protein diyeti vb.)
14. Çocuğun ağır anaerobik egzersiz programının bulunması
15. Çocuğun VKİ persentili ≥ %95 olması

3.5.3. Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 8-18 yaş arasında olmak
2. Herhangi tıbbi hastalığının bulunmaması
3. Herhangi bir psikiyatrik hastalık veya psikotrop ilaç tedavisi alma geçmişi bulunmaması
4. Halihazırda psikiyatrik hastalık tanısının olmaması

5. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
6. Ebeveynlerinden en az biri ile görüşmeye gelmiş olması
7. Ebeveynin ölçekleri doldurabilecek entelektüel kapasitede, okur- yazar olması

3.5.4. Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Kontrol grubu için çalışmaya dâhil olma şartlarını sağlamamak
2. Ebeveynin değerlendirmelere katılımını engelleyecek zihinsel veya bedensel problemlerinin olması
3. Çocuğun eşlik eden bir nörolojik hastalığının bulunması, beyin anomalisi, migren vb nörolojik tanı veya tedavi öyküsü bulunması
4. Çocuğun şiddetli bir kafa travması öyküsünün olması
5. Çocuğun sigara- alkol- madde kullanımı öyküsünün olması
6. Çocuğun akut veya kronik sindirim sistemi hastalığının (İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları vb.) bulunması
7. Çocuğun akut veya kronik genetik, metabolik, kardiyolojik, respiratuar, hematolojik, onkolojik, nefrolojik, infektif hastalığının bulunması
8. Çocuğun akut veya kronik inflamatuvar hastalığının bulunması
9. Çocuğun son 2 ay içinde herhangi bir antibiotik ve anti-fungal tedavi alması
10. Çocuğun son 6 ayda kortikosteroid veya immünolojik sistemi etkileyen bir ilaç kullanımı öyküsü olması
11. Çocuğun probiyotik veya prebiyotik takviye kullanması
12. Çocuğun özel diyet alışkanlığının bulunması (Glutensiz diyet, Kazeinsiz diyet, Ketojenik diyet, Yüksek protein diyeti vb.)
13. Çocuğun ağır anaerobik egzersiz programının bulunması
14. Çocuğun VKİ persentili ≥ %95 olması

3.6. Araştırmanın Veri Toplama Araçları

Bu çalışmada katılımcıların tanımlayıcı özelliklerini kaydetmek ve psikiyatrik durumlarını değerlendimek için belirtilen araçlar kullanılmıştır:

3.6.1. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanan bu form aracılığı ile çocuğun yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi gibi tanımlayıcı özellikleri; çocuğun diyet, fiziksel aktivite gibi yaşam alışkanlıkları ve ebeveynlerin eğitim durumu, ebeveynlerin çalışma durumu, ailenin gelir düzeyi, aile tipi gibi sosyodemografik özellikler kaydedilmiştir.

3.6.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5 Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5)

Hastanın tanılarını daha kapsamlı şekilde sorgulamak için standardize edilmiş çeşitli görüşme araçları geliştirilmiştir. Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi, ilk olarak Endicott ve Spitzer (1978) tarafından erişkinler için geliştirilen, sonrasında Chambers ve ark. (1985) tarafından çocukluk çağına uyarlanan yarı yapılandırılmış bir görüşme aracıdır. DSM sisteminin yenilenmesiyle, DSM-5 tanıları ile uyumlu olacak şekilde Kaufman ve ark. (2016) tarafından yeniden revize edilmiş; "ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T" (*KSADS-PL-DSM-5*) adıyla 6-18 yaş arası çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamada kullanılmaya başlanmıştır. ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ile birincil tanılar olarak major depresif bozukluk, süreğen depresif bozukluk, mani, hipomani, siklotimi, bipolar bozukluklar, yıkıcı duygudurum düzenleme bozukluğu, şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, kısa tepkisel psikoz, panik bozukluk, agorafobi, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, fobi, sosyal anksiyete bozukluğu/selektif mutizm, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu, karşıt olma & karşı gelme bozukluğu, enürezis, enkoprezis, anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza, tıkınırcasına yeme bozukluğu, geçici tik bozukluğu, Tourette bozukluğu, kronik motor ya da vokal tik bozukluğu, alkol kötüye kullanımı, madde kötüye kullanımı, travma sonrası stres bozukluğu ve otizm spektrum bozukluğu taranabilmektedir. Revize edilmiş halinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ünal ve ark. (2019) tarafından yapılmıştır. Ayrıca test-tekrar test

güvenirliğinin depresif bozukluklar ve yaygın anksiyete bozukluğu için iyi derecede olduğu ortaya konmuştur (190).

Görüşme üç aşamadan oluşmaktadır. Yapılandırılmamış bir tanışma görüşmesi olan ilk aşamada çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, şu anki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgiler alınır ve çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri konusunda anamnez detaylandırılarak işlevselliği konusunda fikir edinilir. İkinci aşamada hem geçmiş hem de son iki aydaki 200'ün üzerinde özgül belirti ve davranış tarama sorularıyla değerlendirilir. Üçüncü aşama ise tarama sorularının yönlendirdiği DSM-5 tanıları olduysa bu tanıları doğrulamak için tanı ekleri kısmından faydalanılarak yapılan ileri değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur. Ebeveynle ve olguyla yapılan birebir görüşmelerde her bir bilgi kaynağından alınan bilgiler önce ayrı ayrı, sonra birlikte puanlanır ve klinisyenin gözlemleriyle de birleştirilerek tanı netleştirilmektedir.

3.6.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ)

Guy ve ark. (1976) tarafından çalışmalarda klinisyenlerin hastalarını takip sürecinde genel iyilik durumunu kendi kanaatleri çerçevesinde bütüncül olarak değerlendirmesini ve izlemesini sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Klinisyen tarafından doldurulan ve tüm psikiyatrik hastalıklarda kullanılabilen bir ölçektir. Hastanın geçmiş tıbbi ve psikiyatrik öyküsü, yaşam koşulları, semptomları, davranışları, işlevselliği gibi tüm mevcut bilgileri hesaba katılarak doldurulduğu için genel ve özet bir ölçüt sağlar. Semptom kontrol listelerinin ötesinde klinik izlenimleri yakalama avantajına sahip bir araçtır. Ayrıca çeşitli psikiyatrik teşhislerde standart, iyi bilinen, ancak daha uzun ve zaman alıcı ölçeklerle (Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, Leibowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği, Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği vb.) iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır (191). Hastanın hastalığının şiddeti, tedaviye yanıtı ve uyumunu içeren 3 alt bölümden oluşmaktadır. Bu çalışmada ise çalışmanın kesitsel tasarımı sebebiyle sadece birinci bölüm olan "hastalık şiddeti" bölümü kullanılmıştır. Ölçek altbölümleri şunlardır:

1. Hastalık şiddeti klinisyen görüşüyle “1- Normal, hasta değil” ile “7- Çok ağır hasta” maddeleri arası yelpazede değerlendirilmektedir.
2. Hastalık seyri (düzelme) klinisyenin takipteki gözlemiyle “1-Çok düzeldi” ile “7-Çok kötüleşti” maddeleri arası yelpazede değerlendirilmektedir.
3. Tedaviye bağlı olumsuz etkilerin şiddeti klinisyenin tedavi sürecindeki gözlemiyle “1-Hiç yok” ile “4- Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor” maddeleri arası yelpazede değerlendirilmektedir.

3.6.4. Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y)

Anksiyete bozukluklarını ve depresyonu 8-17 yaş arası çocuk ve ergenlerde taramak amacıyla Chorpita ve ark. (2005) tarafından geliştirilmiştir (192). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Görmez ve ark. (2017) tarafından yapılmıştır (193). Çocuk formu ve ebeveyn formu olarak iki sürümü mevcuttur. Yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılma anksiyetesi bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk ve depresif bozukluk alt ölçekleri bulunmaktadır. 47 maddeden oluşan 4’lü likert tipinde bir ölçektir. Alt ölçeklerin ham puanı hesaplanarak karşılık geldiği T-puanı değerlendirilmektedir.

3.7. Uygulama

Katılım onamları alınmış tüm katılımcılar, araştırmacı çocuk psikiyatristi tarafından belirlenen dahil edilme kriterlerine uygunluk açısından muayene edilmiş, ardından DSM-5’e dayalı tanısal psikiyatrik görüşme ve ÇDŞG-ŞYT (Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması) ile değerlendirilmiştir. Sonrasında tüm katılımcıların boy- kilo ölçümleri yapılmış, kendilerinden ve ebeveynlerinden alınan bilgilerle sosyodemografik veri formları doldurulmuştur. Tüm katılımcı çocuklara Yenilenmiş Çocuk Ansiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y) çocuk formu, ebeveynlerine ise Yenilenmiş Çocuk Ansiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y) ebeveyn formu verilip doldurmaları istenmiştir. Araştırmacı çocuk psikiyatristi tarafından katılımcıların hastalık şiddeti Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ)

kullanılarak ölçülmüştür. Böylece hem katılımcının, hem ebeveyninin hem de görüşmeyi yapan araştırmacı çocuk psikiyatristinin doldurduğu ölçekler üzerinden katılımcının anksiyete bozukluğu klinik şiddeti değerlendirilmiştir.

3.8. Laboratuvar İşlemleri

Tüm katılımcılardan sabah 09:00-12:00 saatleri arasında 5 cc miktarı 1 adet sarı kapaklı biyokimya tüpüne, 3 cc miktarı da 1 adet mor kapaklı hemogram tüpüne konulacak şekilde antekübital bölgeden venöz kan örnekleri alınmıştır. Mor kapaklı hemogram tüpündeki kan örneği laboratuvara ulaştığı zaman, bekletilmeden, +4°C derecede 3000 rölatif santrifüj kuvvetinde 10 dakika kadar santrifüj edilip Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan otomatize hematoloji analizör cihazında (Sysmex XN-10, Japan) hematolojik parametreler ölçülmüştür. Sarı kapaklı biyokimya tüpündeki kan örneği ise pıhtılaşması için 20 dk dik pozisyonda bekletilmesi sonrası +4°C derecede 4000 rölatif santrifüj kuvvetinde 15 dakika kadar santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası ependorflar içerisine ayrılan serumlar kodlanıp -80°C buzdolabında biyokimyasal analize kadar bekletilmiştir. Bu serum örneklerinden I-FABP, okludin, klaudin-5 ve ilişkili immünolojik belirteçler olan hs- CRP ile IL-6 çalışılmıştır.

Tüm katılımcılara ait serum örneklerine yönelik biyokimyasal işlemler Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapılmıştır. Absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (XS Powerwave, BioTEK, USA) gerçekleştirilmiştir. Bu serum örneklerinden hs-CRP ve IL-6 hizmet alımı kapsamında çalışılmıştır. Ayrıca bu serum örneklerinden I-FABP, okludin ve klaudin-5 düzeyleri sandviç-ELISA prensibi üzerinden üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda çalışılmıştır. Testlerin standart dilüsyonları 10; 5; 2,5; 1,25; 0,63; 0,32; 0,16 ng/ml şeklinde hazırlanmıştır. İnsana ait ilgili parametreye özgül antikor içeren 96 kuyucuk içeren plakların (plate) her bir "well" ine 100 µL (mikrolitre) standart ve numuneler eklenmiş ve 70 dk 37 ºC'de inkubasyona bırakılmıştır. Daha sonra 100 µL "Biotinylated Detecting Ab Working" solüsyonu eklenmiş ve 50 dk 37 ºC' de inkubasyona bırakılmıştır. Sonrasında her bir kuyucuk 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır. Yıkama sonrasında 100 µL "HRP conjugate working" solüsyonu

eklenmiş ve 30 dk 37 ºC' de inkube edilmiştir. Bundan sonra tekrar her bir kuyucuk 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır. Sonra ise 100 µL "substrate reagent" eklenerek 15 dk 37 ºC'de inkubasyona bırakılmıştır. En sonunda ise 50 µL stop solüsyonu eklenerek her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nanometre dalga boyunda ölçülmüştür. Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrileri çizilmiştir. Elde edilen sonuçların hepsi, ölçüm aralığı içerisinde olmuştur. Absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre serum düzeyleri "ng/ml" olarak hesaplanmıştır.

Serum hs-CRP ve IL-6, düzeyleri, hizmet alımı kapsamında sağlanan malzemelerle Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışılmıştır. Serum hs-CRP düzeyleri, biyokimya otoanalizöründe (Beckman Coulter, AU5800, USA) immünotürbidimetrik yönteme göre; IL-6 düzeyleri ise, tam otomatik hormon otoanalizöründe (Snibe Maglumi X3, Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd., Shenzhen, P.R. China) *kemiluminescense* yönteme göre çalışılmıştır.

3.9. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada verilerin istatistik analizleri için SPSS (The Statistical Package for Social Sciences, IBM Inc, Chicago, IL, USA) 20.0 programı kullanılmıştır. Kategorik veriler yüzde (%) ve frekans (n) şeklinde ifade edilmiştir. Nicel sürekli veriler, ortalama ± standart sapma (ORT±SS) olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenlere ilişkin testler uygulanarak hipotezlerin kontrolleri yapılmıştır. Hipotezler doğrultusunda testler uygulanırken, olgu ve kontrol grupları gibi bağımsız iki gruba ait verilerin kıyaslamasında normal dağılan parametreler için Bağımsız Örneklem (*İndependent Sample*) T-Testi, normal dağılmayan veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher's exact test veya Pearson ki-kare analizi kullanılmıştır. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi kafa karıştırıcı faktörleri kontrol etme ve ön değerlendirme (uygunluk) için çok değişkenli bir kovaryans analizi (MANCOVA) gerçekleştirilmiştir. Bağımlı değişken ve bağımsız değişkenlerin incelemesinde, kovaryansların kontrol altına alınabilmesi için tek yönlü kovaryans analizi (ANCOVA) analizi gerçekleştirilmiştir. MANCOVA ve

ANCOVA analizleri öncesi normal dağılmayan parametreler için logaritmik dönüşüm yapılmıştır. Kan parametreleri ve ölçek puanları gibi nicel verilerin korelasyon ilişkileri için normal dağılımın olduğu verilerde Pearson korelasyon testi, dağılımın normal olmadığı verilerde Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Testlerin sonucunda anlamlı farklılıklar metinde ve tablolarda belirtilmiştir. Sonuçlardaki anlamlılığının derecesini belirtmek için p değeri doğrudan yazılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Tanımlayıcı Özellikleri

4.1.1. Çocuklara ait Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya olgu grubunu oluşturmak üzere 44 anksiyete bozukluğu tanılı (11 erkek, 33 kız) ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 44 sağlıklı (15 erkek, 29 kız) katılımcı dahil edilmiştir. Anksiyete bozukluğu grubunda yer alan katılımcıların ortalama yaşı 13,50 ± 2,84 iken kontrol grubunda yer alan katılımcıların ortalama yaşı 12,48 ± 2,66 olarak tespit edilmiştir. Anksiyete bozukluğu grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı (x^2=0,873 p=0,350), yaş (t=1,742 p = 0,085) ve vücut kitle indeksi (t=1,217 p =0,227) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Olgu ve kontrol grubu arasında ailenin kaçıncı çocuğu olduğu (p=0,081), gebelik döneminde annenin tıbbi veya psikiyatrik sorun yaşama öyküsü (p= 1,000), doğum zamanı (p= 0, 713), doğum şekli (p= 0, 393), doğum sırasında tıbbi sorun yaşanma öyküsü (p=1,000), ilk 6 ay beslenme (p=0, 141) ve anne sütü alma süresi (p=0, 570) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Doğumdan sonraki ilk altı aylık dönem içerisinde antibiyotik kullananların sayısı olgu grubunda (n=6) kontrol grubuna (n=3) göre daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır (p= 0, 097).

Tablo 1'de katılımcı çocukların tanımlayıcı özellikleri verilmiştir.

Tablo 1. Çocuğa ait Tanımlayıcı Özellikler

Değişken	Grup	Anksiyete (n:44)		Kontrol (n=44)		İstatistiksel Analiz	
		n	**%**	**n**	**%**	***x²***	***p***
Cinsiyet	Erkek	11	25	15	34,1	*0,873*	*0,350[a]*
	Kız	33	75	29	65,9		
Kaçıncı Çocuk	1.	18	40,9	19	43,2	*8,308*	*0,081[b]*
	2.	15	34,1	6	13,6		
	3.	4	9,1	12	27,3		
	4.	5	11,4	6	13,6		
	5.	2	4,5	1	2,3		
Gebelikte Tıbbi veya Psikiyatrik Sorun	Var	4	9,1	4	9,1	*0,000*	*1,000[b]*
	Yok	40	90,9	40	90,9		
Doğum Zamanı	Erken	5	11,4	3	6,8	*0,550*	*0,713[b]*
	Zamanında	39	88,6	41	93,2		
Doğum Şekli	Normal	25	56,8	21	47,7	*0,729*	*0,393[a]*
	Sezaryen	19	43,2	23	52,3		
Doğumda Komplikasyon	Var	3	6,8	3	6,8	*0,000*	*1,000[b]*
	Yok	41	93,2	41	93,2		
İlk 6 Ay Beslenme	Sadece Anne Sütü	34	77,3	39	88,6	*3,914*	*0,141[b]*
	Anne Sütü ve Ek Gıda	10	22,7	4	9,1		
	Anne Sütü Almamış	0	0	1	2,3		
Anne Sütü Alma Süresi	6 Ay ve Altı	6	13,6	3	6,8	*1,123*	*0,570[b]*
	6-24 Ay	35	79,5	38	86,4		
	24 Ay Üstü	3	6,8	3	6,8		
İlk 6 Ay Antibiyotik Kullanım Öyküsü	Var	11	25	5	11,4	*2,750*	*0,097[a]*
	Yok	33	75	39	88,6		
		Ort. ± SS		**Ort. ± SS**		**t**	**p**
Yaş		13,50±2,84		12,48±2,66		*1,742*	*0,085[c]*
VKİ		19,64±2,79		18,79±3,65		*1,217*	*0,227[c]*

Not. VKİ = Vücut kitle indeksi a.Pearson ki-kare b. Fisher's exact test c. Bağımsız Örneklem T-testi

4.1.2. Anneye ait Tanımlayıcı Özellikler

Katılımcıların annelerinin ortalama yaşları anksiyete bozukluğu grubunda 41,75± 6,724 ve kontrol grubunda 41,18 ± 6,184 olarak tespit edilmiştir. Her iki grup

arasında anne yaşı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (p= 0,681). Olgu ve kontrol grubu arasında anne eğitim düzeyi (p= 0,271), çalışma durumu (p= 0,338) ve fiziksel hastalık varlığı (p=0,640) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Anksiyete bozukluğu olgularının annelerinin % 29,5'i (n= 13), kontrol grubunun annelerinin %13,6'sı (n= 6) için psikiyatrik hastalık öyküsü bildirilmiştir. Annesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunanların sayısı olgu grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla beraber bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmamıştır (p= 0, 070).

Tablo 2'te annelere ait tanımlayıcı özellikler sunulmuştur.

Tablo 2. Anneye ait Tanımlayıcı Özellikler

Değişkenler	**Gruplar**	**Anksiyete (n:44)**		**Kontrol (n=44)**		**İstatistikselAnaliz**	
		n	**%**	**n**	**%**	**x²**	**p**
Eğitim	Okuryazar_değil	1	2,3	4	9,1	3,966	0,271[a]
	İlköğretim	24	54,5	18	40,9		
	Lise	10	22,7	8	18,2		
	Üniversite	9	20,5	14	31,8		
İş durumu	Ev Hanımı	34	77,3	30	68,2	0,917	0,338[b]
	Çalışıyor	10	22,7	14	31,8		
Psikiyatrik hastalık	Var	13	29,5	6	13,6	3,289	0,070[b]
	Yok	31	70,5	38	86,4		
Fiziksel hastalık	Var	14	31,8	12	27,3	0,218	0,640[b]
	Yok	30	68,2	32	72,7		
		Ort. ± SS		**Ort. ± SS**		**t**	**p**
Yaş		41,75 ± 6,724		41,18± 6,184		0,413	0,681[c]

a. Fisher's exact test b.Pearson ki-kare analizi c. Bağımsız Örneklem T-testi

4.1.3. Babaya ait Tanımlayıcı Özellikler

Katılımcıların babalarının ortalama yaşları anksiyete bozukluğu grubunda 45,07 ± 7,969 ve kontrol grubunda 45,25 ± 6,376 olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında babaların yaşı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p= 0, 906). Olgu

ve kontrol grubu arasında baba eğitim düzeyi (p= 0, 994), çalışma durumu (p= 0, 177), psikiyatrik hastalık varlığı (p= 0, 484) ve fiziksel hastalık varlığı (p= 0, 325) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 3'te babalara ait tanımlayıcı özellikler sunulmuştur.

Tablo 3. Babaya ait Tanımlayıcı Özellikler

Değişken	Grup	Anksiyete (n:44)		Kontrol (n=44)		İstatistiksel Analiz	
		n	%	n	%	x²	p
Eğitim	Yok	1	2,3	1	2,3	0,078	0,994[a]
	İlköğretim	17	38,6	17	38,6		
	Lise	11	25	12	27,3		
	Üniversite	15	34,1	14	31,8		
İş durumu	Çalışmıyor	11	25	6	13,6	1,823	0,177[b]
	Çalışıyor	33	75	38	86,4		
Psikiyatrik hastalık	Var	6	13,6	3	6,8	1,114	0,484[a]
	Yok	38	86,4	41	93,2		
Fiziksel hastalık	Var	13	29,5	9	20,5	0,970	0,325[b]
	Yok	31	70,5	35	79,5		
		Ort. ± SS		Ort. ± SS		t	p
Yaş		45,07 ± 7,969		45,25± 6,376		-0,118	0, 906[c]

a. Fisher's exact test b.Pearson ki-kare analizi c. Bağımsız Örneklem T-testi

4.1.4. Aileye ait Tanımlayıcı Özellikler

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olan kişi sayısı anksiyete bozukluğu grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p< 0,001). Ebeveyn akrabalığı (p = 0,244), aile tipi (p = 0,924) ve sosyoekonomik düzey (p = 0,085) açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4'te aileye ait tanımlayıcı özellikler gösterilmiştir.

Tablo 4. Aileye ait Tanımlayıcı Özellikler

		Anksiyete (n:44)		Kontrol (n=44)		İstatistiksel Analiz	
Değişkenler	**Gruplar**	n	%	n	%	**x²**	p
Ebeveyn akrabalığı	Var	9	20,5	5	11,4	1,359	0,244[b]
	Yok	35	79,5	39	88,6		
Aile tipi	Çekirdek aile	34	77,3	35	79,5	0,157	0,924[a]
	Geniş aile	4	9,1	3	6,8		
	Parçalanmış aile	6	13,6	6	13,6		
Sosyoekonomik düzey	Düşük	22	50	12	27,3	4,809	0,085[a]
	Orta	19	43,2	28	63,6		
	Yüksek	3	6,8	4	9,1		
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	28	63,6	8	18,2	18,803	<0,001[b]
	Yok	16	36,4	36	81,8		

a. Fisher's exact test b.Pearson ki-kare analizi

4.2. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Açısından Karşılaştırılması

4.2.1. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının Serum Okludin, Klaudin-5 ve I-FABP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Yapılan incelemelerde serum I-FABP değeri olgu grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p = 0,001). Diğer taraftan klaudin-5 ve okludin serum düzeylerinde olgu ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (klaudin-5 için p = 0,260; okludin için p = 0,685). MANCOVA ve tek yönlü kovaryans analizi (ANCOVA) analizlerinden önce normal dağılım paterni sergilemeyen değişkenler (klaudin-5 ve I-FABP) için logaritmik dönüşüm gerçekleştirilmiştir. Çoklu analize uygunluğu değerlendirmek için yapılan MANCOVA analizinde F= 4,740, p= 0,004 ve ηp2= 0,153 (Pilla's trace) olarak saptanmıştır ve bu veriler ışığında gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılığın hangi değişkenlerden kaynaklandığını belirlemek üzere parametreler için ayrı ayrı tek yönlü kovaryans analizi (ANCOVA) yapılmıştır. ANCOVA analizi sonucunda logIFABP değerinin

olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (F=13,305, p<0.001, ηp2= 0,141) yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak logKlaudin-5 ve okludin açısından olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır(Okludin için F=0,443, p=0,508, ηp2= 0,005; logKlaudin-5 için F=1,919 p= 0,170, ηp2= 0,023). Tablo-6'de anksiyete bozukluğu ve kontrol gruplarının serum okludin, klaudin-5 ve I-FABP düzeylerinin analiz sonuçları sunulmuştur.

Tablo 5. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının Serum Okludin, Klaudin-5 ve I-FABP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	**Anksiyete (n:44)**	**Kontrol (n=44)**	**Bağımsız Testler**		**ANCOVA**		
	Dağılım (Ort±SS)		**t/z**	**p**	**F**	**p**	**ηp2**
Okludin	3,124 ± 3,108	2,884 ± 2,374	0,407	0,685[a]	0,443	0,508	0,005
Klaudin-5*	0,885±0,787	0,707±0,594	-1,127	0,260[b]	1,919	0,170	0,023
IFABP*	0,557 ±0,441	0,304±0,144	-3,344	0,001[b]	13,305	<0,001	0,141

a. Bağımsız Örneklem T Testi b. Mann-Whitney U Testi
Analizde kovaryant olarak cinsiyet, yaş ve VKİ değişkenleri kullanılmıştır
** ANCOVA analizi öncesinde logaritmik transform işlemi uygulanmıştır.*

4.2.2. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının Beyaz Küre Sayısı ile Serum IL-6 ve hs-CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Anksiyete bozukluğu ve kontrol gruplarının beyaz küre sayısı (WBC) ile serum IL-6 ve hs-CRP düzeyleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (WBC için p=0,158; IL-6 için p =0,897; hs-CRP için p = 0,483) .

Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi kafa karıştırıcı faktörleri kontrol etmek için MANCOVA analizi uygulanmıştır. MANCOVA ve tek yönlü kovaryans analizi (ANCOVA) analizlerinden önce normal dağılım paterni sergilemeyen değişkenler (IL-6 ve hs-CRP) için logaritmik dönüşüm gerçekleştirilmiştir. ANCOVA analizi sonucunda WBC, logIL6 ve logHsCRP açısından olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır (WBC için F=1,762, p=0,188, ηp2=0,021; logIL6 için F=0,096, p=0,758, ηp2= 0,001; logHsCRP için F=0,671, p=0,415, ηp2=0,008).

Tablo 5'te anksiyete bozukluğu ve kontrol gruplarının beyaz küre sayısı ile serum IL-6 ve hs-CRP düzeylerinin analiz sonuçları sunulmuştur.

Tablo 6. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının WBC ile Serum IL-6 ve hs-CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Anksiyete (n:44)	Kontrol (n=44)	Bağımsız Testler		ANCOVA		
	Dağılım (Ort±SS)		t/z	p	F	p	ηp2
WBC	7,732±1,666	8,287±1,980	-1,424	0,158[a]	1,762	0,188	0,021
IL-6* (ng/mL)	2,593±2,551	2,219±1,615	-0,130	0,897[b]	0,096	0,758	0,001
hs-CRP* (ng/mL)	2,176±9,150	1,644±3,573	-0,701	0,483[b]	0,671	0,415	0,008

a. Bağımsız Örneklem T Testi b. Mann-Whitney U Testi
Analizde kovaryant olarak cinsiyet, yaş ve VKİ değişkenleri kullanılmıştır
** ANCOVA analizi öncesinde logaritmik transform işlemi uygulanmıştır.*

4.3. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

KGİÖ "hastalık şiddeti" altölçeği puanları, olgu grubunda ortalama 3,66 ± 0,745 puan ile kontrol grubunun ortalama 1,23 ± 0, 424 puanından anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 7'de KGİÖ "hastalık şiddeti" altölçeği puanları ile ilgili detaylı bilgi sunulmuştur.

Tablo 7. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının KGİÖ Puanlarının Karşılaştırılması

	Olgu (n:44)	Kontrol (n=44)	İstatistiksel Analiz[a]	
	Ort ± SS	Ort ± SS	t	p
KGİÖ	3,66 ± 0,745	1,23 ± 0, 424	18,813	< 0,001

Not. KGİÖ= Klinik Global İzlenim Ölçeği
a. Bağımsız Örneklem T-testi kullanılmıştır.

Hem çocuk hem ebeveyn formlarında ÇADÖ-Y toplam ve alt ölçeklerinden herbirinin (ayrılık anksiyetesi bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, panik

bozukluk, sosyal anksiyete bozukluğu, OKB, depresyon, anksiyete toplam puanı) skorları, olgu grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir.

Tablo 8'de anksiyete bozukluğu ve kontrol gruplarının ÇADÖ-Y çocuk ve ebeveyn formlarının alt ölçek ham puanları ile ilgili detaylı bilgi sunulmuştur.

Tablo 8. Anksiyete Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının ÇADÖ-Y Puanlarının Karşılaştırılması

	Olgu (n:44)	**Kontrol (n=44)**	**İstatistiksel Analiz**[a]	
Ölçek Altpuanları	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**t**	**p**
ÇAAB-Ç	6,70 ± 5,429	2,75 ± 2,158	4,490	< 0,001
ÇYAB-Ç	8,86 ± 4,460	4,73 ± 3,460	4,861	< 0,001
ÇPB-Ç	9,20 ± 6,540	3,82 ± 3,655	4,769	< 0,001
ÇSAB-Ç	13,05 ± 7,110	7,20 ± 4,723	4,539	< 0,001
ÇOKB-Ç	7,52 ± 3,962	4,05 ± 3,355	4,443	< 0,001
ÇD-Ç	9,45 ± 6,715	4,75 ± 4,104	3,965	< 0,001
ÇTA-Ç	45,64 ± 22,175	22,68 ± 14,949	5,694	< 0,001
ÇGT-Ç	55,07 ± 27,632	27,45 ± 18,480	5,510	< 0,001
ÇAAB-E	5,05 ± 3,882	1,95 ± 2,057	4,667	< 0,001
ÇYAB-E	5,32 ± 3,639	2,32 ± 1,801	4,900	< 0,001
ÇPB-E	4,73 ± 4,824	1,52 ± 1,532	4,199	< 0,001
ÇSAB-E	10,25 ± 6,627	5,11 ± 3,492	4,548	< 0,001
ÇOKB-E	3,55 ± 3,592	1,45 ± 2,118	3,326	0,001
ÇD-E	6,77 ± 5,582	2,89 ± 2,838	4,117	< 0,001
ÇTA-E	29,16 ± 17,298	12,43 ± 8,085	5,811	< 0,001
ÇGT-E	36,02 ± 21,698	15,36 ± 9,239	5,811	< 0,001

a. Bağımsız Örneklem T-testi kullanılmıştır.
Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri(ÇADÖ-Y):
Çocuk Formu-Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu altölçeği (ÇAAB-Ç), Yaygın Anksiyete Bozukluğu altölçeği (ÇYAB-Ç), Panik Bozukluk altölçeği (ÇPB-Ç), Sosyal Anksiyete Bozukluğu altölçeği (ÇSAB-Ç), OKB altölçeği(ÇOKB-Ç), Depresyon altölçeği(ÇD-Ç), Toplam Anksiyete altölçeği(ÇTA-Ç), Genel Toplam(ÇGT-Ç).
Ebeveyn Formu-Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu altölçeği(ÇAAB-E),Yaygın Anksiyete Bozukluğu altölçeği (ÇYAB-E), Panik Bozukluk altölçeği(ÇPB-E), Sosyal Anksiyete Bozukluğu altölçeği(ÇSAB-E), OKB altölçeği(ÇOKB-E), Depresyon altölçeği(ÇD-E), Toplam Anksiyete altölçeği(ÇTA-E), Genel Toplam(ÇGT-E).

4.4. Anksiyete Bozukluğu Olgularında Beyaz Küre Sayısı ve Serum I-FABP, Klaudin-5, Okludin, IL-6, hs-CRP Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkisi

Serum IL-6 ile hemogramda ölçülen beyaz küre sayısı (WBC) arasında (rho=0,329, p=0,029), IL-6 ile klaudin-5 serum düzeyleri arasında (rho=0,347 p= 0,021) ve IL-6 ile okludin serum düzeyleri arasında (rho=0,399, p=0,007) istatiksel olarak anlamlı düzeyde olan zayıf korelasyonlar saptanmıştır. Bu ilişkiler haricinde kan parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 9'da korelasyon analizlerinin sonuçları sunulmuştur.

Tablo 9. Anksiyete Bozukluğu Grubunda Beyaz Küre Sayısı (WBC) ve Serum I-FABP, Klaudin-5 (CLDN5), Okludin (OCLN), IL-6, hs-CRP Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkisi

	I-FABP		CLDN5		OCLN		WBC		IL-6		hs-CRP	
	rho	p	rho	p	r	p	r	p	rho	p	rho	p
I-FABP *(ng/ml)*	-	-	- 0,15	0,332	0,062	0,689	-0,157	0,309	-0,119	0,441	-0,005	0,975
CLDN5 *(ng/ml)*	-0,15	0,332	-	-	0,031	0,842	0,193	0,210	0,347*	0,021	0,167	0,278
OCLN *(ng/ml)*	0,062	0,689	0,031	0,842	-	-	0,154	0,317	0,399**	0,007	0,153	0,322
WBC	-0,157	0,309	0,193	0,210	0,154	0,317	-	-	0,329*	0,029	-0,126	0,414
IL-6 (ng/mL)	-0,119	0,441	0,347*	0,021	0,399**	0,007	0,329*	0,029	-	-	0,143	0,354
hs-CRP (ng/mL)	-0,005	0,975	0,167	0,278	0,153	0,322	-0,126	0,414	0,143	0,354	-	-

r=Pearson korelasyon sayısı rho= Spearman korelasyon sayısı, p= anlamlılık değeri
* p değeri < 0,05 **p değeri < 0,01

4.5. Anksiyete Bozukluğu Grubunda Biyokimyasal Parametreler ile Ölçek Puanları İlişkisi

I-FABP, klaudin-5 ve okludin serum düzeyleri ile olgu grubu Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ), Gözden Geçirilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri (ÇADÖ-Y) ebeveyn ve çocuk formu puanlarının herhangi biri arasında istatiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 10’da korelasyon analizlerinin sonuçları sunulmuştur.

Tablo 10. Anksiyete Bozukluğu Grubunda I-FABP, Klaudin-5 (CLDN5) ve Okludin (OCLN) Düzeylerinin Ölçek Puanlarıyla İlişkisi

		I-FABP		CLDN5		OCLN	
		rho	p	rho	p	r	p
LAB	I-FABP *(ng/ml)*	-	-	- 0,150	0,332	0,062	0,689
	CLDN5 *(ng/ml)*	-0,150	0,332	-	-	0,031	0,842
	OCLN *(ng/ml)*	0,062	0,689	0,031	0,842	-	-
ÖLÇEKLER	KGİÖ	-0,004	0,982	0,241	0,115	-0,035	0,823
	ÇD-Ç	0,038	0,807	0,069	0,656	-0,009	0,954
	ÇTA-Ç	0,189	0,218	-0,006	0,971	0,173	0,261
	ÇGT-Ç	0,162	0,294	0,012	0,938	0,137	0,374
	ÇD-E	0,055	0,724	0,113	0,466	0,119	0,444
	ÇTA-E	-0,020	0,899	0,003	0,986	0,184	0,232
	ÇGT-E	0,001	0,997	0,028	0,857	0,171	0,266

Not. r=Pearson korelasyon sayısı, rho= Spearman korelasyon sayısı, p= anlamlılık değeri
Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ) Yenilenmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri (ÇADÖ-Y): Çocuk Formu depresyon altölçeği(ÇD-Ç), toplam anksiyete altölçeği(ÇTA-Ç), genel toplam (ÇGT-Ç) Ebeveyn Formu depresyon altölçeği(ÇD-E), toplam anksiyete altölçeği(ÇTA-E), genel toplam(ÇGT-E).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 8-18 yaş arası 44 anksiyete bozukluğu tanılı çocuk ve ergen ile yaş ve cinsiyet açısından bunlarla eşleştirilmiş 44 sağlıklı çocuk ve ergen değerlendirilmiştir. Anksiyete bozukluğu patofizyolojisinde merkezi sinir sistemi ile sindirim sistemi dokularındaki inflamasyonun ve bariyer fonksiyon bozulmalarının yer aldığına yönelik kanıtlar, heterojen hasta gruplarının incelendiği önceki çalışmalarla rapor edilmiştir. Ancak, bildiğimiz kadarıyla, homojen bir anksiyete bozukluğu grubunda serum I-FABP, klaudin-5 ve okludin düzeylerini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız, komorbiditesiz anksiyete bozukluğu tanılı çocuk ve ergen olguların bu parametreler açısından incelenmesi yönüyle ilk olma özelliğine sahiptir. Anksiyete bozukluğu etiyolojisinde beyin bağırsak ekseninin ve nöroinflamatuar süreçlerin rolünün aydınlatılmasına katkı sunan bu çalışmada; araştırmacı çocuk psikiyatristinin uyguladığı yarı yapılandırılmış bir görüşme ile anksiyete bozukluğu tanısı alan, bunun dışında başka psikiyatrik tanı almayan, en az 6 aydır herhangi psikoterapötik tedavi uygulanmamış, tıbbi ek hastalığı bulunmayan çocuk ve ergenler olgu grubuna dahil edilmiştir. Bu olgular aynı yarı yapılandırılmış görüşme ile psikiyatrik tanısı olmadığı değerlendirilen, tıbbi açıdan da sağlıklı olan çocuk ve ergen kontroller ile kıyaslanmıştır. Bu tasarım sayesinde, yapılan görüşmeler üzerinden katılımcıların tanılanması standardize edilmiş; yaş, cinsiyet, tıbbi hastalık varlığı, psikiyarik komorbidite varlığı, tedavi alma gibi faktörlerin karıştırıcı etkisi ise minimize edilmiştir. Bunun yanında, anksiyete etyolojisinin incelenmesinde çocuk ve ergen örneklem seçimi de çalışmanın önemini arttırmaktadır. Anksiyete bozuklukları, çocuklarda en sık görülen psikiyatrik bozukluklardandır. Bunun yanı sıra çocukluk ve ergenlik dönemi, bu bozuklukların gelişimi için birincil risk aşamasını temsil etmektedir (4). Hastalığın başlangıç döneminde, komorbidite ve komplikasyonlar gelişmeden yapılan incelemeler, hastalığın ilerleyen sürecinde devreye girebilecek faktörlerin karıştırıcı etkisinden korunmak için önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bu sayede anksiyete gelişiminin etyolojisi daha doğru bir ölçümle ortaya konabilecektir. Ayrıca, çocuk ve ergenlerde anksiyete temelli bozuklukların gelişimindeki inflamasyon süreçleri, yetişkinlerdeki gelişim sürecinden farklılık gösterebilir. İnflamasyon süreçlerinin hastalık ortaya çıkışındaki etkisi, yaşla beraber

değişebilmektedir. Örneğin, bir çalışmada yaşın CRP düzeyleri ile anksiyete arasındaki ilişkiyi etkilediği bildirilmiştir (65). Bu nedenle, yetişkin çalışmalarından elde edilmiş sonuçların, çocuk ve ergen popülasyona genelleştirilmesinin yanlış olabileceği dikkate alınmalıdır. Ayrıca, pediyatrik yaş grubunda halihazırda anksiyete yönetimi için kullanılan ilaçların uzun vadedeki güvenlik ve etkililiğine yönelik endişeler, yeni müdahale stratejilerine ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır. Beyin-bağırsak-mikrobiyata ekseninin çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluğu gelişimindeki etki mekanizması anlaşıldıkça, bu mekanizmayı hedef alacak yeni tedavi yöntemleri geliştirilebilir. Çocuk ve ergen yaş grubunda anksiyete bozukluğunu önlemeye veya tedavi etmeye yönelik etkin stratejiler geliştirilmesinin ise komplikasyonlar gelişmeden hastalığın kontrol altına alınabilmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda, ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan kişi sayısı anksiyete bozukluğu grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p< 0,001$). Annesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunanların sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla beraber olgu grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0,070$). Babada bildirilen psikiyatrik hastalık öyküsü açısından olgu ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda olgu grubunun aile psikiyatrik hastalık öyküsü bildirimlerinin kontrollerden yüksek bulunması, duygudurum veya anksiyete bozukluğu tanılı akrabaları olan çocukların aile öyküsü olmayan çocuklara kıyasla daha yüksek riske sahip olduğunu bildiren aile çalışmaları ile tutarlıdır (60). Genetik etkilerin, anksiyete bozuklukları için genel sorumluluğun yaklaşık %30-40'ını oluşturduğu bildirilmiştir (61). Bu durum göz önüne alındığında anksiyete bozukluğu olgularında ailede psikiyatrik öykünün daha yüksek bildirilmesi şaşırtıcı değildir. Bununla beraber, çalışmamızda aile bireylerinin psikiyatrik öyküsü olup olmadığı ebeveyn beyanına dayalı olarak değerlendirilmiştir. Bunun neticesi olarak, özellikle psikiyatrik şikâyetleri olup yardıma başvurmayan veya sahip olduğu tanıyı beyan etmek istemeyen ebeveynlerin sağlıklı olarak değerlendirilmesi, sonuçlarda yanlılık oluşturabilir. Ayrıca anksiyete bozukluğu olgularının annelerinde psikiyatrik öykünün yüksek saptanması ancak babalarında saptanmaması da, farklı (maternal / paternal) genetik aktarım süreçlerinin ve birincil bakımveren olmanın

etkileri yanında, çalışmada bilgi veren kişi gibi bildirimi etkileyebilecek faktörlere de bağlanabilir. Özellikle mesleki ve sosyal hayatlarının etkilenebileceği endişesiyle çalışan ebeveynlerin psikiyatrik yardıma başvurmaktan çekinmesinin, psikiyatrik şikâyetlerinin tanı almamasına yol açarak çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda, olgu ve kontrol grubu arasında doğum zamanı (p= 0,713), doğum şekli (p= 0,393), ilk 6 ay beslenme (p=0,141) ve anne sütü alma süresi (p=0,570) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Doğumdan sonraki ilk altı aylık dönem içerisinde antibiyotik kullananların sayısı ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla beraber anksiyete bozukluğu grubunda daha yüksek saptanmıştır (p=0,097). Doğumla oluşan bağırsak mikrobiyatası, ileri yaşlardaki bağırsak mikrobiyatasına kıyasla daha az çeşitlilik göstermektedir ve daha değişkendir. Özellikle 3 yaşına kadar olan süreçte mikrobiyata büyük oranda değişikliğe uğramaktadır (194). Erken dönemde kullanılan antibiyotiklerin, mikrobiyata içeriğinde değişikliklere sebep olarak uzun vadeli sağlık sonuçlarına yol açabileceği ileri sürülmüştür. Bir çalışmada, gebeliğin sonlarında ve doğum sonrası erken yaşamda penisiline maruz kalan fare yavrularının bağırsak mikrobiyotasında kalıcı değişiklikler olduğu, frontal korteksinde sitokin ekspresyonunun arttığı, kan-beyin bariyerinde bütünlüğün bozulduğu, kaygı ve saldırganlık gibi davranış sorunlarının geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca eşzamanlı probiyotik takviyenin bu bozulmaları kısmen hafiflettiği saptanmıştır (122). Bağırsak mikrobiyatasının davranışa etkisinde belirli zaman aralıklarının da kritik olduğu ileri sürülmektedir. Diaz Heijtz ve ark. (2011), spesifik patojen içermeyen ortamda büyüyen farelere göre, deney koşulları altında mikropsuz ortamda büyüyen farelerin daha az kaygılı olduklarını saptamıştır. Mikropsuz ortamda erişkinliğe ulaşan fareler, spesifik patojen içermeyen ortama aktarıldıklarında anksiyete davranışlarında değişiklik olmazken, mikropsuz ortamda büyüyen yavru fareler, spesifik patojen içermeyen bir ortama aktarıldıklarında anksiyete davranışları aynı ortamda büyüyen diğer farelerle benzer duruma gelmiştir (195). Erişkin farelerde antibiyotik müdahalesinin, stres sonrası gelişen anksiyete benzeri davranışları azalttığı saptanmıştır (196). Hayvan çalışmalarının yanında, insanlarda yapılan popülasyon temelli boylamsal bir çalışma

da, bağırsak içeriği değişiklikleri ile anksiyete bozukluğu gelişimi arasında ilişki saptamıştır. Bu çalışma, başlangıçta bağırsak enfeksiyonu bildirilen olgularda takipler boyunca anksiyete bozukluğu ortaya çıkma riskinin arttığını bulmuştur (197). Başka çalışmalarda da anksiyete bozukluğu olan bireylerin farklı mikrobiyota bileşimleri sergiledikleri bildirilmiştir (198). Tedavi almayan depresif olguların bağırsak mikrobiyatası açısından incelendiği bir çalışma da, HAM-A anksiyete puanlarıyla mikrobiyota değişiklikleri arasında korelasyon bulunduğunu bildirmiştir (199). Bu kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının anksiyete bozukluğu etyopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçlarıyla tüm bu bulguların birbirlerini tamamlayıcı nitelik taşıdığı ve mikrobiyata ile psikopatoloji gelişimi arasındaki karmaşık ilişkilerin farklı yönlerini ortaya koyduğu kanaatindeyiz. Mikrobiyata değişikliklerinin ve değişikliklerdeki zamanlamanın anksiyete bozukluğu etyopatogenezindeki önemini araştıracak boylamsal çalışmalar, bu karmaşık ilişkilenimi daha net açıklayabilecektir.

Çalışmamızda serum I-FABP düzeyi, anksiyete bozukluğu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi kontrol edilerek gerçekleştirilen kovaryans analizleri sonucunda da I-FABP düzeyinin olgu grubundaki yüksekliği istatistiksel anlamlılığını korumuştur. Stevens ve ark. (2018) tarafından erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada da depresyon veya anksiyete kliniği bulunan bireylerde, I-FABP plazma seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır (5). Bu bulgu, I-FABP seviyeleri ile anksiyete kliniği ilişkisi açısından çalışmamızın sonuçları ile tutarlıdır. Bununla beraber çalışmamızda anksiyete bozukluğu grubunda ölçek puanları üzerinden bildirilen anksiyete şiddeti ile serum I-FABP düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Literatürde anksiyete şiddeti ile I-FABP düzeyi arası ilişkiyi komorbiditesi olmayan bir anksiyete bozukluğu örnekleminde inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır. Farklı özelliklerdeki örneklemleri inceleyen araştırmalar ise birbirlerinden farklı sonuçlar bildirmiştir. Yakın tarihli bir çalışmada antidepresan tedavi almayan depresyon olgularının Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği (DASS) anksiyete puanları ile I-FABP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (152). Ergen MDB olguları üzerinde yapılan başka bir çalışmada HAM-A skoru 18 veya üzeri olan MDB

olgularının plazma I-FABP seviyelerinin, HAM-A skoru 18'in altında olan MDB olgularından ve kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla beraber I-FABP düzeyi ile HAM-A skoru arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (6). İnme sonrası depresyon geliştiren olguların incelendiği bir çalışmada, I-FABP düzeyi ile HAM-A ve HAM-D puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (145). Bunun aksi şekilde, kronik uykusuzluk bozukluğu olgularında yapılan bir çalışma, I-FABP düzeylerinin HAM-A ve HAM-D puanları ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (148). Literatürdeki bu farklı sonuçlar, çalışma popülasyonunun özellikleri (yaş, birincil tanı, komorbidite varlığı, ilaç kullanımı vb) ve çalışma tasarımlarındaki (tanısal değerlendirilme yöntemi, anksiyete şiddetinin ölçümü vb) temel farklılıklarla ilişkilendirilebilir. Önceki çalışmalarda olgu grubundaki birincil tanıların farklı olması ve çalışmamızın olgu grubunun sadece anksiyete bozukluğu tanısı alıp komorbid depresif bozukluk vb başka psikiyatrik tanı almamasının, literatür ile farklı sonuçlar bulmamızın en önemli gerekçesi olduğu kanaatindeyiz. Bu sonuçlardan hareketle, sadece anksiyete bozukluğu tanısı almış komorbiditesi bulunmayan olguların, bağırsak bariyeri hasarı göstergesi olan I-FABP serum düzeylerinin yükseldiği; ancak bu hasarın bildirilen anksiyete şiddeti ile korelasyon göstermediği söylenebilir. Çalışmamızda yeni tanılı, tedavi almamış ve komorbiditesi bulunmayan anksiyete bozukluğu olgularının incelenmesi sayesinde, anksiyete bozukluğu tanısı varlığının ve klinik düzeyinin bağırsak geçirgenliği ile ilişkisi hakkında yeni bilgilerle literatüre katkı sağlamış olduk. Bulgularımız, anksiyete bozukluğu tanısı olup komorbiditesi ve tedavi kullanımı bulunmayan olguların klinik şiddeti ile bağırsak hasarı göstergesi olan serum I-FABP düzeyi arasında doğrusal bir ilişki bulunmadığını ortaya koymaktadır. Ek olarak, depresif bozukluk vb diğer bozukluklardan farklılık göstermesinin yanı sıra, anksiyete bozukluğu çatısındaki çeşitli tanıların patofizyolojileri arası olası farklılıkların da I-FABP gibi biyolojik belirteçlerle klinik şiddet arası ilişkileri çeşitlendirebileceği kanaatindeyiz.

Çeşitli psikiyatrik bozukluklarda yapılan araştırmalar, yüksek I-FABP seviyelerini açıklayabilecek bazı olası etmenleri rapor etmiştir. Örneğin psikiyatrik bozukluklarda strese bağlı aktive olan fizyolojik yolakların, inflamasyon yanıtını arttırıp bağırsak hasarına sebep olduğu, bunun ise hücre içindeki I-FABP molekülünün

kana geçişine katkıda bulunabileceği varsayılmıştır. Önerilen mekanizmalardan bir diğeri ise, bozulan mikrobiyata içeriğinin bağırsak bariyerini geçirgenleştirmesi ve böylelikle dolaşıma geçişi artan I-FABP molekülünün kandaki seviyelerinin yüksek ölçülmesidir. I-FABP proteininin enerji metabolizmasındaki görevlerine dayanarak ileri sürülen başka bir mekanizma ise, karıştırıcı faktörleri kontrol etmeyen bazı çalışmaların bildirdiği yükselmiş I-FABP seviyelerinin, katılımcıların olumsuz metabolik profilinden kaynaklanıyor olabileceğidir. Çalışmamızda metabolik faktörleri kontrol etmemiz sebebiyle, I-FABP düzeylerinde saptadığımız yüksekliğin, bağırsak bariyeri bozulmasıyla doğrudan ilişkilendirilebileceği kanaatindeyiz. Bariyer hasarı varsayımından hareketle, anksiyete bozukluğu ile geçirdiği hastalık süresi kısıtlı olan olgularımızın bağırsak hasarının erken döneminde çalışmamıza dahil edilmelerinin, anksiyete şiddeti ile I-FABP ölçümü üzerinden temsil edilen bağırsak hasarı arasındaki ilişkiyi zayıflatmış olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Anksiyete bozukluğu ile geçirilen süre arttıkça klinik şiddetin bağırsak hasarıyla ilişkisinin güçlenip güçlenmediğini anlamak için boylamsal tasarımlı ileri çalışmaların yapılmasını öneriyoruz.

Bağırsak bariyerinin fonksiyonunda önemli rolü olan sıkı bağlantı yapısı, lümenden dolaşıma antijen geçişinin kontrolünde ve immun sistemle etkileşimi sayesinde mukozal toleransın sağlanmasında kritik öneme sahiptir. Bağırsak bariyerinin bozulması halinde ise mikrobiyata kaynaklı lipopolisakkarit vb bileşenlerin sistemik dolaşıma karışması, TLR reseptörlerin uyarılmasına ve inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açmaktadır. Dolaşımdaki proinflamatuar sitokinler ise çeşitli dokularda bariyer fonksiyonunu bozmaktadır. İnflamatuvar sitokinlerin kan - beyin bariyeri geçirgenliğini de bozarak periferik dolaşımdan merkezi sinir sistemine sızıntıya izin verdiği; geçişi artan inflamatuar faktörlerin de anksiyöz davranış değişikliklerine yol açtığı ileri sürülmüştür (19).

Sıkı bağlantı yapısında yer alan proteinlerden okludin, vücutta çeşitli organ ve sistemlerde bulunmakla birlikte ekspresyon miktarı lokalizasyona dayalı olarak farklılaşmaktadır. Çalışmalarda okludinin duodenum, ileum, karaciğer ve akciğerde benzer seviyelerde eksprese edildiği, beyinde daha düşük miktarlarda ve kolonda daha yüksek miktarlarda eksprese edildiği bildirilmiştir (181). İnflamatuar sitokinlerin (IL-

6 vb) okludin ekspresyonunu etkileyen faktörlerden olduğu bildirilmiştir (58). Bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin ince bağırsaklarında inflamasyon yanıtıyla ilişkili olarak duodenal okludin ekspresyonunun azaldığı ve bariyer fonksiyonunun bozulduğu saptanmıştır (117). Okludin ile inflamasyon ilişkisini destekleyen bir başka çalışmada, Multipl Skleroz aktif döneminde serum okludin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (200). Çalışmamızda serum okludin düzeylerinde olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Buna ek olarak, okludin serum düzeyleri ile anksiyete bozukluğu grubundaki klinik şiddet arasında da anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Literatürde anksiyete bozuklukları ile okludin düzeyleri ilişkisini insanlarda araştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında ise stres prosedürleri sonrası depresif-anksiyöz davranış değişimleri gözlenmiş ve bağırsak dokuları ile merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde okludin ekspresyonlarınının değiştiği bulunmuştur (21,159,189). İnsanlarda yapılan bir ölüm sonrası beyin inceleme çalışmasında ise MDB tanılı olguların oksipital korteksinde okludin ekspresyonunun kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (93). OKB tanılı yetişkin olgular üzerinde yapılan bir çalışma, serum okludin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamıştır. Ayrıca hastalığın şiddeti, süresi ve MDB komorbiditesi okludin düzeyleriyle ilişkili bulunmuş; okludin düzeyleri ile hem Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Y-BOCS) hem Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (188). OKB tanılı çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada da dolaşımdaki okludin seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın ilginç bir sonucu olarak, erişkin çalışmasının aksine, olgu grubunda okludin seviyelerinin ÇY-BOKÖ puanları ile negatif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çelişkili görünen durum, hastalık sürecinde ortaya çıkması muhtemel adaptasyon mekanizmalarının düzenlemedeki rolü üzerinden açıklanmıştır. OKB patofizyolojisi ile bozulmaları telafi eden düzenlemeler arasında kurulan dengenin, olguların yaş ve hastalık sürelerine bağlı olarak çeşitlenebileceği ileri sürülmüştür. Ek olarak, bu çalışmada serum okludin seviyelerinin ÇADÖ-Y puanları ile ilişkisi de incelenmiş ve çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde anlamlı korelasyon saptanmamıştır (174). Okludinin anksiyete bozukluğu tanısı ve şiddeti ile ilişkili olmadığını ortaya koyan çalışmamız, benzer yaştaki OKB olgularında anksiyete şiddeti ile okludin seviyelerini

ilişkili bulmayan bu çalışma sonuçları ile tutarlıdır. Bu sonuçların, OKB ile anksiyete bozukluğu patofizyolojileri arasındaki farklılıklara işaret ederek literatüre önemli katkı sağladığı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda bağırsak geçirgenliği belirteçleri arasında gösterilen I-FABP ve okludin serum düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu moleküllerin farklı lokalizasyonları ve fizyolojik düzenlenme özellikleri, analizlerimizde ilişki bulunmamasını açıklayabilir. Ağırlıklı olarak proksimal ince bağırsakta bulunan I-FABP, esas olarak şiddetli ince bağırsak hasarının bir belirteci olarak kabul edilmektedir (134). Okludin ise vücutta yaygın olarak bulunmakla birlikte kolonda daha yüksek miktarlarda eksprese edilmektedir. Okludin doku ekspresyonlarının değişimi, çeşitli sistemlerde bariyer fonksiyonunun bozulması ile ilişkili bulunmuştur. Ancak inflamasyon veya iskemi gibi yıkımla giden bir klinik söz konusu olmadığında, dolaşımdaki okludin düzeyinin değişimleri, kolon hasarı ile ilişkilendirilmektedir (181). Ancak, dolaşımdaki okludin seviyelerinin değişimi hakkında literatürde tutarsız sonuçlar bildirmiştir. Literatürdeki bu tutarsızlıklar, örneklemin yaş aralığı gibi metodolojik farklılıklarla ve okludin- inflamasyon ilişkisiyle açıklanmıştır. Şizofreni olgularının ölüm sonrası beyin incelemelerinde iltihaplanmaya karşılık gelen bölgelerde okludin ekspresyonunu seviyesinin yükseldiği bulunmuştur. Bu düzenlemenin, merkezi sinir sistemine sızıntıyı önleme veya yıkımı artan okludini yerine koyma amaçlı olabileceği ileri sürülmüştür (186). Çalışmamızda da okludin düzeyleri ile IL-6 arasında pozitif korelasyon bildirilmesi, okludinin inflamasyonla ilişkisini bildiren önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

Çalışmamızda, kan beyin bariyerinin en önemli sıkı bağlantı proteini olan serum klaudin-5 düzeyleri açısından olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış; ayrıca klaudin-5 serum düzeyleri ile olgu grubunda bildirilen anksiyete şiddeti arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Sonuçlarımız, insanlarda pek çok psikiyatrik hastalıkla ilişkisi bildirilen KBB bozulmasının, anksiyete bozukluğu gelişimindeki rolü hakkında yeni sorular gündeme getirmiştir. Şimdiye kadar anksiyete bozukluğu olgularında klaudin-5 seviyelerini inceleyen bir çalışma yapılmamıştır. Ancak farklı hastalık gruplarında anksiyete kliniği ve diğer içselleştirme bozuklukları ile klaudin-5 düzeyleri arasında çeşitli ilişkiler bildirilmiştir.

Örneğin uykusuzluk bozukluğu olgularında yapılan bir çalışmada, klaudin-5 serum seviyeleri ile HAM-A skorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (180). Klaudin-5'in anksiyete ile ilişkili olabileceğini düşündüren bu çalışmada, örneklemin yaş aralığının ve birincil tanısının çalışmamızdakinden farklı olması, elde edilen sonuçların farklı olmasını açıklayabilir. Wu ve ark. (2023) tarafından ergen MDB olgularıyla yapılan bir çalışmada ise serum klaudin-5 seviyeleri olgu grubunda yüksek bulunmuştur; ancak HAM-A skorları yüksek olan olgularla anksiyete skoru düşük olgular arasında, serum klaudin-5 seviyeleri ayrım sağlamamıştır. HAM-A skorları ile klaudin-5 seviyeleri arasında korelasyon da bulunmamıştır. (6). Örnekleminin yaş aralığı çalışmamızdakine benzer olan bu çalışmanın sonuçları ile bulgularımız tutarlılık göstermektedir. Obsesif- kompulsif bozukluk olgularında yapılan üç çalışmada, kontrol grubuna göre daha yüksek serum klaudin-5 düzeyleri bulunmuştur (172–174). Bunların arasında çocuk örneklem inceleyen çalışmalardan biri, serum klaudin-5 seviyelerinin ÇADÖ-Y puanları ile ilişkisini de araştırmış ve çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde anlamlı korelasyon saptamamıştır (174). Bu sonuçlar ışığında, çocuklarda anksiyete bozukluğu gelişiminde klaudin-5'in rolünün, OKB ve depresif bozukluktakine kıyasla daha az önemli olabileceği düşünülebilir. Bunun yanında, klaudin-5'in de okludin gibi multifaktöriyel etkilerle düzenlendiği göz önüne alınarak, birincil tanı yanında yaş, cinsiyet, metabolik durum ve hormonal durum gibi diğer farklılıkların da sonuçlarda etkili olabileceği düşünülebilir. Majör depresif ataktaki MDB ve bipolar bozukluk olgularının değerlendirildiği bir çalışmada, klaudin-5 ve IL-6 serum seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmıştır. Buna ek olarak, yapılan analizlerde klaudin-5 ile inflamatuar belirteçlerden TNF-α serum düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (179). Bu kanıtlar, CLDN-5 ekspresyonunun düzenlenmesinde inflamasyonun önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda da bu kanıtları destekler şekilde serum klaudin-5 ve IL-6 seviyeleri arasında korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda, serum klaudin-5 ile okludin düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. OKB tanısı alan çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada ise pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (174). Bu bulgunun çalışmamızla tutarlılık göstermemesi, birincil tanının farklı olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca, bu araştırmanın

aksine, çalışmamızda her iki parametre de anksiyete kliniği ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda her iki parametrenin IL-6 ile korelasyonunun saptanması, sıkı bağlantı yapısının inflamatuvar düzenlemesini bildiren çalışmaları desteklemektedir. Bununla beraber merkezi sinir sistemi ve bağırsak dokularında sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyon değişimi ile anksiyete kliniği arasında nedensellik bağı kurmak için kanıtlar yetersizdir. Beyin ve bağırsak dokularında mikrobiyal kaynaklı TLR agonistlerinin IL-6 salınımı ve CLDN5, OCLN ekspresyonu üzerinde etkilerini inceleyen bir çalışmada, doku lokalizasyonuna göre değişen karmaşık nöroinflamatuvar düzenleme mekanizmaları tespit edilmiş, TLR2 veya TLR4 reseptör uyarımına göre CLDN5 ile OCLN ekspresyonundaki ve anksiyete kliniğindeki etkilerin farklılaştığı saptanmıştır. Amigdaladaki OCLN mRNA ekspresyonunun, incelenen üç TLR agonistinin tümü tarafından azaltıldığı, ancak prefrontal korteksteki OCLN mRNA ekspresyonunun sadece TLR4 agonistleri tarafından azaltıldığı bulunmuştur. CLDN5 mRNA ekspresyonunun düzenlenmesi ise lokalizasyona ve TLR2/ TLR4 reseptör uyarımına göre değişkenlik göstermiştir. Yapılan davranış deneylerinde ise sadece TLR4 agonist etki gösteren preparatların anksiyete davranışlarını tetiklediği ortaya konmuştur. Bu bulgular, kan-beyin bariyerinde bulunan okludin ve klaudin-5 ekspresyonlarındaki her değişimin, anksiyete kliniği ile eşlik etmediğini kanıtlaması açısından önemlidir (201). Bu hayvan çalışmasından elde edilen ön kanıtlar, çalışmamızda serum klaudin-5 ve okludin düzeylerinin anksiyete kliniği ile ilişkili bulunmamasını açıklayan mekanizmalara ışık tutmaktadır.

Bir diğer önemli husus, klaudin-5 ve okludinin ekspresyonunun KBB ile sınırlı olmamasıdır. Sıkı bağlantı proteinleri, epitel ve endotel doku içeren çeşitli organlarda eksprese edilmektedir. Önceki çalışmalar, dolaşımdaki claudin-5 ve okludin düzeylerinin, fiziksel bozukluk veya madde maruziyeti gibi karıştırıcıların yokluğunda, incelenen psikiyatrik hastalıklara bağlı kan- beyin bariyeri değişimlerini yansıtabileceğini varsaymıştır (17,202). Çalışmamızda da sıkı bağlantı yapısı değişikliklerinin diğer olası nedenlerini kontrol etmemize rağmen, dolaşımdaki klaudin-5 ve okludinin kaynağını açıkça tanımlamamız mümkün olmamıştır. Merkezi sinir sistemi, klaudin-5 ekspresyonunun en fazla olduğu lokalizasyonlardan biri olduğu için, KBB fonksiyonunu klaudin-5 seviyeleri üzerinden değerlendirmek daha

doğru bir yaklaşım olabilir. Vücutta yaygın olarak eksprese edilen ve merkezi sinir sisteminde baskın bir varlık göstermeyen okludin ise yaptığımız korelasyon analizlerinde bağırsak hasarı göstergesi I-FABP ile de KBB işlevi göstergesi klaudin-5 ile de ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuçların, pediyatrik anksiyete bozukluğunda periferik okludin ölçümünün, tanısal biyobelirteç olarak değerlendirilmesini sınırlayabileceği kanaatindeyiz. Bunun yanında, KBB fonksiyonu hakkında daha doğru bilgi verdiği düşünülen serum klaudin-5 seviyeleri de çalışmamızda anksiyete bozukluğu tanısı ile ilişkili bulunmamış, serum klaudin-5 ölçümünün bu tanı grubu için uygun bir biyobelirteç olmadığı kanaatine varılmıştır.

Sitokin salınımında önemli rol oynayan lökositler, sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Anksiyetenin yol açtığı stres, sistemik inflamasyona ve kan parametrelerinde değişikliklere katkıda bulunabilmektedir. Örneğin, kortizol ve epinefrinde keskin bir artış, beyaz kan hücresi sayısında bir azalmaya neden olabilmektedir (203). Ancak bizim çalışmamızda, beyaz küre sayısı (WBC) açısından anksiyete bozukluğu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç, beyaz küre sayıları açısından yetişkin panik bozukluğu olguları ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadığını (204) ve 15-35 yaş arası genç bir popülasyonda depresyon ve/veya anksiyete bozukluğu tanısı alan olgular ile sağlıklı kontroller arasında fark bulunmadığını (203) bildiren önceki çalışmalar ile tutarlıdır. Ancak literatürde çalışmamızın bulgularından farklı sonuçlar da bildirilmiştir. 6-17 yaş arası çocuk ve ergen anksiyete bozukluğu olgularında yapılan bir çalışma, beyaz küre sayılarını kontrollerden yüksek bulmuştur (69). OKB tanılı ergenler üzerinde yapılan bir araştırmada da anksiyete bozukluğu komorbiditesi de olan OKB olgularının anksiyete bozukluğu olmayan OKB olgularına ve kontrollere kıyasla daha yüksek beyaz küre sayısına sahip olduğu saptanmıştır (205). Depresyon olgularında yapılan bir çalışmada ise kaygı eşlik eden ve kaygı eşlik etmeyen gruplar arasında WBC açısından farklılık bulunmamıştır. Ancak korelasyon analizinde bazofil sayılarının HAM-D anksiyete faktör skorları ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (206). Pitsavos ve ark. (2006) tarafından yapılan nüfusa dayalı bir çalışmada kadınlarda anksiyete skorları ile beyaz küre sayıları arasında pozitif korelasyon bulunurken, erkeklerde bir ilişki saptanmamıştır (126). Bunun aksi şekilde,

Shafiee ve ark. (2017) ise yaptıkları nüfusa dayalı çalışmada yetişkin erkeklerde yüksek beyaz küre sayılarını artan depresyon ve anksiyete semptom şiddeti ile ilişkili saptamıştır (207). İnflamatuar biyobelirteçler ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkileri araştıran bir izlem çalışması da anksiyete hastalarında lökosit seviyelerinin arttığını bildirmiştir (208). Anksiyete kliniği gösteren diğer tanılarda da literatür çelişkilidir. Özyurt ve Binici (2019) OKB olgularında WBC yüksekliği bildirmiş; ancak Uçar, Murat ve Eray (2019) yaptıkları çalışmada OKB olguları ile kontrol grubu arasında WBC açısından farklılık olmadığını bulmuşlardır (205,209). Ayaydin ve ark. (2016) da TSSB olan ergenlerin beyaz küre sayılarının daha düşük olduğunu, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır (210). Literatürdeki bu tutarsız bulgular, mevzubahis çalışmaların tasarımlarındaki, örneklemlerindeki, zamanlamalarındaki farklılıkların beyaz küre sayısı üzerindeki etkisinin bir sonucu olabilir. Literatürde beyaz küre sayısını potansiyel olarak etkileyebilen obezite, sigara ve somatik komorbiditeler gibi çeşitli değişkenler bildirilmiştir (211,212). Bu değişkenler çalışmamızda da dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir. Ayrıca nüfus temelli bir çalışmada, çocuklar arasında WBC açısından yetişkinlere göre daha büyük mevsimsel dalgalanmalar bulunmuş, yapılan analizlerde kış-ilkbahar aylarında WBC ölçümlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (212). Çalışmamızın mevsimsel zamanlaması, örnekleminin somatik ve psikiyatrik komorbiditesi bulunmayan anksiyete tanılı olgulardan oluşması, alınan tanıların ağırlıklı olarak yaygın anksiyete bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu olması, örneklemimizin yaş aralığı ve ağırlıklı olarak kız olgularla temsili, obez ve sigara- alkol- madde kullanan olguların çalışma dışında bırakılması, sonuçlarımızın literatürdeki bazı çalışmalardan farklılık göstermesini açıklayabilir.

Halihazırda enfeksiyon veya komorbid başka bozukluk bulunmadığında, sistemik inflamasyon belirteçleri olan akut faz reaktanlarının ve sitokinlerin ölçümleri, incelenen hastalığın inflmatuar süreçlerini araştırmak üzere kullanılabilir. Çalışmamızda sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde yaygın kullanılan belirteçlerden akut faz reaktanı C-reaktif protein (CRP) ve sitokin interlökin-6 (IL-6) kullanılmıştır. Çalışmamızda, anksiyete bozukluğu ve kontrol gruplarının serum IL-6 düzeyleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Literatürde ise anksiyete kliniğinde IL-6 değişimiyle ilgili farklı sonuçlar raporlanmıştır. Bir çalışmada kaygı skorları yüksek yetişkin olguların kaygı skoru düşük olanlarla karşılaştırıldıklarında daha yüksek IL-6 seviyelerine sahip oldukları ve kaygı skorlarının IL-6 seviyeleri ile pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur (64). Bir çalışmada bazı TLR agonistlerinin dolaşımdaki IL-6 seviyesini yükselttiği ve anksiyete kliniğine sebep olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, nöroinflamasyon ve ilişkili psikiyatrik bozukluklarda IL-6'nın periferik dokular ve beyin arası bağışıklık sinyalizasyonunda önemli bir sitokin olabileceğini düşündürmektedir (201). Bununla beraber, anksiyete bozukluklarının çeşitli alttipleri ile arasındaki ilişkiyi inceleyen araştımalar, tutarlı sonuçlar bildirmemiştir. Bir çalışmada panik bozukluk (PB) olgularında IL-6 düzeyleri daha yüksek ölçülürken (74), diğer çalışmalar PB olguları ve kontroller arasında IL-6 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulmamıştır (75,76). Ayrıca çocuklarda anksiyete temelli bozukluklarda inflamatuvar dinamiklerin yetişkinlerdekinden farklı olabileceği dikkate alınmalıdır. Bir meta-analiz, çocuk ve ergen OKB olgularının IL-6 düzeyleri açısından incelendiği üç çalışmayı (213–215) dahil etmiş ve bu üç çalışmanın analizi, yetişkin anksiyete olgularının aksine, IL-6 düzeylerini kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde daha düşük saptamıştır (4). Bu üç çalışma içerisindeki Gabbay ve ark. (2009) tarafından çocuk ve ergenler üzerinde yapılan meta-analiz, komorbid Tourette Sendromu ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) olgularında IL-6 plazma seviyeleri açısından kontrollere kıyasla anlamlı bir fark bulmamış; tabakalı alt grup analizlerinde yaş ve ilaç kullanımının IL-6 seviyeleri üzerindeki olası düzenleyici etkilerini ortaya koymuştur (213). Rodriguez ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada ise erken başlangıçlı OKB hastalarından alınan monositlerin sağlıklı kontrollerdekine kıyasla LPS'ye daha fazla IL-6 yanıtı verdiğini; bununla birlikte, OKB ve sağlıklı gruplar arasında bazal IL-6 üretiminde anlamlı bir fark olmadığını saptamıştır (214). Obsesif kompulsif bozukluk tanılı çocuk ve ergen olguların serum IL-6 seviyelerinin incelendiği iki çalışmada da ölçülen düzeyler kontollere benzer saptanmış; OKB şiddeti ile korelasyon bulunmamıştır (215,216). Anksiyete bozuklukları ve OKB etyolojisindeki benzerliklerden hareketle çocuk ve ergen çalışmalarından elde edilen bu sonuçlar, çalışmamızın bulguları ile tutarlıdır. Ancak, OKB olgularında kontrollerdekine benzer IL-6 seviyeleri bulan bir meta-analiz, OKB tanılı ilaç kullanan çocuklarda daha düşük

IL-6 seviyeleri saptamıştır (217). Gray ve Bloch (2012) tarafından yapılan bu analizin OKB'ye komorbid tik bozukluğu olanları ve ilaç kullananları hariç tutmamasının, pediyatrik altgrup analizi sonuçlarını etkileyebileceği düşünülebilir. Merkezi sinir sisteminin bağışıklık sisteminden tamamen izole olduğunu varsayan geçmişteki yaklaşımlar, çift yönlü beyin - bağışıklık sistemi etkileşimleri ve beyindeki bağışıklık aktiviteleri hakkında kanıtlar ortaya kondukça kabul görmemeye başlamıştır. Nöroinflamasyon süreçlerinde mikroglia gibi beyinde yerleşik bağışık hücreler IL-6 gibi sitokinler salgılayabilir. Kan-beyin bariyerine zarar gelmesi halinde merkezi sinir sisteminde mikroglia gibi yerleşik bağışıklık hücrelerinden salınan sitokinler dolaşıma sızabilir ve bunun tersi olarak periferik inflamatuar mediatörlerin beyne kaçağı da mümkündür. Özetle, kan-beyin bariyerinin işlevi doğrultusunda periferik dokulardaki ve merkezi sinir sistemindeki sitokin değişiklikleri birbirlerini etkileyebilmektedir. Anksiyete patofizyolojisinde nöroinflamatuar sistemin rolünü beyin omurilik sıvısı (BOS) veya ölüm sonrası beyin dokusu üzerinden araştıran çalışmaların azlığı sebebiyle merkezi sinir sisteminde gerçekleşen nöroinflamatuvar süreçler hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Periferik kanda değişimi değerlendirilen IL-6 düzeyleri ise değişimin periferden ya da merkezi sinir sisteminden kaynaklanması açısından net kanıtlar sunmamaktadır. Ayrıca IL-6 düzeyleri, sirkadiyen ritimden etkilenerek gün içinde dalgalandığı için, numunenin alınma zamanı ve uygun depolanması da dikkat edilmesi gereken değişkenlik faktörleri arasındadır (218).

Çalışmamızda, serum hs-CRP düzeyleri açısından da anksiyete bozukluğu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. CRP/ hs-CRP ile anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer çalışmalar da çelişkili sonuçlar bildirmiştir. YAB ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki farkları inceleyen yetişkin çalışmalarını dahil eden bir metaanaliz, küçük bir etki büyüklüğü ile kontrol grubuna göre daha yüksek CRP düzeyleri saptamıştır (12). Çin'de yapılan bir çalışmada CRP ve IL-6 düzeyleri ile anksiyete semptom şiddeti arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır (67). Yunanistan'da yapılan nüfusa dayalı ATTIKA çalışmasında, 18- 89 yaş arası katılımcıların anksiyete skoru ile CRP ve IL-6 düzeyleri pozitif korelasyon göstermiştir (126). Anksiyete bozukluğu alttiplerinin, farklı inflamatuvar profiller sergileyebileceğini düşündüren kanıtlar bildirilmiştir. Yapılan nüfus temelli büyük bir

kohort çalışmasında, anksiyete bozuklukları, sosyal anksiyete bozukluğu hariç, artmış CRP ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır. İstatistiksel analizlerde demografik özellikler, yaşam tarzı faktörleri, sağlık faktörleri, ilaç kullanımı, depresyon ve psikolojik stresörler için ayarlama yapıldıktan sonra, CRP en çok agorafobili panik bozukluğu ile ilişkili saptanmıştır (127). İki metaanalizde periferik CRP ve IL-6 düzeylerinin PB olgularında anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuş; ancak IL-6 düzeylerini inceleyen çalışmaların heterojenlik gösterdiği bildirilmiştir (10,119). İsviçre'de yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, agorafobili bireyler, agorafobisi olmayanlara göre daha yüksek CRP seviyeleriyle karakterize edilmiş; IL-6 seviyeleri açısından ise farklı olmadıkları saptanmıştır (128). Toplum temelli boylamsal bir yetişkin çalışmasında daha yüksek YAB şiddeti, 9 yıl sonra daha yüksek IL-6 ve CRP düzeylerini tahmin etmiş; ancak PB şiddeti sonraki IL-6 ve CRP düzeylerini öngörmemiştir (129). Bizim çalışmamızda anksiyete olgularının çoğunluğunu YAB ve SAB tanılıların oluşturması, PB ve agarofobi tanılarının ise az temsil edilmesi inflamasyon belirteçlerinde anlamlı farklılık bulunmamasının sebeplerinden olabilir.

Bazı çalışmalar, anksiyete kliniği ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkide cinsiyetler arası farklılıklar bildirmiştir. Örneğin İran'daki bir nüfus temelli çalışmada, depresyon ve anksiyete belirtileri erkekler arasında yüksek hs-CRP seviyeleri ile daha çok ilişkili bulunmuştur (125). Bir başka boylamsal çalışma da anksiyete semptomlarının erkeklerde hs-CRP seviyelerinde artışla ilişkili olduğunu, ancak kadınlarda olmadığını bildirmiştir (130). Yetişkinler üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında kontrollere kıyasla anksiyete bozukluğu olan erkeklerde daha yüksek CRP seviyeleri bulunduğu, ancak kadınlarda bulunmadığı saptanmıştır. Mevcut anksiyete bozukluğu olan kişiler arasında sosyal fobisi olanlar, özellikle kadınlar, daha düşük CRP ve IL-6 seviyelerine sahipken; en yüksek CRP seviyeleri daha ileri yaşta anksiyete bozukluğu başlangıcı olanlarda saptanmıştır (65). Bizim çalışmamızda da anksiyete olgularının çoğunluğunun kızlar tarafından temsil edilmesi, IL-6 ve hs-CRP seviyelerinin kontrol grubuna benzer bulunmasını açıklayabilir.

Pediatrik içselleştirme bozukluklarının, özellikle anksiyete ve depresyonun sitokin seviyeleri ile ilişkilerini inceleyen bir meta-analizde periferik CRP ve IL-6 düzeyleri, kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu kanıtlar, çalışmalar

arasındaki yüksek heterojenlik ve düşük istatistiksel güç ile sınırlı bulunmuştur (219). Yapılan bir çalışmada YAB tanılı çocuklar (9-16 yaş) 19-21 yaşına kadar takip edilmiş; takiplerdeki çoklu ölçümlerde CRP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (72). Ancak analizlerde saptanan bu ilişkiler, sağlıkla ilgili ortak değişkenlere göre ayarlanan modellerde zayıflatılmıştır. Bu da BMI ve ilaç kullanımının CRP ile YAB ilişkisine aracılık ettiğini düşündürmektedir (72). Bir izlem çalışmasında Khandaker ve ark. (2016), YAB tanılı katılımcıların, YAB tanısı olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek CRP seviyelerine sahip olduğunu ve bu ilişkinin yaş, cinsiyet, BMI ve etnik köken gibi bir dizi karıştırıcılara göre ayarlandıktan sonra da anlamlı kaldığını bulmuştur. Ancak Khandaker ve ark. (2016) ilaç kullanımı için ayarlama yapmamasının, ilaç kullanımının olası karıştırıcı etkisi sebebiyle literatürdeki bulgularla arasındaki tutarsızlığı açıklayabileceği düşünülmüştür (73). Bizim çalışmamızda obezite ve ilaç kullanma gibi karıştırıcıların hariç tutulması sayesinde IL-6 ve CRP seviyelerindeki diğer faktörlere bağlı değişimler önlenmiş olabilir. Şimdiye kadar elde edilen tutarsız sonuçlar, inflamasyonun anksiyetedeki rolü üzerinde etkili olabilecek diğer aracı faktörlerin (yaş, cinsiyet, eş zamanlı hastalıklar, tedavi öyküsü, vücut kitle indeksi) araştırılmasının bu mekanizmayı daha iyi aydınlatabileceğini düşündürmektedir.

Ergen örneklemlerde inflamasyon ile içselleştirme bozuklukları arasındaki ilişkiler hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Cinsiyet hormonlarının dalgalanmaları, bu gelişim aşamasının tipik bir özelliğidir. Cinsiyet hormonlarının sitokin seviyeleri üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmesine rağmen, ön veriler hem testosteron hem de östrojen seviyelerinin artmasının IL-6 seviyelerini artırabileceğini düşündürmekte; bazı kanıtlar ise cinsiyet hormonlarının daha küçük konsantrasyonlarda makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından sitokin salgılanmasını inhibe edebilirken daha yüksek konsantrasyonlarda uyarabildiği daha karmaşık bir ilişkiyi desteklemektedir (218). Bu nedenle hormon dalgalanmaları, literatürdeki tutarsız bulguları açıklayan başka bir karıştırıcı faktör olabilir. Bizim çalışmamızda da olgu grubunun çoğunluğunun ergenler tarafından temsil edilmesi, cinsiyet hormonları üzerinden sonuçlarımızın etkilenmesine yol açmış olabilir.

Bir meta-analizde çocuklar ve ergenlerde yapılan boylamsal analizler, depresif belirtilerin IL-6'yı öngördüğünü ve tersi yönde CRP veya IL-6 ile ölçülen inflamasyonun da gelecekteki depresif belirtileri öngördüğünü ortaya koymuştur (220). Bu sonuçlar, hastanın diğer özelliklerinin ve tanılarının yanında, hastalıkla geçirdiği sürenin de inflamasyon belirteci ölçümlerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda hastalık süresi hakkında bilgi alınmamış ve kesitsel tasarımımız sebebiyle hastalık süresi ile belirteçler arasında zamansal ilişki kurulamamıştır. Ancak, bu görüşten hareketle hastalık süresi farklı bir anksiyete örnekleminin, çalışmamızdan farklı sonuçlar bildirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bazı çalışmalar, anksiyete bozukluğu hastaları için bazı sitokinlerin biyobelirteç olarak özgül bir bağışıklık profili oluşturabileceğini ileri sürmüştür. Anksiyete bozukluklarının multifaktöriyel etiyolojisi göz önüne alındığında, önceden var olan immünolojik durumlar, anksiyete hastalarının en azından "inflamatuvar" bir alt kümesinin gelişiminde önemli görünmektedir (218). Çalışmamıza sadece tıbbi ve psikiyatrik komorbiditesi bulunmayan hastaların dahil edilmiş olması, anksiyete bozukluğu kliniği haricinde inflamasyon yanıtı ortaya çıkarabilecek faktörlerin en aza indirilmesi açısından önemlidir. Bunun yanında immünolojik herhangi durum zemininde gelişen anksiyete kliniğinin, çalışmamızda temsil edilen anksiyete olgularıyla aynı gelişim mekanizmasına sahip olup olmadığı hakkında kanıtlar yetersizdir. Özetle zemindeki immünolojik durumun potansiyel bir karıştırıcı faktör olması yanı sıra muhtemel anksiyete gelişimi türlerinden biri olabileceği de dikkate alınmalıdır. Bu "inflamatuar" alttiplerin ise çalışmamızda temsil edilmemekle beraber önceki çalışmalardaki tutarsızlığı açıklayabileceği kanaatindeyiz.

5.1. Güçlü Yanlar

Çalışmamız, komorbiditesiz çocuk ve ergen anksiyete bozukluğu olgularında bariyer fonksiyonu belirteçlerini değerlendiren ilk çalışmadır. Değerlendirilen parametrelerin sistemik inflamasyon belirteçleri ile beraber incelenmesi, anksiyete bozukluğu etiyolojisinde bariyer fonksiyonunun inflamatuvar düzenlenmesi konusunda mevcut literatüre katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda anksiyete bozukluğu dışında tıbbi ve psikiyatrik tanısı olmayan olgular, tıbbi ve psikiyatrik hiçbir hastalığı bulunmayan bir kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu sayede diğer bozuklukların karıştırıcı etkisi olmaksızın anksiyete bozukluğunun ölçülen parametrelerle ilişkileri incelenebilmiştir.

Çalışmamıza katılımcı dahil etme sürecinde, anksiyete bozukluğu tanısı koymada ve diğer psikiyatrik tanıları sorgulamada DSM-5'e dayalı yarı yapılandırılmış bir görüşmeden faydalanılmıştır. Bu sayede tüm katılımcıların psikiyatik değerlendirmeleri güncel bir görüşme aracı kullanımıyla standardize edilmiştir.

Literatürde parametrelerimizi etkileyebileceği bildirilen akut enfeksiyon, obezite, yoğun egzersiz - diyet programı, kafa travması öyküsü gibi karıştırıcı faktörleri hariç tutan kapsamlı dışlama kriterleri belirlenmiştir.

Yine parametrelerimizi etkileyebileceği için sigara, alkol, madde kullanımı olan veya yakın zamanda ilaç tedavisi alan çocuk ve ergenler çalışma dışı bırakılmıştır. Özellikle psikotropik ilaçların bağırsak bariyeri üzerindeki etkisinin, aynı sınıftaki diğer ajanların etkileri bilinse dahi, öngörülmesinin zor olduğunu bildiren önceki çalışmalardan hareketle (221), çalışmamızın ilaç kullanımını dışlama kriteri olarak belirleyerek kontrol edilmesi zor bir karıştırıcı faktörü ortadan kaldırdığı ve bu sayede sonuçlarımızın güvenilirliğini arttırdığı kanaatindeyiz.

Çalışma sonuçlarımızda yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi faktörlerinin karıştırıcı etkisi de kovaryans analizleri yapılarak kontrol edilmiştir. Bu sayede, bulunan ilişkiler diğer faktörlerden bağımsız olarak ortaya konabilmiştir.

5.2. Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın bazı sınırlamalarını kabul ediyoruz. İlk olarak, çalışmamızın örneklem boyutunun görece küçüklüğü, sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamış ve cinsiyet, yaş, hastalık şiddeti gibi özellikleri dikkate alarak tabakalı analizler yapılmasını mümkün kılmamıştır.

Çalışmamızdaki ikinci kısıtlılık, tek merkezde gerçekleştirilmesidir. Bu durum, temsil edilen popülasyonun çeşitliliğini sınırlayabilir. Bu olası sınırlama ise bulguların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır.

Çalışmamızdaki önemli diğer bir kısıtlılık ise kesitsel tasarım sebebiyle neden-sonuç ilişkisi kurulamamasıdır. Saptadığımız ilişkilerin nedensel yönünü araştırmak için boylamsal tasarımlı ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ayrıca, çalışmamızda 8-17 yaş olarak belirlediğimiz yaş aralığı, görece geniş bir aralık olup hem ergenlik öncesi çocukları hem de ergenleri dahil etmektedir. Hem yaş hem de ergenliğe bağlı hormonal değişimler gibi faktörler, sonuçlarda karıştırıcı etkiye sebep olabilir. Ayrıca, pubertal gelişim, hormon düzeyleri ve adet döngüsü dönemi gibi bağışıklık ve bağırsak fizyolojisi ile ilişkili olabilecek hormonal faktörleri dikkate almamak da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Çalışmamızda, literatürde tutarsızlıkları açıklayabilecek karıştırıcı faktörlerden olduğu halde olguların hastalık sürelerini ve başlangıç yaşlarını da değerlendirmedik. Bu durum, anksiyete bozukluğu gelişiminde olası yaşa bağlı varyasyonların tanımlanmasını, hastalığın erken evredeki dinamikleri ile uzun vadedeki etkilerinin ayırt edilebilmesini ve olası telafi edici mekanizaların hastalık süreci boyunca aldığı rolün anlaşılmasını engellemektedir. Hastalık boyunca gelişen fizyolojik değişimlerin başlangıç evresinden itibaren izleneceği ileri araştırmalar, patofizyolojik mekanizmaların zamansal dönüşümünü daha açıklayıcı şekilde ortaya koyabilecektir.

Çalışmamızda katılımcı çocukların doğum öyküsü gibi geçmişe yönelik bilgilerinin hatırlama yanlılığı riskine rağmen aile beyanları üzerinden edinilmiş olması da bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Bu konuda çalışmamızın metodolojisini geliştirmek, araştırma amaçlı sağlık kayıtlarına erişimin ülkemizde desteklenmemesi sebebiyle mümkün olmamıştır. Çeşitli ülkelerde sağlık kayıtlarının bilimsel amaçlarla incelenmesi için geliştirilen örnek modellerin, ülkemizde de uygulanması halinde sağlık alanındaki araştırmalarımızın kalitesini arttırabileceği düşünülmektedir.

Katılımcı çocuk ve ergenlerin diyet, egzersiz ve uyku alışkanlıkları ile ilgili sadece beyanlarına dayalı bilgi edinilmiş ve biyobelirteçleri etkileme potansiyeli olan bu özellikler yeterince detaylı şekilde sorgulanmamıştır. Katılımcıların fiziksel aktivite yoğunluğu ve bağırsak bariyerini etkileyen gıdaları tüketimi ölçülen biyobelirteç düzeylerini etkilemiş olabilir. Yaşam alışkanlıklarını sorgulayan ölçekler ve bilgisayar tabanlı değerlendirme araçları kullanılarak biyobelirteçleri etkileyen faktörler daha kapsamlı şekilde sorgulanabilir. Ayrıca ileri çalışmalarda akselometre gibi fizyolojik ölçümlerin kullanılması da nesnel veriler üzerinden değerlendirme yapılmasını sağlayabilir.

Çalışmamızdaki katılımcı çocukların zeka düzeyi klinik olarak belirlenmiş olup psikometrik test uygulanmamıştır. Bu da katılımcılarda zekanın özellikle kavramsal boyutuyla ilgili bazı kısıtlılıkların atlanmasına yol açmış olabilir.

Çalışmamızda periferik kan üzerinden yaptığımız ölçümler, biyobelirteçlerin dokulardaki düzeyini tam olarak yansıtmıyor olabilir. Ayrıca biyobelirteçlerin serum düzeylerindeki değişimin hangi dokulardan kaynaklandığı hakkında da doğrudan bilgi edinilmemiştir.

Merkezi sinir sistemindeki dinamikler hakkında sistemik inflamasyon belirteçleri ve dolaşıma sızan sıkı bağlantı proteinleri üzerinden dolaylı bilgi edinilmiştir. İleri çalışmalarda, nöroinflamasyonu ve kan beyin bariyeri geçirgenlik artışını izlemeye olanak tanıyacak görüntüleme tekniklerinin kullanılması ve çeşitli parametrelerin kan ile BOS ölçümlerinin karşılaştırılması gibi doğrudan yöntemler kullanılarak sonuçlarımızdan hareketle ileri sürdüğümüz varsayımlar teyit edilmelidir.

Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, anksiyete bozukluğunda bağırsak bariyeri değişimlerinin önemli olabileceği kanısına vardık. Ancak çalışmamızda, bağırsaktaki geçirgenlikle ilgili doğrudan ölçüm yapmadık. Bunun yerine sızdıran bağırsağın dolaylı göstergesi olarak dolaşımdaki I-FABP ve okludin seviyelerinin ölçümlerini kullandık. Bağırsak bariyeri hakkında hala ideal ve standart kesme değeri belirlenmiş bir belirteç bulunmamaktadır. Bağırsak geçirgenliğini yansıtan çeşitli belirteçler hakkında, çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde, birbirleri arasında

tutarsızlıklar ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkilerinde farklılıklar bildirilmiştir. Bu farklılıklar, çoklu biyobelirteç ölçümlerinin bağırsak bariyeri fonksiyonu ile psikiyatrik bozukluk etkileşimindeki karmaşık mekanizmaların farklı yönlerini ortaya koyabileceğini düşündürmektedir. Gelecekteki çalışmaların bağırsak bariyeri hakkında bilgi veren diğer biyobelirteçlerden de faydalanması, özellikle oral yolla verilen moleküllerin izlenmesi gibi bariyer fonksiyonunu doğrudan yansıtan yöntemleri metodolojiye dahil etmesi, bağırsak bariyeri ile anksiyete bozuklukları arasındaki karmaşık etkileşimi daha iyi açıklayabilecektir. Ayrıca dolaşımdaki I-FABP ve okludin seviyelerinin ölçümü, bağırsak bariyer fonksiyonu hakkında dolaylı olarak fikir edinmemizi sağlasa da, bağırsak mukozasındaki hasarın spesifik yeri ve kapsamı hakkında doğrudan bilgi vermemektedir. Bağırsak bariyerinin lokalizasyona duyarlı değerlendirilmesinde, olgulardan alınan patolojik doku kesitlerinin incelenmesi veya geçirgenlik değişimlerinin izlemeye olanak tanıyacak görüntüleme tekniklerinin kullanılması gerekmektedir. Çalışmamız, bu tekniklerden faydalanmaması sebebiyle bağırsak mukozası hakkında kısıtlı bilgi edinebilmiştir.

Sistemik inflamasyon belirteçlerinin bir kısmını değerlendirmemiz çalışmamızı güçlendirse de, ölçtüğümüz inflamatuvar belirteç sayısının azlığı inflamatuvar düzenlemelerin yalnızca bir kısmını inceleyebilmemize sebep olmuştur. İleri çalışmalar, daha fazla sayıda ve farklı immün yolaklara ait inflamatuvar belirteçleri araştırarak, anksiyete bozukluğunun bariyer geçirgenliği ile ilişkisinde inflamatuvar süreçlerin aracılığını daha kapsamlı şekilde açıklayabilir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz katılımcılarda sistemik inflamasyon belirteçlerini analiz etmiş olsak da, klinik düzeyde inflamasyonu olan veya WBC, IL-6 ve CRP ölçümleri yaşlarına göre normal kabul edilen aralık dışında raporlanan kişileri çalışmadan çıkardık. Bu yaklaşım inflamasyonun karıştırıcı etkisini ortadan kaldırmamızı sağlasa da belirteçlerin sadece subklinik inflamasyonu bulunan olgularda analiz edilmesine sebep olmuştur. Yine buna bağlı olarak, komorbid immun hastalıkları bulunan anksiyete bozukluğu olguları, çalışmamızda temsil edilmemiştir. Bu durum, anksiyete bozukluğu patofizyolojisini diğer sağlık durumlarından bağımsız değerlendirebilmemizi sağlasa da, sonuçlarımızın immünolojik hadiselere sekonder anksiyete bozukluğu geliştiren olgulara genellenemeyeceği dikkate alınmalıdır. Bu

özel popülasyonların farklı immünolojik mekanizmalarla anksiyete bozukluğu geliştirebileceği varsayımından hareketle, komorbid tanılarına göre gruplandırılmış anksiyete olgularının immünolojik profillerinin ileri çalışmalarda ortaya konmasını öneriyoruz.

Olgular polikliniğe başvurup anksiyete bozukluğu tanısı alanlar arasından seçildiği için toplum genelini yansıtmayabilir. Ayrıca acil servis başvurusu ve yatış gerektiren daha ağır olgular da çalışmamızda temsil edilmemiştir. Çalışma sonuçlarımızın bu gruplara genellenemeyebileceği göz önüne alınmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, anksiyete bozukluğu tanılı çocuk ve ergen olguları kandaki bariyer geçirgenliği belirteçleri I-FABP, okludin ve klaudin-5 açısından inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda serum I-FABP değeri, anksiyete tanılı çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu parametrenin bağırsak hasarıyla kan dolaşımına geçişinin arttığı düşünüldüğünde, sonuçlarımız anksiyete gelişimi ile bağırsak-beyin ekseninin ilişkisi hakkında yeni bir kanıt olmuştur. Çalışmamızda anksiyete bozukluğu grubunda saptanan I-FABP yüksekliğinin ileri araştırmalar için özellikle yol gösterici olacağı, yüksek I- FABP düzeyleri ile yansıtılan ince bağırsak mukozası hasarının, anksiyete bozuklukluğunun sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu sorusunun, yapılacak boylamsal çalışmalar ile açıklığa kavuşturulabileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızın kesitsel tasarımı sebebiyle nedensellik hakkında kesin bir sonuca varılamasa da bu ön kanıtlar, bağırsak geçirgenliğinin anksiyete etiyolojisindeki yerini ve yeni tedavi stratejileri geliştirmede umut verici potansiyelini aydınlatacak ileri çalışmaların gerekliliğini vurgulamaktadır. Önceki çalışmalarda da disbiyoz ve bağırsak dinamiklerindeki dengesizlik, anksiyete ile ilişkilendirilmiş ve probiyotikler, prebiyotikler, süt ürünleri, sebzeler gibi diyet bileşenlerinin psikopatoloji gelişimine karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (198). Gelecekteki araştırmaların çocuk ve ergen anksiyete olgularında doğru beslenme alışkanlıklarını teşvik etmenin iyileştirici etkisini ortaya koyması halinde, diyet önerileri de pediyatrik anksiyetede kanıtlı tedavi stratejileri arasında yer alabilir.

Literatürde çeşitli psikopatolojilerin gelişiminde, inflamatuvar süreçlerin etkisiyle okludin, klaudin-5 gibi sıkı bağlantı proteinlerinin değişimi bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımız da IL-6 seviyeleri ile bu proteinlerin korelasyonunu saptayarak mevcut literatürü desteklemiştir. Ancak bu ilişkinin anksiyete gelişimindeki rolünü anlamak için mevcut bilgilerimiz yetersizdir. Çalışmamızda anksiyete kliniği ile ilişkisi saptanmayan okludin ve klaudin-5 düzeyleri, bariyerlerin etyopatogenezdeki rolünün mevcut literatürde bildirilenden daha karmaşık olabileceğini düşündürmektedir. İnflamasyon süreçlerinin ve kan beyin bariyeri değişimlerinin beyin fonksiyonu üzerindeki etkisi, hala büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. Buna ek olarak, kan- beyin bariyerini etkileyen ancak çalışmamızda incelenmemiş

diğer mekanizmaların etyopatogenezde kritik önem arz etme olasılığı da dikkate alınmalıdır. Bu karmaşık etkileşim süreçlerinin işleyişini açıklamaya yönelik daha kapsamlı ileri çalışmalar yapılmasını ve bu çalışmalarda bariyer fonksiyonunu doku üzerinden değerlendiren tekniklerin kullanılmasını öneriyoruz.

KAYNAKÇA

1. Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and Anxiety Disorders in Children and Adolescents: Developmental Issues and Implications for DSM-V. Psychiatr Clin North Am. 2009 Sep 1;32(3):483–524.
2. Rapee RM, Creswell C, Kendall PC, Pine DS, Waters AM. Anxiety disorders in children and adolescents: A summary and overview of the literature. Behav Res Ther. 2023 Sep;168:104376.
3. Furtado M, Katzman MA. Neuroinflammatory pathways in anxiety, posttraumatic stress, and obsessive compulsive disorders. Psychiatry Res. 2015 Sep 30;229(1):37–48.
4. Parsons C, Roberts R, Mills NT. Review: Inflammation and anxiety-based disorders in children and adolescents – a systematic review and meta-analysis. Child Adolesc Ment Health. 2021;26(2):143–56.
5. Stevens BR, Goel R, Seungbum K, Richards EM, Holbert RC, Pepine CJ, et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. Gut. 2018 Aug;67(8):1555.2-1557.
6. Wu H, Wang J, Teng T, Yin B, He Y, Jiang Y, et al. Biomarkers of intestinal permeability and blood-brain barrier permeability in adolescents with major depressive disorder. J Affect Disord. 2023 Feb;323:659–66.
7. Doney E, Cadoret A, Dion-Albert L, Lebel M, Menard C. Inflammation-driven brain and gut barrier dysfunction in stress and mood disorders. Robinson O, editor. Eur J Neurosci. 2022 May;55(9–10):2851–94.
8. Lee STH. Inflammation, depression, and anxiety disorder: A population-based study examining the association between Interleukin-6 and the experiencing of depressive and anxiety symptoms. Psychiatry Res. 2020 Mar 1;285:112809.
9. Renna ME, O'Toole MS, Spaeth PE, Lekander M, Mennin DS. The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive–compulsive disorders and chronic inflammation: A systematic review and meta-analysis. Depress Anxiety. 2018;35(11):1081–94.
10. Zhang Y, Wang J, Ye Y, Zou Y, Chen W, Wang Z, et al. Peripheral cytokine levels across psychiatric disorders: A systematic review and network meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2023 Jul 13;125:110740.
11. Gal Z, Torok D, Gonda X, Eszlari N, Anderson IM, Deakin B, et al. Inflammation and Blood-Brain Barrier in Depression: Interaction of *CLDN5* and *IL6* Gene Variants in Stress-Induced Depression. Int J Neuropsychopharmacol. 2023 Mar 22;26(3):189–97.
12. Costello H, Gould RL, Abrol E, Howard R. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. BMJ Open. 2019 Jul 19;9(7):e027925.

13. Aburto MR, Cryan JF. Gastrointestinal and brain barriers: unlocking gates of communication across the microbiota–gut–brain axis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2024 Feb 14;1–26.

14. Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function. Fluids Barriers CNS. 2019 Dec;16(1):3.

15. Arp L, Jansson S, Wewer V, Burisch J. Psychiatric Disorders in Adult and Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Diseases – A Systematic Review and Meta-Analysis. J Crohns Colitis. 2022 Dec 1;16(12):1933–45.

16. Bisgaard TH, Allin KH, Elmahdi R, Jess T. The bidirectional risk of inflammatory bowel disease and anxiety or depression: A systematic review and meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry. 2023 Jul;83:109–16.

17. Hashimoto Y, Campbell M, Tachibana K, Okada Y, Kondoh M. Claudin-5: A Pharmacological Target to Modify the Permeability of the Blood–Brain Barrier. Biol Pharm Bull. 2021 Oct 1;44(10):1380–90.

18. Campbell M, Kiang A, Kenna PF, Kerskens C, Blau C, O'Dwyer L, et al. RNAi-mediated reversible opening of the blood-brain barrier. J Gene Med. 2008 Aug;10(8):930–47.

19. Dion-Albert L, Cadoret A, Doney E, Kaufmann FN, Dudek KA, Daigle B, et al. Vascular and blood-brain barrier-related changes underlie stress responses and resilience in female mice and depression in human tissue. Nat Commun. 2022 Jan 10;13(1):164.

20. Greene C, Kealy J, Humphries MM, Gong Y, Hou J, Hudson N, et al. Dose-dependent expression of claudin-5 is a modifying factor in schizophrenia. Mol Psychiatry. 2018 Nov;23(11):2156–66.

21. Hubbard WB, Velmurugan GV, Brown EP, Sullivan PG. Resilience of females to acute blood–brain barrier damage and anxiety behavior following mild blast traumatic brain injury. Acta Neuropathol Commun. 2022 Dec;10(1):93.

22. Grogans SE, Bliss-Moreau E, Buss KA, Clark LA, Fox AS, Keltner D, et al. The nature and neurobiology of fear and anxiety: State of the science and opportunities for accelerating discovery. Neurosci Biobehav Rev. 2023 Aug;151:105237.

23. Thapar A., Pine S., Leckman J., Scott S.,Snowling M, Taylor E. Rutter's Child and Adolescent Psychiatry. Sixth Edition. 2015.

24. Crocq MA. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. Dialogues Clin Neurosci. 2015 Sep 30;17(3):319–25.

25. Crocq MA. The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category. Dialogues Clin Neurosci. 2017 Jun;19(2):107–16.

26. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. Dialogues Clin Neurosci. 2015 Sep 30;17(3):327–35.

27. Kafes AY. Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları Üzerine Bir Bakış. Humanist Perspect. 2021 Feb 22;3(1):186–94.

28. Milic MI, Carl T, Rapee RM. Similarities and differences between young children with selective mutism and social anxiety disorder. Behav Res Ther. 2020 Oct 1;133:103696.

29. Walter HJ, Bukstein OG, Abright AR, Keable H, Ramtekkar U, Ripperger-Suhler J, et al. Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2020 Oct;59(10):1107–24.

30. Bennett S., Walkup J.T. Anxiety disorders in children and adolescents: Assessment and diagnosis [Internet]. 2022 [cited 2025 Feb 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/anxiety-disorders-in-children-and-adolescents-assessment-and-diagnosis?search=anxiety%20etiology&source=search_result&selectedTitle=5%7E150&usage_type=default&display_rank=5

31. Warner EN, Ammerman RT, Glauser TA, Pestian JP, Agasthya G, Strawn JR. Developmental Epidemiology of Pediatric Anxiety Disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2023 Jul;32(3):511–30.

32. Racine N, McArthur BA, Cooke JE, Eirich R, Zhu J, Madigan S. Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19. JAMA Pediatr. 2021 Nov;175(11):1–10.

33. Samji H, Wu J, Ladak A, Vossen C, Stewart E, Dove N, et al. Review: Mental health impacts of the COVID-19 pandemic on children and youth – a systematic review. Child Adolesc Ment Health. 2022 May;27(2):173–89.

34. Lent A, Dunn A, Eldawy N, Jhumkhawala V, Rao M, Sohmer J, et al. Trends in Childhood Behavioral, Mental, and Developmental Problems (2019–2022) Using the National Survey of Children's Health. Pediatr Rep. 2024 Dec;16(4):983–1000.

35. Bennett S., Walkup J.T. Anxiety disorders in children and adolescents: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and course - UpToDate [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/anxiety-disorders-in-children-and-adolescents-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-and-course?source=mostViewed_widget

36. Esbjørn BH, Hoeyer M, Dyrborg J, Leth I, Kendall PC. Prevalence and co-morbidity among anxiety disorders in a national cohort of psychiatrically referred children and adolescents. J Anxiety Disord. 2010 Dec 1;24(8):866–72.

37. Bilac O, Ercan ES, Uysal T, Aydin C. PREVALENCE OF ANXIETY AND MOOD DISORDERS AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PRIMARY SCHOOL STUDENTS. Turk J Psychiatry [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 15]; Available from: http://www.turkpsikiyatri.com/default.aspx?modul=doi&doi=u7670

38. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardıc U, Yuce D, Karacetın G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). Nord J Psychiatry. 2019 Feb 17;73(2):132–40.

39. Dursun OB, Esin İS, Akıncı MA, Karayağmurlu A, Turan B, Özhan Aşıkhasanoğlu E. The prevalence of childhood mental disorders in different habitations: are we underestimating their prevalence in rural areas? Nord J Psychiatry. 2020 Apr 2;74(3):201–7.

40. Mutluer T, Gorker I, Akdemir D, Ozdemir DF, Ozel OO, Vural P, et al. Prevalence, comorbidities and mediators of childhood anxiety disorders in urban Turkey: a national representative epidemiological study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2023;58(6):919–29.

41. Hunt C, Bussey K, Peters L, Gaston J, Lo A, Rapee RM. School-based victimization in children and adolescents presenting for cognitive behavioural treatment of anxiety disorders. Behav Cogn Psychother. 2022 Nov;50(6):590–603.

42. Kingery JN, Erdley CA, Marshall KC, Whitaker KG, Reuter TR. Peer Experiences of Anxious and Socially Withdrawn Youth: An Integrative Review of the Developmental and Clinical Literature. Clin Child Fam Psychol Rev. 2010 Mar 1;13(1):91–128.

43. Asselmann E, Wittchen HU, Lieb R, Beesdo-Baum K. The role of the mother-child relationship for anxiety disorders and depression: results from a prospective-longitudinal study in adolescents and their mothers. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2015 Apr;24(4):451–61.

44. Warner EN, Strawn JR. Risk Factors for Pediatric Anxiety Disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2023 Jul;32(3):485–510.

45. Abend R. Understanding anxiety symptoms as aberrant defensive responding along the threat imminence continuum. Neurosci Biobehav Rev. 2023 Sep;152:105305.

46. Abend R, de Voogd L, Salemink E, Wiers RW, Pérez-Edgar K, Fitzgerald A, et al. Association between attention bias to threat and anxiety symptoms in children and adolescents. Depress Anxiety. 2018;35(3):229–38.

47. Hennings AC, Cooper SE, Lewis-Peacock JA, Dunsmoor JE. Pattern analysis of neuroimaging data reveals novel insights on threat learning and extinction in humans. Neurosci Biobehav Rev. 2022 Nov;142:104918.

48. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci. 2000;23:155–84.

49. Casey BJ, Ruberry EJ, Libby V, Glatt CE, Hare T, Soliman F, et al. Transitional and translational studies of risk for anxiety. Depress Anxiety. 2011 Jan;28(1):18–28.

50. Phelps EA. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. Annu Rev Psychol. 2006;57:27–53.

51. Cardinale EM, Bezek J, Morales S, Filippi C, Smith AR, Haller S, et al. Cross-sectional and Longitudinal Associations of Anxiety and Irritability With Adolescents' Neural Responses to Cognitive Conflict. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2023 Apr 1;8(4):436–44.

52. Carlisi CO, Hilbert K, Guyer AE, Ernst M. Sleep-amount differentially affects fear-processing neural circuitry in pediatric anxiety: A preliminary fMRI investigation. Cogn Affect Behav Neurosci. 2017 Dec;17(6):1098–113.

53. Merz CJ, Wolf OT. How stress hormones shape memories of fear and anxiety in humans. Neurosci Biobehav Rev. 2022 Nov;142:104901.

54. Stone EA, Lin Y, Sarfraz Y, Quartermain D. The Role of the Central Noradrenergic System in Behavioral Inhibition. Brain Res Rev. 2011 Jun 24;67(1–2):193–208.

55. Xu K, Ernst M, Goldman D. Imaging genomics applied to anxiety, stress response, and resiliency. Neuroinformatics. 2006;4(1):51–64.

56. Smoller JW, Yamaki LH, Fagerness JA, Biederman J, Racette S, Laird NM, et al. The corticotropin-releasing hormone gene and behavioral inhibition in children at risk for panic disorder. Biol Psychiatry. 2005 Jun 15;57(12):1485–92.

57. Soliman F, Glatt CE, Bath KG, Levita L, Jones RM, Pattwell SS, et al. A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. Science. 2010 Feb 12;327(5967):863–6.

58. He X, Li Y, Zhang N, Huang J, Ming X, Guo R, et al. Melanin-concentrating hormone promotes anxiety and intestinal dysfunction via basolateral amygdala in mice. Front Pharmacol. 2022 Aug 9;13:906057.

59. Yıldırım Demirdöğen E, Tanrıverdi Ç, Kara İ, Donbaloğlu MA, Özgeriş FB. Oxidative Imbalance in Pediatric Anxiety Disorders: A Preliminary Comparative Study. Cureus. 2024;16(2):e54796.

60. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. The Lancet. 2021 Mar 6;397(10277):914–27.

61. Lewis GJ, Plomin R. Heritable influences on behavioural problems from early childhood to mid-adolescence: evidence for genetic stability and innovation. Psychol Med. 2015 Jul;45(10):2171–9.

62. Rapee RM, Schniering CA, Hudson JL. Anxiety Disorders During Childhood and Adolescence: Origins and Treatment. Annu Rev Clin Psychol. 2009 Apr 27;5(Volume 5, 2009):311–41.

63. Kagan J. Temperamental and Theoretical Contributions to Clinical Psychology. Annu Rev Clin Psychol. 2022 May 9;18(Volume 18, 2022):1–18.

64. O'Donovan A, Hughes BM, Slavich GM, Lynch L, Cronin MT, O'Farrelly C, et al. Clinical anxiety, cortisol and interleukin-6: Evidence for specificity in emotion–biology relationships. Brain Behav Immun. 2010 Oct;24(7):1074–7.

65. Vogelzangs N, Beekman ATF, de Jonge P, Penninx BWJH. Anxiety disorders and inflammation in a large adult cohort. Transl Psychiatry. 2013 Apr;3(4):e249–e249.

66. Haroon E, Woolwine BJ, Chen X, Pace TW, Parekh S, Spivey JR, et al. IFN-Alpha-Induced Cortical and Subcortical Glutamate Changes Assessed by Magnetic Resonance Spectroscopy. Neuropsychopharmacology. 2014 Feb 26;39(7):1777.

67. Tang Z, Ye G, Chen X, Pan M, Fu J, Fu T, et al. Peripheral proinflammatory cytokines in Chinese patients with generalised anxiety disorder. J Affect Disord. 2018 Jan 1;225:593–8.

68. Ortega AN, Huertas SE, Canino G, Ramirez R, Rubio-Stipec M. Childhood Asthma, Chronic Illness, and Psychiatric Disorders. J Nerv Ment Dis. 2002 May;190(5):275.

69. Uzun N, Akıncı MA. Hemogram parameters in childhood anxiety disorders: Could anxiety disorders be related with inflammation? Med Hypotheses. 2021 Jan;146:110440.

70. Liu Y, Ho RCM, Mak A. The role of interleukin (IL)-17 in anxiety and depression of patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2012 Apr;15(2):183–7.

71. Vieira MMM, Ferreira TB, Pacheco PAF, Barros PO, Almeida CRM, Araújo-Lima CF, et al. Enhanced Th17 phenotype in individuals with generalized anxiety disorder. J Neuroimmunol. 2010 Dec 15;229(1):212–8.

72. Copeland WE, Shanahan L, Worthman C, Angold A, Costello EJ. Generalized anxiety and C-reactive protein levels: A prospective, longitudinal analysis. Psychol Med. 2012;42(12):2641–50.

73. Khandaker GM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association between serum C-reactive protein and DSM-IV generalized anxiety disorder in adolescence: Findings from the ALSPAC cohort. Neurobiol Stress. 2016 Oct;4:55–61.

74. Hoge E a., Brandstetter K, Moshier S, Pollack M h., Wong K k., Simon N m. Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder. Depress Anxiety. 2009;26(5):447–55.

75. Rapaport MH, Stein MB. Serum cytokine and soluble interleukin-2 receptors in patients with panic disorder. Anxiety. 1994;1(1):22–5.

76. Tükel. R, Arslan B., Ertekin B., Ertekin E., Oflaz S., Ergen A., et al. Decreased IFN-γ and IL-12 levels in panic disorder. J Psychosom Res [Internet]. 2012 Jul [cited 2025 Mar 2];73(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22691562/

77. Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, et al. The Effects Of Psychologıcal Stress On Humans: Increased Productıon Of Pro-Inflammatory Cytokınes And Th1-Lıke Response In Stress-Induced Anxıety. Cytokine. 1998 Apr 1;10(4):313–8.

78. Koh KB, Lee Y. Reduced Anxiety Level by Therapeutic Interventions and Cell-Mediated Immunity in Panic Disorder Patients. Psychother Psychosom. 2004 Jul 30;73(5):286–92.

79. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in Fear- and Anxiety-Based Disorders: PTSD, GAD, and Beyond. Neuropsychopharmacology. 2017 Jan;42(1):254–70.

80. Cummings CM, Caporino NE, Kendall PC. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: 20 years after. Psychol Bull. 2014;140(3):816–45.

81. 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 [cited 2025 Mar 4];(11). Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013162.pub2/full

82. Zugman A, Winkler AM, Qamar P, Pine DS. Current and Future Approaches to Pediatric Anxiety Disorder Treatment. Am J Psychiatry. 2024 Mar 1;181(3):189–200.

83. Locher C, Koechlin H, Zion SR, Werner C, Pine DS, Kirsch I, et al. Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Placebo for Common Psychiatric Disorders Among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2017 Oct 1;74(10):1011–20.

84. Ginsburg GS, Becker-Haimes EM, Keeton C, Kendall PC, Iyengar S, Sakolsky D, et al. Results From the Child/Adolescent Anxiety Multimodal Extended Long-Term Study (CAMELS): Primary Anxiety Outcomes. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2018 Jul 1;57(7):471–80.

85. Bushnell GA, Talati A, Wickramaratne PJ, Gameroff MJ, Weissman MM. Trajectories of childhood anxiety disorders in two generations at high risk. Depress Anxiety. 2020;37(6):521–31.

86. King KM, Feil MC, Halvorson MA, Kosterman R, Bailey JA, Hawkins JD. A trait-like propensity to experience internalizing symptoms is associated with problem alcohol involvement across adulthood, but not adolescence. Psychol Addict Behav. 2020;34(7):756–71.

87. Baldwin D. Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2025 [cited 2025 Mar 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/generalized-anxiety-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?search=anxiety%20comorbid&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3

88. Emdin CA, Odutayo A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Hunn BHM. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. Am J Cardiol. 2016 Aug 15;118(4):511–9.

89. Akıncı MA, Uzun N, Alp H. Evaluation of subclinical cardiovascular risk in drug-naive pediatric patients with anxiety disorders. Int J Psychiatry Med. 2024 Mar;59(2):153–66.

90. Goodsell B, Lawrence D, Ainley J, Sawyer M, Zubrick S, Maratos J. Child and adolescent mental health and educational outcomes. An analysis of educational outcomes from Young Minds Matter: the second Australian Child and Adolescent Survey of Mental Health and Wellbeing [Internet]. Child and adolescent mental health and educational outcomes. An analysis of educational outcomes from Young Minds Matter: the second Australian Child and Adolescent Survey of Mental Health and Wellbeing. The University of Western

Australia; 2017 [cited 2025 Mar 2]. Available from: https://espace.curtin.edu.au/handle/20.500.11937/90004

91. Wasiak J, Gawlik-Kotelnicka O. Intestinal permeability and its significance in psychiatric disorders – A narrative review and future perspectives. Behav Brain Res. 2023 Jun;448:114459.

92. Niewiem M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal Barrier Permeability in Allergic Diseases. Nutrients. 2022 Jan;14(9):1893.

93. Greene C, Hanley N, Campbell M. Blood-brain barrier associated tight junction disruption is a hallmark feature of major psychiatric disorders. Transl Psychiatry. 2020 Nov 2;10(1):373.

94. Tuganbaev T, Mor U, Bashiardes S, Liwinski T, Nobs SP, Leshem A, et al. Diet Diurnally Regulates Small Intestinal Microbiome-Epithelial-Immune Homeostasis and Enteritis. Cell. 2020 Sep 17;182(6):1441-1459.e21.

95. Duerksen DR, Wilhelm-Boyles C, Parry DM. Intestinal permeability in long-term follow-up of patients with celiac disease on a gluten-free diet. Dig Dis Sci. 2005 Apr;50(4):785–90.

96. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. Glia. 2007 Apr;55(5):453–62.

97. Mønsted MØ, Falck ND, Pedersen K, Buschard K, Holm LJ, Haupt-Jorgensen M. Intestinal permeability in type 1 diabetes: An updated comprehensive overview. J Autoimmun. 2021 Aug 1;122:102674.

98. Perez-Diaz-Del-Campo N, Castelnuovo G, Ribaldone DG, Caviglia GP. Fecal and Circulating Biomarkers for the Non-Invasive Assessment of Intestinal Permeability. Diagn Basel Switz. 2023 Jun 5;13(11):1976.

99. Jensen SB, Sheikh MA, Akkouh IA, Szabo A, O'Connell KS, Lekva T, et al. Elevated Systemic Levels of Markers Reflecting Intestinal Barrier Dysfunction and Inflammasome Activation Are Correlated in Severe Mental Illness. Schizophr Bull. 2023 May 1;49(3):635–45.

100. Kiecolt-Glaser JK, Wilson SJ, Bailey ML, Andridge R, Peng J, Jaremka LM, et al. Marital distress, depression, and a leaky gut: Translocation of bacterial endotoxin as a pathway to inflammation. Psychoneuroendocrinology. 2018 Dec 1;98:52–60.

101. Maes M, Kanchanatawan B, Sirivichayakul S, Carvalho AF. In Schizophrenia, Increased Plasma IgM/IgA Responses to Gut Commensal Bacteria Are Associated with Negative Symptoms, Neurocognitive Impairments, and the Deficit Phenotype. Neurotox Res. 2019 Apr 1;35(3):684–98.

102. Maes M, Sirivichayakul S, Kanchanatawan B, Vodjani A. Upregulation of the Intestinal Paracellular Pathway with Breakdown of Tight and Adherens Junctions in Deficit Schizophrenia. Mol Neurobiol. 2019 Oct;56(10):7056–73.

103. Wang C, Zhang T, He L, Fu JY, Deng HX, Xue XL, et al. Bacterial Translocation Associates With Aggression in Schizophrenia Inpatients. Front Syst Neurosci [Internet]. 2021 Sep 29 [cited 2025 Feb 27];15. Available from:

https://www.frontiersin.org/journals/systems-neuroscience/articles/10.3389/fnsys.2021.704069/full

104. Calarge CA, Devaraj S, Shulman RJ. Gut permeability and depressive symptom severity in unmedicated adolescents. J Affect Disord. 2019 Mar;246:586–94.

105. Maes M, Kubera M, Leśkiewicz M, Budziszewska B, Basta-Kaim A, Korzeniak B, et al. The gut-brain barrier in major depression. Pharmacol Rep. 2010 Jan 1;62(1):52–52.

106. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. J Affect Disord. 2012 Dec 1;141(1):55–62.

107. Hashimoto Y, Greene C, Munnich A, Campbell M. The CLDN5 gene at the blood-brain barrier in health and disease. Fluids Barriers CNS. 2023 Mar 28;20(1):22.

108. Cheng B, Du M, He S, Yang L, Wang X, Gao H, et al. Inhibition of platelet activation suppresses reactive enteric glia and mitigates intestinal barrier dysfunction during sepsis. Mol Med. 2022 Dec;28(1):137.

109. Li W, Yuan S, Sui X, Bian H, Wei M, Chen Z, et al. Higher serum occludin after successful reperfusion Is associated with early neurological deterioration. CNS Neurosci Ther. 2022 Jul;28(7):999–1007.

110. Obrenovich M. Leaky Gut, Leaky Brain? Microorganisms. 2018 Oct 18;6(4):107.

111. Ancona A, Petito C, Iavarone I, Petito V, Galasso L, Leonetti A, et al. The gut–brain axis in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis. 2021 Mar;53(3):298–305.

112. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. Clin Psychol Rev. 2021 Feb 1;83:101943.

113. Varanoske AN, McClung HL, Sepowitz JJ, Halagarda CJ, Farina EK, Berryman CE, et al. Stress and the gut-brain axis: Cognitive performance, mood state, and biomarkers of blood-brain barrier and intestinal permeability following severe physical and psychological stress. Brain Behav Immun. 2022 Mar;101:383–93.

114. Carloni S, Bertocchi A, Mancinelli S, Bellini M, Erreni M, Borreca A, et al. Identification of a choroid plexus vascular barrier closing during intestinal inflammation. Science. 2021 Oct 22;374(6566):439–48.

115. Wang X, Ma L, Luo Y, Yang Y, Upreti B, Cheng Y, et al. Increasing of Blood Brain Barrier Permeability and the Association With Depression and Anxiety in Systemic Lupus Erythematosus Patients. Front Med. 2022 Mar 29;9:852835.

116. Lee C, Doo E, Choi JM, Jang S ho, Ryu HS, Lee JY, et al. The Increased Level of Depression and Anxiety in Irritable Bowel Syndrome Patients Compared with Healthy Controls: Systematic Review and Meta-analysis. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Jul 31;23(3):349–62.

117. Seguella L, Pesce M, Capuano R, Casano F, Pesce M, Corpetti C, et al. High-fat diet impairs duodenal barrier function and elicits glia-dependent changes along the gut-brain axis that are required for anxiogenic and depressive-like behaviors. J Neuroinflammation. 2021 Dec;18(1):115.

118. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Crameri R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β, and TNF-α: Receptors, functions, and roles in diseases. J Allergy Clin Immunol. 2016 Oct;138(4):984–1010.

119. Liu CH, Hua N, Yang HY. Alterations in Peripheral C-Reactive Protein and Inflammatory Cytokine Levels in Patients with Panic Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2021;17:3539–58.

120. Hao Y, Jing H, Bi Q, Zhang J, Qin L, Yang P. Intra-amygdala microinfusion of IL-6 impairs the auditory fear conditioning of rats via JAK/STAT activation. Behav Brain Res. 2014 Dec 15;275:88–95.

121. Spooren A, Kolmus K, Laureys G, Clinckers R, De Keyser J, Haegeman G, et al. Interleukin-6, a mental cytokine. Brain Res Rev. 2011 Jun 24;67(1–2):157–83.

122. Leclercq S, Mian FM, Stanisz AM, Bindels LB, Cambier E, Ben-Amram H, et al. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. Nat Commun. 2017 Apr 4;8(1):15062.

123. McMurray KMJ, Sah R. Neuroimmune mechanisms in fear and panic pathophysiology. Front Psychiatry. 2022;13:1015349.

124. Young MB, Howell LL, Hopkins L, Moshfegh C, Yu Z, Clubb L, et al. A peripheral immune response to remembering trauma contributes to the maintenance of fear memory in mice. Psychoneuroendocrinology. 2018 Aug 1;94:143–51.

125. Tayefi M, Shafiee M, Kazemi-Bajestani SMR, Esmaeili H, Darroudi S, Khakpouri S, et al. Depression and anxiety both associate with serum level of hs-CRP: A gender-stratified analysis in a population-based study. Psychoneuroendocrinology. 2017 Jul;81:63–9.

126. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: the ATTICA study. Atherosclerosis. 2006 Apr;185(2):320–6.

127. Naudé PJW, Roest AM, Stein DJ, de Jonge P, Doornbos B. Anxiety disorders and CRP in a population cohort study with 54,326 participants: The LifeLines study. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. 2018 Sep;19(6):461–70.

128. Wagner EYN, Wagner JT, Glaus J, Vandeleur CL, Castelao E, Strippoli MPF, et al. Evidence for Chronic Low-Grade Systemic Inflammation in Individuals with Agoraphobia from a Population-Based Prospective Study. PLoS ONE. 2015 Apr 13;10(4):e0123757.

129. Zainal NH, Newman MG. Inflammation Mediates Depression and Generalized Anxiety Symptoms Predicting Executive Function Impairment After 18 Years. J Affect Disord. 2022 Jan 1;296:465–75.

130. Liukkonen T, Räsänen P, Jokelainen J, Leinonen M, Järvelin MR, Meyer-Rochow VB, et al. The association between anxiety and C-reactive protein (CRP) levels: Results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. Eur Psychiatry. 2011 Sep;26(6):363–9.

131. Duivis HE, Vogelzangs N, Kupper N, de Jonge P, Penninx BWJH. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). Psychoneuroendocrinology. 2013 Sep 1;38(9):1573–85.

132. Funaoka H, Kanda T, Fujii H. [Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases]. Rinsho Byori. 2010 Feb;58(2):162–8.

133. Funaoka H, Kanda T, Kajiura S, Ohkaru Y, Fujii H. Development of a high-specificity sandwich ELISA system for the quantification of human intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) concentrations. Immunol Invest. 2011;40(3):223–42.

134. Blaser A, Padar M, Tang J, Dutton J, Forbes A. Citrulline and intestinal fatty acid-binding protein as biomarkers for gastrointestinal dysfunction in the critically ill. Anaesthesiol Intensive Ther. 2019;51(3):230–9.

135. Saresella M, Piancone F, Marventano I, Zoppis M, Hernis A, Zanette M, et al. Multiple inflammasome complexes are activated in autistic spectrum disorders. Brain Behav Immun. 2016 Oct;57:125–33.

136. Teskey G, Anagnostou E, Mankad D, Smile S, Roberts W, Brian J, et al. Intestinal permeability correlates with behavioural severity in very young children with ASD: A preliminary study. J Neuroimmunol. 2021 Aug;357:577607.

137. Pusponegoro HD, Ismael S, Sastroasmoro S, Firmansyah A, Vandenplas Y. Maladaptive Behavior and Gastrointestinal Disorders in Children with Autism Spectrum Disorder. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2015;18(4):230.

138. Józefczuk J, Konopka E, Bierła JB, Trojanowska I, Sowińska A, Czarnecki R, et al. The Occurrence of Antibodies Against Gluten in Children with Autism Spectrum Disorders Does Not Correlate with Serological Markers of Impaired Intestinal Permeability. J Med Food. 2018 Feb;21(2):181–7.

139. L.A. Brenner, J.E. Forster, K.A. Stearns-Yoder, M.Ö. Stamper, A.J. Hoisington, DP Brostow, M. Mealer, H.S. Wortzel, T.T. Postolache, C.A. Lowry. Frontiers | Evaluation of an Immunomodulatory Probiotic Intervention for Veterans With Co-occurring Mild Traumatic Brain Injury and Posttraumatic Stress Disorder: A Pilot Study [Internet]. [cited 2025 Mar 11]. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2020.01015/full

140. Hoisington AJ, Stamper CE, Stearns-Yoder KA, Haghighi F, Lowry CA, Brenner LA. A cross-sectional study of correlations among blood-based biomarkers for

intestinal permeability: A pilot study of United States veterans with posttraumatic stress disorder symptoms. Brain Behav Immun - Health. 2023 Dec 1;34:100702.

141. Voigt RM, Zalta AK, Raeisi S, Zhang L, Brown JM, Forsyth CB, et al. Abnormal intestinal milieu in posttraumatic stress disorder is not impacted by treatment that improves symptoms. Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol. 2022 Aug;323(2):G61–70.

142. Arnone D. Blood-Brain Barrier Perturbations, Psychiatric Disorders, and New Opportunities for Refining Disease Models. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2022 Oct;7(10):957–9.

143. Alvarez-Mon MA, Gómez AM, Orozco A, Lahera G, Sosa MD, Diaz D, et al. Abnormal Distribution and Function of Circulating Monocytes and Enhanced Bacterial Translocation in Major Depressive Disorder. Front Psychiatry. 2019 Nov 15;10:812.

144. Alvarez-Mon MA, Gomez-Lahoz AM, Orozco A, Lahera G, Sosa-Reina MD, Diaz D, et al. Blunted Expansion of Regulatory T Lymphocytes Is Associated With Increased Bacterial Translocation in Patients With Major Depressive Disorder. Front Psychiatry [Internet]. 2021 Jan 8 [cited 2025 Mar 10];11. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2020.591962/full

145. Zhong J, Chen J, Cao M, Fang L, Wang Z, Liao J, et al. Elevated plasma intestinal fatty acid binding protein and aberrant lipid metabolism predict post-stroke depression. Heliyon. 2022 Nov;8(11):e11848.

146. Ohlsson L, Gustafsson A, Lavant E, Suneson K, Brundin L, Westrin Å, et al. Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. Acta Psychiatr Scand. 2019 Feb;139(2):185–93.

147. Donnadieu-Rigole H, Pansu N, Mura T, Pelletier S, Alarcon R, Gamon L, et al. Beneficial Effect of Alcohol Withdrawal on Gut Permeability and Microbial Translocation in Patients with Alcohol Use Disorder. Alcohol Clin Exp Res. 2018;42(1):32–40.

148. Cai Y, Gong D, Xiang T, Zhang X, Pan J. Markers of intestinal barrier damage in patients with chronic insomnia disorder. Front Psychiatry. 2024;15:1373462.

149. Iordache MM, Tocia C, Aschie M, Dumitru A, Manea M, Cozaru GC, et al. Intestinal Permeability and Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease. J Clin Med. 2022 Jan;11(17):5121.

150. Liśkiewicz P, Kaczmarczyk M, Misiak B, Wroński M, Bąba-Kubiś A, Skonieczna-Żydecka K, et al. Analysis of gut microbiota and intestinal integrity markers of inpatients with major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021;106.

151. Choi J, Kim JH, Park M, Lee HJ. Effects of Flavonoid-Rich Orange Juice Intervention on Major Depressive Disorder in Young Adults: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2023 Jan;15(1):145.

152. Gawlik-Kotelnicka O, Czarnecka-Chrebelska K, Margulska A, Pikus E, Wasiak J, Skowrońska A, et al. Associations between intestinal fatty-acid binding protein and clinical and metabolic characteristics of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2025 Jan 10;136:111170.

153. Matsumoto-Okazaki Y, Furuse M, Kajiya K. Claudin-5 haploinsufficiency exacerbates UVB-induced oedema formation by inducing lymphatic vessel leakage. Exp Dermatol. 2012 Jul;21(7):557–9.

154. Swager SA, Delfín DA, Rastogi N, Wang H, Canan BD, Fedorov VV, et al. Claudin-5 levels are reduced from multiple cell types in human failing hearts and are associated with mislocalization of ephrin-B1. Cardiovasc Pathol. 2015 May;24(3):160–7.

155. Delfín DA, Xu Y, Schill KE, Mays TA, Canan BD, Zang KE, et al. Sustaining Cardiac Claudin-5 Levels Prevents Functional Hallmarks of Cardiomyopathy in a Muscular Dystrophy Mouse Model. Mol Ther. 2012 Jul;20(7):1378–83.

156. Labus J, Wöltje K, Stolte KN, Häckel S, Kim KS, Hildmann A, et al. IL-1β promotes transendothelial migration of PBMCs by upregulation of the FN/α5β1 signalling pathway in immortalised human brain microvascular endothelial cells. Exp Cell Res. 2018 Dec 15;373(1–2):99–111.

157. Rochfort KD, Cummins PM. The blood-brain barrier endothelium: a target for pro-inflammatory cytokines. Biochem Soc Trans. 2015 Aug;43(4):702–6.

158. Yücel M, Kotan D, Gurol Çiftçi G, Çiftçi IH, Cikriklar HI. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Mar;20(5):930–6.

159. Geng S, Yang L, Cheng F, Zhang Z, Li J, Liu W, et al. Gut Microbiota Are Associated With Psychological Stress-Induced Defections in Intestinal and Blood–Brain Barriers. Front Microbiol. 2020;10.

160. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Kana V, Wang VX, Bouchard S, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. Nat Neurosci. 2017 Dec;20(12):1752–60.

161. Dudek KA, Dion-Albert L, Lebel M, LeClair K, Labrecque S, Tuck E, et al. Molecular adaptations of the blood–brain barrier promote stress resilience vs. depression. Proc Natl Acad Sci. 2020 Feb 11;117(6):3326–36.

162. Donegan ML, Stefanini F, Meira T, Gordon JA, Fusi S, Siegelbaum SA. Coding of social novelty in the hippocampal CA2 region and its disruption and rescue in a 22q11.2 microdeletion mouse model. Nat Neurosci. 2020 Nov;23(11):1365–75.

163. Pollak TA, Drndarski S, Stone JM, David AS, McGuire P, Abbott NJ. The blood-brain barrier in psychosis. Lancet Psychiatry. 2018 Jan;5(1):79–92.

164. Nishiura K, Ichikawa-Tomikawa N, Sugimoto K, Kunii Y, Kashiwagi K, Tanaka M, et al. PKA activation and endothelial claudin-5 breakdown in the schizophrenic prefrontal cortex. Oncotarget. 2017 Nov 7;8(55):93382–91.

165. Usta A, Kılıç F, Demirdaş A, Işık Ü, Doğuç DK, Bozkurt M. Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2021 Jun;271(4):767–73.

166. Yazla E, Kayadibi H, Cetin I, Aydinoglu U, Karadere ME. Evaluation of Changes in Peripheric Biomarkers Related to Blood Brain Barrier Damage in Patients with Schizophrenia and Their Correlation with Symptoms. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2022 Aug 31;20(3):504–13.

167. Fiorentino M, Sapone A, Senger S, Camhi SS, Kadzielski SM, Buie TM, et al. Blood–brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. Mol Autism. 2016 Dec;7(1):49.

168. Bilgiç A, Ferahkaya H, Karagöz H, Kılınç İ, Energin VM. Serum claudin-5, claudin-11, occludin, vinculin, paxillin, and beta-catenin levels in preschool children with autism spectrum disorder. Nord J Psychiatry. 2023 Jul 3;77(5):506–11.

169. Eroğlu H, Işık Ü, Büyükbayram Hİ, Arıcan HM. Serum Zonulin, Claudin-5, junction Adhesion Molecule-A, Occludin and Tricellulin levels in children with autism spectrum disorder. Int J Dev Disabil. 2024 Jan 4;1–8.

170. Abdulkarim SN, Sarhat ER. Cingulin, Claudin-5 And Tricellulin As A Novel Biomarker For Autism Spectrum Disorder. Int J Environ Sci. 2025 Apr 15;11(2s):667–78.

171. Tanır Y, Örengül AC, Özdemir YE, Karayağmurlu A, Kaynar TB, Baki AM, et al. Serum Zonulin and Claudin-5 but not Interferon-Gamma and Interleukin-17A Levels Increased in Children with Specific Learning Disorder: A Case–Control Study. Psychiatry Clin Psychopharmacol. 2023;33(3):211–7.

172. Kılıç F, Işık Ü, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Süleyman Demirel University Medicine Faculty, Isparta, Turkey, Kumbul Doğuç D, Department of Biochemistry, Süleyman Demirel University Medicine Faculty, Isparta, Turkey. Serum Claudın-5, But Not Zonulın, May Be Associated Wıth Obsessıve-Compulsıve Dısorder. Psychiatr Danub. 2022 Jun 29;34(2):273–8.

173. Işık Ü, Aydoğan Avşar P, Aktepe E, Doğuç DK, Kılıç F, Büyükbayram Hİ. Serum zonulin and claudin-5 levels in children with obsessive–compulsive disorder. Nord J Psychiatry. 2020 Jun 26;74(5):346–51.

174. Kınay. Obsesif kompulsif bozukluk tanılı çocuk ve ergenlerde klaudin-5, klaudin-12, okludin, angulin-1 ve trisellülin düzeyleri. Claudin-5, claudin-12, occludin, angulin-1 and trisellulin levels in children and adolescents diagnosed with obsessive compulsive disorder [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 27]; Available from: https://acikerisim.erbakan.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12452/10305

175. Tanelian A, Nahvi R, Nankova B, Sabban E. Alterations in Microbiota-Gut-Brain Axis and Susceptibility or Resilience to Traumatic Stress. FASEB J [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 12];36(S1). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.2022.36.S1.R3173

176. Gal Z, Torok D, Gonda X, Eszlari N, Anderson IM, Deakin B, et al. Inflammation and Blood-Brain Barrier in Depression: Interaction of CLDN5 and IL6 Gene Variants in Stress-Induced Depression. Int J Neuropsychopharmacol. 2023 Mar 22;26(3):189–97.

177. Shi W, Zhang S, Yao K, Meng Q, Lu Y, Ren Y, et al. Breakdown of the blood-brain barrier in depressed mice induced by chronic unpredictable mild stress. J Psychiatr Res. 2024;180:138–46.

178. Kılıç F, Işık Ü, Demirdaş A, Doğuç DK, Bozkurt M. Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 2020 Apr;266:37–42.

179. Hochman E, Taler M, Flug R, Gur S, Dar S, Bormant G, et al. Serum claudin-5 levels among patients with unipolar and bipolar depression in relation to the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha levels. Brain Behav Immun. 2023 Mar;109:162–7.

180. Fan M, Deng F, Tang R, Cai Y, Zhang X, Li H, et al. Serum Zonula Occludens-1 and Claudin-5 Levels in Patients with Insomnia Disorder: A Pilot Study. Nat Sci Sleep. 2023 Oct;Volume 15:873–84.

181. Jia Z, Kong Y, Wang C, Fu Z, Tian Z, Sun Y, et al. OCLN as a novel biomarker for prognosis and immune infiltrates in kidney renal clear cell carcinoma: an integrative computational and experimental characterization. Front Immunol. 2023;14:1224904.

182. Oner TO, Unalp A, Hiz S, Bayram E, Kaytan I, Cingoz S. OCLN gene variants identified in three patients with severe neurodevelopmental disorder associated with epilepsy, intellectual disability and malformation of cortical development. Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape. 2021 Dec 1;23(6):843–53.

183. Nalbant K, Erden S, Yazar A, Kılınç İ. Investigation of the Relation between Epithelial Barrier Function and Autism Symptom Severity in Children with Autism Spectrum Disorder. J Mol Neurosci. 2022 Apr;72(4):741–7.

184. Çakir A, Dogru H, Laloglu E. Serum Occludin and Zonulin Levels in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Healthy Controls. Indian Pediatr. 2023 Feb;60(2):137–41.

185. Lee SY, Li SC, Yang CY, Kuo HC, Chou WJ, Wang LJ. Gut Leakage Markers and Cognitive Functions in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Children. 2023 Mar 5;10(3):513.

186. Cai HQ, Catts VS, Webster MJ, Galletly C, Liu D, O'Donnell M, et al. Increased macrophages and changed brain endothelial cell gene expression in the frontal cortex of people with schizophrenia displaying inflammation. Mol Psychiatry. 2020 Apr;25(4):761–75.

187. Zengil S, Laloğlu E. Evaluation of Serum Zonulin and Occludin Levels in Bipolar Disorder. Psychiatry Investig. 2023 Apr 20;20(4):382–9.

188. Zengil S, Laloğlu E. Evaluation of serum zonulin and occludin levels in obsessive-compulsive disorder and the effect of major depressive disorder comorbidity. Front Psychiatry [Internet]. 2024 Jul 23 [cited 2025 Mar 11];15. Available from:

https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2024.1395235/full

189. Huang YJ, Tsai MS, Panyod S, Liu PY, Lu KH, Weng CY, et al. Garlic essential oil ameliorates depression-like behaviors in unpredictable chronic mild stress by modulating the brain NLRP3 inflammasome pathway and influencing the gut barrier and microbiota. Food Funct. 2023 Jul 31;14(15):6998–7010.

190. Unal F, Oktem F, Cetin Cuhadaroglu F, Cengel Kultur SE, Akdemir D, Foto Ozdemir D, et al. Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). Turk J Psychiatry [İnternet]. 2019 [cited 2024 Jan 27]; Available from: http://www.turkpsikiyatri.com/default.aspx?modul=doi&doi=u23408

191. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale. Psychiatry Edgmont. 2007 Jul;4(7):28–37.

192. Chorpita BF, Moffitt CE, Gray J. Psychometric properties of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a clinical sample. Behav Res Ther. 2005 Mar;43(3):309–22.

193. Gormez V, Kilincaslan A, Ebesutani C, Orengul AC, Kaya I, Ceri V, et al. Psychometric Properties of the Parent Version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a Clinical Sample of Turkish Children and Adolescents. Child Psychiatry Hum Dev. 2017 Dec;48(6):922–33.

194. Parlakkaya Yıldız FB, Öztürk Ahmet. Bipolar Bozuklukta Bağırsak Geçirgenliği Biyobelirteçleri İle Bilişsel İşlevlerin İlişkisi [Uzmanlık Tezi]. [İstanbul]: T.C. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı; 2021.

195. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Feb 15;108(7):3047–52.

196. Meng C, Feng S, Hao Z, Dong C, Liu H. Antibiotics exposure attenuates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety-like and depression-like behavior. Psychoneuroendocrinology. 2022 Feb 1;136:105620.

197. Bruch JD. Intestinal infection associated with future onset of an anxiety disorder: Results of a nationally representative study. Brain Behav Immun. 2016 Oct 1;57:222–6.

198. Nikel K, Stojko M, Smolarczyk J, Piegza M. The Impact of Gut Microbiota on the Development of Anxiety Symptoms—A Narrative Review. Nutrients. 2025;17(6).

199. Zhang X, Hou Y, Li Y, Wei W, Cai X, Shao H, et al. Taxonomic and Metabolic Signatures of Gut Microbiota for Assessing the Severity of Depression and Anxiety in Major Depressive Disorder Patients. Neuroscience. 2022 Aug 1;496:179–89.

200. Camara-Lemarroy CR, Silva C, Greenfield J, Liu WQ, Metz LM, Yong VW. Biomarkers of intestinal barrier function in multiple sclerosis are associated with

disease activity. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2020 Oct;26(11):1340–50.

201. Mayerhofer R, Fröhlich EE, Reichmann F, Farzi A, Kogelnik N, Fröhlich E, et al. Diverse action of lipoteichoic acid and lipopolysaccharide on neuroinflammation, blood-brain barrier disruption, and anxiety in mice. Brain Behav Immun. 2017 Feb;60:174–87.

202. Maridaki Z, Syrros G, Gianna Delichatsiou S, Warsh J, Konstantinou GN. Claudin-5 and occludin levels in patients with psychiatric disorders − A systematic review. Brain Behav Immun. 2025 Jan 1;123:865–75.

203. Jamali Z, Hosseiniara R, Khalili P, Mirazaei M, Zarei S, Habibi M, et al. The association between major depressive disorder and generalized anxiety disorder with hematological indices in the Rafsanjan youth cohort study. Sci Rep. 2025;15(1).

204. Gündüz et al. Evaluation of mean platelet volume, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio and red cell distribution width in panic disorder. Alpha Psychiatry. 2018 Feb 1;19(1):5–12.

205. Özyurt G, Binici NC. The neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescent obsessive-compulsive disorder: Does comorbid anxiety disorder affect inflammatory response? Psychiatry Res. 2019 Feb;272:311–5.

206. Baek JH, Kim HJ, Fava M, Mischoulon D, Papakostas GI, Nierenberg A, et al. Reduced Venous Blood Basophil Count and Anxious Depression in Patients with Major Depressive Disorder. Psychiatry Investig. 2016 May;13(3):321–6.

207. Shafiee M, Tayefi M, Hassanian SM, Ghaneifar Z, Parizadeh MR, Avan A, et al. Depression and anxiety symptoms are associated with white blood cell count and red cell distribution width: A sex-stratified analysis in a population-based study. Psychoneuroendocrinology. 2017 Oct;84:101–8.

208. Zeng Y, Chourpiliadis C, Hammar N, Seitz C, Valdimarsdóttir UA, Fang F, et al. Inflammatory Biomarkers and Risk of Psychiatric Disorders. JAMA Psychiatry. 2024 Nov 1;81(11):1118–29.

209. Uçar HN, Murat D, Eray Ş. Simple Peripheral Markers for Inflammation in Drug-Naive, Comorbidity-Free Adolescents with Obsessive–Compulsive Disorder. East J Med. 2019;24(1):23–9.

210. Ayaydin H, Abali O, Akdeniz NO, Kok BE, Gunes A, Yildirim A, et al. Immune system changes after sexual abuse in adolescents. Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc. 2016 Feb;58(2):105–12.

211. Köhler-Forsberg O, He W, Chang Y, Atlas SJ, Meigs JB, Nierenberg AA. White blood cell count at first depression diagnosis as predictor for risk of subsequent hospitalization with depression. Neurol Psychiatry Brain Res. 2017 Dec 1;26:1–6.

212. Liu B, Taioli E. Seasonal Variations of Complete Blood Count and Inflammatory Biomarkers in the US Population - Analysis of NHANES Data. PLOS ONE. 2015 Nov 6;10(11):e0142382.

213. Gabbay V, Coffey BJ, Guttman LE, Gottlieb L, Katz Y, Babb JS, et al. A cytokine study in children and adolescents with Tourette's disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009 Aug 31;33(6):967–71.

214. Rodríguez N, Morer A, González-Navarro EA, Serra-Pages C, Boloc D, Torres T, et al. Inflammatory dysregulation of monocytes in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. J Neuroinflammation. 2017 Dec 28;14(1):261.

215. Şimşek Ş, Yüksel T, Çim A, Kaya S. Serum Cytokine Profiles of Children with Obsessive-Compulsive Disorder Shows the Evidence of Autoimmunity. Int J Neuropsychopharmacol. 2016 Aug;19(8):pyw027.

216. Alarslan H. Yde. Obsesif Kompulsif Bozukluğa Sahip Olan Çocuklar Ve Sağlıklı Kontroller Arasında B-Katenin, Gsk-3β Ve Bdnf Düzeylerinin İncelenmesi [Uzmanlık Tezi]. [Erzurum-2023]: T.C. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı;

217. Gray SM, Bloch MH. Systematic review of proinflammatory cytokines in obsessive-compulsive disorder. Curr Psychiatry Rep. 2012 Jun;14(3):220–8.

218. Sah A, Singewald N. The (neuro)inflammatory system in anxiety disorders and PTSD: Potential treatment targets. Pharmacol Ther. 2025;269.

219. Howe AS, Lynch DA. Cytokine alterations in pediatric internalizing disorders: Systematic review and exploratory multi-variate meta-analysis. Brain Behav Immun - Health. 2022;24.

220. Colasanto M, Madigan S, Korczak DJ. Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. J Affect Disord. 2020 Dec 1;277:940–8.

221. Ioannou M, Borkent J, Severance EG, Yolken RH, Fasano A, Sommer IEC, et al. Biomarkers of intestinal permeability in major psychiatric disorders: Distinct biological roles call for a more nuanced application. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2025 Jun 20;139:111405.

EKLER

EK-1. Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1. Adı-soyadı: İletişim numarası:
2. Cinsiyeti: Erkek ( ) Kız ( )
3. Doğum Tarihi:
4. Yaş:
5. Boy:……..cm Kilo:……...kg.

Anne Hayatta ( ) Vefat ettiyse yılı-sebebi:

6. Anne Yaşı:
7. Eğitim Düzeyi: Okuryazar değil ( ) Okuryazar ( ) İlkokul ( ) Ortaokul ( ) Lise ( ) Üniversite ( )
8. Mesleği: Ev Hanımı ( ) Çalışıyor ( )
9. Tedavi Gördüğü Psikiyatrik Rahatsızlık: Var ( ) Yok ( ) Varsa belirtiniz: ……..
10. Bedensel Hastalık (Şeker, Tansiyon, Böbrek hastalığı gibi): Var ( ) Yok ( ) Varsa belirtiniz:…….
11. Sigara kullanımı: Var ( ) Yok ( )
12. Alkol kullanımı: Var ( ) Yok ( )

Baba Hayatta ( ) Vefat ettiyse yılı-sebebi:

13. Baba Yaşı:
14. Eğitim Düzeyi: Okuryazar değil ( ) Okuryazar ( ) İlkokul ( ) Ortaokul ( ) Lise ( ) Üniversite ( )
15. Mesleği: Çalışmıyor ( ) Çalışıyor ( )
16. Tedavi Gördüğü Psikiyatrik Rahatsızlık: Var ( ) Yok ( ) Varsa belirtiniz: ……..
17. Bedensel Hastalık (Şeker, Tansiyon, Böbrek hastalığı gibi): Var ( ) Yok ( ) Varsa belirtiniz:…….
18. Sigara kullanımı: Var ( ) Yok ( )
19. Alkol kullanımı: Var ( ) Yok ( )

Aile Bilgileri

20. Anne - baba arasında akrabalık: Var ( ) Yok ( )
21. Aile Tipi: Çekirdek Aile ( ) Geniş Aile ( ) Parçalanmış Aile ( )
22. Ailede Psikiyatrik Hastalık öyküsü: Var ( ) Yok ( ) Varsa Tanıyı ve Tedaviyi Belirtin:
23. Aile geliri: Düzenli geliri yok- Gelir asgari ücretin altında ( ) Asgari ücret ( ) Gelir asgari ücretin en fazla iki katı kadar ( ) Gelir asgari ücretin iki katından fazla ( )
24. Oturulan yerin özelliği: İl Merkezi ( ) İlçe Merkezi ( ) Kasaba ( ) Köy ( )
25. Toplam kardeş sayısı:……. Kaçıncı sırada olduğu:…..

Çocuğun Özgeçmiş- Gelişim Özellikleri

26. Hamilelik boyunca tıbbi veya psikiyatrik bir sorun yaşandı mı? Var ( ) Yok ( ) Varsa belirtiniz: …..

27. Doğum zamanı: Premature- Erken ( ) Zamanında ( ) Postmature- Geç ( )
28. Doğum: Normal ( ) Sezeryan ( )
29. Doğumda tıbbi sorun yaşandı mı? Var ( ) Yok ( ) Varsa belirtiniz:
    ……..
30. İlk 6 aylık dönemde beslenme şekli:
    ……
    Anne Sütü ( ) Varsa ne kadar süre anne sütü ile beslendi?
    .....
    Formula mama ( ) Diğer varsa belirtiniz:……..
31. İlk 6 aylık dönemde bir gıda takviyesi aldı mı?
    Vitamin ( ) Demir ( ) Omega3 ( ) Çinko ( ) Kalsiyum ( ) Diğer ( )
32. İlk 6 aylık dönemde antibiyotik kullandı mı? Var ( ) Yok ( )

    Uyku Alışkanlığı:

33. Çocuğunuzun yatış saati: ……
34. Çocuğunuzun her günkü genel uyku miktarı: …….. saat
35. Çocuğunuz gece uyanır mı? Evet ( ) Hayır ( ) – Gece uyanmıyorsa 36. ve 37. soruları atlayınız.
36. Gece kaç kez uyanır? .....
37. Gece uyandığında kaç dakika uyanık kalır?
    ..... saat
38. Çocuğunuzun sabah uyanma saati: ……
39. Çocuğunuz gündüz uykulu mudur? Evet, uyuyakalır ( ) Bazen uykusu gelir ( ) Hayır ( )

    Beslenme Alışkanlığı:

40. Çocuğunuzun bir günde yediği öğün sayısı: Ana öğün….. Ara öğün….
41. Ana öğün atlaması: Var( ) Yok( ) Varsa belirtiniz: Sabah öğünü( ) Öğlen öğünü( ) Akşam öğünü( )
42. Çocuğunuzda gıda alerjisi: Var ( ) Yok ( ) Varsa belirtiniz:……..
43. Çocuğunuz yemek seçer mi? Evet ( ) Hayır ( ) Evetse özellikle yemediği gıdaları belirtiniz:……
44. Takviye edici gıda kullanımı (multivitamin, balık yağı gibi): Var( ) Yok( ) Varsa belirtiniz:……
45. Çocuğunuz herhangi bir özel diyet programı uyguluyor mu? Evet ( ) Hayır ( )

    Fiziksel Aktivite Alışkanlığı:

46. Çocuğunuz ne sıklıkla 10 dakikadan uzun sürecek şekilde nefesini hızlandıran ancak konuşmasını zorlaştırmayacak şiddette fiziksel aktivitede bulunuyor? (yürüyüş, düşük hızda bisiklet sürme vb.)
    Haftada 60 dakikadan az ( ) Haftada 1-3 saat ( ) Haftada 3-5 saat ( ) Haftada 5 saatten çok ( )
47. Çocuğunuz ne sıklıkla konuşmasını zorlaştıracak kadar nefesini hızlandıran, yüksek düzeyde bedensel güç gerektiren fiziksel aktivitede bulunuyor? (koşma, maç yapma, dövüş sporları vb.)
    Haftada 60 dakikadan az ( ) Haftada 1-3 saat ( ) Haftada 3-5 saat ( ) Haftada 5 saatten çok ( )

EK-2. Klinik Global İzlem Ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:	**Tarih:**
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	**Değerlendirici:**

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

EK-3. Yenilenmiş Çocuk Ansiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖY)

ÇADÖ-Y (Çocuk Formu)

Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)

Adı ve Soyadı: Yaş: Cinsiyet: Eğitimi (sınıfı):

Aşağıda insanların kendini nasıl hissettiklerini tanımlayan ifadeler bulunmaktadır. Her ifadeyi dikkatlice okuyun ve sizin için doğru olana seçeneğe karar verin (" Asla doğru değil ise 0'ı, Bazen doğru ise 1'i, Sık Sık doğru ise 2'yi, Her Zaman doğru ise 3'ü işaretleyin).

		ASLA	BAZEN	SIK SIK	HER ZAMAN
1.	Bazı konularda endişe/kaygı duyarım	(0)	(1)	(2)	(3)
2.	Kendimi üzgün veya boşlukta hissederim	(0)	(1)	(2)	(3)
3.	Bir sorunum olduğunda midemde tuhaf bir his olur	(0)	(1)	(2)	(3)
4.	Bir işte başarısız olduğumu veya işi iyi yapmadığımı düşündüğüm zaman endişelenirim/kaygılanırım	(0)	(1)	(2)	(3)
5.	Evde yalnız kalmaktan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
6.	Hiçbir şeyden eskisi kadar zevk almıyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
7.	Sınava gireceğim zaman korkarım/ endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
8.	Birinin bana kızgın olduğunu düşündüğümde endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
9.	Ailemden uzakta olmak beni endişelendirir	(0)	(1)	(2)	(3)
10.	Aklımdaki kötü ya da aptalca düşünceler veya görüntüler beni rahatsız eder	(0)	(1)	(2)	(3)
11.	Uyku sorunum var	(0)	(1)	(2)	(3)
12.	Okulda başarısız olacağımdan korkarım/ endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
13.	Ailemden birinin başına çok kötü bir şey geleceğinden endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
14.	Hiçbir neden yokken aniden sanki nefes alamıyorum gibi hissederim	(0)	(1)	(2)	(3)
15.	İştahım ile ilgili sorunlarım var	(0)	(1)	(2)	(3)
16.	Yaptığım şeyleri tam veya doğru yapıp yapmadığımı tekrar tekrar kontrol ederim (lambaların kapatıldığından, kapının kilitlendiğinden emin olmak gibi)	(0)	(1)	(2)	(3)
17.	Kendi başıma uyumam gerekirse bundan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
18	Sabahları gergin veya endişeli hissettiğimden okula gitmek istemem	(0)	(1)	(2)	(3)
19.	Hiçbir şey için enerjim yok	(0)	(1)	(2)	(3)
20.	Aptalca göründüğümden endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
21.	Kendimi çok yorgun hissederim	(0)	(1)	(2)	(3)
22.	Başıma kötü şeyler geleceğinden endişe ederim	(0)	(1)	(2)	(3)
23.	Kötü ve saçma düşünceleri kafamdan atamıyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
24.	Bir sorunum olduğunda kalbim çok hızlı atar	(0)	(1)	(2)	(3)
25.	Rahat bir şekilde düşünemem	(0)	(1)	(2)	(3)
26.	Hiçbir nedeni yokken aniden titreme ve ürperme hissederim	(0)	(1)	(2)	(3)
27.	Başıma kötü bir şey geleceğinden endişe ediyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
28.	Bir sorunum olduğunda titrediğimi hissederim	(0)	(1)	(2)	(3)
29.	Kendimi değersiz hissediyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
30.	Yanlış yapmaktan kaygılanırım/endişe ederim	(0)	(1)	(2)	(3)
31.	Kötü şeylerin olmasını engellemek için özel bazı düşünceleri (sayılar, kelimeler gibi) aklımdan geçirmem gerekir	(0)	(1)	(2)	(3)
32.	Diğer insanların benim hakkında ne düşündükleri beni endişelendirir	(0)	(1)	(2)	(3)
33.	Kalabalık yerlerde (alışveriş merkezi, sinema, otobüsler, yoğun oyun alanları gibi) bulunmaktan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
34.	Hiçbir nedeni yokken birden yoğun korku duyarım	(0)	(1)	(2)	(3)

(Lütfen iki sayfayı da doldurun)

35.	Gelecek hakkında endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
36.	Hiçbir nedeni yokken aniden başım döner ve bayılacak gibi olurum	(0)	(1)	(2)	(3)
37.	Ölüm hakkında düşünürüm	(0)	(1)	(2)	(3)
38.	Sınıfımın önünde konuşma yapmak beni korkutur	(0)	(1)	(2)	(3)
39.	Kalbim sebepsiz yere aniden çok hızlı çarpmaya başlar	(0)	(1)	(2)	(3)
40.	Hareket etmek istemiyor gibi hissederim	(0)	(1)	(2)	(3)
41.	Ortada korkulacak bir şey yokken aniden korkutucu bir his yaşamaktan endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
42.	Aynı şeyi tekrar tekrar yapmak zorunda hissederim (ellerimi yıkamak, temizlik yapmak veya bir şeyleri belli bir sıraya koymak gibi)	(0)	(1)	(2)	(3)
43.	İnsanların önünde aptal durumuna düşmekten korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
44.	Kötü şeylerin olmasını engellemek için bazı şeyleri "tam olması gereken biçimde" yapmak zorunda hissederim	(0)	(1)	(2)	(3)
45.	Geceleri yatağa gittiğimde endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
46.	Gece evden uzakta kalmaktan (başkasının evinde uyumak gibi) korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
47.	Kendimi huzursuz hissederim	(0)	(1)	(2)	(3)