

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KAN-IĞNE-YARALANMA FOBİSİNDEKİ VAZOVAGAL SENKOPTA
GENETİK ETİYOLOJİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Yankı GEZER

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KAN-İĞNE-YARALANMA FOBİSİNDEKİ VAZOVAGAL SENKOPTA
GENETİK ETİYOLOJİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Yankı GEZER

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sertaç AK

ANKARA
2022

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın yürütülmesinde her zaman bana yol gösteren, tez sürecinde ve ihtisas eğitimim boyunca içten ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Sertaç Ak'a teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmayı birlikte yürüttüğümüz, araştırma boyunca çok değerli bilimsel katkılarını ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Ayşe Nurten Akarsu ve Dr. Öğr. Üyesi Arda Çetinkaya'ya ve onların nezdinde Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nın çalışanlarına teşekkür ederim.

İhtisas eğitimim boyunca mesleki kimliğime ve eğitimime katkıda bulunan Hacettepe Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı emekli öğretim üyesi Prof. Dr. M. Kâzım Yazıcı'ya ve öğretim üyeleri Prof. Dr. Berna Diclener Uluğ, Prof. Dr. Cengiz Kılıç, Prof. Dr. Başaran Demir, Prof. Dr. A. Elif Anıl Yağcıoğlu, Prof. Dr. Aygün Ertuğrul, Prof. Dr. Suzan Özer, Doç. Dr. Özlem Erden Aki, Doç. Dr. Koray Başar, Doç. Dr. Yavuz Ayhan, Prof. Dr. Emine Eren Koçak, Dr. Öğr. Üyesi Şeref Can Gürel, Dr. Öğr. Üyesi M. İrem Yıldız, Dr. Öğr. Üyesi Elçin Özçelik Eroğlu, Dr. Öğr. Üyesi Psk. Talat Demirsöz'e teşekkür ederim. İhtisas eğitimimdeki katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı'nın değerli hocalarına, bu iki bölümde birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. İbrahim Mert Erdoğan, Dr. Cengiz Arca, Dr. Hilmi Ertuğ Bâki, Dr. İbrahim Aylak'a ve beraber çalıştığım tüm asistan, psikolog, hemşire ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tıp fakültesinin neredeyse ilk gününden bu yana dostluk ve muhabbetlerini yanımda hissettiğim arkadaşlarım ve meslektaşlarım Dr. Cem Direybatoğulları, Dr. Hüseyin Bülüş ve Dr. Okan Turhan'a teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan anneme, babama ve kardeşime minnettarım. İhtisas ve tez sürecinde dahi her türlü zorlukta bana güç veren, hayat yoldaşım, sevgili eşim Ayşe Başarı Gezer'e teşekkür ederim.

Dr. Yankı Gezer

ÖZET

Gezer Y. Kan-İğne-Yaralanma Fobisindeki Vazovagal Senkopta Genetik Etiyolojinin Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Kan-İğne-yaralanma fobisi yaygınlığı ve neden olduğu sonuçlar düşünüldüğünde önemli bir ruhsal rahatsızlıktır. Bu rahatsızlık, fobik uyarana maruziyet sırasında gözlenen difazik kardiyovasküler yanıt ve vazovagal senkop (VVS) ve etiyojisindeki belirgin genetik yatkınlık ile diğer özgül fobilerden ayrılmaktadır. Hem kan-İğne-yaralanma fobisinde hem de VVS’de genetik yatkınlıkla ilgili ayrı ayrı yapılmış çalışmalar olmakla birlikte kan-İğne-yaralanma fobisindeki VVS’nin genetik kökeni ile ilgili yapılmış çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada kan, İğne, yaralanma ya da tıbbi girişimlere maruziyet sırasında VVS geçirme öyküsü olduğu bilinen bir birey ve aile üyeleri incelenmiştir. En az üç kuşakta kan-İğne-yaralanma fobisindeki VVS açısından hasta bireylerin olduğu tespit edilen bu ailede söz konusu fenotip açısından pozitif olan iki bireyin DNA örnekleri tüm ekzom dizileme (TED) yöntemi ile değerlendirilmiştir. Varyant filtrelemenin farklı kalıtım kalıpları varsayımı altında tamamlanması ve ailede hastalıktan sorumlu ortak varyant saptanması amaçlanmıştır. Çalışmada öncelikle kan-İğne-yaralanma fobisi ve VVS ile ilgili daha önceki genetik çalışmalarda bu iki durumla ilişkili olabileceği düşünülen genler ve varyantlar iki bireyin TED verileri içerisinde taranmıştır. Ayrıca iki bireyin TED verileri değerlendirilip bazı kriterler doğrultusunda elemeler gerçekleştirilerek bu veriler üzerinden aday varyantlara gidilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda; daha önce kan-İğne-yaralanma fobisinde çalışılan ADORA2A, COMT, BDNF genlerindeki ve daha önce VVS’de çalışılan ADRB1, ADORA2A ve GNAS1 genlerindeki birer varyantın etkilenmiş iki bireyde de en azından heterozigot saptanması sebebiyle söz konusu varyantların bu ailede de fenotipe bir katkısı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca TED analizi sonucunda her iki bireyde ST6GALNAC3, SLC6A13, LSAMP, KCNN3 genlerinde birer tane ortak varyant saptanmıştır; iki bireyde de ST6GALNAC3 geni 669. pozisyonda adenin yerine sitozin nükleotidinin, SLC6A13 geni 709. pozisyonda guanin yerine adenin nükleotidinin, LSAMP geni 67. pozisyonda sitozin yerine adenin nükleotidinin geçtiği, KCNN3 geninde 200-241. nükleotidleri arasına üçlü AGC tekrarı eklendiği tespit edilmiştir. Neticede bu dört gen, kan-İğne-yaralanma fobisindeki VVS için aday genler olarak değerlendirilebilir. Bildiğimiz kadarıyla bu genlerin kan-İğne-yaralanma fobisi ya da VVS’deki rolü ile ilgili daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu genler ve bu genler tarafından sentezlenen proteinlerin kan-İğne-yaralanma fobisindeki VVS patogenezindeki rolü ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kan-İğne-yaralanma fobisi, vazovagal senkop, genetik, tüm ekzom dizileme

ABSTRACT

Gezer Y. Investigation of Genetic Etiology in Vasovagal Syncope in Blood-Needle-Injury Phobia. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Dissertation Thesis, Ankara, 2022. Blood-injection-injury phobia is an important mental disorder considering its prevalence and its consequences. This disorder is differentiated from other specific phobias by the diphasic cardiovascular response and vasovagal syncope (VVS) observed during exposure to the phobic stimulus, and the apparent genetic predisposition in its etiology. Although there are separate studies on genetic predisposition in both blood-needle-injury phobia and VVS, studies on the genetic origin of VVS in blood-needle-injury phobia are limited. This study examined an individual and family member with a known history of VVS during exposure to blood, needles, injury, or medical interventions. DNA samples of two individuals positive for the aforementioned phenotype were evaluated by whole-exome sequencing (WES) method in this family, which was found to have patients with VVS in blood-needle-injury phobia in at least three generations. It is aimed to complete the variant filtering under the assumption of different inheritance patterns and to determine the common variant responsible for the disease in the family. In the study, first of all, genes and variants thought to be associated with these two conditions in previous genetic studies on blood-needle-injury phobia and VVS were screened in the WES data of two individuals. In addition, it was aimed to go to candidate variants by evaluating the WES data of two individuals and performing eliminations in accordance with some criteria. In the results of working; since a variant in the ADORA2A, COMT, BDNF genes previously studied in blood-needle-injury phobia and in the ADRB1, ADORA2A and GNAS1 genes previously studied in VVS were detected at least heterozygously in both affected individuals, it was thought that these variants may also contribute to the phenotype in this family. In addition, as a result of WES analysis, one common variant was detected in ST6GALNAC3, SLC6A13, LSAMP, KCNN3 genes in both individuals. In both individuals, cytosine nucleotide was substituted for adenine in the 669th position of the ST6GALNAC3 gene, adenine nucleotide was substituted for guanine at the 709th position of the SLC6A13 gene, and adenine nucleotide was substituted for cytosine at the 67th position of the LSAMP gene. In both individuals, triple AGC repeat was added between nucleotides 200 and 241 in the KCNN3 gene. Consequently, these four genes can be considered as candidate genes for VVS in blood-needle-injury phobia. As far as we know, there is no previous study on the role of these genes in blood-needle-injury phobia or VVS. Further studies are needed on the role of these genes and the proteins synthesized by these genes in the pathogenesis of VVS in blood-needle-injury phobia.

Key words: Blood-needle-injury phobia, vasovagal syncope, genetics, whole exome sequencing

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR | i |
| ÖZET | ii |
| ABSTRACT | iii |
| İÇİNDEKİLER | iv |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | vi |
| ŞEKİLLER | ix |
| TABLolar | x |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Fobi Kavramı | 1 |
| 1.2. Özgül Fobiler | 2 |
| 1.3. Kan-İğne-Yaralanma Fobisi | 4 |
| 1.4. Kan-İğne-Yaralanma Fobisi ile İlgili Genetik Çalışmalar | 8 |
| 1.5. Senkop | 9 |
| 1.6. Vazovagal Senkop | 12 |
| 1.7. Vazovagal Senkop ile İlgili Genetik Çalışmalar | 15 |
| 1.8. Tüm Ekzom Dizileme | 16 |
| 1.9. Sonuç | 17 |
| 2. AMAÇ | 18 |
| 2.1. Araştırmanın Amacı | 18 |
| 2.2. Araştırma Sorusu | 18 |
| 3. YÖNTEM VE ARAÇLAR | 19 |
| 3.1. Araştırmanın Tipi | 19 |
| 3.2. Araştırmanın Evreni | 19 |
| 3.3. Araştırmada Kullanılan Araçlar | 19 |
| 3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgiler Formu | 19 |
| 3.3.2. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinisyen Versiyonu (SCID-5/CV) | 20 |
| 3.3.3. Çok Boyutlu Kan-Yaralanma Fobisi Envanteri (ÇBKFE) | 20 |
| 3.3.4. Modifiye Dental Anksiyete Skalası (MDAS) | 20 |
| 3.3.5. Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3 (ADİ-3) | 21 |
| 3.4. Uygulama, Verilerin Toplanması | 21 |
| 3.4.1. Klinik Analiz | 21 |
| 3.4.2. Genetik Analiz | 22 |
| 3.4.3. Verilerin Değerlendirilmesi | 22 |

| | | |
|----------|--|----|
| 3.4.3.1. | Mevcut Literatürdeki Gen ve Varyantların TED Verileri İçerisinde Taranması..... | 22 |
| 3.4.3.2. | TED Verileri İçerisinden Aday Varyantların Belirlenmesi | 23 |
| 4. | BULGULAR | 24 |
| 4.1. | Ailenin Pedigrisi | 24 |
| 4.2. | Örneklemin Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri | 24 |
| 4.3. | Klinik Ölçek Bulguları | 28 |
| 4.3.1. | Çok Boyutlu Kan-Yaralanma Fobisi Envanteri (ÇBKFE) | 28 |
| 4.3.2. | Modifiye Dental Anksiyete Skalası (MDAS) | 31 |
| 4.3.3. | Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3 (ADİ-3) | 31 |
| 4.4. | Genetik Bulgular | 33 |
| 4.4.1. | Mevcut Literatürdeki Gen ve Varyantların TED Verileri İçerisinde Taranması ile İlgili Bulgular..... | 33 |
| 4.4.1.1. | Kan-İğne-Yaralanma Fobisinde Çalışılmış Polimorfizmler | 33 |
| 4.4.1.2. | Vazovagal Senkopta Çalışılmış Polimorfizmler | 34 |
| 4.4.2. | TED Verileri İçerisinden Aday Varyantların Belirlenmesi ile İlgili Bulgular | 36 |
| 5. | TARTIŞMA | 40 |
| 5.1. | Mevcut Literatürde Kan-İğne-Yaralanma Fobisi ve VVS ile İlişkili Olabileceği Düşünülen Gen ve Varyantlar | 41 |
| 5.1.1. | Kan-İğne-Yaralanma Fobisinde Çalışılmış Polimorfizmler | 41 |
| 5.1.2. | Vazovagal Senkopta Çalışılmış Polimorfizmler | 42 |
| 5.2. | Bu Çalışmada Belirlenen Aday Genler | 43 |
| 5.3. | Araştırmanın Kısıtlılıkları..... | 48 |
| 6. | SONUÇ VE ÖNERİLER | 51 |
| 7. | KAYNAKLAR | 52 |
| 8. | EKLER | 64 |
| | Ek-1. Aydınlatılmış Onam Formları | |
| | Ek-2. Sosyodemografik ve Klinik Bilgiler Formu | |
| | Ek-3. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinisyen Versiyonu (SCID-5/CV) | |
| | Ek-4. Çok Boyutlu Kan-Yaralanma Fobisi Envanteri (ÇBKFE) | |
| | Ek-5. Modifiye Dental Anksiyete Skalası (MDAS) | |
| | Ek-6. Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3 (ADİ-3) | |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|----------------|---|
| 5-HT | Serotonin |
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| AD | Anksiyete Duyarlılığı |
| ADİ-3 | Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3 |
| ADORA2A | Adenozin A2A Reseptör Geni |
| ADRA1A | α 1A Adrenerjik Reseptör Geni |
| ADRB1 | β 1 Adrenerjik Reseptör Geni |
| AHP | <i>After-Hyperpolarization</i> |
| APA | Amerikan Psikiyatri Birliği (<i>The American Psychiatric Association</i>) |
| .bam | <i>Binary Alignment Map</i> |
| BDNF | Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör |
| BLA | Bazolateral Amigdala |
| bp | Baz Çifti |
| cDNA | Tamamlayıcı DNA |
| COMT | Katekol-O-Metil-Transferaz Geni |
| ÇBKFE | Çok Boyutlu Kan-Yaralanma Fobisi Envanteri |
| dbSNP | <i>Database of Single Nucleotide Polymorphisms</i> |
| DNA | Deoksiribonüleik Asit |
| DSM | Mental Bozukluklar Tanısal ve Sayımsal El Kitabı |
| ECA | <i>Epidemiologic Catchment Area</i> |
| EDHF | Endotel Kaynaklı Hiperpolarize Edici Faktör |
| EDN1 | Endotelin 1 Geni |
| EEG | Elektroensefalografi |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| ESP | <i>Exome Sequencing Project</i> |
| .fastq | <i>Fast Adaptive Shrinkage Threshold Algorithm - Quality Score</i> |

| | |
|-------------------|---|
| GABA | Gama-Aminobütirik Asit |
| GNAS1 | Gs Proteininin α Alt Ünitesini Kodlayan Gen |
| GNB3 | İnsan G Proteininin $\beta 3$ Alt Ünitesini Kodlayan Gen |
| GnomAD | <i>Genome Aggregation Database</i> |
| ICD | Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (<i>International Classification of Diseases</i>) |
| IGV | <i>Integrated Genomics Viewer</i> |
| KCNN3 | Küçük İletkenli Kalsiyum ile Aktive Olan Potasyum Kanalı-3 |
| LSAMP | Limbik Sistem İlişkili Membran Proteini |
| LTM | <i>Long-Term Associative Memory</i> |
| MAF | Minör Allel Frekansı |
| MDAS | Modifiye Dental Anksiyete Skalası |
| mRNA | Mesajcı Ribonükleik Asit |
| NET | Norepinefrin Taşıyıcı Geni |
| OD | Otozomal Dominant |
| OMIM | <i>Online Mendelian Inheritance in Man</i> |
| SCID-5/CV | <i>Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders - Clinician Version</i> |
| SLC6A13 | Çözünen Taşıyıcı Ailesi 6-Nörotransmitter Taşıyıcı, GABA Üyesi 13 |
| SNP | <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> |
| SNV | <i>Single Nucleotide Variations</i> |
| SSG | Süperior Servikal Ganglion |
| ST6GALNAC3 | Alfa-N-Asetilnöraminil-2,3-Beta-Galaktozil-1,3-N-Asetilgalaktozaminid Alfa-2,6-Sialiltransferaz 3 |
| TDK | Türk Dil Kurumu |
| TED | Tüm Ekzom Dizileme |
| UTR | <i>Untranslated Region</i> |
| .vcf | <i>Variant Call Format</i> |

| | |
|------------|--|
| VVS | Vazovagal Senkop |
| WES | <i>Whole Exome Sequencing</i> |
| WHO | Dünya Sağlık Örgütü (<i>World Health Organisation</i>) |

ŞEKİLLER

| Şekil | | Sayfa |
|------------|--|-------|
| Şekil 4.1. | Ailenin Pedigrisi | 24 |
| Şekil 4.2. | TED Analizi Varyant Filtreleme Basamakları | 37 |
| Şekil 4.3 | Aday Olarak Belirlenen Dört Varyantın TED Verisine Ait Okumaların IGV Programında Görüntülenmesi | 39 |

TABLolar

| Tablo | | Sayfa |
|-------------------|--|--------------|
| Tablo 1.1. | Özgül Fobi Tanı Ölçütleri (DSM-5) | 4 |
| Tablo 1.2. | Senkop Sınıflandırması (ESC, 2018) | 11 |
| Tablo 4.1. | Sosyodemografik ve Klinik Özellikler | 25 |
| Tablo 4.2. | ÇBKFE Puanları | 28 |
| Tablo 4.3. | MDAS Puanları | 31 |
| Tablo 4.4. | ADİ-3 Puanları | 31 |
| Tablo 4.5. | Kan-İğne-Yaralanma Fobisinde Çalışılmış Polimorfizmlerin TED Verileri İçerisinde Taranması ile İlgili Bulgular | 34 |
| Tablo 4.6. | VVS'de Çalışılmış Polimorfizmlerin TED Verileri İçerisinde Taranması ile İlgili Bulgular | 35 |
| Tablo 4.7. | TED Verileri İçerisinden Belirlenen Ortak Aday Varyantlar | 38 |

1. GİRİŞ

1.1. Fobi Kavramı

Fobi, normalde korkulmayacak belli bir durum ya da belli bir nesne ile karşılaşınca ortaya çıkan genellikle hastanın da anlamsız, yersiz bulduğu korkudur. Hastada fobik durum ya da nesne karşısında bazı bunaltı belirtileri görülür. Bunaltı belirtilerinin bedensel, bilişsel, duygusal, davranışsal boyutları vardır. Fobik durumdan ya da nesneden uzaklaşıldığında ise belirtiler yatışır. Hastalar bu nedenle korktukları nesne ya da durumdan kaçınırlar (Öztürk ve Uluşahin, 2016).

Fobi, Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğünde “belirli nesnelere veya durumlar karşısında duyulan olağan dışı güçlü korku, yığı” olarak, Orhan Hançerlioğlu'nun Ruhbilim Sözlüğü'nde “hastalıklı kuruntuya dayanan aşırı ürküntülü sindirici duygu” olarak tanımlanmıştır (Hançerlioğlu, 1988; TDK, 2019). Fobi terimi, Yunanca korku anlamına gelen *phobos* kelimesinden gelir. Yunan mitolojisine göre, savaş tanrısı Ares ile güzellik tanrıçası Afrodit'in oğlu olan Phobos korku tanrısıdır. Phobos, dehşet, panik, korku ve bunların sonucunda ortaya çıkan bozgunu simgelemektedir (Dinçmen, 2001).

Eski çağlardan bu yana bilinmesine rağmen fobilerin günümüzdeki şekliyle kullanılması yirminci yüzyılın başlarında olmuştur. Öncesinde, on dokuzuncu yüzyılın ikinci yarısında fobiler, obsesyon ve sanrılar ile birlikte *fixed idea*'nın alt tipleri olarak kabul edilmiştir. Uzun süre özgül fobiler ile diğer bunaltı bozukluklarındaki fobik durumlar ve obsesyonlar arasındaki sınırın belirsizliği tartışma konusu olmuştur. Pierre Janet fobileri obsesif kompulsif bozukluk ve diğer nevrozlarla bir arada sınıflandırmıştır. Ribot 1897'de hastaların her şeyden ya da tek bir nesneden korkmalarına ve bunaltının yaygın olup olmamasına dayanan bir ayrım yaparak özgül fobileri yaygın bunaltıdan ayırmıştır. Kraepelin 1915'te psikozların dışlandığı impulsif ve fobik durumları içeren bir kategori tanımlamıştır. Fobiler için ‘anksiyete histerisi’ adını öneren Freud, Küçük Hans olgusunda özetlenen psikanalitik bakışla fobilerin cinsel veya saldırgan dürtülerin hedefiyle bunların gerçekleşmesinin doğuracağı tehlike arasındaki çatışmadan doğduğunu savunmuştur. John Watson'ın Küçük Albert olgusunda özetlenen öğrenme kuramına göre ise korkular koşullanma yoluyla öğrenilen davranışlardır (Kılıç, 2006; Özer, 2006).

Günümüzde Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırmasının onuncu sürümünde (Dünya Sağlık Örgütü, WHO, “*International Classification of Diseases*”, ICD-10, 1992) “Nevrotik, Stresle İlgili ve Somatoform Bozukluklar” içerisinde “Fobik Bunaltı Bozuklukları” başlığı altında agorafobi, sosyal fobi ve özgül fobiler yer almaktadır. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı’nın beşinci baskısında ise (Amerikan Psikiyatri Birliği, APA, “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*”, DSM-5, 2013) agorafobi, özgül fobiler ve sosyal fobi (sosyal bunaltı bozukluğu) “Bunaltı Bozuklukları” başlığı altında ayrı ayrı yer alır.

1.2. Özgül Fobiler

Özgül fobi, agorafobi ve sosyal fobi dışında kalan, belli nesnelere ya da durumlardan duyulan anormal, aşırı korkudur. Rahatsızlık belirtileri özgül nesnelere ve durumlarla sınırlıdır. Fobik uyarana maruz kalmak akut ve şiddetli bunaltıya neden olur. Diğer fobilerden farklı olarak özgül fobiler erken çocukluk döneminde başlar; çoğu vaka erken başlangıç ve kronik bir seyir ile karakterizedir. Bununla beraber özgül fobisi olanların tedavi için başvurma oranları oldukça düşüktür. Hastaların %20’den azı tedavi için başvurur (Fyer, 1998). Bunda fobilerin hastalık değil kişilik özelliği olduğunun düşünülmesi, fobilerin etkili bir tedavisinin olmadığına inanılması, hastaların başarılı kaçınma yöntemleri ile gündelik hayatlarını düzenleyebilmeleri gibi nedenler etkili olabilir. Bazen de hastalığın temel özelliği (kan-iğne-yaralanma fobisinde olduğu gibi) başvuruyu önler. Fobiler çoğu kez hastalar başka sorunlar nedeniyle psikiyatri kliniklerine başvurduklarında tesadüfen fark edilir (Kılıç, 2006).

Fobiler yaygın ruhsal rahatsızlıklardır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde yapılmış olan bir araştırmada altı aylık bir süre içinde nüfusun %5-12’sinde fobik bozukluk saptanmıştır. Fobiler kadınlarda erkeklerden iki üç kat kadar fazladır (Öztürk ve Uluşahin, 2016). Yaşam boyu yaygınlığı %10’nun üzerinde olan özgül fobiler toplumda en yaygın görülen ruhsal hastalıklar arasındadır. ABD’de yapılan Ulusal Komorbidite Çalışması’nda (*National Comorbidity Survey-Replication*) %12.5 oranıyla yaşam boyu yaygınlığı majör depresif bozukluk ve alkol kötüye kullanımının ardından üçüncü sıradadır (Kessler ve ark., 2005; LeBeau ve ark., 2010). Özgül fobiler tüm bunaltı bozuklukları arasında ise en sık görülen rahatsızlık grubunu oluşturur (Michael ve ark., 2007). Ülkemizde yapılan ulusal ölçekli bir çalışmada erişkinlerde son bir yılda tüm fobilerin görülme oranı %4.2 bulunmuştur. Fobiler, kadınlarda erkeklere oranla 2.5 kat (kadınlarda %5.8, erkeklerde %2.3) daha fazladır. Türkiye

Ruh Sağlığı Profili araştırmasında yetişkinler arasında agorafobi %0.6, sosyal fobi %1.8, özgül fobi %2.7 oranında bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre toplumda %2.7 oranında (kadınlarda %3.8, erkeklerde % 1.4) görülen özgül fobiler en yaygın fobi türüdür (Kılıç, 1998).

Epidemiyolojik çalışmalardan gelen veriler bunaltı bozukluklarının dağılımını anlamada komorbidite kavramının önemine işaret etmektedir. ABD’de bunaltı bozukluğu olan kişilerin dörtte nn yaşam boyu en az bir başka ruhsal hastalığa sahip olduğu gösterilmiştir. Fobik bozukluklara da diğer ruhsal hastalıklar sıklıkla eşlik eder. Agorafobide %87.3, sosyal fobide %81, özgül fobide %83.4 oranında bir başka bunaltı bozukluğu ya da ruhsal hastalık bulunur (Michael ve ark., 2007). Özgül fobiler diğer ruhsal hastalıklarla birlikte görüldüğü gibi, faktör analitik çalışmalardan gelen veriler kişide bir özgül fobi olmasının kişinin başka bir özgül fobisi olması ihtimalini de arttırdığını düşündürmektedir (Kılıç, 2006).

Özgül fobilerde fobi kaynağı nesne ya da durumdan kaınılabildiği sürece kişide belirgin bir rahatsızlık belirtisi olmayabilir ancak gündelik hayatta sık karşılaşılabilecek bir fobik uyaran söz konusu olduğunda kişinin işlevselliği belirgin olarak etkilenir. Basit gibi görünen hayvan fobileri şiddetli olduğunda hayatı kısıtlayabilir, uçak fobisi kişinin seyahat edememesine neden olabilir, yutma fobisi olan kişinin sağlıklı beslenmesi bozulabilir. Ayrıca sıklıkla eşlik edebilen bunaltı bozuklukları ve depresyon başta olmak üzere diğer ruhsal hastalıklar da özgül fobisi olan hastalarda yeti yitimini arttırabilir (Kılıç, 2006). Yaygınlığı ve çoğu zaman kronik bir durum olduğu düşünüldüğünde, özgül fobiler, önemli yeti yitimi ve maddi kayıp ile ilişkili bir halk sağlığı sorunudur (Depla ve ark., 2008; Essau ve ark., 2000).

Fobik uyaranın tipine göre DSM-5’te özgül fobiler için dört alt grup oluşturulmuştur: hayvan, doğal evre, kan-iğne-yaralanma, durumsal. Bu gruplar dışında bir de ‘diğer’ kategorisi bulunmaktadır. DSM-5’e göre özgül fobi tanı ltleri Tablo 1.1’de gösterilmiştir (APA, 2013).

Tablo 1.1. Özgül Fobi Tanı Ölçütleri (DSM-5)

- A. Özgül bir nesne ya da durumla ilgili olarak belirgin bir korku ya da kaygı duyma (örn. uçağa binme, yükseklik, hayvanlar, iğne yapılması, kan görme).
Not: Çocuklarda, korku ya da kaygı, ağlama, bağırp çağırma, tepinme, donakalma ya da sıkıca sarılma şeklinde kendini gösterebilir.
- B. Fobi kaynağı nesne ya da durum, neredeyse her zaman, doğrudan korku ya da kaygı doğurur.
- C. Fobi kaynağı nesne ya da durumdan etkin şekilde kaçınılır ya da yoğun bir korku ya da kaygı ile söz konusu nesne ya da duruma katlanılır.
- D. Duyulan korku ya da kaygı, özgül nesne ya da durumun yarattığı gerçek tehlikeyle ve sosyokültürel bağlamla orantısızdır.
- E. Korku, kaygı ya da kaçınma sürekli bir durumdur, altı ay ya da daha uzun sürer.
- F. Korku, kaygı ya da kaçınma, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da diğer önemli alanlarda işlevsellikte bozulmaya neden olur.
- G. Bu bozuklukta özgül bir nesne ya da durumla ilişkili korku, kaygı ya da kaçınma; agorafobi, panik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, ayrılma bunaltısı bozukluğu ya da sosyal fobi gibi başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz.

1.3. Kan-İğne-Yaralanma Fobisi

İnsanların; kan, yaralanma ve doku ya da organların şekil bozuklukları karşısında iğrenme duygusu yaşamaya doğal bir eğilimleri vardır. Kan görünce rahatsızlık hissetme insanların çoğunda görülen bir özelliktir. Bazı kişiler; kan verme, iğne yaptırma, diş çektirme gibi tıbbi işlemler sırasında bulantı, kalp hızında değişme, bayılacak gibi olma şeklinde tepkiler verebilir. Biyoloji, hemşirelik ve tıp öğrencileri arasında kan görünce bayılma sık görülen bir durumdur. Bu tür uyarılar karşısındaki hafif düzeyde korku çoğu zaman kişinin gündelik hayatında zorluğa neden olmaz; ancak korku şiddetli hale gelir, gündelik hayatı etkilemeye başlar ve işlevsellikte bozulmaya neden olursa fobi olarak adlandırılır (Marks, 1988).

Kan-iğne-yaralanma fobisi, DSM-5'te "Bunaltı Bozukları" içerisinde "Özgül Fobi" başlığı altında kodlanır. ICD-10'da ise "Nevrotik, Stresle İlgili ve Somatoform Bozukluklar" içerisinde "Fobik Bunaltı Bozuklukları" başlığı altında diğer özgül fobiler ile birlikte

sınıflandırılır. Tanı ölçütleri açısından iki sistem arasında belirgin bir fark yoktur. Hastalar, kan, yaralanma, iğne veya sağlıkla ilgili girişimler ile karşılaştıklarında belirgin ve sürekli korku ya da kaygı duyarlar ve bu tür durumlardan kaçınırlar (APA, 2013; WHO, 1992).

Baltimore Epidemiyolojik Alan Çalışması'ndan (*Baltimore Epidemiologic Catchment Area (ECA) Follow-up Study*) elde edilen verilerin kullanıldığı bir çalışmada kan-iğne-yaralanma fobisinin yaşam boyu yaygınlığı %3.5 bulunmuştur (Bienvenu ve Eaton, 1998). Daha eski tarihli bir çalışmaya göre kadınlarda kan-iğne-yaralanma fobisinin yaşam boyu yaygınlığı %4.9'dur (Costello, 1982). Görece daha yakın tarihli bir çalışmada ise kan-iğne-yaralanma fobisinin ABD toplumunun %4'ünü etkilediği gösterilmiştir (Stinson ve ark., 2007). Bu çalışmaların sonuçları göstermektedir ki; kan-iğne-yaralanma fobisi yaygın bir ruhsal bozukluktur. Kan-iğne-yaralanma fobisi olanların, bozukluğun temel özelliği gereği hastaneye başvurma oranının düşük olduğu da düşünülecek olursa; bozukluk toplumda, çalışmalarda gösterilenden çok daha yaygın olabilir.

Kan-iğne-yaralanma fobisi olan kişiler genel sağlıklarını olumsuz etkileyebilecek şekilde tıbbi işlemlerden uzak durabilirler. Hastalar, rutin kontroller ve tedavilerin yanı sıra hayati ya da acil tıbbi müdahalelerden dahi kaçınabilirler. Diyabet hastaları insülin enjeksiyonlarını yapmayabilir, kanser hastaları ameliyat olmaktan kaçınabilir, bazı kadınlar doğumdan ve tıbbi işlemlerden korktuğu için gebe kalmak istemeyebilir. Bazı ebeveynler çocuklarının temel bakımları ile ilgili zorluklar yaşayabilir. Birçoğu hastanelere gidemez, hasta olan yakınlarına bakım veremez, sağlık konuları ile ilgi kitle iletişim araçlarını takip edemez. Tıbbi takip ve tedavilerin ihmal edilmiş olması kişinin sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturabilir. Kimi zaman kişilerin meslek ya da iş seçimleri bu durumdan etkilenebilir. Sonuç olarak belirtiler kişinin hayatının birçok alanını ve bedensel sağlığını etkileyecek boyutlara ulaşabilir (Ayala ve ark., 2009; Bienvenu ve Eaton, 1998; Marks, 1988; Ritz ve ark., 2010).

Özgül fobilerin klasik olarak çocukluk döneminde başladığı bilinmektedir. Bununla birlikte özgül fobilerin başlangıç yaşı açısından birbirinden farklılık gösterdiğine dair görüşler vardır. Genel olarak kan-iğne-yaralanma ve hayvan fobilerinin erken çocuklukta, durum fobilerinin ise geç ergenlikte başladığı bildirilmiştir (Kılıç, 2006). Kan-iğne-yaralanma fobisi çocuk ve ergenlerin %0.8 ila %1.5'ünü etkilemektedir. Retrospektif raporlar kan-iğne-yaralanma fobisinin 10 yaşından önce başladığını göstermektedir (Oar ve ark., 2015). Bir çalışmada ortanca başlangıç yaşının 5.5 olduğu gösterilmiştir (Bienvenu ve Eaton, 1998). Başka

bir çalışmada ise ortalama başlangıç yaşı erkeklerde 9.3, kadınlarda 7.5 olarak hesaplanmıştır (Wani ve ark., 2014).

Kan-iğne-yaralanma fobisi tanı sistemlerinde özgül fobiler altında sınıflandırılrsa da bazı özellikleriyle diğer özgül fobilerden ayrılmaktadır. Kan-iğne-yaralanma fobisi olan bazı hastalarda fobik uyaran korku yerine bulantıya ve baygınlığa neden olabilir. Bu hastalar bayılma beklentisinden kaynaklı yoğun kaygı yaşarlar ve kimi zaman korkudan ziyade bayılmayı önlemek için fobik uyarılardan kaçınırlar (Marks, 1988). Aslında kan ile ilgili uyarılardan kaçınma arasındaki ilişki o kadar iyi bilinmemektedir ki; halk dilinde “ansızın bayılmak” anlamında “kan tutmak” tabiri kullanılmaktadır (Öztek, 1992).

Kan-iğne yaralanma fobisinin diğer fobilerden en önemli farkı fobik uyaran karşısında görülen difazik kardiyovasküler yanıtıdır (Kılıç, 2006). Fobik durum ile karşılaşıldığında kalp hızında ve kan basıncında geçici bir yükselişi takip eden ani ve belirgin düşmeye difazik yanıt, bunun ardından gerçekleşen bayılmaya ise vazovagal senkop denir. Difazik yanıtın başlangıç evresinde savaş ya da kaç tipi korku tepkilerinde beklendiği gibi kalp hızında ve kan basıncında artış olur. İkinci evrede ise bradikardi ve hipotansiyon gözlenir; bunun sonucunda serebral kan akımı azalır ve kişi bayılır. Bu ikinci evre kan-iğne-yaralanma fobisini diğer bunaltı bozuklukları arasında benzersiz bir fenomen haline getirir (Ritz ve ark., 2010). Birçok araştırmada difazik yanıt ve vazovagal senkopun eşlik ettiği tek hastalığın kan-iğne-yaralanma fobisi olduğu belirtilmiştir (Connolly ve Wieselberg, 1976; Ost ve ark., 1984; Thyer ve ark., 1985).

Literatürde farklı oranlar olmakla birlikte, çalışmalar göstermektedir ki; kan verirken ya da kan, iğne, yaralanma gibi uyarılardan karşılaşıldığında vazovagal belirtiler görülmesi ya da bayılmak nadir bir durum değildir. Bir çalışmada (Graham, 1961) kan donörlerinin %15.2’sinin bayıldığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada (Newman, 2004) ise kan donörleri arasında vazovagal belirtilerin %7 oranında görüldüğü gösterilmiştir. Kan-iğne-yaralanma fobisi olan kişilerde ise, tahmin edilebileceği üzere, bu oranlar çok daha yüksektir. Diğer fobilerden farklı olarak kan-iğne-yaralanma fobisi olan hastaların %75 kadarı; kan, iğne ve yaralanmayla karşılaştıklarında veya tıbbi girişimler sırasında bayıldıklarını veya bayılma hissi yaşadıklarını söylemektedir (APA, 2000). Bazı çalışmalarda kan-iğne-yaralanma fobisi olanlar arasında, %80’e varan oranlarda fobik uyarının tetiklediği bayılma öyküsü bildirilmiştir (Ost, 1992; Thyer ve ark., 1985). Başka bir hasta grubunda ise bayılma öyküsü olanların oranı, önceki

çalışmalarla tutarlı şekilde hasta olmayan gruptan yüksek olmakla birlikte, %25'te kalmıştır (Bienvenu ve Eaton, 1998).

Kan-iğne-yaralanma fobisinde görülen difazik kardiyovasküler yanıtın patofizyolojisinde parasempatik aktivasyonun, sempatik geri çekilmenin ya da her ikisinin birden rol oynayabileceği düşünülmektedir (Simon ve ark., 2017). Engel, kan-iğne-yaralanma fobisindeki difazik yanıtın ikinci fazında parasempatik aktivitenin yeterli sempatik aktivite ile desteklenmediğini öne sürmüştür (Engel, 1978). Hastalar tarafından sık bildirilen iğrenme duygusunun kan-iğne-yaralanma fobisindeki önemini vurgulayan Page ise, bayılmanın, sempatik korku yanıtı ile parasempatik iğrenme yanıtı arasındaki çatışmadan kaynaklandığını öne sürmüştür (Page, 2003). Ancak literatürde, iğrenme duyarlılığının vazovagal belirtilerin gelişmesinde rol oynadığı hipotezini desteklemeyen bir çalışma da mevcuttur (Vossbeck-Elsebusch ve Gerlach, 2012).

Bazı araştırmacılar difazik yanıtın, canlının hareketsiz kalmasının daha fazla zarar görmesi ihtimalini azalttığı durumlarda ortaya çıkan adaptif-evrimsel bir yanıt olduğunu öne sürmüştür. Bu araştırmacılar, kan-yaralanmaya maruziyet sırasında meydana gelen difazik yanıt ve vazovagal senkop ile hayvanlarda tehlike durumunda görülen “tonik hareketsizlik” (ölü taklidi yapmak) arasındaki benzerliğe işaret etmişlerdir (Blanc ve ark., 2015; Marks, 1988). Barlow, ilkel atalarımızın kan ya da yaralanma karşısında, kan kaybını ya da şok tehlikesini en aza indirmek için, kan basıncında düşüşle yanıt verdiğini ve bunun canlının bir saldırı ya da yaralanmadan kurtulma olasılığını arttırdığını öne sürmüştür (Barlow, 2004). Bununla birlikte kan-iğne-yaralanma fobisi ile bayılma arasında evrimsel bir ilişki olduğunu savunan teoriler eleştiriler almıştır; bu teorilerin fobik uyarana maruziyet sırasında meydana gelen yanıtı açıklamakta yetersiz olduğu belirtilmiştir (Page, 1994).

Özgül fobiler karmaşık bir etiyolojiye sahiptir. Genetik etkiler, evrimsel hazırlık, anormal beyin süreçleri, mizaç, öğrenme deneyimleri, bilişsel önyargılar ve kaçınma belirli bir fobinin gelişmesinde ve sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülen faktörlerdir (King ve ark., 2004; Ollendick ve ark., 2013; Ollendick ve Muris, 2015). Bunlara ek olarak, diğer fobilerden farklı olarak kan-iğne-yaralanma fobisinin etiyolojisinde; bayılma, iğrenme duygusu, bazı fizyolojik belirtiler ve ağrı duyarlılığı gibi bu bozukluğa özgü faktörler de önemlidir (Oar ve ark., 2015).

1.4. Kan-İğne-Yaralanma Fobisi ile İlgili Genetik Çalışmalar

Özgül fobilerde ailesel kümelenme olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (Depla ve ark., 2008; Fyer ve ark., 1995; Hetteima ve ark., 2001; Ollendick ve ark., 2013). Bir çalışmada özgül fobisi olanların yakınlarında özgül fobi görülme oranının (%31), sağlıklı kişilerinin yakınlarında özgül fobi görülme oranına (%11) göre çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Fyer ve ark., 1990). Ayrıca, başka bazı çalışmalarda, belirli bir fobisi olan ebeveynlerin çocuklarının yalnızca ebeveynlerinde var olan fobi için yüksek risk altında olduğu bulunmuştur (Fredrikson ve ark., 1997; Fyer ve ark., 1995). Farklı fobilerin araştırıldığı bir ikiz çalışmasında ise monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre daha yüksek eş hastalanma (konkordans) oranları bildirilmiştir (Torgersen, 1979).

Özgül fobiler arasında genetik geçişin en çok araştırıldığı grup kan-iğne-yaralanma fobisidir (Kılıç, 2006). Bir çalışmada kan fobisi olanların %61'inin, iğne fobisi olanların ise %29'unun benzer korkusu olan bir akrabası olduğu ve bu oranların diğer fobilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (Ost, 1992). Kendler ve arkadaşlarının çalışmasında ise kan yaralanma fobisi için kalıtılabilirlik oranı %59 bulunmuştur (Kendler ve ark., 1999). Özgül fobilerle ilgili 10 ikiz çalışmasının dâhil edildiği bir meta-analizde özgül fobiler arasında en yüksek kalıtılabilirliğin kan-iğne-yaralanma fobisi (%33) ve hayvan fobilerinde (%32) olduğu gösterilmiştir. Meta-analize dâhil edilen çalışmalarda kan-iğne-yaralanma fobisi için kalıtılabilirlik oranları %28 ile %63 arasında, hayvan fobileri için %22 ile %44 arasında değişmektedir (Van Houtem ve ark., 2013).

Aile ve ikiz çalışmaları, fobilere yatkınlıkta önemli genetik faktörler olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir. Moleküler genetik bağlantı (*linkage*) çalışmaları, 16q ve 14p kromozomlarındaki belirli lokusların fobik bozukluk için potansiyel risk faktörlerini taşıyabileceğini göstermiştir (Arnold ve ark., 2004; Gelernter ve ark., 2003; Smoller ve ark., 2008; Stein ve ark., 1998). Bununla birlikte, henüz moleküler genetik ilişkilendirme (*association*) çalışmalarından gelen bilgiler doğrultusunda fobiler için belirlenmiş herhangi bir spesifik lokus yoktur (Xie ve ark., 2011).

Adenozin A2A reseptör geni (ADORA2A), norepinefrin taşıyıcı geni (NET) ve katekol-O-metil-transferaz geni (COMT), bunaltı bozukluklarının patogeneğinde umut veren bazı aday genlerdir. Her üç gendeki polimorfizmler (ADORA2A 1976C/T - rs5751876, COMT val158met - rs4680, NET 133G/A - rs2242446) yaygın bunaltı bozukluğu ve panik bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur. Özgül fobiler ve kan-iğne-yaralanma fobisi ile ilgili çalışmalar ise

sınırlı sayıdadır. DSM-IV'e göre kan-yaralanma fobisi olan 20 hastanın katıldığı bir çalışmada ADORA2A 1976C/T polimorfizminin (rs5751876) hastalardan venöz kan alınması sırasında görülen psikofizyolojik sempatik cevabı etkileyebileceği gösterilmiştir. Diğer iki polimorfizmle benzer bir ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmada ADORA2A 1976T alleli, anksiyete ilişkili uyarılmanın ana fizyolojik göstergeleri olarak kabul edilen artmış solunum hızı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve solunum hacmi ile ilişkili bulunmuştur (Hohoff ve ark., 2009).

1.5. Senkop

Senkop; hızlı başlangıç, kısa süre ve spontan tam iyileşme ile karakterize geçici global serebral hipoperfüzyona bağlı geçici bilinç kaybıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Senkop Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda (*European Society of Cardiology, ESC, Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope*, 2018) geçici bilinç kaybı nedenleri; senkop, epileptik nöbetler, psikojenik nedenler ve diğer nadir nedenler olmak üzere dört başlık altında yer alır. Geçici bilinç kaybı travmatik ya da travmatik olmayan nedenlerden kaynaklanabilir. Senkop dışındaki geçici bilinç kaybına neden olan durumlarda tanımlayıcı patofizyolojik mekanizma global serebral hipoperfüzyondan farklıdır (Brignole ve ark., 2018).

Tipik senkop tanımı gereği kısa sürer. Bununla birlikte senkop nadiren daha uzun sürebilir, birkaç dakikayı bulabilir. Bu tür durumlarda diğer bilinç kaybı nedenleri ile senkop arasında ayırıcı tanı yapılması güç olabilir. Senkopun bazı türlerinde çeşitli belirtilerin (sersemlik, bulantı, terleme, halsizlik ve görme bozuklukları gibi) senkopun habercisi olduğu prodromal bir periyot olabilir; bu periyota presenkop denir. Presenkop terimi genellikle senkop prodromuna benzeyen ancak ardından bilinç kaybının gözlenmediği durumları tanımlamak için kullanılır (Brignole ve ark., 2018).

Global serebral perfüzyondaki azalmanın senkopun tanımlayıcı özelliği olduğundan bahsedilmiştir. Normal şartlarda serebral perfüzyon farklı otonom mekanizmaları ve refleksler aracılığıyla stabil tutulmaya çalışılır. Sistemik kan basıncı belli bir seviyenin altına düştüğünde ya da asistoli durumunda serebral perfüzyon bozulur ve bilinç kaybı gelişir. Sistemik kan basıncı, kalp debisi ve total periferik vasküler direnç ile belirlenir ve bunlardan birinde görülen düşüş senkopa yol açabilir (Özin, 2002; Wieling ve ark., 2009). Katkıda bulunan faktörler değişse de genellikle her iki mekanizma bir arada görülür. Son ortak noktada ise kan basıncı düşer ve serebral hipoperfüzyon meydana gelir. Beyin sapındaki retiküler aktive

edici sistemin kanlanmasının bozulması ve kısa sürede düzelmesi, senkop sırasında geçici bilinç kaybından sorumlu olan mekanizmadır (Calkins ve Zipes, 2001).

ESC'nin Senkop Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda ortak patofizyoloji, risk faktörleri ve klinik tabloya dayalı bir senkop sınıflandırması yapılmıştır (Brignole ve ark., 2018). Bu sınıflandırma Tablo 1.2'de gösterilmiştir.

Refleks (nöral aracılı) senkop, normalde dolaşımı düzenleyen kardiyovasküler refleksler tetikleyici bir duruma karşın geçici olarak çalışmadığında meydana gelen vazodilatasyon ve/veya bradikardi sonucunda arteriyel kan basıncı ve global serebral perfüzyonda azalma ile sonuçlanan çeşitli durumları kapsar. Refleks senkopta baskın olan efferent yolağa göre adlandırılan iki ana patofizyolojik mekanizma vardır. “Kardiyoinhibitör tip yanıt” olan bireylerde bradikardi ya da asistol, “vazodepresör tip yanıt” olan bireylerde hipotansiyon ön planda olmakla beraber klinikte daha çok her ikisinin kombinasyonu (karma tip) görülür (Brignole ve ark., 2018).

Tablo 1.2. Senkop Sınıflandırması (ESC, 2018)**A. Refleks (Nöral Aracılı) Senkop****Vazovagal:**

- ortostatik strese bağlı
- duygusal strese bağlı (korku, ağrı, enstrümantasyon, kan fobisi)

Durumsal:

- miksiyon
- gastrointestinal stimülasyon (yutkunma, dışkılama)
- öksürük, hapşırma
- egzersiz sonrası
- diğer (örn. gülme, üflemeli müzik aleti çalma)

Karotis sinüs sendromu

Klasik olmayan formlar (prodrom olmadan ve/veya belirgin tetikleyici olmadan ve/veya atipik klinik tablo)

B. Ortostatik Hipotansiyona Bağlı Senkop**İlaça bağlı ortostatik hipotansiyon:**

- örn. vazodilatörler, düretikler, fenotiazinler, antidepresanlar

Volüm azalması:

- hemoraji, diyare, kusma vb.

Birincil otonomik bozukluk (nörojenik ortostatik hipotansiyon)

- saf otonomik bozukluk, multisistem atrofi, Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans

İkincil otonomik bozukluk (nörojenik ortostatik hipotansiyon)

- diyabet, amiloidoz, spinal kord zedelenmeleri, otoimmün otonomik nöropati, paraneoplastik otonomik nöropati, böbrek yetmezliği

C. Kardiyak Senkop**Birincil neden olarak aritmi:****Bradikardi:**

- sinüs nodu disfonksiyonu (bradikardi-taşikardi sendromu dâhil)
- atriyoventriküler iletim sistemi hastalığı

Taşikardi:

- supraventriküler
- ventriküler

Yapısal kardiyak hastalıklar**Kardiyopulmoner sistem ve büyük damar hastalıkları**

1.6. Vazovagal Senkop

Vazovagal senkop (VVS) terimini ilk olarak 1907'de William Gowers kullanmış, Thomas Lewis ise 1932'de VVS'nin mekanizmasını tanımlamıştır (Lewis, 1932). Refleks senkop içerisinde sınıflandırılan ve “basit bayılma” olarak da bilinen VVS, duygusal ya da ortostatik stres sonucunda meydana gelir. Kişinin uzun süre ayakta kaldığında, kalabalık, sıcak yerlerde bulunduğu veya korku, ağrı, hoş olmayan görüntü ya da ses gibi duygusal bir tetikleyicinin ardından bayılması tipiktir. Genellikle bayılmadan önce otonomik aktivasyonun prodromal belirtileri (terleme, solgunluk, bulantı gibi) görülür (Moya ve ark., 2009).

VVS'de bayılma atakları genellikle 40 yaşından önce, çoğu kez de ergenlik döneminden itibaren başlar. Hastaların yarıya yakınında bayılmalar tekrar eder, ancak bayılmanın olmadığı uzun ara dönemler olabilir (Calkins ve Zipes, 2001; van Dijk ve Sheldon, 2008). VVS'de hayatı tehdit eden ya da kalıcı hasara neden olan sonuçlar nadirdir. Bununla beraber tekrarlayan VVS yaşam kalitesini düşürür; zaman zaman ciddi yaralanmalara, acil başvurularına ve hastane yatışlarına neden olabilir (Santhouse ve ark., 2007; Sun, 2013).

Literatürde farklı oranlar bildirilmesine rağmen, yapılan araştırmalar göstermektedir ki senkop toplumda oldukça sık görülen bir rahatsızlıktır. Framingham Çalışması'nda erkeklerin %3'ünde, kadınların %3.5'inde en az bir kez senkop geliştiği bildirilmiştir (Savage ve ark., 1985). Daha sonra yapılan farklı çalışmalarda senkop sıklığı %15 (çocuklarda) (Lewis ve Dhala, 1999) ile %39 (tıp öğrencileri arasında) (Ganzeboom ve ark., 2003) arasında değişmekte, yaşlılarda bu oran %23'e ulaşmaktadır (Lipsitz ve ark., 1985). VVS'nin de içinde bulunduğu refleks senkop en sık görülen senkop tipidir ve senkop nedenlerinin üçte birini oluşturur (da Silva, 2014; Moya ve ark., 2009). Benzer çalışma desenine sahip üç farklı çalışmada acil servise başvuran senkop hastalarının %57-66'sında nedenin VVS olduğu gösterilmiştir (Alboni ve ark., 2001; Blanc ve ark., 2002; Brignole ve ark., 2006).

VVS'nin mekanizması, venöz dönüşün azalmasıyla tetiklenen Bezold-Jarisch refleksi ile açıklanır. Herhangi bir nedenle kalbe olan venöz dönüşün azalması sol ventrikül diyastol sonu volümünü azaltarak refleksi başlatır. Düşük volümlü bir ventriküldeki güçlü kontraksiyonlar sol ventrikülün inferolateral duvarı, atriyum ve pulmoner arterde bulunan mekanoreseptörleri uyarır. Mekanoreseptörlerden köken alan C-lifleri bu uyarıları beyin sapına ileterek, buradan parasempatik uyarılar çıkmasına neden olur. Parasempatik hiperaktivite, hipotansiyona ve paradoksal bradikardiye neden olur (Medow ve ark., 2008; Rea ve Thames, 1993; van Lieshout ve ark., 1997). Anlatılan bu reflekse rağmen VVS'den sorumlu olan

mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Refleksin efferent kısmı iyi aydınlatılmış olmasına rağmen afferent kısım ile ilgili çok az şey bilinmektedir (Alboni ve Alboni, 2014; van Dijk ve Sheldon, 2008).

En sık görülen bayılma nedeni olan VVS, insan türüne özgü gibi görünmektedir; birkaç istisna dışında hayvanlarda duyguların tetiklediği VVS bildirilmemiştir (van Dijk, 2003). Hayvanlarda insanlarda olduğu gibi masif hemoraji durumlarında vazovagal yanıt görülebilir; ancak ağrı ya da yaralanma sırasında vazovagal yanıt gözlenmemiştir (Blanc ve ark., 2015). İnsanlarda ise duygusal stres önemli bir VVS nedenidir. Amsterdam’da tıp öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada VVS olgularının yaklaşık yarısında, senkopu tetikleyen duygusal stres olduğu gösterilmiştir (güçlü korku, iğrenme, ağrı, kan fobisi gibi). Aynı çalışmada, kan fobisi VVS’yi tetikleyen tüm nedenlerin %10’unu oluşturmaktadır (Ganzeboom ve ark., 2003).

Bazı araştırmacılar VVS’nin bir hastalık değil, evrimsel süreçte seçilmiş bir özellik olduğunu öne sürmektedir. Bu araştırmacılar savlarını desteklemek için VVS’nin genellikle kardiyovasküler ya da nörolojik bir rahatsızlıkla ilişkili olmadığını, hayatları boyunca insanların önemli çoğunluğunda meydana gelen bir durum olduğunu, VVS öyküsü olan kişilerin senkop epizodları dışında kan basıncı regülasyonlarının normal olduğunu, vazovagal yanıtta yer alan ve henüz tam olarak tanımlanamayan nöral yolların muhtemelen tüm insanlarda ortak olduğunu vurgulamaktadırlar (Alboni ve Alboni, 2014; Alboni ve ark., 2007).

VVS’nin evrimsel kökenini açıklamak için bazı teoriler öne sürülmüştür. ‘‘Paleolitik-tehdit teorisi’’ne göre VVS, insan türünün Orta Paleolitik dönemdeki ataları için kaçınılmaz tehdit dönemlerinde hayatta kalma avantajı sağlar. Buna göre, keskin bir nesneye, yırtıcı bir canlıya, yaralanmaya, kan görüntüsüne tepki olarak kaçmaya ya da savaşmaya teşebbüs etmek yerine bayılmaya yatkınlık; savaşçı olmayanların hayatta kalma şanslarını arttırmış olabilir. Bunun sonucunda da insanda stres kaynaklı bir korku devresi gelişmiş olabilir (Bracha ve ark., 2005). ‘‘Pıhtılaşma teorisi’’ ise, evrim sırasında VVS’nin hemostazı kolaylaştırmak için geliştiğini, memelilerdeki vazovagal refleksin kanamaya karşı bir savunma mekanizması olduğunu öne sürer. Buna göre, yaralanma ve kanama sırasında hipotansiyon gelişmesi için merkezi bir mekanizmaya sahip hayvanlar, normal kan basıncının devam ettiği hayvanlara göre hemostazın sağlanması açısından daha şanslıdır. Bu teori bağlamında, kan veya yaralanma gibi uyaranlara yanıt olarak VVS, daha büyük kan kaybı gelişmeden hemostazın desteklenmesi için erken bir girişim olarak anlaşılabilir (Diehl, 2005). Bu iki teorinin yanı sıra bazı yazarlar VVS’nin primatlarda görülmeyen ancak bazı omurgalılarda görülen ‘‘alarm bradikardisi’’ ya

da “tonik hareketsizlik” (ölü taklidi yapmak) olarak adlandırılan davranışın insandaki homologu olabileceğini öne sürmüştür (Blanc ve ark., 2015; van Lieshout ve ark., 1991). Tonik hareketsizliğin bazı hayvanlarda avcının hedefi olmaktan kurtulmayı sağladığı iyi bilinmektedir. Bu sayede evrimsel olarak korunmuş bir mekanizma olduğu düşünülebilir. Ancak tonik hareketsizlik durumunda VVS'nin aksine bilinç açıktır hatta hayvan çevresine karşı tetiktedir, ayrıca yine VVS'den farklı olarak tonik hareketsizlikte hipotansiyon görülmez (van Dijk ve Sheldon, 2008). Tonik hareketsizlik için en tipik örnek, tehdit durumunda keseli sıçanlarda (opossum) görülen fizyolojik yanıt ve davranıştır. Amerika kıtasına özgü bir familya olan ve özellikle Orta ve Güney Amerika'da yaygın olarak bulunan keseli sıçanlar hayati tehlike karşısında hareketsizlik, yüzüstü pozisyon ve vücutta yaygın katılık ile karakterize bir tepki verirler. Bu esnada solunum ve kalp hızında belirgin bir azalmayla birlikte bazı vagal aktivasyon belirtileri de (salivasyon, idrar çıkarma, dışkılama, penisin sertleşmesi gibi) gözlenir. Keseli sıçanlardaki tonik hareketsizliğin incelendiği bir çalışmada, solunum hızında %30, kalp hızında %50'ye varan bir azalma olduğu, vücut sıcaklığının yaklaşık 0.5 °C düştüğü gösterilmiştir. Aynı çalışmada bu değişiklikler sırasında hayvanın bilinçli olduğu; atropin uygulaması sonrasında deney tekrarlandığında ise davranış üzerinde belirgin bir değişiklik olmadığı, hayvanın yine tonik hareketsizlik sergilediği ancak bu kez bradikardi gözlenmediği belirtilmiştir (Gabrielsen ve Smith, 1985). Başka bir teori ise VVS'nin stresli ve tehlikeli durumlarda kardiyak zorlanma aşırı olduğunda miyokardiyal oksijen tüketimini azaltmak için avantajlı bir mekanizma olarak evrimleştiğini öne sürmektedir (Alboni ve Alboni, 2014; Benditt, 1997).

Özetle, bahsedilen evrimsel teoriler, VVS'nin altında yatan fizyolojik süreçlerin farklı omurgalılarda mevcut olduğunu, VVS'nin tehdit durumlarında bireyi koruyan bir mekanizma olarak evrimsel süreçte korunmuş bir özellik olabileceğini savunmaktadır. Bu teorilere eleştirel bir gözle yaklaştıkları yazılarında Van Dijk ve Sheldon, söz konusu teorilerin VVS ile ilgili kesin cevaplar vermediğini, hayvanlarda görülen bazı reflekslerin insandaki vazovagal yanıt için ancak parçalı bir temel sağlayabileceğini ve VVS kliniğindeki zenginliği açıklamaktan uzak olduğunu, hayvanlardaki olası öncül fizyolojik mekanizmalar ile insanda görülen senkop arasındaki bağlantının gösterilemediğini, mevcut haliyle VVS'nin insan türü için faydalı olmadığını belirtmektedirler (van Dijk ve Sheldon, 2008).

1.7. Vazovagal Senkop ile İlgili Genetik Çalışmalar

Genetik faktörler ile VVS arasındaki ilişki uzun süredir tartışılmaktadır, bu konuda birçok ailesel kümelenme çalışması, ikiz çalışması ve aday gen ilişkilendirme çalışması yapılmıştır. Mevcut kanıtlar VVS'nin etiyolojisinde genetik yatkınlığa işaret etmektedir (Klein ve Berkovic, 2014).

Ailesel kümelenme çalışmaları VVS'de kalıtımın rolünü desteklemektedir. VVS öyküsü olan 30 çocuk ile senkop öyküsü olmayan 24 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada VVS öyküsü olanların %90'ının, kontrol grubunun ise %33.3'ünün senkop öyküsü olan birinci derece akrabası olduğu gösterilmiştir (Camfield ve Camfield, 1990). Farklı senkop nedenleri olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada VVS'li 227 kişinin 81'inde (%35.6) pozitif aile öyküsü saptanmıştır (Mathias ve ark., 2001). VVS öyküsü olan 441 hastanın katıldığı başka bir çalışmada ise hastaların birinci derece akrabalarının %37.2'sinde senkop öyküsü olduğu gösterilmiştir (Newton ve ark., 2003). Serletis ve arkadaşları 62 tıp fakültesi öğrencisi ve bu öğrencilerin 228 birinci derece akrabasında VVS için ailesel kümelenmeyi ve genetik yatkınlıkta cinsiyetin rolünü değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 30 yaşına kadar bayılma olasılığı her iki ebeveynin de etkilenmediği durumda erkeklerde %10, kadınlarda %34; yalnız bir ebeveynin etkilendiği durumda erkeklerde %28, kadınlarda %48; her iki ebeveynin de etkilendiği durumda erkeklerde %55, kadınlarda %78 olarak bulunmuştur. Çalışmada ayrıca annenin etkilendiği durumda senkop gelişme riskinin her iki cinsiyetteki çocuk için de arttığı, babanın etkilendiği durumda ise senkop gelişme riskinin yalnızca erkek çocuklar için arttığı gösterilmiştir; ancak yazarlar cinsiyete bağlı bu etkinin nedeninin açık olmadığını belirtmişlerdir (Serletis ve ark., 2006). İkiz çalışmalarına bakıldığında, literatürde VVS için konkordans gösteren monozigot ikizler bildirildiği görülmektedir (Arikan ve ark., 2009; Márquez ve ark., 2005). En az birisinde senkop öyküsü olan aynı cinsiyete sahip 51 ikiz çiftinin dâhil edildiği bir çalışmada VVS için konkordans monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Klein ve ark., 2012).

Kan, yaralanama ve tıbbi girişimler ile VVS arasındaki ilişkinin klinik öneminden daha önce bahsedilmişti. Duygusal strese bağlı VVS nedenlerinin önemli bir kısmını bu durumlar oluşturur. Literatürde bu gruba odaklanan genetik çalışmalar da mevcuttur. Kan veya yaralanmaya maruziyet sırasında VVS gelişen 103 kişi ve senkop öyküsü olmayan 101 kişinin incelendiği bir çalışmada, senkop gelişen gruptakilerin %66'sının, senkop geçirmeyen gruptakilerin ise %41'inin senkop geçiren en az bir ebeveyni olduğu gösterilmiştir ve iki grup

arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Kleinknecht ve Lenz, 1989). Kan, yaralanma veya enjeksiyonla ilgili korkuların incelendiği ve 659 ikizin dâhil olduğu başka bir çalışmanın verileri ise genetik yatkınlığın sadece kan, yaralanma veya enjeksiyonun neden olduğu senkopta olduğunu desteklemektedir. Söz konusu çalışmada bu tetikleyiciler ile ilgili olmayan senkoplar için genetik bir yatkınlık gösterilmemiştir (Page ve Martin, 1998).

Ailesel kümelenme ve ikiz çalışmaları VVS'nin etiolojisinde güçlü bir genetik yön olduğunu telkin etmektedir ancak aday gen ilişkilendirme çalışmalarının sonuçları genelde olumsuzdur. VVS ile belirli bazı polimorfizmlerin ilişkisini bildiren az sayıda çalışma vardır. $\alpha 1A$ adrenerjik reseptör geni (ADRA1A), $\beta 1$ adrenerjik reseptör geni (ADRB1), adenozin A2A reseptör geni (ADORA2A), insan G proteininin $\beta 3$ alt ünitesini kodlayan gen (GNB3), Gs proteininin α alt ünitesini kodlayan gen (GNAS1) ve endotelin 1 geni (EDN1) bu çalışmalarda VVS ile ilişkilendirilen genlerdir. Ancak bu çalışmalar oldukça az sayıda kişiyi içermektedir ve sonuçlar tutarlı bir şekilde tekrarlanmamıştır. Sonuç olarak çalışmalar göstermektedir ki bazı nadir ailelerde otozomal dominant (OD) kalıtımla uyumlu kümelenme olmakla birlikte, VVS'de çoğu zaman birden fazla genin ve muhtemelen çevresel faktörlerin rol oynadığı karmaşık bir kalıtım paterni vardır. Klein ve Berkovic, VVS ile ilgili yapılmış genetik çalışmaları gözden geçirdikleri 2014 tarihli yazılarında senkopun sık meydana geldiği kişilerde ve senkop kan, yaralanma, tıbbi girişimlerin de içinde bulunduğu tipik vazovagal tetikleyicilerle ilişkili olduğunda genetik faktörlerin özellikle önemli olduğunu belirtmişlerdir (Klein ve Berkovic, 2014).

1.8. Tüm Ekzom Dizileme

Yüzyılın en önemli bilimsel çalışmalarından birisi olan “İnsan Genom Projesi”nin 2003 yılında tamamlanmasıyla birlikte insan genomuna ait referans dizi belirlenmiştir. Buna göre, 3.2 milyar baz çiftinden meydana gelen insan genomunun yarıya yakını tekrar dizilerinden, %25'i genler arası (intergenik) bölgelerden, %23'ü intronik bölgelerden ve yaklaşık %1.5'lik kısmı protein kodlamasına katılan ve ekzon adı verilen DNA dizilerinden meydana gelmektedir (Lander ve ark., 2001; Makałowski, 2001). İnsan genom projesi sonrasında ortaya çıkan yeni teknolojiler ile büyük genom parçalarını hızlı bir şekilde dizilemek ve veri elde etmek mümkün hale gelmiştir. Gen panellerine yönelik hedefli dizileme, tüm ekzom dizileme ve tüm genom dizileme yöntemlerinin tamamı yeni nesil dizileme (*Next Generation Sequencing*) olarak adlandırılmaktadır.

Tüm genomda bulunan yaklaşık 22000 genin protein kodlayan bölgelerinin (ekzon) seçici olarak dizilenmesi tüm ekzom dizileme (TED; *Whole Exome Sequencing, WES*) olarak adlandırılmaktadır. Bu teknikte ilk aşamada yalnızca proteinleri kodlayan DNA parçaları seçilir, ikinci aşamada ise bu parçaların dizisi ortaya çıkarılır. Tüm ekzom dizileme yöntemi ile yaklaşık 30 milyon nükleotid ve 180000 ekzonik gen bölgesi dizilenebilmektedir. Bu yaklaşımın amacı, protein dizilerini değiştiren genetik varyantları belirlemektir. Böylece, tüm genom dizilemesine göre düşük bir maliyetle ve hızlı bir şekilde, çoğu Mendel kalıtımı özellikleri gösteren nadir hastalıklara neden olan gen değişikliklerinin saptanması mümkün olmaktadır (Bamshad ve ark., 2011; Ng ve ark., 2010; Ng ve ark., 2009).

1.9. Sonuç

Kan-iğne-yaralanma fobisi yaygınlığı ve neden olduğu sonuçlar düşünüldüğünde önemli bir ruhsal rahatsızlıktır. Çoğu ruhsal rahatsızlık gibi kan-iğne-yaralanma fobisinin etiyojisi de henüz aydınlatılmış değildir. Bu rahatsızlık gerek fobik uyarana maruziyet sonrasında gözlenen difazik kardiyovasküler yanıt ve VVS, gerekse etiyojisindeki belirgin genetik yatkınlık ile diğer özgül fobilerden ayrılmaktadır. Kan, yaralanma gibi uyarılar karşısında gözlenen bayılmanın evrimsel yanı ile ilgili tartışmalar bu durumu daha da ilgi çekici hale getirmektedir. Literatürde hem kan-iğne-yaralanma fobisinde hem de VVS’de genetik yatkınlıkla ilgili ayrı ayrı yapılmış birçok çalışma olmakla birlikte kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS’nin genetik kökeni ile ilgili yapılmış çalışmalar sınırlı sayıdadır. Oldukça özgün bir fenotip olan kan, yaralanma ya da tıbbi girişimlere maruziyet sırasında görülen VVS’nin genetik etiyojisinin araştırılması bu alandaki literatüre katkı sağlayacaktır.

2. AMAÇ

2.1. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmada:

- Kendisi ve ailesinde kan, iğne, yaralanmaya maruziyet sırasında VVS geçirme öyküsü olduğu bilinen bir birey ve aile üyelerinin incelenmesi
- Otozomal dominant (OD) geçiş olduğu düşünülen ailenin pedigri bilgilerinin doğrulanması, aile bireylerinde muayenelerin tamamlanması ve bireylerin yanak sürüntü örneklerinden tüm ekzom dizileme yapılması
- Varyant filtrelemenin farklı kalıtım kalıpları varsayımı altında tamamlanması ve ailede hastalıktan sorumlu ortak varyant saptanması amaçlanmıştır.

2.2. Araştırma Sorusu

- Tüm ekzom dizileme ve varyant filtreleme yöntemi; kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS açısından yüküklük gösteren bu ailedeki genetik etiyojolojiyi aydınlatılabilir mi?

3. YÖNTEM VE ARAÇLAR

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, tanımlayıcı gözlemsel laboratuvar çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Evreni

Çalışmada Şekil 4.1’de pedigrisi sunulan ailenin üyeleri araştırma evrenini oluşturmaktadır. Araştırmanın özellikleri katılımcılara anlatılmış ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan katılımcılar çalışmaya kabul edilmiştir. Ailedeki toplam 2 bireyden ekzom analizlerinin tamamlanması, bu iki bireyde ortak saptanan varyantlardan kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS ile ilişkili olabilecek aday varyantların belirlenmesi planlanmıştır.

Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiş ve onay alınmıştır (Toplantı No: 2020/02, Proje No: GO 20/84, Değerlendirme Tarihi: 21.01.2020, Karar No: 2020/02-39). Araştırmada kullanılan aydınlatılmış onam formları ekte sunulmuştur (Bkz. Ek-1). Verilerden elde edilen sonuçlar daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

3.3. Araştırmada Kullanılan Araçlar

Araştırmada kullanılacak ölçekler ve formlar Ekler kısmında sunulmuştur.

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgiler Formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır. Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, çalışma durumu, medeni durum, bilinen psikiyatrik hastalık, bilinen bedensel hastalık, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, sigara/alkol/madde kullanımı ve ilaç kullanımı gibi bilgileri içermektedir. Katılımcılardan alınan bilgi doğrultusunda araştırmacılar tarafından doldurulmaktadır. (Bkz. Ek-2)

3.3.2. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinisyen Versiyonu (SCID-5/CV)

DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (*Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders - Clinician Version, SCID-5/CV*), DSM-5 tanılarını koymak için geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme kılavuzudur. DSM-5 ölçütlerinin geliştirilmesiyle birlikte yapılandırılmış klinik görüşme de First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (First, 2014). Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Elbir ve ark., 2019). SCID-5, 10 modülden oluşmaktadır. 32 tanısal kategoride ayrıntılı tanı ölçütleri, 17 tanısal kategoride ise araştırmacı sorular yer almaktadır. Modüller duygudurum dönemleri, psikotik belirtiler, psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, kaygı bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar ile travma sonrası stres bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, diğer bozukluklar için araştırmacı sorular ve uyum bozukluğunu içermektedir. (Bkz. Ek-3)

3.3.3. Çok Boyutlu Kan-Yaralanma Fobisi Envanteri (ÇBKFE)

Wenzel ve Holt tarafından geliştirilmiştir (Wenzel ve Holt, 2003). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Ak ve ark., 2014). Kan-iğne-yaralanma fobisinin şiddetini belirlemede yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Dört tip uyaran içeriği (iğne, hastane, kan, yaralanma) ile beş tip fobik yanıt (korkma, kaçınma, kaygı duyma, bayılma, iğrenme) çaprazlanarak 40 adet soru oluşturulmuştur. Seçenekler “hiç=0 puan” ile “çok fazla=4 puan” arasında değişmektedir. 5 alt boyut ve toplam 40 maddeden oluşmaktadır. Araştırmaya katılanlardan her soru için “hiç”ten başlayıp “çok fazla” seçeneğine kadar sıralı 5 seçenekten birisini işaretlemeleri istenmektedir. Toplam puan 0 ila 160 arasında değişmektedir. (Bkz. Ek-4)

3.3.4. Modifiye Dental Anksiyete Skalası (MDAS)

Humphris ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Humphris ve ark., 1995). Beş sorudan oluşmaktadır, ilk dört sorusu Dental Anksiyete Skalası (*Dental Anxiety Scale-DAS*) (Corah, 1969) temel alınarak üretilmiş, beşinci soru olarak da ağız içine yapılan iğneden korku sorgulanmıştır. Her sorunun “Hiç heyecanlanmazdım.” ile “İleri derecede heyecanlanırdım.” arası beş seçeneği bulunmaktadır. Araştırmaya katılanların kendilerinin doldurduğu bir ölçektir.

Toplam puan 5 ile 25 arasında değişmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Tunc ve ark., 2005). Yazarlar, yaptıkları hesaplamalarda diş hekimi korkusu için 15 puan ve üzerini kesme noktası olarak belirlemişlerdir. (Bkz. Ek-5)

3.3.5. Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3 (ADİ-3)

Taylor ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Taylor ve ark., 2007). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Mantar ve ark., 2010). Anksiyete duyarlılığının (AD) daha etkin biçimde ve çok boyutlu olarak değerlendirilebilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Hem Anksiyete Duyarlılığı İndeksi (ADİ) hem de Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-Gözden Geçirilmiş Formu (ADİ-GF) ile yapılan çalışmalarda ölçeklerin faktöryel yapılarıyla ilgili karmaşık sonuçlardan ötürü AD'yi ölçen ADİ-GF'den bazı maddeler seçilerek oluşturulan form ADİ-3 olarak adlandırılmıştır. Ölçek, özgün ADİ gibi, fiziksel, toplumsal ve bilişsel alt boyutları olan ve her alt boyutta 6'şar madde bulunan toplam 18 maddeden oluşmaktadır. Bu 18 maddeden 5 tanesi orijinal ADİ'de bulunan maddeleri içermektedir. Ölçek beşli Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. "0" çok az anlamına gelirken "4" çok fazla anlamına gelmektedir. Fiziksel belirtileri değerlendiren alt faktör dışındaki faktörlerde güvenilirlik katsayısı (cronbach alfa) ADİ-3'te ADİ'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Taylor ve ark., 2007). (Bkz. Ek-6)

3.4. Uygulama, Verilerin Toplanması

3.4.1. Klinik Analiz

Veriler yüz yüze görüşme ve muayene ile toplanmıştır. Çalışmaya dâhil olmayı kabul eden aile üyeleri evlerinde ziyaret edilmiştir. Katılımcıların onamları alındıktan sonra, bu çalışma için hazırlanmış sosyodemografik ve klinik bilgiler formu ile sosyodemografik özellikler ve klinik bilgiler not edilmiş, katılımcıların ruhsal durum muayeneleri yapılmış ve değerlendirme araçları uygulanmıştır. Toplamda 8 aile üyesi belirtilen şekilde değerlendirilmiştir. Kan-iğne-yaralanma fobisi tanısı DSM-5 tanı ölçütlerine göre, VVS tanısı ESC'nin Senkop Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre konulmuştur. Tüm katılımcılar SCID-5/CV kullanılarak eşlik eden psikiyatrik bozukluklar açısından taranmıştır. Görüşmeler sonunda ailenin pedigrisi güncellenmiştir. Kan, iğne, yaralanma gibi uyarıların tetiklediği VVS öyküsü

olduğu bilinen bireylerden yanak sürüntüsü, VVS öyküsü olmayan bireylerden venöz kan örnekleri alınmıştır.

3.4.2. Genetik Analiz

Ailenin etkilenmiş iki bireyi (Şekil 4.1’de III:5 ve IV:6) tüm ekzom dizileme (TED) analizine alınmıştır. Ekzom analizi hizmet alımı yolu ile tamamlanmıştır. Hizmet alımı sonucu, Novaseq6000 cihazından elde edilen çift uçlu okuma şeklindeki .fastq formatındaki veriler; *BWA read mapper*, *Genome Analysis Toolkit (GATK)* ve *AnnoVar* kullanılarak .bam, .vcf ve anote edilmiş varyant tabloları elde edilmiştir.

3.4.3. Verilerin Değerlendirilmesi

TED sonucunda elde edilen ve anotasyonu yapılmış varyant verileri, III:5 ve IV:6 numaraları bireylerde birlikte olan olan; dbSNP, *1000 Genomes*, ESP 6500, *Greater Middle East Genome Project*, gnomAD veri tabanlarında nadir görülen; ekzonik ve splice varyantlardan protein dizisine etkisi olan; başka bir genetik hastalık ile OMIM veri tabanında bugüne kadar ilişkilendirilmemiş olan varyantlar açısından incelenmiştir. Gözlenen varyantların işlevleri konusunda literatür taraması ile aday olanlar ortaya konmuş, bu varyantların doğruluğu bireylere ait TED verisinin IGV programında gözlenmesi ile doğrulanmıştır.

3.4.3.1. Mevcut Literatürdeki Gen ve Varyantların TED Verileri İçerisinde Taranması

Bu aşamada kan-iğne-yaralanma fobisi ve VVS ile ilgili daha önceki genetik çalışmalarda bu iki durumla ilişkili olabileceği düşünülen genler ve varyantlar, bir sonraki aşamada belirtilenler de dâhil olmak üzere herhangi bir kritere göre ön elemeye tabi tutulmaksızın iki bireyin TED verileri içerisinde taranmıştır. Bu yapılırken bir gende sadece daha önce ilişkili olabileceği gösterilen varyanta bakılmamış, aynı zamanda söz konusu gendeki olası diğer varyantlara da bakılmıştır.

3.4.3.2. TED Verileri İçerisinden Aday Varyantların Belirlenmesi

Bu aşamada ailenin etkilenmiş iki bireyinin (Şekil 4.1’de III:5 ve IV:6) TED verileri değerlendirilip bu veriler üzerinden aday varyantlara gidilmesi amaçlanmıştır. Aday varyantlar belirlenirken başlangıçtaki varyantlar arasından bazı kriterlere göre ön elemeler gerçekleştirilmiştir. Bu kriterler aşağıda belirtilmiştir:

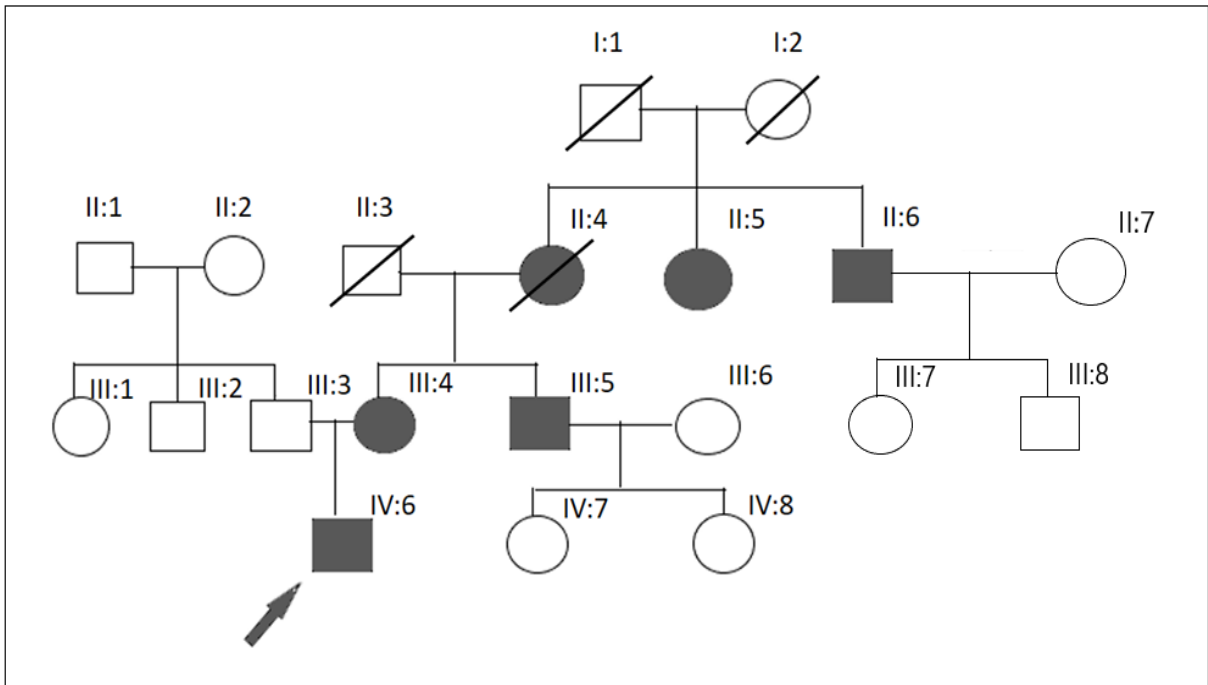
- I. Heterozigot varyantlar: Ailenin pedigrisi incelendiğinde kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS’nin otozomal dominant (OD) kalıtılması olasılığı güçlü görünmektedir. Bu nedenle, bu basamakta OD kalıtımla uyumlu olacak şekilde her iki etkilenmiş bireyde de aynı anda heterozigot olan varyantlar filtrelenmiştir.
- II. Nadir varyantlar: Bu basamakta bir allelin toplumda ne kadar sık görüldüğünü gösteren minör allel frekansı (MAF) değerinin normal toplum veri tabanlarında 0.02’den küçük olduğu varyantlar filtrelenmiştir.
- III. Proteine etkisi olan varyantlar: Bu basamakta ekzonik, *splice* veya *exonic;splice* isimli varyantlardan sinonim (*synonymous*, sessiz) SNV (*single nucleotide variations*, tek nükleotidlik varyantlar) olmayan tüm varyantlar, yani protein dizisini bir şekilde değiştiren varyantlar dahil edilmiştir.
- IV. Bilinen hastalık sebebi olmayan genlerdeki varyantlar: Bu basamakta filtreleme yapılırken bir hastalığa sebep olduğu bilinen genlerdeki varyantlar elenmiştir.

Bu kriterler doğrultusunda yapılan ön elemeler sonrasında ise elde edilen genler ve aday varyantlar ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir. Öncelikle, TED sırasında ilgili gende hangi varyant(lar)ın saptandığına bakılmaksızın, her bir gen için PubMed veri tabanında arama yapılmıştır. Bu arama neticesinde literatürde anksiyete bozuklukları ile ilişkili olabileceği düşünülen genler belirlenmiş ve bu genlerle ilgili literatür daha ayrıntılı olarak incelenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Ailenin Pedigrisi

İndeks hasta ve aile bireyleri ile yapılan görüşmeler sonrasında ailenin pedigrisi doğrulanmış ve güncellenmiştir. İndeks hastanın ve kan, iğne, yaralanma gibi uyarılara maruziyet sırasında VVS geçirme öyküsü olduğu bilinen diğer aile üyelerinin gösterildiği güncel pedigrisi Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Ailenin Pedigrisi

4.2. Örneklemin Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma kapsamında değerlendirilen örneklemin sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Bu bölümde ayrıca her bir aile üyesinin psikiyatrik öyküleri ve tanıları ayrı ayrı gözden geçirilmiştir. Hem tabloda hem de metin içerisinde aile bireyleri Şekil 4.1’de gösterilen pedigrideki numaraları ile belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

| Aile Bireyleri | IV:6 | IV:7 | IV:8 | III:4 | III:5 | III:6 | II:6 | II:7 |
|--|---------------------------|---------|----------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--|---|
| Cinsiyet | E | K | K | K | E | K | E | K |
| Yaş | 21 | 9 | 16 | 45 | 44 | 43 | 72 | 61 |
| Çalışma Durumu | Öğrenci | Öğrenci | Öğrenci | Çalışmıyor | Çalışıyor | Çalışmıyor | Emekli | Çalışmıyor |
| Medeni Durum | Bekâr | Bekâr | Bekâr | Evli | Evli | Evli | Evli | Evli |
| Son Bitirdiği Okul | Lise | — | İlkokul | Üniversite | Üniversite | Lise | İlkokul | İlkokul |
| Sigara Kullanımı | 3 paket yıl | — | — | 25 paket yıl | 30 paket yıl | — | 50 paket yıl | — |
| Alkol Kullanımı | — | — | — | — | Ayda bir veya iki kez 4 standart içki | — | — | — |
| Madde Kullanımı | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Geçmiş Psikiyatrik Tanı | Depresyon | — | — | Depresyon | — | — | Kan-İğne-Yaralanma Fobisi | — |
| Şu Anki Psikiyatrik Tanı | Kan-İğne-Yaralanma Fobisi | — | Özgül Fobi (kedi, asansör) | Kan-İğne-Yaralanma Fobisi | Kan-İğne-Yaralanma Fobisi | — | — | — |
| Halen Kullandığı Psikotrop | Fluoksetin | — | — | Fluoksetin | — | — | — | — |
| Geçmişte Kullandığı Psikotrop | — | — | — | Paroksetin | — | — | — | — |
| Bedensel Hastalık | — | — | Myopi | — | Hipertansiyon | Meme kanseri (remisyonda) | Diyabet Hipertansiyon Hiperlipidemi | Migren |
| Düzenli Kullandığı İlaç (psikotrop dışı) | — | — | — | Esomeprazol | Nebivolol Valsartan Tiyazid | Tamoksifen Goserelin | Amlodipin Atorvastatin Metformin Asetilsalisilik asit | Parasetamol Kafein Ergotamin Mekloksamin |

IV:6 Numaralı Birey: 21 yaşında, erkek, bekâr, üniversite öğrencisi. Çalışmaya dâhil edildiğinde hâlihazırda 2 yıldır fluoksetin 20mg/gün kullanıyordu. Öykü ayrıntılandırıldığında bu tedavinin 2 yıl önce depresif belirtiler için başlandığı, o dönemki belirtilerinin DSM-5'e göre majör depresyon tanı ölçütlerini karşıladığı, hastanın mevcut tedaviden fayda gördüğü ve devam eden depresif belirtisinin olmadığı anlaşılmıştır. Yapılan görüşme ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda bu bireyin DSM-5'e göre özgül fobi (kan-iğne-yaralanma fobisi) tanı ölçütlerini karşıladığı görülmüştür. Hastanın erken çocukluğundan itibaren kan, iğne, yaralanma, tıbbi işlemler, diş hekimi gibi uyaranlardan korktuğu, bu gibi uyaranlardan belirgin kaçınmasının olduğu öğrenilmiştir. Hastanın daha önce birçok defa, kan alınması, enjeksiyon yapılması, aşı yapılması, diş tedavisi gibi tıbbi işlemler sırasında bayıldığı öğrenilmiştir. Hastanın söz konusu uyaranlara maruz kaldığı durumlar dışında bayılma öyküsü veya bilinen herhangi bir bedensel hastalığı yoktur.

IV:7 Numaralı Birey: 9 yaşında, kız, bekâr, ilkokul öğrencisi. Alınan öykü, yapılan görüşme ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda bu bireyin geçmişte veya hâlihazırda herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmadığı görülmüştür. Bu bireyin bayılma öyküsü veya bilinen herhangi bir bedensel hastalığı da yoktur.

IV:8 Numaralı Birey: 16 yaşında, kız, bekâr, lise öğrencisi. Yapılan görüşme ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda bu bireyin DSM-5'e göre özgül fobi (hayvan fobisi (kedi) ve durumsal fobi (asansör)) tanı ölçütlerini karşıladığı görülmüştür. Hastanın erken çocukluğundan itibaren kedilerden korktuğu, aynı ortamda bulunmaktan kaçındığı; yine erken çocukluğundan itibaren asansöre binmekten korktuğu, ancak yanında güvendiği bir yakını varken ve yoğun bir korkuya katlanarak asansöre binebildiği öğrenilmiştir. Hastanın söz konusu fobik uyaranlara maruz kaldığı durumlar da dâhil olmak üzere bayılma öyküsü yoktur. Gözde kırma kusuru (myopi) olan hastanın bilinen başka herhangi bir bedensel hastalığı yoktur.

III:4 Numaralı Birey: 45 yaşında, kadın, evli, üniversite mezunu, çalışmıyor. Çalışmaya dâhil edildiğinde hâlihazırda 4 aydır fluoksetin 20mg/gün kullanıyordu. Öykü ayrıntılandırıldığında bu tedavinin depresif belirtiler için başlandığı, o dönemki belirtilerinin DSM-5'e göre majör depresyon tanı ölçütlerini karşıladığı, hastanın mevcut tedaviden fayda

gördüğü ve devam eden depresif belirtisinin olmadığı anlaşılmıştır. Depresif belirtiler için 2 yıl önce, 1 yıl süreyle fluoksetin 20mg/gün; yine depresif belirtiler için 15 yıl önce, 1 yıl süreyle paroksetin 20mg/gün tedavilerini kullandığı ve bu tedavilerden fayda gördüğü öğrenilmiştir. Yapılan görüşme ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda bu bireyin DSM-5'e göre özgül fobi (kan-iğne-yaralanma fobisi) tanı ölçütlerini karşıladığı görülmüştür. Hastanın erken çocukluğundan itibaren kan, iğne, yaralanma, tıbbi işlemler gibi uyaranlardan korktuğu, bu gibi uyaranlardan belirgin kaçınmasının olduğu öğrenilmiştir. Hastanın daha önce birçok defa, kan alınması, enjeksiyon yapılması gibi tıbbi işlemler sırasında bayıldığı öğrenilmiştir. Hastanın söz konusu uyaranlara maruz kaldığı durumlar dışında bayılma öyküsü veya bilinen herhangi bir bedensel hastalığı yoktur.

III:5 Numaralı Birey: 44 yaşında, erkek, evli, üniversite mezunu, çalışıyor. Yapılan görüşme ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda bu bireyin DSM-5'e göre özgül fobi (kan-iğne-yaralanma fobisi) tanı ölçütlerini karşıladığı görülmüştür. Hastanın erken çocukluğundan itibaren kan, iğne, yaralanma, tıbbi işlemler, diş hekimi gibi uyaranlardan korktuğu, bu gibi uyaranlardan belirgin kaçınmasının olduğu öğrenilmiştir. Hastanın daha önce birçok defa, kan alınması, enjeksiyon yapılması, diş tedavisi gibi tıbbi işlemler sırasında bayıldığı öğrenilmiştir. Hastanın söz konusu uyaranlara maruz kaldığı durumlar dışında bayılma öyküsü yoktur. Esansiyel hipertansiyon nedeniyle nebivolol, valsartan ve tiyazid kullanan hastanın bilinen başka herhangi bir bedensel hastalığı yoktur.

III:6 Numaralı Birey: 43 yaşında, kadın, evli, lise mezunu, çalışmıyor. Alınan öykü, yapılan görüşme ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda bu bireyin geçmişte veya hâlihazırda herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmadığı görülmüştür. Bu bireyin bayılma öyküsü olmadığı; remisyonda meme kanseri nedeniyle takipli olduğu, bu nedenle tamoksifen ve goserelin kullandığı, bilinen başka herhangi bir bedensel hastalığının olmadığı öğrenilmiştir.

II:6 Numaralı Birey: 72 yaşında, erkek, evli, ilkokul mezunu, emekli. Alınan öykü, yapılan görüşme ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda bu bireyin geçmişte DSM-5'e göre özgül fobi (kan-iğne-yaralanma fobisi) tanı ölçütlerini karşıladığı görülmüştür. Hastanın erken çocukluğundan itibaren kan, iğne, yaralanma, tıbbi işlemler, hastane ziyareti gibi uyaranlardan

korktuğu, bu gibi uyarılardan belirgin kaçınmasının olduğu öğrenilmiştir. Bu korku ve kaçınmaların gençlik yıllarında daha belirgin olduğu, son yıllarda ise bu uyarılar karşısında hafif düzeyde korku ve kaygı yaşamakla birlikte belirgin bir kaçınmasının olmadığı öğrenilmiştir. Hastanın daha önce birkaç defa kan alınması, enjeksiyon yapılması, hastanede hasta ziyareti gibi durumlar sırasında bayıldığı öğrenilmiştir. Hastanın söz konusu uyarılara maruz kaldığı durumlar dışında bayılma öyküsü yoktur. Esansiyel hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi nedeniyle amlodipin, metformin, atorvastatin ve asetilsalisilik asit kullanan hastanın bilinen başka herhangi bir bedensel hastalığı yoktur.

II:7 Numaralı Birey: 61 yaşında, kadın, evli, ilkokul mezunu, ev hanımı. Alınan öykü, yapılan görüşme ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda bu bireyin geçmişte veya hâlihazırda herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmadığı görülmüştür. Bu bireyin bayılma öyküsü olmadığı; migren nedeniyle takipli olduğu, bu nedenle parasetamol, kafein, ergotamin, mekloksamin kombine preparatı kullandığı, bilinen başka herhangi bir bedensel hastalığının olmadığı öğrenilmiştir.

4.3. Klinik Ölçek Bulguları

4.3.1. Çok Boyutlu Kan-Yaralanma Fobisi Envanteri (ÇBKFE)

Çalışma kapsamında değerlendirilen aile bireylerinin her birinin uygulanan ÇBKFE maddelerine verdiği puanlar ve toplam ÇBKFE puanları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Tabloda aile bireyleri Şekil 4.1’de gösterilen pedigrideki numaraları ile belirtilmiştir.

Tablo 4.2. ÇBKFE Puanları

| Aile Bireyleri | IV:6 | IV:7 | IV:8 | III:4 | III:5 | III:6 | II:6 | II:7 |
|---|------|------|------|-------|-------|-------|------|------|
| 1. Kendi kanımı görmekten korkarım. | 3 | 1 | 1 | 4 | 4 | 1 | 2 | 1 |
| 2. Başkaları iğne yapılırken bakmaktan kaçınırım. | 4 | 1 | 2 | 5 | 4 | 1 | 3 | 1 |

| Aile Bireyleri | IV:6 | IV:7 | IV:8 | III:4 | III:5 | III:6 | II:6 | II:7 |
|---|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| 3. Hastaneye gittiğimde bayılırım. | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| 4. Başkalarını yaralanmış olarak gördüğümde bende iğrenme hissi oluşur. | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 4 | 2 |
| 5. Başkalarının kanını görme olasılığı beni kaygılandırır. | 2 | 2 | 3 | 5 | 4 | 2 | 3 | 1 |
| 6. Yaralanabileceğim durumlardan kaçınırım. | 4 | 5 | 4 | 5 | 5 | 2 | 4 | 3 |
| 7. Bana iğne yapılmasından korkarım. | 5 | 2 | 4 | 5 | 5 | 1 | 3 | 1 |
| 8. Hastaneye gitmekten kaçınırım. | 5 | 1 | 2 | 4 | 4 | 1 | 5 | 4 |
| 9. Bana iğne yapılırken, bende iğrenme hissi oluşur. | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 |
| 10. Başkalarını yaralanmış olarak gördüğümde bayılırım. | 1 | 2 | 1 | 5 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| 11. Hasta ziyaretine gitmekten korkarım. | 1 | 1 | 1 | 4 | 4 | 1 | 4 | 1 |
| 12. Başkalarının kanını gördüğümde bende iğrenme hissi oluşur. | 2 | 2 | 1 | 3 | 3 | 1 | 4 | 1 |
| 13. Hastaneye gitme olasılığım beni kaygılandırır. | 3 | 3 | 2 | 4 | 5 | 1 | 5 | 4 |
| 14. Başkalarına iğne yapılırken göreceğim diye kaygılanırım. | 5 | 4 | 1 | 5 | 4 | 1 | 2 | 1 |
| 15. Başkalarına iğne yapılırken gördüğümde bayılırım. | 4 | 1 | 1 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 16. Kendi kanımı gördüğümde bende iğrenme hissi oluşur. | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 |
| 17. Hasta ziyaretine gitmekten kaçınırım. | 1 | 1 | 1 | 3 | 4 | 2 | 4 | 1 |
| 18. Yaralanmaktan korkarım. | 4 | 3 | 4 | 5 | 5 | 2 | 4 | 1 |
| 19. Başkalarını yaralanmış olarak görme olasılığı beni kaygılandırır. | 2 | 3 | 4 | 5 | 4 | 2 | 4 | 1 |
| 20. Başkalarının kanını gördüğümde bayılırım. | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 21. Bana iğne yapıldığında bayılırım. | 5 | 1 | 2 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 22. Hastanedeyken bende iğrenme hissi oluşur. | 2 | 2 | 1 | 2 | 4 | 1 | 4 | 1 |
| 23. Başkalarını yaralanmış olarak görmekten korkarım. | 1 | 1 | 5 | 5 | 4 | 2 | 4 | 1 |

| Aile Bireyleri | IV:6 | IV:7 | IV:8 | III:4 | III:5 | III:6 | II:6 | II:7 |
|--|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| 24. Başkalarının kanının görüntüsünden korkarım. | 1 | 1 | 3 | 5 | 4 | 1 | 3 | 1 |
| 25. Hasta ziyaretine gitme olasılığı beni kaygıya düşürür. | 1 | 1 | 1 | 4 | 5 | 1 | 4 | 1 |
| 26. Başkalarının kanına bakmaktan kaçınırım. | 2 | 1 | 1 | 5 | 3 | 1 | 5 | 1 |
| 27. Hasta ziyaretinde bende iğrenme hissi oluşur. | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 4 | 1 |
| 28. İğne yaptırmaktan kaçınırım. | 5 | 3 | 5 | 5 | 5 | 1 | 2 | 1 |
| 29. Yaralandığımda bende iğrenme hissi oluşur. | 3 | 1 | 1 | 2 | 4 | 1 | 2 | 1 |
| 30. Kendi kanımı görme olasılığı beni kaygılandırır. | 4 | 3 | 1 | 5 | 4 | 1 | 2 | 1 |
| 31. Başkalarını yaralanmış olarak görebileceğim durumlardan kaçınırım. | 3 | 2 | 3 | 5 | 4 | 1 | 5 | 1 |
| 32. Başkasına iğne yapılırken görürsem bende iğrenme hissi oluşur. | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 |
| 33. Kendi kanımı gördüğümde bayılırım. | 3 | 1 | 1 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 34. Hastaneye gitmekten korkarım. | 4 | 1 | 2 | 5 | 5 | 1 | 4 | 4 |
| 35. Bana iğne yapılma olasılığından kaygı duyarım. | 5 | 4 | 5 | 5 | 5 | 1 | 3 | 1 |
| 36. Yaralanabileceğim olasılığı beni kaygılandırır. | 2 | 4 | 4 | 5 | 5 | 1 | 4 | 2 |
| 37. Hasta ziyaretine gittiğimde bayılırım. | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 |
| 38. Başkasına iğne yapılırken bakmaktan korkarım. | 4 | 1 | 1 | 5 | 4 | 1 | 2 | 1 |
| 39. Kendim yaralandığımda bayılırım. | 5 | 2 | 1 | 4 | 3 | 1 | 2 | 1 |
| 40. Kendi kanıma bakmaktan kaçınırım. | 3 | 1 | 1 | 4 | 4 | 1 | 2 | 1 |
| ÇBKFE Toplam Puanı | 111 | 70 | 78 | 159 | 153 | 47 | 120 | 53 |

Madde puanları: 1-Hiç, 2-Biraz, 3-Orta, 4-Oldukça, 5-Çok fazla

4.3.2. Modifiye Dental Anksiyete Skalası (MDAS)

Çalışma kapsamında değerlendirilen aile bireylerinin her birinin uygulanan MDAS maddelerine verdiği puanlar ve toplam MDAS puanları Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Tabloda aile bireyleri Şekil 4.1'de gösterilen pedigrideki numaraları ile belirtilmiştir. İki birey (IV:7 ve III:6) dışındaki katılımcılar için toplam puan, diş hekimi korkusu için kesme noktası olarak belirlenen 15 puan ve üzerindedir.

Tablo 4.3. MDAS Puanları

| Aile Bireyleri | IV:6 | IV:7 | IV:8 | III:4 | III:5 | III:6 | II:6 | II:7 |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| 1. Diş hekimine gitme | 4 | 2 | 5 | 4 | 4 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Diş hekimi bekleme odasında olma | 5 | 2 | 3 | 4 | 4 | 2 | 2 | 3 |
| 3. Dönen aletle dişe müdahale | 5 | 2 | 4 | 4 | 4 | 1 | 2 | 3 |
| 4. Kazıyıcı aletle diş taşı temizliği | 5 | 2 | 4 | 4 | 4 | 1 | 4 | 4 |
| 5. Diş etine enjeksiyon | 5 | 3 | 5 | 5 | 5 | 1 | 4 | 2 |
| MDAS Toplam Puan | 24 | 11 | 21 | 21 | 21 | 7 | 15 | 16 |

Madde puanları: 1-Hiç heyecanlanmazdım, 2-Biraz heyecanlanırdım, 3-Orta derecede heyecanlanırdım, 4-Çok heyecanlanırdım, 5-İleri derecede heyecanlanırdım

4.3.3. Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3 (ADİ-3)

Çalışma kapsamında değerlendirilen aile bireylerinin her birinin uygulanan ADİ-3 maddelerine verdiği puanlar ve toplam ADİ-3 puanları Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Tabloda aile bireyleri Şekil 4.1'de gösterilen pedigrideki numaraları ile belirtilmiştir.

Tablo 4.4. ADİ-3 Puanları

| Aile Bireyleri | IV:6 | IV:7 | IV:8 | III:4 | III:5 | III:6 | II:6 | II:7 |
|---|------|------|------|-------|-------|-------|------|------|
| 1. Sınırlı görünmemek benim için önemlidir. | 2 | 1 | 1 | 4 | 0 | 3 | 1 | 1 |
| 2. Kafamı bir işe veremediğim zaman, aklımı kaçıyorum diye endişelenirim. | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 |

| Aile Bireyleri | IV:6 | IV:7 | IV:8 | III:4 | III:5 | III:6 | II:6 | II:7 |
|---|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| 3. Kalbimin hızlı çarpması beni korkutur. | 1 | 1 | 4 | 4 | 4 | 2 | 0 | 3 |
| 4. Midem rahatsız olduğunda, ciddi bir hastalığım olabilir diye endişelenirim. | 0 | 0 | 1 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 |
| 5. Zihnimi bir işe verememek beni korkutur. | 1 | 0 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 2 |
| 6. Başkalarının yanında titrediğimde, insanların benim için neler düşüneceğinden korkarım. | 0 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| 7. Göğsüm sıkıştığında, düzgün bir şekilde soluk alamayacağımdan korkarım. | 0 | 2 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 8. Göğsümde ağrı hissettiğimde, kalp krizi geçireceğim diye endişelenirim. | 1 | 1 | 3 | 4 | 4 | 3 | 4 | 1 |
| 9. Diğer insanlar huzursuzluğumu fark edecek diye endişelenirim. | 0 | 0 | 0 | 4 | 2 | 2 | 2 | 0 |
| 10. Kendimi tuhaf ya da boşlukta gibi hissettiğimde, ruhsal bir hastalığım olabileceğinden endişelenirim. | 0 | 0 | 3 | 4 | 4 | 1 | 3 | 0 |
| 11. İnsanların önünde yüzümün kızarması beni korkutur. | 0 | 0 | 1 | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| 12. Kalbimin teklediğini fark ettiğimde, bende ciddi bir sorun olabileceğinden endişelenirim. | 0 | 2 | 4 | 4 | 4 | 1 | 3 | 1 |
| 13. Topluluk önünde terlemeye başladığımda, insanların hakkımda olumsuz düşüncelerinden korkarım. | 1 | 0 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 14. Düşüncelerim hızlanır gibi olduğunda, aklımı kaçıyorum diye endişelenirim. | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 15. Boğazım sıkılmış gibi hissettiğimde, boğularak öleceğimden endişelenirim. | 0 | 1 | 1 | 2 | 4 | 1 | 0 | 1 |
| 16. Net (berrak biçimde) düşünmekte zorluk çekersem, bende bir sorun olabileceğinden endişelenirim. | 0 | 2 | 0 | 2 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| 17. Toplum içinde bayılmanın benim için korkunç bir şey olduğunu düşünürüm. | 0 | 1 | 1 | 3 | 4 | 0 | 2 | 0 |
| 18. Zihnimde boşluk hissettiğimde, bende korkunç bir sorun olmasından endişelenirim. | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| ADİ-3 Toplam Puan: | 6 | 12 | 30 | 59 | 48 | 27 | 24 | 14 |

Madde Puanları: 0-Çok az, 1-Az, 2-Biraz, 3-Fazla, 4-Çok fazla

4.4. Genetik Bulgular

4.4.1. Mevcut Literatürdeki Gen ve Varyantların TED Verileri İçerisinde Taranması ile İlgili Bulgular

Kan-iğne-yaralanma fobisi ve VVS ile ilgili daha önceki genetik çalışmalarda bu iki durumla ilişkili olabileceği düşünülen genlerin ve varyantların herhangi bir ön elemeye tabi tutulmaksızın iki bireyin TED verileri içerisinde tarandığından Yöntem ve Araçlar kısmında bahsedilmişti. Literatürde kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS'nin genetik kökeni ile ilgili yapılmış çalışmalar sınırlı sayıda olduğundan, daha önce kan-iğne-yaralanma fobisinde çalışılmış polimorfizmler ve daha önce VVS'de çalışılmış polimorfizmlerin bu çalışmadaki TED verileri içerisinde taranması ile elde edilen bulgular bu kısımda ayrı başlıklar altında özetlenmiştir.

4.4.1.1. Kan-İğne-Yaralanma Fobisinde Çalışılmış Polimorfizmler

Giriş kısmında bahsedildiği gibi adenozin A2A reseptör geni (ADORA2A), norepinefrin taşıyıcı geni (NET) ve katekol-O-metil-transferaz geni (COMT) kan-iğne-yaralanma fobisinde çalışılan aday genlerdir. Bu genlerdeki polimorfizmler (ADORA2A - rs5751876, COMT - rs4680, NET - rs2242446) yaygın bunaltı bozukluğu ve panik bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur. Bu polimorfizmler arasındaki ADORA2A 1976C/T polimorfizminin (rs5751876) kan-iğne-yaralanma fobisindeki sempatik yanıtla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Hohoff ve ark., 2009). Bu üç gen dışında, BDNF genindeki bir SNP (rs10835210) ile fobiler arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir (Xie ve ark., 2011).

TED verileri bu dört polimorfizm açısından taranmıştır. Tarama sonucunda ADORA2A - rs5751876 polimorfizmi için her iki bireyin de (III:5 ve IV:6) heterozigot olduğu; COMT - rs4680 polimorfizmi için III:5 numaralı bireyin heterozigot, IV:6 numaralı bireyin homozigot olduğu; BDNF - rs10835210 polimorfizmi için III:5 numaralı bireyin homozigot, IV:6 numaralı bireyin heterozigot olduğu tespit edilmiştir. NET - rs2242446 polimorfizmi ekzonun kodlayan bölgesinin dışına denk geldiği için değerlendirilememiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Kan-İğne-Yaralanma Fobisinde Çalışılmış Polimorfizmlerin TED Verileri İçerisinde Taranması ile İlgili Bulgular

| Polimorfizmler | III:5 | IV:6 |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|
| ADORA2A - rs5751876 | Heterozigot | Heterozigot |
| COMT - rs4680 | Heterozigot | Homozigot |
| BDNF - rs10835210 | Homozigot | Heterozigot |
| NET - rs2242446 | <i>Değerlendirilemedi</i> | <i>Değerlendirilemedi</i> |

ADORA2A, COMT, NET, BDNF genleri yukarıda belirtilen polimorfizmler dışındaki varyantlar açısından da taranmıştır. ADORA2A geninin NM_001278500 transkriptine göre bütün kodlayan ekzonları okunmuş, gende yukarıda bahsedilen (rs5751876 polimorfizmi) dışında bir varyant tespit edilmemiştir. COMT geninin NM_007310 transkriptine göre bütün kodlayan ekzonları okunmuş; gende 3 ekzonik (bunlardan biri yukarıda bahsedilen nonsinonim rs4680 polimorfizmi), 1 intronik, 1 tane 3'-UTR'de (*untranslated region*) olmak üzere toplam 5 varyant tespit edilmiştir. Ancak tespit edilen bu 5 varyantın da oldukça yaygın (MAF>0.20) varyantlar olduğu görülmüştür. NET geninin NM_001043 transkriptine göre bütün kodlayan ekzonları okunmuş; gende 1 ekzonik (sinonim), 4 intronik, 9 tane 3'-UTR'de olmak üzere toplam 14 varyant tespit edilmiştir. Ancak tespit edilen bu varyantların 9 tanesinin oldukça yaygın (MAF>0.19) varyantlar olduğu görülmüştür. MAF'ı nadir olan varyantlardan 2 tanesi hastalarda ortak değildir, diğer 3 tanesi ise IGV'de incelendiğinde 3'-UTR'deki doğruluğu şüpheli varyantlardır. BDNF geninin NM_001143811 transkriptine göre bütün kodlayan ekzonları okunmuş; gende 2 ekzonik (biri nonsinonim rs6265 polimorfizmi), 1 intronik, 2 tane 3'-UTR'de olmak üzere toplam 5 varyant tespit edilmiştir. Ancak tespit edilen bu 5 varyantın da oldukça yaygın (MAF>0.15) varyantlar olduğu görülmüştür.

4.4.1.2. Vazovagal Senkopta Çalışılmış Polimorfizmler

Giriş kısmında bahsedildiği gibi α 1A adrenerjik reseptör geni (ADRA1A), β 1 adrenerjik reseptör geni (ADRB1), adozin A2A reseptör geni (ADORA2A), insan G proteininin β 3 alt ünitesini kodlayan gen (GNB3), Gs proteininin α alt ünitesini kodlayan gen (GNAS1) ve endotelin 1 geni (EDN1) VVS'de çalışılan aday genlerdir. Bu genlerdeki polimorfizmler (ADRA1A -

rs1048101, ADRB1 - rs1801253, ADORA2A - rs5751876, GNB3 - rs5443, GNAS1 - rs7121, EDN1 - rs10478694) daha önceki çalışmalarda VVS ile ilişkilendirilmiştir (Klein ve Berkovic, 2014).

TED verileri bu altı polimorfizm açısından taranmıştır. Tarama sonucunda ADRA1A - rs1048101 polimorfizmi için III:5 numaralı bireyin referans homozigot (her iki kopya da normal), IV:6 numaralı bireyin heterozigot olduğu; ADRB1 - rs1801253 polimorfizmi için III:5 numaralı bireyin homozigot, IV:6 numaralı bireyin heterozigot olduğu; ADORA2A - rs5751876 polimorfizmi için her iki bireyin de heterozigot olduğu; GNB3 - rs5443 polimorfizminin her iki bireyde de olmadığı (her iki birey de referans homozigot); GNAS1 - rs7121 polimorfizmi için her iki bireyin de homozigot olduğu tespit edilmiştir. EDN1 - rs10478694 polimorfizmi ekzonun kodlayan bölgesinin dışına denk geldiği için değerlendirilememiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. VVS’de Çalışılmış Polimorfizmlerin TED Verileri İçerisinde Taranması ile İlgili Bulgular

| Polimorfizmler | III:5 | IV:6 |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|
| ADRA1A - rs1048101 | Referans homozigot | Heterozigot |
| ADRB1 - rs1801253 | Homozigot | Heterozigot |
| ADORA2A - rs5751876 | Heterozigot | Heterozigot |
| GNB3 - rs5443 | Referans homozigot | Referans homozigot |
| GNAS1 – rs7121 | Homozigot | Homozigot |
| EDN1 - rs10478694 | <i>Değerlendirilemedi</i> | <i>Değerlendirilemedi</i> |

ADRA1A, ADRB1, ADORA2A, GNB3, GNAS1 ve EDN1 genleri yukarıda belirtilen polimorfizmler dışındaki varyantlar açısından da taranmıştır. ADRA1A geninin NM_033302 transkriptine göre bütün kodlayan ekzonları okunmuş; gende 1 ekzonik (yukarıda bahsedilen nonsinonim rs1048101 polimorfizmi), 2 intronik, 4 tane 3’-UTR’de, 2 tane 5’-UTR’de, 7 tane genin promotor bölgesinde olmak üzere toplam 16 varyant tespit edilmiştir. Ancak tespit edilen bu varyantların birisi hariç hepsinin oldukça yaygın (MAF>0.13) varyantlar olduğu görülmüştür.

MAF'ı nadir olan tek varyant ise hastalarda ortak değildir. ADRB1 geninin NM_000684 transkriptine göre bütün kodlayan ekzonları okunmuş; gende 1 ekzonik (yukarıda bahsedilen nonsinonim rs1801253 polimorfizmi), 1 tane 3'-UTR'de olmak üzere toplam 2 varyant tespit edilmiştir. 3'-UTR'deki varyant için MAF değeri 0.0141'dir, ancak bu varyant hastalarda ortak değildir. ADORA2A geninin NM_001278500 transkriptine göre bütün kodlayan ekzonları okunmuş, gende yukarıda bahsedilen (rs5751876 polimorfizmi) dışında bir varyant tespit edilmemiştir. GNB3 geninin NM_002075 transkriptine göre bütün kodlayan ekzonları okunmuş, gende 1 ekzonik (sinonim rs5443 polimorfizmi) varyant tespit edilmiştir. Bu varyant için MAF değeri 0.0021'dir, ancak bu varyant hastalarda ortak değildir. GNAS1 geninin NM_080425 transkriptine göre bütün kodlayan ekzonları okunmuş; gende 1 ekzonik (yukarıda bahsedilen sinonim rs7121 polimorfizmi), 1 tane 5'-UTR'de olmak üzere toplam 2 varyant tespit edilmiştir. Ancak 5'-UTR'deki tespit edilen bu varyantın oldukça yaygın (MAF: 0.63) olduğu ve hastalarda ortak olmadığı görülmüştür. EDN1 geninin NM_001168319 transkriptine göre bütün kodlayan ekzonları okunmuş; gende 2 ekzonik (sinonim rs5369 polimorfizmi ve nonsinonim rs5370 polimorfizmi), 2 intronik olmak üzere toplam 4 varyant tespit edilmiştir. Ancak tespit edilen bu 4 varyantın da oldukça yaygın (MAF>0.20) varyantlar olduğu görülmüştür.

4.4.2. TED Verileri İçerisinden Aday Varyantların Belirlenmesi ile İlgili Bulgular

Ailenin etkilenmiş iki bireyinin (Ek-1 ve Şekil 4.1'de: III:5 ve IV:6) TED verilerinin değerlendirilmesi sırasında aday varyantlar belirlenirken kullanılan kriterlerden daha önce Yöntem ve Araçlar kısmında bahsedilmiştir. Bu kriterlere göre her bir basamakta ne kadar varyant elendiği aşağıda özetlenmiştir:

- I. Başlangıçtaki iki etkilenmiş bireydeki toplam varyantlar: 68976 varyant saptanmıştır.
- II. Heterozigot varyantlar: 14432 varyant saptanmıştır. Bu basamakta her iki bireyde de aynı anda heterozigot olan varyantlar filtrelenmiştir.
- III. Nadir varyantlar: 993 varyant saptanmıştır. Bu basamakta bir allelin toplumda ne kadar sık görüldüğünü gösteren minör allel frekansı (MAF) değerinin 0.02'den küçük olduğu varyantlar filtrelenmiştir.

- IV. Proteine etkisi olan varyantlar: 330 varyant saptanmıştır. Bu basamakta ekzonik, *splice* veya *exonic;splice* isimli varyantlardan sinonim (*synonymous*, sessiz) SNV (*single nucleotide variations*, tek nükleotidlik varyantlar) olmayan tüm varyantlar, yani protein dizisini bir şekilde değiştiren varyantlar dahil edilmiştir.
- V. Bilinen hastalık sebebi olmayan genlerdeki varyantlar: 256 varyant saptanmıştır. Bu basamakta filtreleme yapılırken bir hastalığa sebep olduğu bilinen genlerdeki varyantlar elenmiştir.

Sonuçta bu kriterler doğrultusundaki filtrelemeler neticesinde 155 özgül gen ve 256 varyant aday olarak ortaya çıkmıştır (Şekil 4.2). TED sırasında ilgili gende hangi varyant(lar)ın saptandığına bakılmaksızın, 155 genin her biri için PubMed veri tabanında arama yapılmıştır. Bu arama neticesinde söz konusu 155 genin hiçbirisinin daha önce doğrudan kan-iğne-yaralanma fobisi ya da VVS ile ilişkilendirilmediği görülmüştür. Bununla birlikte literatürde anksiyete bozuklukları ile ilişkili olabileceği düşünülen 4 gen (ST6GALNAC3, SLC6A13, LSAMP, KCNN3) belirlenmiştir ve bu genlerle ilgili literatür daha ayrıntılı olarak incelenmiştir.



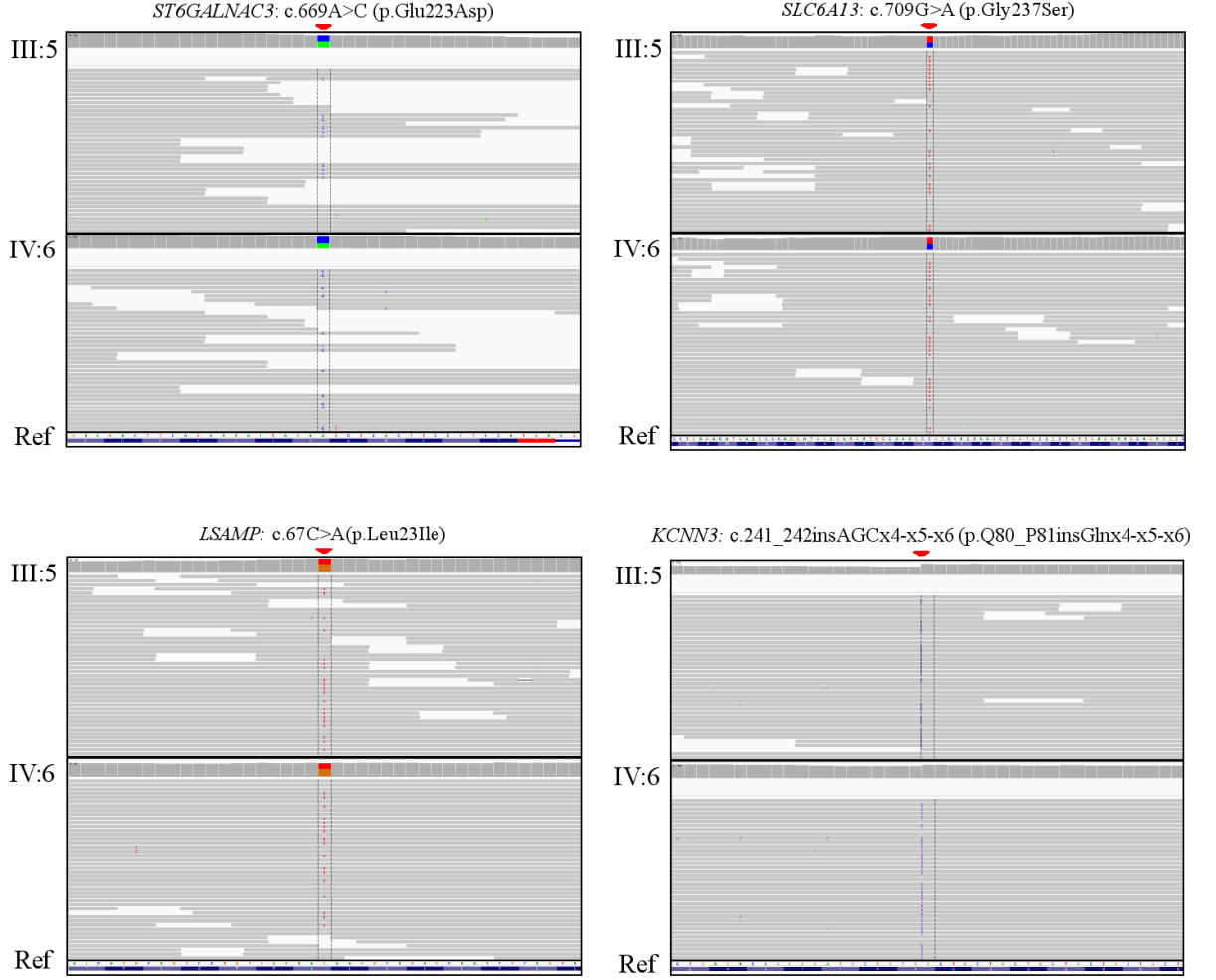
Şekil 4.2. TED Analizi Varyant Filtreleme Basamakları

TED neticesinde her iki bireyde ST6GALNAC3, SLC6A13, LSAMP, KCNN3 genlerinde birer tane ortak varyant saptanmıştır. Bu varyantlara ait IGV görüntüleri Şekil 4.3'te yer almaktadır. ST6GALNAC3, SLC6A13, LSAMP genlerinde saptanan mutasyonlar nonsinonim (*nonsynonymous*) tek nükleotit polimorfizmi (*single nucleotide polymorphism*, SNP) şeklindeyken; KCNN3 geninde saptanan mutasyon çerçeve kaymasına neden olmayan eklenme (*nonframeshift insertion*) mutasyonu şeklindedir.

Her iki bireyde de ST6GALNAC3 geni NM_001349109.2 transkripti 669. pozisyonda adenin nükleotidi yerine sitozin nükleotidinin (rs143870928), SLC6A13 geni NM_001190997.2 transkripti 709. pozisyonda guanin nükleotidi yerine adenin nükleotidinin (rs140655819), LSAMP geni NM_001318915.2 transkripti 67. pozisyonda sitozin nükleotidi yerine adenin nükleotidinin (rs139468116) geçtiği tespit edilmiştir. KCNN3 geninde ise NM_001204087.1 transkriptinin 200-241. nükleotidleri arasında 42 baz çifti (bp) uzunluğunda bir üçlü AGC tekrar dizisi ve bu dizi sonucu ortaya çıkan 14 amino asit uzunluğunda glutamin tekrarı bulunmaktadır ve bu tekrar sayısı polimorfik olarak değişebilmektedir (rs3831942). Bu dizinin her iki bireyde de heterozigot şekilde tekrar sayısı artışına uğradığı görülmüş; IV:6 numaralı bireyin 18 ve 19 glutamin içerecek şekilde heterozigot olduğu, III:5 numaralı bireyin ise 19 ve 20 glutamin içerecek şekilde heterozigot olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. TED Verileri İçerisinden Belirlenen Ortak Aday Varyantlar

| Genler | ST6GALNAC3 | SLC6A13 | LSAMP | KCNN3 |
|------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Mutasyon Tipi | Nonsinonim SNP | Nonsinonim SNP | Nonsinonim SNP | Nonframeshift İnsersiyon |
| Transkript | NM_001349109.2 | NM_001190997.2 | NM_001318915.2 | NM_001204087.1 |
| Ekzon | 4. Ekzon | 7. Ekzon | 1. Ekzon | 1. Ekzon |
| Pozisyon | c.A669C | c.G709A | c.C67A | c.241_242insAGC |
| Değişiklik | Adenin > Sitozin | Guanin > Adenin | Sitozin > Adenin | AGC tekrar dizisi |
| Proteine Etkisi | p.E223D (Glutamat > Aspartat) | p.G237S (Glisin > Serin) | p.L23I (Lösin > İzölösin) | Glutamin tekrarı |
| Polimorfizm | rs143870928 | rs140655819 | rs139468116 | rs3831942 |



Şekil 4.3. Aday Olarak Belirlenen Dört Varyantın TED Verisine Ait Okumaların IGV Programında Görüntülenmesi

III:5 ve IV:6 nolu bireylere ait veriler *ST6GALNAC3*: c.669A>C (p.Glu223Asp) (sol üst), *SLC6A13*: c.709G>A (p.Gly237Ser) (sağ üst), *LSAMP*: c.67C>A (p.Leu23Ile) (sol alt) ve *KCNN3*: c.241_242insAGCx4-x5-x6 (p.Q80_P81insGlnx4-x5-x6) (sağ alt) gösterilmektedir. Her bir bireye ait panelde üst bölmede okuma derinlikleri, alt bölmede ise yatay gri dikdörtgenler şeklinde belirtilen okumalar yer almaktadır. Her varyantın en alt panelinde ise referans genomdaki dizi (ref) ve varyant çevresindeki amino asit dizilimi görülmektedir. Referans panellerinde, varyanta ait okumalarda ve varyantın bulunduğu noktadaki okuma derinliklerinde nükleotitler renklendirilmiştir (Adenin: yeşil, Guanin: turuncu, Timin: kırmızı, Sitozin: mavi). Buna göre, *ST6GALNAC3*, *SLC6A13* ve *LSAMP* genlerindeki tek amino asitte değişikliğe sebep olan varyantların her iki bireyde de heterozigot oldukları okuma derinliği verisinde açıkça görülmektedir. Ayrıca, *KCNN3* genindeki varyant ise bir eklenme (insersiyon) varyantı olup iki nükleotidin arasında gösterilen mor "I" harfi ile gösterilmektedir. Bu eklenme varyantının her iki bireyde *KCNN3* geninde yarattığı değişiklikler metin içerisinde belirtilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada özgün bir fenotip olduğu düşünülen kan-iğne-yaralanma fobisinde görülen VVS'nin genetik etiyolojisinin araştırılması amacıyla kendisi ve ailesinde kan, iğne, yaralanma ya da tıbbi girişimlere maruziyet sırasında VVS geçirme öyküsü olduğu bilinen bir birey ve aile üyeleri incelenmiş, ailenin pedigrisi çıkarılmış, aile bireylerinin psikiyatrik muayeneleri tamamlanmış, bireylerden kan ya da yanak sürüntü örnekleri alınması yoluyla DNA izolasyonları tamamlanmış, ailede söz konusu fenotip açısından pozitif olan iki bireyin (Şekil 4.1'de III:5 ve IV:6) DNA örnekleri TED yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bu yolla Şekil 4.1'de pedigrisi gösterilen ve otozomal dominant geçiş olduğu düşünülen ailede kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS'den sorumlu ortak varyant saptanması amaçlanmıştır.

Aday varyantlar belirlenirken kullanılan kriterler doğrultusundaki filtrelemeler sayesinde, sırasıyla bir analiz üzerine yeni bir analiz uygulandıkça varyant sayılarının azaldığı, neticede 155 özgül gen ve 256 varyantın aday olarak ortaya çıktığı Bulgular kısmında belirtilmişti. Yöntem ve Araçlar kısmında ayrıntılı olarak belirtilen filtrelemeler aracılığıyla tek ortak varyanta kadar inilmesi hedeflenmekle birlikte, çalışma kapsamında ailenin sadece iki bireyine TED yapılabilmesi nedeniyle bu mümkün olmamıştır. Ancak bu 155 genin her birinin literatürde incelenmesi sonucu anksiyete bozuklukları ile ilişkili olabileceği düşünülen dört gen (ST6GALNAC3, SLC6A13, LSAMP, KCNN3) belirlenmiştir. Bu dört gen de dâhil olmak üzere söz konusu 155 genin hiçbirisinin daha önceki çalışmalarda doğrudan kan-iğne-yaralanma fobisi ya da VVS ile ilişkilendirilmediği görülmüştür. Ailenin iki hasta bireyinde ortak varyant olduğu tespit edilen bu dört genin, kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS patogenezindeki rolü bilinmemekle birlikte bu genler tarafından sentezlenen proteinlerin beyinde ya da VVS ile ilişkili olabilecek periferik dokularda ifadesi olduğu (ekspresyon) önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Tespit edilen bu genler ve bu genler tarafından sentezlenen proteinlerin kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS patogenezindeki rolü ile ilgili daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Burada öncelikle, bu çalışmadan önce mevcut literatürde kan-iğne-yaralanma fobisi ve VVS ile ilişkili olabileceği düşünülen gen ve varyantların bu çalışmadaki iki bireyin TED verileri içerisinde taranması ile ilgili bulguların kısa bir tartışması sunulmuştur. Ardından, kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz yukarıda belirtilen dört genin tartışması yapılmıştır.

5.1. Mevcut Literatürde Kan-İğne-Yaralanma Fobisi ve VVS ile İlişkili Olabileceği Düşünülen Gen ve Varyantlar

Hem kan-iğne-yaralanma fobisinde hem de VVS’de genetik yatkınlıkla ilgili literatürde ayrı ayrı yapılmış çalışmalar olduğundan, ancak kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS’nin genetik kökeni ile ilgili yapılmış çalışmaların sınırlı sayıda olduğundan bahsedilmiştir. Bu çalışmalar genelde ailesel kümelenme, ikiz ve ilişkilendirme (*association*) çalışmalarıdır. Bununla birlikte, VVS’de genetik yatkınlığın özellikle kan, yaralanma, enjeksiyon veya tıbbi girişimler gibi tetikleyicilerin neden olduğu senkopta belirgin olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır (Klein ve Berkovic, 2014; Page ve Martin, 1998). Kan, yaralanma ya da tıbbi girişimlere maruziyet sırasında görülen VVS’nin oldukça özgün bir fenotip olduğunu, bu çalışmada olduğu gibi kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS’nin genetik etiolojisinin araştırılmasının bu alandaki literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle kan-iğne-yaralanma fobisi ve VVS ile ilgili daha önceki genetik çalışmalarda bu iki durumla ayrı ayrı ilişkili olabileceği düşünülen genler ve varyantlar, kan-iğne-yaralanmaya maruziyet sırasında VVS olduğu bilinen bu çalışmadaki iki bireyin TED verileri içerisinde taranmıştır.

5.1.1. Kan-İğne-Yaralanma Fobisinde Çalışılmış Polimorfizmler

Burada, bu çalışmadan önce mevcut literatürde kan-iğne-yaralanma fobisi ile ilişkili olabileceği düşünülen az sayıdaki gen ve polimorfizmin bu çalışmadaki iki bireyin TED verileri içerisinde taranması ile ilgili bulguların tartışması sunulmuştur.

Daha önce bahsedildiği gibi adozin A2A reseptörü geni (ADORA2A), norepinefrin taşıyıcı geni (NET) ve katekol-O-metil-transferaz geni (COMT) kan-iğne-yaralanma fobisinde çalışılan aday genlerdir. Bu genlerdeki polimorfizmler (ADORA2A - rs5751876, COMT - rs4680, NET - rs2242446) yaygın bunaltı bozukluğu ve panik bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur; ancak bu polimorfizmler arasından sadece ADORA2A 1976C/T polimorfizminin (rs5751876) kan-iğne-yaralanma fobisiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. DSM-IV’e göre kan-yaralanma fobisi olan 20 hastanın katıldığı bir çalışmada ADORA2A 1976C/T polimorfizminin (rs5751876) hastalardan venöz kan alınması sırasında görülen psikofizyolojik sempatik cevabı etkileyebileceği gösterilmiştir. Diğer iki polimorfizmle benzer bir ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmada ADORA2A 1976T alleli, anksiyete ilişkili uyarılmanın ana fizyolojik göstergeleri olarak kabul edilen artmış solunum hızı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve solunum hacmi ile ilişkili

bulunmuştur. Bu da söz konusu polimorfizmin kan-iğne-yaralanma fobisindeki sempatik yanıtla ilişkili olabileceği göstermektedir (Hohoff ve ark., 2009). Bu üç gen dışında, fobik bozukluğu olan 120 hasta ve 267 sağlıklı kontrolün dâhil edildiği bir çalışmada BDNF genindeki bir SNP (rs10835210) ile fobiler arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaya sadece kan-iğne-yaralanma fobisi olan hastalar değil, tüm fobik bozukluklar dâhil edilmiştir (Xie ve ark., 2011).

TED verilerinin bu dört polimorfizm açısından taranması ile ilgili bulgular Tablo 4.5'te özetlenmişti. Tarama sonucunda ADORA2A - rs5751876 polimorfizmi için her iki bireyin de (III:5 ve IV:6) heterozigot olduğu; COMT - rs4680 polimorfizmi için III:5 numaralı bireyin heterozigot, IV:6 numaralı bireyin homozigot olduğu; BDNF - rs10835210 polimorfizmi için III:5 numaralı bireyin homozigot, IV:6 numaralı bireyin heterozigot olduğu tespit edilmiştir. NET - rs2242446 polimorfizmi ekzonun kodlayan bölgesinin dışına denk geldiği için değerlendirilememiştir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda yaygın bunaltı bozukluğu, panik bozukluğu ve fobiler ile ilişkilendirilmiş ADORA2A, COMT, BDNF genlerindeki varyantlardan etkilenmiş bireylerde bakılanların tamamının en az heterozigot saptanması sebebiyle bu varyantların fenotipe bir katkısı olabileceği düşünülmüştür.

ADORA2A, COMT, NET, BDNF genlerinde sadece yukarıda bahsedilen varyantlara bakılmamış, aynı zamanda söz konusu genlerdeki olası diğer varyantlara da bakılmıştır. Ancak bu şekilde tespit edilen varyantlar ya MAF değeri 0.15'in üzerinde olan yani toplumda yaygın görülen varyantlardır ya da MAF değeri düşük olsa dahi TED analizi yapılan iki bireyde ortak olmayan varyantlardır. Bu nedenle bu genlerdeki diğer varyantların bu aile özelinde fenotipin ortaya çıkışına bir katkısı olmadığı düşünülmüştür.

5.1.2. Vazovagal Senkopta Çalışılmış Polimorfizmler

Burada, bu çalışmadan önce mevcut literatürde VVS ile ilişkili olabileceği düşünülen az sayıdaki gen ve polimorfizmin bu çalışmadaki iki bireyin TED verileri içerisinde taranması ile ilgili bulguların tartışması sunulmuştur.

Daha önce bahsedildiği gibi α 1A adrenerjik reseptör geni (ADRA1A), β 1 adrenerjik reseptör geni (ADRB1), adenzin A2A reseptör geni (ADORA2A), insan G proteininin β 3 alt ünitesini kodlayan gen (GNB3), Gs proteininin α alt ünitesini kodlayan gen (GNAS1) ve endotelin 1 geni (EDN1) VVS'de çalışılan aday genlerdir. Bu genlerdeki polimorfizmler (ADRA1A -

rs1048101, ADRB1 - rs1801253, ADORA2A - rs5751876, GNB3 - rs5443, GNAS1 - rs7121, EDN1 - rs10478694) daha önceki çalışmalarda VVS ile ilişkilendirilmiştir (Klein ve Berkovic, 2014).

TED verilerinin bu altı polimorfizm açısından taranması ile ilgili bulgular Tablo 4.6'da özetlenmişti. Tarama sonucunda ADRA1A - rs1048101 polimorfizmi için III:5 numaralı bireyin referans homozigot (her iki kopya da normal), IV:6 numaralı bireyin heterozigot olduğu; ADRB1 - rs1801253 polimorfizmi için III:5 numaralı bireyin homozigot, IV:6 numaralı bireyin heterozigot olduğu; ADORA2A - rs5751876 polimorfizmi için her iki bireyin de heterozigot olduğu; GNB3 - rs5443 polimorfizminin her iki bireyde de olmadığı; GNAS1 - rs7121 polimorfizmi için her iki bireyin de homozigot olduğu tespit edilmiştir. EDN1 - rs10478694 polimorfizmi ekzonun kodlayan bölgesinin dışına denk geldiği için değerlendirilememiştir. ADRB1, ADORA2A ve GNAS1 genlerindeki varyantlardan etkilenmiş bireylerde bakılanların tamamının en az heterozigot saptanması sebebiyle bu varyantların fenotipe bir katkısı olabileceği düşünülmüştür.

ADRA1A, ADRB1, ADORA2A, GNB3, GNAS1, EDN1 genlerinde sadece yukarıda bahsedilen varyantlara bakılmamış, aynı zamanda söz konusu genlerdeki olası diğer varyantlara da bakılmıştır. Ancak bu şekilde tespit edilen varyantlar ya MAF değeri 0.13'in üzerinde olan yani toplumda yaygın görülen varyantlardır ya da MAF değeri düşük olsa dahi TED analizi yapılan iki bireyde ortak olmayan varyantlardır. Bu nedenle bu genlerdeki diğer varyantların bu aile özelinde fenotipin ortaya çıkışına bir katkısı olmadığı düşünülmüştür.

5.2. Bu Çalışmada Belirlenen Aday Genler

ST6GALNAC3 Geni

ST6GALNAC3 (alfa-N-asetilnöraminil-2,3-beta-galaktozil-1,3-N-asetilgalaktozaminid alfa-2,6-sialiltransferaz 3), sialik asitlerin glikoproteinler ve glikolipidler üzerindeki karbonhidrat gruplarına transferini katalize eden entegre bir golgi membran proteindir (Lee ve ark., 1999). Beş ekzon içeren ST6GALNAC3 geni 1. kromozom üzerinde (1p31.1) bulunmaktadır. Genin böbrek ve beyinde ifadesi olduğu gösterilmiştir (Tsuchida ve ark., 2005).

Bireyler arasında değişken olmakla birlikte, bir birey için elektroensefalografi (EEG) özellikleri sabittir ve bu özellikler kalıtsaldır. Dinlenme EEG'sindeki varyasyonlar psikiyatrik

hastalıklar için tanısal değildir; ancak alkolizm, şizofreni ve anksiyete bozuklukları gibi bazı psikiyatrik hastalıklarla EEG varyasyonları arasında bir ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu varyasyonların klinik belirtilerden ziyade altta yatan moleküler süreçlerle ilişkili olduğu ve bu varyasyonların araştırıldığı çalışmaların psikiyatrik bozuklukların altında yatan genetik çeşitliliğin tanımlanması için alternatif bir yaklaşım sağlayabileceği düşünülmektedir. İnsan EEG'sini etkileyen aday genlerin araştırıldığı bir genom boyu ilişkilendirme çalışmasında ST6GALNAC3, EEG'de teta ve alfa gücünün değişkenliği ile nominal ilişkisi olan üç genden birisi olarak bulunmuştur (Hodgkinson ve ark., 2010). Bu çalışmada ST6GALNAC3 genindeki rs172714 ve rs410076 polimorfizmlerinin alfa, rs6696780 polimorfizminin ise teta gücü değişkenliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda, her iki bireyde ST6GALNAC3 geni NM_001349109.2 transkripti 669. pozisyonda adenin nükleotidi yerine sitozin nükleotidinin (rs143870928) geçtiği tespit edilmiştir. Bu mutasyon nonsinonim bir SNP'dir. Bu SNP sonucunda aminoasit dizisinde 223. pozisyondaki glutamat yerine aspartat geçmektedir (p.E223D). Neticede ST6GALNAC3 geni kan-igne-yaralanma fobisindeki VVS için aday gen olarak değerlendirilebilir.

SLC6A13 Geni

SLC6A13 (çözünen taşıyıcı ailesi 6-nörotransmitter taşıyıcı, GABA üyesi 13), periferik dokularda gama-aminobütirik asit (GABA) ve taurin için önemli bir taşıyıcıdır ve bu çözünenlerin plazma seviyelerinin korunmasında işlev gördüğü düşünülmektedir (Zhou ve ark., 2012). On dört ekzon içeren SLC6A13 geni 12. kromozom üzerinde (12p13.33) bulunmaktadır. Genin böbrek, karaciğer ve beyinde ifadesi olduğu gösterilmiştir (Gong ve ark., 2001).

GABA ile anksiyete bozuklukları arasındaki ilişki ve benzodiazepinler gibi bazı anksiyolitiklerin GABA sistemi üzerine olan etkileri iyi bilinmekle beraber anksiyete bozukluklarında SLC6A13'ün doğrudan katılımı şimdiye kadar tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, Saus ve arkadaşları psikiyatrik bozukluklarda kopya sayısı farklılıklarını (copy number variant) inceledikleri çalışmalarında, SLC6A13 genindeki bir kaybın GABA nörotransmitter sisteminin işleyişini etkileyerek anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynayabileceğini belirtmiştir (Saus ve ark., 2010).

Bizim çalışmamızda, her iki bireyde SLC6A13 geni NM_001190997.2 transkripti 709. pozisyonda guanin nükleotidi yerine adenin nükleotidinin (rs140655819) geçtiği tespit edilmiştir.

Bu mutasyon nonsinonim bir SNP'dir. Bu SNP sonucunda aminoasit dizisinde 237. pozisyondaki glisin yerine serin geçmektedir (p.G237S). Neticede SLC6A13 geni kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS için aday gen olarak değerlendirilebilir.

LSAMP Geni

LSAMP (limbik sistem ilişkili membran proteini) limbik sistemin kortikal ve subkortikal bölgelerinde bulunan nöronal yüzey glikoproteinidir. Limbik sistemin gelişimi sırasında aksonal membranların ve büyüme konilerinin yüzeyinde bulunur, seçici bir adezyon molekülü olarak görev yapar ve spesifik nöronal bağlantı modellerinin gelişimine rehberlik eder (Pimenta ve ark., 1996). Yedi ekzon içeren LSAMP geni 3. kromozom üzerinde (3q13.31) bulunmaktadır (Kresse ve ark., 2009).

Kemirgen çalışmaları, çeşitli beyin bölgelerinde artmış LSAMP transkript seviyesinin kronik kaygı, akut korku reaksiyonu ve korku koşullanması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Amigdalanın lateral çekirdeğinin, korku koşullanması yoluyla, tehlikeyle ilişkilendirilen uyarıların uzun süreli çağrışımsal belleğinin (*long-term associative memory, LTM*) oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. Korku koşullandırmasının ardından lateral amigdala ifade edilen genlerin tespit edildiği bir fare çalışmasında LSAMP geni ifadesinin deney grubunda kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur (Lamprecht ve ark., 2009). Ekson 1b silinerek oluşturulan LSAMP gen ifadesinde eksiklik olan farelerin incelendiği başka bir çalışmada ise LSAMP geninin silinmesinin anksiyolitik benzeri etkisi olabileceği gösterilmiştir (Innos ve ark., 2011). İnsan verileri de LSAMP genini anksiyete bozukluklarının da dâhil olduğu bir grup psikiyatrik rahatsızlıkla ilişkilendirmektedir. LSAMP gen polimorfizmleri ile duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkinin araştırıldığı, 591 hasta ve 384 sağlıklı kontrolün dâhil edildiği bir vaka-kontrol genetik ilişki çalışmasında; LSAMP genindeki SNP'ler ile majör depresyon arasında güçlü (*strong*), panik bozukluğu arasında ise anlamlı (*suggestive*) bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Koido ve ark., 2012).

Bizim çalışmamızda, her iki bireyde LSAMP geni NM_001318915.2 transkripti 67. pozisyonda sitozin nükleotidi yerine adenin nükleotidinin (rs139468116) geçtiği tespit edilmiştir. Bu mutasyon nonsinonim bir SNP'dir. Bu SNP sonucunda aminoasit dizisinde 23. pozisyondaki lösün yerine izölösün geçmektedir (p.L23I) Neticede LSAMP geni kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS için aday gen olarak değerlendirilebilir.

KCNN3 Geni

KCNN3 (küçük iletkenli kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalı-3, SK-3) kanalları voltajdan bağımsız bir şekilde aktive edilir ve nispeten küçük birim iletkenliğe ve kalsiyuma karşı yüksek hassasiyete sahiptir. Omurgalı nöronlarındaki aksiyon potansiyellerini, birkaç saniye sürebilen ve nöronun ateşleme paterni üzerinde etkili olabilen bir hiperpolarizasyon (*after-hyperpolarization*, AHP) takip eder. AHP, bir nöron hücresinin zar potansiyelinin normal dinlenme potansiyelinin altına düştüğü, aksiyon potansiyelinin hiperpolarizasyon aşamasıdır. AHP'nin her bir bileşeni kinetik olarak farklıdır ve AHP'ye farklı kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları aracılık etmektedir. Kohler ve arkadaşları KCNN1, KCNN2 ve KCNN3 olarak adlandırdıkları KCNN ailesini kodlayan sıçan ve insan beyni tamamlayıcı DNA'larını (cDNA) izole etmişlerdir (Köhler ve ark., 1996). Bu aileden olan KCNN3 geni 1. kromozom üzerinde (1q21.3) bulunmaktadır. Chandy ve arkadaşları KCNN3 geninin 2 dizi CAG trinükleotid (poliglutamin) tekrarı içerdiğini (Chandy ve ark., 1998), Wittekindt ve arkadaşları ise art arda düzenlenmiş CAG tekrarlarının her ikisinin de KCNN3 geninin 1. ekzonunda yer aldığını göstermişlerdir (Wittekindt ve ark., 1998).

Bazolateral amigdalanın (BLA) anksiyete ve bağımlılığın patofizyolojisinde bütünüleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir. Akut veya kronik stres, BLA piramidal hücre ateşlemesini artırır; BLA uyarılabilirliğinin azalması ise insanlarda ve kemirgenlerde kaygı yoğunluğunu (*anxiety measures*) hafifletir. Kemirgenlerde kaygı benzeri davranışlarda artışa neden olan bir kronik erken yaşam stresi modelinin kullanıldığı ve bu modelin BLA piramidal hücrelerinin uyarılabilirliği üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, erken yaşam stresinin KCNN (KCNN2 ve KCNN3) aktivitesini azalttığı ve BLA nöronlarının içsel uyarılabilirliğini artırdığı gösterilmiştir. Bu kanalların işlevini artırmak ise BLA uyarılabilirliğini normalleştirmiş ve kaygı benzeri davranışları azaltmıştır (Rau ve ark., 2015).

Serotonin (5-HT) nöronlarının aktivitesi ile depresyon ve anksiyete bozukluklarının patofizyolojisi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Bu bozukluklar için risk faktörü olan kronik sosyal izolasyonun çalışıldığı bir fare modelinde, dorsal rafe çekirdeğindeki 5-HT nöronlarının uyarılmaya daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir. Altta yatan hücresel mekanizmalar araştırıldığında ise, 5-HT nöronlarının uyarılabilirliğinin düzenlenmesinde hem KCNN2 hem de KCNN3 kanallarının önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Buna göre, kronik sosyal izolasyon 5-HT nöronlarını KCNN2 blokajına duyarsız hale getirmekte; sayısı artmış (*upregulated*) KCNN3 kanallarının inhibisyonu ise uyarılabilirliği eski haline getirmektedir. İn

vivo olarak, KCNN kanallarının engellenmesinin kronik sosyal izolasyon kaynaklı anksiyete ve depresyon benzeri davranışları normalleştirdiği gösterilmiştir (Sargin ve ark., 2016).

Endotelyal KCNN3 ve KCNN4 kanallarının aktivasyonunun, endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*, EDHF) aracılı arteriolar dilatasyonda rol oynadığı düşünülmektedir. Bu iki kanalın in vivo kan basıncı kontrolündeki rolünü araştırmak için KCNN3 ve KCNN4 eksik farelerin oluşturulduğu bir çalışmada, KCNN3 ve KCNN4 eksik olan farelerde, fiziksel aktivite sırasında daha belirgin olmak üzere yüksek arteriyel kan basıncı gözlenmiştir. KCNN3'ün aşırı ifadesi (*over-expression*) EDHF ve nitrik oksit (NO) aracılı vazodilatasyonu eski haline getirmiş ve kan basıncını düşürmüştür. Sonuç olarak yazarlar endotelyal KCNN3 ve KCNN4 kanallarının EDHF yolunda önemli rolleri olduğunu ve arteriyel kan basıncı düzenlenmesine katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir (Brähler ve ark., 2009). Başka bir fare çalışmasında ise KCNN3 kanalının aşırı ifadesi bradiaritmiler ve kalp bloğuna bağlı ani ölüm riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada, histolojik analizlerde bu farelerin anormal atriyoventriküler düğüm morfolojisine sahip olduğunu gösterilmiştir (Mahida ve ark., 2014).

AHP'nin (*after-hyperpolarization*) nöron hücrelerinin zar potansiyelinin dinlenme potansiyelin altına düştüğü aksiyon potansiyelinin hiperpolarizasyon aşaması olduğundan ve bu hiperpolarizasyona kalsiyum ile aktive olan potasyum kanallarının aracılık ettiğinden daha önce bahsedilmişti. Sıçan süperior servikal ganglion (SSG) nöronlarında apamine duyarlı AHP'nin altında yatan mekanizmanın araştırıldığı bir çalışmada, KCNN3 hiperpolarizasyondan sorumlu ana bileşen olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada SSG dışında, karaciğer ve adrenal bez gibi bazı sıçan periferik dokularında da KCNN3'ü kodlayan mRNA'ların varlığı gösterilmiştir (Hosseini ve ark., 2001). Servikal ganglionların (diğer ikisi: stellat ganglion ve orta servikal ganglion) en büyüğü ve en rostralde yer alan SSG, otonom sinir sisteminin daha spesifik olarak ise sempatik sinir sisteminin bir parçasıdır. Baş ve boyun bölgesinin sempatik inervasyonunu sağlayan bu ganglion; karotis sisteminin birçok organ, bez ve parçasını da inerve eder. SSG, otonom sinir sisteminin en yaygın olarak savaş ya da kaç tepkisi ile ilişkili bölümüdür (Maningat ve Munakomi, 2022; Squire ve ark., 2012). SSG'nin bu özetlenen işlevleri; (I) kan-iğne-yaralanma fobisinde görülen difazik kardiyovasküler yanıtın patofizyolojisi (parasempatik aktivasyon, sempatik geri çekilme ya da her ikisinin bir arada görülmesi) (Simon ve ark., 2017), (II) difazik yanıtın başlangıç evresi ile savaş ya da kaç tipi korku yanıtı arasındaki fizyolojik benzerlikler (kalp hızında ve kan basıncında artış) (Ritz ve ark., 2010), (III) VVS'nin evrimsel kökenini açıklamak için öne sürülen ‘‘paleolitik-tehdit

teorisi” (hayati tehdit karşısında tepki olarak kaçmaya ya da savaşmaya teşebbüs etmek yerine bayılmaya yatkınlık) (Bracha ve ark., 2005), (IV) bazı yazarların (Blanc ve ark., 2015) kurduğu VVS ile kimi omurgalılarda görülen “alarm bradikardisi” (ölü taklidi yapmak) arasındaki benzerlikler ile birlikte düşünüldüğünde; SSG, kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS için önemli bir yapı haline gelmektedir.

Bizim çalışmamızda, KCNN3 geninde NM_001204087.1 transkriptinin 200-241. nükleotidleri arasında 42 baz çifti (bp) uzunluğunda bir üçlü AGC tekrar dizisi ve bu dizi sonucu ortaya çıkan 14 amino asit uzunluğunda glutamin tekrarı bulunmaktadır ve bu tekrar sayısı polimorfik olarak değişebilmektedir (rs3831942). Bu dizinin her iki bireyde de heterozigot şekilde tekrar sayısı artışına uğradığı görülmüş; IV:6 numaralı bireyin 18 ve 19 glutamin içerecek şekilde heterozigot olduğu, III:5 numaralı bireyin ise 19 ve 20 glutamin içerecek şekilde heterozigot olduğu tespit edilmiştir. KCNN3 geninde saptanan bu mutasyon çerçeve kaymasına neden olmayan eklenme (*nonframeshift insertion*) mutasyonu şeklindedir. KCNN3 kanallarının; BLA ve 5-HT nöronlarının uyarılabilirliğiyle olan ilişkisi, kan basıncı düzenlenmesi ve kardiyak iletim üzerindeki etkisi ve SSG nöronlarındaki hiperpolarizayondan sorumlu olması bir arada düşünüldüğünde bu sonuç özellikle dikkat çekmektedir. Neticede KCNN3 geni kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS için aday gen olarak değerlendirilebilir.

5.3. Araştırmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda veri toplanması kesitsel olarak yapılmıştır. Aile üyelerinin kan-iğne-yaralanma fobisi ve VVS ile ilgili belirtilerindeki zaman içindeki değişim incelenmemiştir. Geçmişe yönelik ruhsal sorun ya da bedensel hastalık öyküsü gibi konularda kişilerin ifadesi temel alınmıştır. Pedigri çizilirken, vefat etmiş olan ya da çalışmaya dâhil edilmeyen aile üyeleri ile ilgili bilgiler, çalışma kapsamında yüz yüze görüşülen aile üyelerinden elde edilmiştir. Bu hatırlama yanlılığı gibi nedenlerle sakınca oluşturabilir.

Çalışmamıza dâhil edilen aile üyelerinden ikisi (IV:7 - 9 yaş ve IV:8 - 16 yaş) çocuk yaş grubundadır. Bu iki bireyin de kan-iğne-yaralanma fobisi veya bayılma öyküsü olmadığı bilinmektedir. Ancak bu iki bireyin yaşları düşünüldüğünde, gelecekte bu bireylerde kan-iğne-yaralanma fobisi veya VVS ortaya çıkabileceği düşünülebilir. Bu durum çalışmanın kesitsel olması ile ilgili bir diğer kısıtlılıktır. Genel olarak kan-iğne-yaralanma ve hayvan fobilerinin erken çocuklukta başladığı bildirilmiştir (Kılıç, 2006). Bir çalışmada kan-iğne-yaralanma fobisi için

ortanca başlangıç yaşının 5.5 olduğu (Bienvenu ve Eaton, 1998); başka bir çalışmada ise ortalama başlangıç yaşının erkeklerde 9.3, kadınlarda 7.5 olduğu gösterilmiştir (Wani ve ark., 2014). Sonuç olarak retrospektif raporlar kan-iğne-yaralanma fobisinin 10 yaşından önce başladığını göstermektedir (Oar ve ark., 2015). Özgül fobilerin başlangıç yaşı açısından birbirinden farklılık gösterdiği bilinmekle birlikte, bu bozuklukların klasik olarak çocukluk döneminde başladığından Giriş kısmında bahsedilmişti. Nitekim IV:8 numaralı bireyin DSM-5'e göre özgül fobi (hayvan fobisi (kedi) ve durumsal fobi (asansör)) tanı ölçütlerini karşıladığı görülmüştür. Bu bireyin erken çocukluğundan itibaren kedilerden korktuğu, aynı ortamda bulunmaktan kaçındığı; yine erken çocukluğundan itibaren asansöre binmekten korktuğu, ancak yanında güvendiği bir yakını varken ve yoğun bir korkuya katlanarak asansöre binebildiği öğrenilmiştir.

Giriş kısmında da bahsedildiği gibi tüm ekzom dizileme (TED), bir genomdaki genlerin protein kodlayan bölgelerini (ekzon) seçici olarak dizilemeye yönelik bir tekniktir. Bu yaklaşımın amacı, protein dizilerini değiştiren genetik varyantları belirlemek ve bunu tüm genom dizilimine göre çok daha düşük bir maliyetle yapmaktır. Hızlı sonuç alınabilmesi ve nispeten düşük maliyetlere sahip olması nedeniyle günümüzde nadir hastalıklarla ilgili mutasyonlarda ve çeşitliliklerin gösterilmesinde zorluk yaşanan durumlarda kullanılmaktadır (Bamshad ve ark., 2011; Ng ve ark., 2010; Ng ve ark., 2009). Çalışmamızda TED tekniğinin tercih edilmesinin en önemli nedeni bu olmakla birlikte tek bir aile ve az sayıda örnekle çalışabilmemiz araştırmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Bu çalışmada söz konusu fenotip açısından pozitif olan iki bireyin DNA örnekleri TED yöntemi ile değerlendirilerek ailede kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS'den sorumlu ortak varyant saptanması amaçlanmıştır. Neticede tek ortak varyanta kadar inilmesi hedeflenmekle birlikte, çalışma kapsamında ailenin sadece iki bireyine TED yapılabilmesi nedeniyle bu mümkün olmamıştır. Öte yandan ekzom dizileme, yalnızca genlerin kodlanan bölgesinde bulunan ve protein fonksiyonunu etkileyen varyantları tanımlayabilir. Tüm genom dizilimi gibi diğer yöntemlerle bulunabilen, hastalıkla ilişkili yapısal ve kodlayıcı olmayan varyantları tanımlayamaz (Ng ve ark., 2009). Nitekim tüm ekzom dizileme metodu ile konjenital genetik hastalıklara sahip bireylerin yaklaşık %30'una kesin tanı konabilmektedir (Frésard ve Montgomery, 2018; Tarailo-Graovac ve ark., 2016). Bunda, genomun kodlanan %1.5'lik kısmı dışındaki bölgelerinde yer alan regülatörlerin gen fonksiyonu üzerindeki düzenleyici etkisi ve hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen genom değişikliklerinin (varyant) tespit edilmesinde popülasyonlara özgü varyant veri tabanlarının yetersiz oluşu rol oynamaktadır.

Çalışma kapsamında, ailedeki iki bireyin TED analizleri neticesinde belirlenen dört gendeki ortak varyantların, ilgili varyant kalıtım kalıbı göz önüne alınarak diğer aile bireylerinde dizileme analizi ile teyit edilmemiş olması araştırmanın bir başka kısıtlılığıdır. Bunun yapılması, beklenen kalıtım modeline göre mutasyonun ailede geçiş gösterip göstermediğinin belirlenmesi açısından değerli olacaktır. Araştırma ekibi olarak bir sonraki aşamada, ortaya çıkan aday varyantlar için öncelikle aile bireylerinde PZR primerleri ile amplifikasyon yapılması, ardından pürifikasyon, dideoksi terminasyon tepkimesi ve yeniden pürifikasyonun ardından kapiller elektroforez ile Sanger dizi analizine gidilmesi planlanmaktadır. Böylece aynı ailedeki hasta ve hasta olmayan bireyler, kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS için aday gen olarak belirlenen söz konusu dört gendeki varyantlar açısından karşılaştırılmış olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada kan, iğne, yaralanma ya da tıbbi girişimlere maruziyet sırasında VVS geçirme öyküsü olduğu bilinen bir birey ve aile üyeleri incelenmiş, ailenin pedigrisi çıkarılmış, en az üç kuşakta kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS açısından hasta bireylerin olduğu tespit edilmiş, bu ailede söz konusu fenotip açısından pozitif olan iki bireyin DNA örnekleri tüm ekzom dizileme (TED) yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS’de yapılmış ilk TED çalışmasıdır.

Belirgin ailesel yüklülük ve otozomal dominant geçiş olduğu düşünülen ailede kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS’den sorumlu ortak varyant saptanması amaçlansa da tartışmada belirtilen kısıtlılıklar nedeniyle bu mümkün olmamıştır. Ancak TED analizi neticesinde her iki bireyde ST6GALNAC3, SLC6A13, LSAMP, KCNN3 genlerinde birer tane ortak varyant saptanmıştır. Bu dört gen, bundan sonraki çalışmalarda kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS için aday genler olarak değerlendirilebilir. Tespit edilen bu genler ve bu genler tarafından sentezlenen proteinlerin kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS patogenezindeki rolü ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz. Bunun yanında bu dört gen içerisinde KCNN3 geninin işlevlerinin fizyolojik karşılığının VVS ile örtüşmesi ilgimizi çekmiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu genlerin kan-iğne-yaralanma fobisi ya da VVS’deki rolü ile ilgili yapılmış başka bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Literatürde, hem kan-iğne-yaralanma fobisinde hem de VVS’de genetik yatkınlıkla ilgili ayrı ayrı yapılmış çalışmalar olduğu; bununla birlikte kan-iğne-yaralanma fobisindeki VVS’nin genetik kökeni ile ilgili yapılmış çalışmaların sınırlı sayıda olduğu daha önce vurgulanmıştı. Oldukça özgün bir fenotip olduğunu varsaydığımız kan, yaralanma ya da tıbbi girişimlere maruziyet sırasında görülen VVS’nin genetik etiolojisinin araştırıldığı bu çalışmanın bu alandaki literatüre katkı sağladığını düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

- Ak, S., Ak, H. B., & Kılıç, C. (2014). Çok Boyutlu Kan-Yaralanma Fobisi Envanteri (ÇBKFE) Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 25(1), 42-49.
- Alboni, P., & Alboni, M. (2014). Vasovagal Syncope As A Manifestation Of An Evolutionary Selected Trait. *J Atr Fibrillation*, 7(2), 1035. <https://doi.org/10.4022/jafib.1035>
- Alboni, P., Brignole, M., & Degli Uberti, E. C. (2007). Is vasovagal syncope a disease? *Europace*, 9(2), 83-87. <https://doi.org/10.1093/europace/eul179>
- Alboni, P., Brignole, M., Menozzi, C., Raviele, A., Del Rosso, A., Dinelli, M., Solano, A., & Bottoni, N. (2001). Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 37(7), 1921-1928. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01241-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01241-4)
- APA. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (4th edition, Rev.) (DSM-IV TR)*. American Psychiatric Pub.
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Arikan, E., Yeşil, M., Apali, Z., Postaci, N., & Bayata, S. (2009). Vasovagal syncope in monozygotic twins. *Anadolu Kardiyol Derg*, 9(1), 61-62.
- Arnold, P. D., Zai, G., & Richter, M. A. (2004). Genetics of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 6(4), 243-254. <https://doi.org/10.1007/s11920-004-0073-1>
- Ayala, E. S., Meuret, A. E., & Ritz, T. (2009). Treatments for blood-injury-injection phobia: a critical review of current evidence. *J Psychiatr Res*, 43(15), 1235-1242. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.04.008>
- Bamshad, M. J., Ng, S. B., Bigham, A. W., Tabor, H. K., Emond, M. J., Nickerson, D. A., & Shendure, J. (2011). Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet*, 12(11), 745-755. <https://doi.org/10.1038/nrg3031>
- Barlow, D. H. (2004). *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic*. Guilford press.
- Benditt, D. G. (1997). Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and clinical evaluation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 20(2 Pt 2), 572-584. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1997.tb06211.x>
- Bienvenu, O. J., & Eaton, W. W. (1998). The epidemiology of blood-injection-injury phobia. *Psychol Med*, 28(5), 1129-1136. <https://doi.org/10.1017/s0033291798007144>

- Blanc, J. J., Alboni, P., & Benditt, D. G. (2015). Vasovagal syncope in humans and protective reactions in animals. *Europace*, *17*(3), 345-349. <https://doi.org/10.1093/europace/euu367>
- Blanc, J. J., L'Her, C., Touiza, A., Garo, B., L'Her, E., & Mansourati, J. (2002). Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. *Eur Heart J*, *23*(10), 815-820. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2975>
- Bracha, H. S., Bracha, A. S., Williams, A. E., Ralston, T. C., & Matsukawa, J. M. (2005). The human fear-circuitry and fear-induced fainting in healthy individuals--the paleolithic-threat hypothesis. *Clin Auton Res*, *15*(3), 238-241. <https://doi.org/10.1007/s10286-005-0245-z>
- Brähler, S., Kaistha, A., Schmidt, V. J., Wölfle, S. E., Busch, C., Kaistha, B. P., Kacik, M., Hasenau, A. L., Grgic, I., Si, H., Bond, C. T., Adelman, J. P., Wulff, H., de Wit, C., Hoyer, J., & Köhler, R. (2009). Genetic deficit of SK3 and IK1 channels disrupts the endothelium-derived hyperpolarizing factor vasodilator pathway and causes hypertension. *Circulation*, *119*(17), 2323-2332. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.846634>
- Brignole, M., Menozzi, C., Bartoletti, A., Giada, F., Lagi, A., Ungar, A., Ponassi, I., Mussi, C., Maggi, R., Re, G., Furlan, R., Rovelli, G., Ponzi, P., & Scivales, A. (2006). A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J*, *27*(1), 76-82. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi647>
- Brignole, M., Moya, A., de Lange, F. J., Deharo, J. C., Elliott, P. M., Fanciulli, A., Fedorowski, A., Furlan, R., Kenny, R. A., Martín, A., Probst, V., Reed, M. J., Rice, C. P., Sutton, R., Ungar, A., & van Dijk, J. G. (2018). 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*, *39*(21), 1883-1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
- Calkins, H., & Zipes, D. P. (2001). Hypotension and syncope. In E. Braunwald, D. P. Zipes, & P. Libby (Eds.), *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (6 ed., pp. 932-940). WB Saunders Company.
- Camfield, P. R., & Camfield, C. S. (1990). Syncope in childhood: a case control clinical study of the familial tendency to faint. *Can J Neurol Sci*, *17*(3), 306-308. <https://doi.org/10.1017/s0317167100030626>
- Chandy, K. G., Fantino, E., Wittekindt, O., Kalman, K., Tong, L. L., Ho, T. H., Gutman, G. A., Crocq, M. A., Ganguli, R., Nimgaonkar, V., Morris-Rosendahl, D. J., & Gargus, J. J. (1998). Isolation of a novel potassium channel gene hSKCa3 containing a polymorphic CAG repeat: a candidate for schizophrenia and bipolar disorder? *Mol Psychiatry*, *3*(1), 32-37. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000353>
- Connolly, J., & Wieselberg, M. (1976). Treatment of blood/injury/illness phobia. *Br Med J*, *2*(6035), 587-588. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6035.587-d>
- Corah, N. L. (1969). Development of a dental anxiety scale. *Journal of dental research*, *48*(4), 596-596.

- Costello, C. G. (1982). Fears and phobias in women: a community study. *J Abnorm Psychol*, *91*(4), 280-286. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.91.4.280>
- da Silva, R. M. (2014). Syncope: epidemiology, etiology, and prognosis. *Front Physiol*, *5*, 471. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00471>
- Depla, M. F., ten Have, M. L., van Balkom, A. J., & de Graaf, R. (2008). Specific fears and phobias in the general population: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *43*(3), 200-208. <https://doi.org/10.1007/s00127-007-0291-z>
- Diehl, R. R. (2005). Vasovagal syncope and Darwinian fitness. *Clin Auton Res*, *15*(2), 126-129. <https://doi.org/10.1007/s10286-005-0244-0>
- Dinçmen, K. (2001). *Psykhiatria ve Mythos* (3 ed.). Scala Yayıncılık.
- Elbir, M., Alp Topbaş, Ö., Bayad, S., Kocabaş, T., Topak, O. Z., Çetin, Ş., Özdel, O., Ateşçi, F., & Aydemir, Ö. (2019). DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *Turk Psikiyatri Dergisi*, *30*(1).
- Engel, G. L. (1978). Psychologic stress, vasodepressor (vasovagal) syncope, and sudden death. *Ann Intern Med*, *89*(3), 403-412. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-89-3-403>
- Essau, C. A., Conradt, J., & Petermann, F. (2000). Frequency, comorbidity, and psychosocial impairment of specific phobia in adolescents. *J Clin Child Psychol*, *29*(2), 221-231. https://doi.org/10.1207/S15374424jccp2902_8
- First, M. B. (2014). Structured clinical interview for the DSM (SCID). *The encyclopedia of clinical psychology*, 1-6.
- Fredrikson, M., Annas, P., & Wik, G. (1997). Parental history, aversive exposure and the development of snake and spider phobia in women. *Behav Res Ther*, *35*(1), 23-28. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(96\)00076-9](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(96)00076-9)
- Frésard, L., & Montgomery, S. B. (2018). Diagnosing rare diseases after the exome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, *4*(6). <https://doi.org/10.1101/mcs.a003392>
- Fyer, A. J. (1998). Current approaches to etiology and pathophysiology of specific phobia. *Biol Psychiatry*, *44*(12), 1295-1304. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00274-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00274-1)
- Fyer, A. J., Mannuzza, S., Chapman, T. F., Martin, L. Y., & Klein, D. F. (1995). Specificity in familial aggregation of phobic disorders. *Arch Gen Psychiatry*, *52*(7), 564-573. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950190046007>
- Fyer, A. J., Mannuzza, S., Gallops, M. S., Martin, L. Y., Aaronson, C., Gorman, J. M., Liebowitz, M. R., & Klein, D. F. (1990). Familial transmission of simple phobias and fears. A preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*, *47*(3), 252-256. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810150052009>

- Gabrielsen, G. W., & Smith, E. N. (1985). Physiological responses associated with feigned death in the American opossum. *Acta Physiol Scand*, 123(4), 393-398. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1985.tb07605.x>
- Ganzeboom, K. S., Colman, N., Reitsma, J. B., Shen, W. K., & Wieling, W. (2003). Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol*, 91(8), 1006-1008, a1008. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00127-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00127-9)
- Gelernter, J., Page, G. P., Bonvicini, K., Woods, S. W., Pauls, D. L., & Kruger, S. (2003). A chromosome 14 risk locus for simple phobia: results from a genomewide linkage scan. *Mol Psychiatry*, 8(1), 71-82. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001224>
- Gong, Y., Zhang, M., Cui, L., & Minuk, G. Y. (2001). Sequence and chromosomal assignment of a human novel cDNA: similarity to gamma-aminobutyric acid transporter. *Can J Physiol Pharmacol*, 79(12), 977-984.
- Graham, D. T. (1961). Prediction of fainting in blood donors. *Circulation*, 23, 901-906. <https://doi.org/10.1161/01.cir.23.6.901>
- Hançerlioğlu, O. (1988). *Ruhbilim Sözlüğü*. Remzi Kitabevi.
- Hettema, J. M., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 158(10), 1568-1578. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.10.1568>
- Hodgkinson, C. A., Enoch, M. A., Srivastava, V., Cummins-Oman, J. S., Ferrier, C., Iarikova, P., Sankararaman, S., Yamini, G., Yuan, Q., Zhou, Z., Albaugh, B., White, K. V., Shen, P. H., & Goldman, D. (2010). Genome-wide association identifies candidate genes that influence the human electroencephalogram. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(19), 8695-8700. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908134107>
- Hohoff, C., Domschke, K., Schwarte, K., Spellmeyer, G., Vögele, C., Hetzel, G., Deckert, J., & Gerlach, A. L. (2009). Sympathetic activity relates to adenosine A(2A) receptor gene variation in blood-injury phobia. *J Neural Transm (Vienna)*, 116(6), 659-662. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0089-5>
- Hosseini, R., Benton, D. C., Dunn, P. M., Jenkinson, D. H., & Moss, G. W. (2001). SK3 is an important component of K(+) channels mediating the afterhyperpolarization in cultured rat SCG neurones. *J Physiol*, 535(Pt 2), 323-334. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00323.x>
- Humphris, G. M., Morrison, T., & Lindsay, S. (1995). The Modified Dental Anxiety Scale: validation and United Kingdom norms. *Community dental health*.
- Innos, J., Philips, M. A., Leidmaa, E., Heinla, I., Raud, S., Reemann, P., Plaas, M., Nurk, K., Kurrikoff, K., Matto, V., Visnapuu, T., Mardi, P., Kõks, S., & Vasar, E. (2011). Lower anxiety and a decrease in agonistic behaviour in Lsamp-deficient mice. *Behav Brain Res*, 217(1), 21-31. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.09.019>

- Kendler, K. S., Karkowski, L. M., & Prescott, C. A. (1999). Fears and phobias: reliability and heritability. *Psychol Med*, 29(3), 539-553. <https://doi.org/10.1017/s0033291799008429>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62(6), 593-602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Kılıç, C. (1998). Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiyitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları. *Ankara: TC Sağlık Bakanlığı*.
- Kılıç, C. (2006). Özgül Fobiler. In R. Tükel & T. Alkın (Eds.), *Anksiyete Bozuklukları* (1 ed., pp. 147-178). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- King, N. J., Muris, P., & Ollendick, T. H. (2004). Specific phobia. In *Anxiety disorders in children and adolescents, 2nd ed.* (pp. 263-279). The Guilford Press.
- Klein, K. M., & Berkovic, S. F. (2014). Genetics of vasovagal syncope. *Auton Neurosci*, 184, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.03.008>
- Klein, K. M., Xu, S. S., Lawrence, K., Fischer, A., & Berkovic, S. F. (2012). Evidence for genetic factors in vasovagal syncope: a twin-family study. *Neurology*, 79(6), 561-565. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182635789>
- Kleinknecht, R. A., & Lenz, J. (1989). Blood/injury fear, fainting and avoidance of medically-related situations: a family correspondence study. *Behav Res Ther*, 27(5), 537-547. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(89\)90088-0](https://doi.org/10.1016/0005-7967(89)90088-0)
- Koido, K., Traks, T., Balõtšev, R., Eller, T., Must, A., Koks, S., Maron, E., Tõru, I., Shlik, J., Vasar, V., & Vasar, E. (2012). Associations between LSAMP gene polymorphisms and major depressive disorder and panic disorder. *Transl Psychiatry*, 2(8), e152. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.74>
- Köhler, M., Hirschberg, B., Bond, C. T., Kinzie, J. M., Marrion, N. V., Maylie, J., & Adelman, J. P. (1996). Small-conductance, calcium-activated potassium channels from mammalian brain. *Science*, 273(5282), 1709-1714. <https://doi.org/10.1126/science.273.5282.1709>
- Kresse, S. H., Ohnstad, H. O., Paulsen, E. B., Bjerkehagen, B., Szuhai, K., Serra, M., Schaefer, K. L., Myklebost, O., & Meza-Zepeda, L. A. (2009). LSAMP, a novel candidate tumor suppressor gene in human osteosarcomas, identified by array comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer*, 48(8), 679-693. <https://doi.org/10.1002/gcc.20675>
- Lamprecht, R., Dracheva, S., Assoun, S., & LeDoux, J. E. (2009). Fear conditioning induces distinct patterns of gene expression in lateral amygdala. *Genes Brain Behav*, 8(8), 735-743. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2009.00515.x>

Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., Funke, R., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Howland, J., Kann, L., Lehoczky, J., LeVine, R., McEwan, P., McKernan, K., Meldrim, J., Mesirov, J. P., Miranda, C., Morris, W., Naylor, J., Raymond, C., Rosetti, M., Santos, R., Sheridan, A., Sougnez, C., Stange-Thomann, Y., Stojanovic, N., Subramanian, A., Wyman, D., Rogers, J., Sulston, J., Ainscough, R., Beck, S., Bentley, D., Burton, J., Clee, C., Carter, N., Coulson, A., Deadman, R., Deloukas, P., Dunham, A., Dunham, I., Durbin, R., French, L., Grafham, D., Gregory, S., Hubbard, T., Humphray, S., Hunt, A., Jones, M., Lloyd, C., McMurray, A., Matthews, L., Mercer, S., Milne, S., Mullikin, J. C., Mungall, A., Plumb, R., Ross, M., Shownkeen, R., Sims, S., Waterston, R. H., Wilson, R. K., Hillier, L. W., McPherson, J. D., Marra, M. A., Mardis, E. R., Fulton, L. A., Chinwalla, A. T., Pepin, K. H., Gish, W. R., Chissoe, S. L., Wendl, M. C., Delehaunty, K. D., Miner, T. L., Delehaunty, A., Kramer, J. B., Cook, L. L., Fulton, R. S., Johnson, D. L., Minx, P. J., Clifton, S. W., Hawkins, T., Branscomb, E., Predki, P., Richardson, P., Wenning, S., Slezak, T., Doggett, N., Cheng, J. F., Olsen, A., Lucas, S., Elkin, C., Uberbacher, E., Frazier, M., Gibbs, R. A., Muzny, D. M., Scherer, S. E., Bouck, J. B., Sodergren, E. J., Worley, K. C., Rives, C. M., Gorrell, J. H., Metzker, M. L., Naylor, S. L., Kucherlapati, R. S., Nelson, D. L., Weinstock, G. M., Sakaki, Y., Fujiyama, A., Hattori, M., Yada, T., Toyoda, A., Itoh, T., Kawagoe, C., Watanabe, H., Totoki, Y., Taylor, T., Weissbach, J., Heilig, R., Saurin, W., Artiguenave, F., Brottier, P., Bruls, T., Pelletier, E., Robert, C., Wincker, P., Smith, D. R., Doucette-Stamm, L., Rubenfield, M., Weinstock, K., Lee, H. M., Dubois, J., Rosenthal, A., Platzer, M., Nyakatura, G., Taudien, S., Rump, A., Yang, H., Yu, J., Wang, J., Huang, G., Gu, J., Hood, L., Rowen, L., Madan, A., Qin, S., Davis, R. W., Federspiel, N. A., Abola, A. P., Proctor, M. J., Myers, R. M., Schmutz, J., Dickson, M., Grimwood, J., Cox, D. R., Olson, M. V., Kaul, R., Raymond, C., Shimizu, N., Kawasaki, K., Minoshima, S., Evans, G. A., Athanasiou, M., Schultz, R., Roe, B. A., Chen, F., Pan, H., Ramser, J., Lehrach, H., Reinhardt, R., McCombie, W. R., de la Bastide, M., Dedhia, N., Blöcker, H., Hornischer, K., Nordsiek, G., Agarwala, R., Aravind, L., Bailey, J. A., Bateman, A., Batzoglou, S., Birney, E., Bork, P., Brown, D. G., Burge, C. B., Cerutti, L., Chen, H. C., Church, D., Clamp, M., Copley, R. R., Doerks, T., Eddy, S. R., Eichler, E. E., Furey, T. S., Galagan, J., Gilbert, J. G., Harmon, C., Hayashizaki, Y., Haussler, D., Hermjakob, H., Hokamp, K., Jang, W., Johnson, L. S., Jones, T. A., Kasif, S., Kasprzyk, A., Kennedy, S., Kent, W. J., Kitts, P., Koonin, E. V., Korf, I., Kulp, D., Lancet, D., Lowe, T. M., McLysaght, A., Mikkelsen, T., Moran, J. V., Mulder, N., Pollara, V. J., Ponting, C. P., Schuler, G., Schultz, J., Slater, G., Smit, A. F., Stupka, E., Szustakowki, J., Thierry-Mieg, D., Thierry-Mieg, J., Wagner, L., Wallis, J., Wheeler, R., Williams, A., Wolf, Y. I., Wolfe, K. H., Yang, S. P., Yeh, R. F., Collins, F., Guyer, M. S., Peterson, J., Felsenfeld, A., Wetterstrand, K. A., Patrinos, A., Morgan, M. J., de Jong, P., Catanese, J. J., Osoegawa, K., Shizuya, H., Choi, S., Chen, Y. J., & Szustakowki, J. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860-921. <https://doi.org/10.1038/35057062>

LeBeau, R. T., Glenn, D., Liao, B., Wittchen, H. U., Beesdo-Baum, K., Ollendick, T., & Craske, M. G. (2010). Specific phobia: a review of DSM-IV specific phobia and preliminary recommendations for DSM-V. *Depress Anxiety*, 27(2), 148-167. <https://doi.org/10.1002/da.20655>

Lee, Y. C., Kaufmann, M., Kitazume-Kawaguchi, S., Kono, M., Takashima, S., Kurosawa, N., Liu, H., Pircher, H., & Tsuji, S. (1999). Molecular cloning and functional expression of two members of mouse NeuAcalpha2,3Galbeta1,3GalNAc GalNAcalpha2,6-

- sialyltransferase family, ST6GalNAc III and IV. *J Biol Chem*, 274(17), 11958-11967. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.17.11958>
- Lewis, D. A., & Dhala, A. (1999). Syncope in the pediatric patient. The cardiologist's perspective. *Pediatr Clin North Am*, 46(2), 205-219. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70113-9](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70113-9)
- Lewis, T. (1932). A Lecture on VASOVAGAL SYNCOPE AND THE CAROTID SINUS MECHANISM. *Br Med J*, 1(3723), 873-876. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.3723.873>
- Lipsitz, L. A., Wei, J. Y., & Rowe, J. W. (1985). Syncope in an elderly, institutionalised population: prevalence, incidence, and associated risk. *Q J Med*, 55(216), 45-54.
- Mahida, S., Mills, R. W., Tucker, N. R., Simonson, B., Macri, V., Lemoine, M. D., Das, S., Milan, D. J., & Ellinor, P. T. (2014). Overexpression of KCNN3 results in sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*, 101(2), 326-334. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt269>
- Makałowski, W. (2001). The human genome structure and organization. *Acta Biochim Pol*, 48(3), 587-598.
- Maningat, A. L., & Munakomi, S. (2022). Neuroanatomy, Superior Cervical Ganglion. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.
- Mantar, A., Yemez, B., & Alkın, T. (2010). Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3'ün Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. *Turk Psikiyatri Dergisi*, 21(3), 225-234.
- Marks, I. (1988). Blood-injury phobia: a review. *Am J Psychiatry*, 145(10), 1207-1213. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.10.1207>
- Márquez, M. F., Urias, K. I., Hermosillo, A. G., Jardón, J. L., Iturralde, P., Colín, L., Nava, S., & Cárdenas, M. (2005). Familial vasovagal syncope. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 7(5), 472-474. <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2005.05.004>
- Mathias, C. J., Deguchi, K., & Schatz, I. (2001). Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 patients. *Lancet*, 357(9253), 348-353. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03642-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03642-4)
- Medow, M. S., Stewart, J. M., Sanyal, S., Mumtaz, A., Sica, D., & Frishman, W. H. (2008). Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiol Rev*, 16(1), 4-20. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31815c8032>
- Michael, T., Zetsche, U., & Margraf, J. (2007). Epidemiology of anxiety disorders. *Psychiatry*, 6(4), 136-142.
- Moya, A., Sutton, R., Ammirati, F., Blanc, J. J., Brignole, M., Dahm, J. B., Deharo, J. C., Gajek, J., Gjesdal, K., Krahn, A., Massin, M., Pepi, M., Pezawas, T., Ruiz Granell, R., Sarasin, F.,

- Ungar, A., van Dijk, J. G., Walma, E. P., & Wieling, W. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*, *30*(21), 2631-2671. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp298>
- Newman, B. H. (2004). Blood donor complications after whole-blood donation. *Curr Opin Hematol*, *11*(5), 339-345. <https://doi.org/10.1097/01.moh.0000142105.21058.96>
- Newton, J. L., Kenny, R., Lawson, J., Frearson, R., & Donaldson, P. (2003). Prevalence of family history in vasovagal syncope and haemodynamic response to head up tilt in first degree relatives: preliminary data for the Newcastle cohort. *Clin Auton Res*, *13*(1), 22-26. <https://doi.org/10.1007/s10286-003-0077-7>
- Ng, S. B., Buckingham, K. J., Lee, C., Bigam, A. W., Tabor, H. K., Dent, K. M., Huff, C. D., Shannon, P. T., Jabs, E. W., Nickerson, D. A., Shendure, J., & Bamshad, M. J. (2010). Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet*, *42*(1), 30-35. <https://doi.org/10.1038/ng.499>
- Ng, S. B., Turner, E. H., Robertson, P. D., Flygare, S. D., Bigam, A. W., Lee, C., Shaffer, T., Wong, M., Bhattacharjee, A., Eichler, E. E., Bamshad, M., Nickerson, D. A., & Shendure, J. (2009). Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*, *461*(7261), 272-276. <https://doi.org/10.1038/nature08250>
- Oar, E. L., Farrell, L. J., & Ollendick, T. H. (2015). One Session Treatment for Specific Phobias: An Adaptation for Paediatric Blood-Injection-Injury Phobia in Youth. *Clin Child Fam Psychol Rev*, *18*(4), 370-394. <https://doi.org/10.1007/s10567-015-0189-3>
- Ollendick, T. H., Cowart, M. J. W., & Milliner, E. L. (2013). Specific phobias. In *Pediatric anxiety disorders: A clinical guide*. (pp. 113-128). Humana Press/Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6599-7_6
- Ollendick, T. H., & Muris, P. (2015). The scientific legacy of Little Hans and Little Albert: future directions for research on specific phobias in youth. *J Clin Child Adolesc Psychol*, *44*(4), 689-706. <https://doi.org/10.1080/15374416.2015.1020543>
- Ost, L. G. (1992). Blood and injection phobia: background and cognitive, physiological, and behavioral variables. *J Abnorm Psychol*, *101*(1), 68-74. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.101.1.68>
- Ost, L. G., Sterner, U., & Lindahl, I. L. (1984). Physiological responses in blood phobics. *Behav Res Ther*, *22*(2), 109-117. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(84\)90099-8](https://doi.org/10.1016/0005-7967(84)90099-8)
- Özer, Ş. (2006). Anksiyete ve Anksiyete Bozukluklarının Kısa Tarihçesi. In R. Tükel & T. Alkın (Eds.), *Anksiyete Bozuklukları* (1 ed., pp. 6-7). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Özin, B. (2002). Senkop: Tanı ve Tedavi. *Türkiye Tıp Dergisi*, *9*(4), 177-185.
- Öztek, Z. (1992). *Halk dilinde sağlık deyişleri sözlüğü*. Türk Dil Kurumu Yayınları.

- Öztürk, M. O., & Uluşahin, N. A. (2016). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* (14 ed.). Nobel Tıp Kitapevleri.
- Page, A. C. (1994). Blood-injury phobia. *Clinical psychology review*, 14(5), 443-461.
- Page, A. C. (2003). The role of disgust in faintness elicited by blood and injection stimuli. *Journal of anxiety disorders*, 17(1), 45-58.
- Page, A. C., & Martin, N. G. (1998). Testing a genetic structure of blood-injury-injection fears. *Am J Med Genet*, 81(5), 377-384.
- Pimenta, A. F., Fischer, I., & Levitt, P. (1996). cDNA cloning and structural analysis of the human limbic-system-associated membrane protein (LAMP). *Gene*, 170(2), 189-195. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(96\)84698-1](https://doi.org/10.1016/0378-1119(96)84698-1)
- Rau, A. R., Chappell, A. M., Butler, T. R., Ariwodola, O. J., & Weiner, J. L. (2015). Increased Basolateral Amygdala Pyramidal Cell Excitability May Contribute to the Anxiogenic Phenotype Induced by Chronic Early-Life Stress. *J Neurosci*, 35(26), 9730-9740. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0384-15.2015>
- Rea, R. F., & Thames, M. D. (1993). Neural control mechanisms and vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 4(5), 587-595. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1993.tb01246.x>
- Ritz, T., Meuret, A. E., & Ayala, E. S. (2010). The psychophysiology of blood-injection-injury phobia: looking beyond the diphasic response paradigm. *Int J Psychophysiol*, 78(1), 50-67. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.05.007>
- Santhouse, J., Carrier, C., Arya, S., Fowler, H., & Duncan, S. (2007). A comparison of self-reported quality of life between patients with epilepsy and neurocardiogenic syncope. *Epilepsia*, 48(5), 1019-1022. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00971.x>
- Sargin, D., Oliver, D. K., & Lambe, E. K. (2016). Chronic social isolation reduces 5-HT neuronal activity via upregulated SK3 calcium-activated potassium channels. *Elife*, 5. <https://doi.org/10.7554/eLife.21416>
- Saus, E., Brunet, A., Armengol, L., Alonso, P., Crespo, J. M., Fernández-Aranda, F., Guitart, M., Martín-Santos, R., Menchón, J. M., Navinés, R., Soria, V., Torrens, M., Urretavizcaya, M., Vallès, V., Gratacòs, M., & Estivill, X. (2010). Comprehensive copy number variant (CNV) analysis of neuronal pathways genes in psychiatric disorders identifies rare variants within patients. *J Psychiatr Res*, 44(14), 971-978. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.03.007>
- Savage, D. D., Corwin, L., McGee, D. L., Kannel, W. B., & Wolf, P. A. (1985). Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. *Stroke*, 16(4), 626-629. <https://doi.org/10.1161/01.str.16.4.626>

- Serletis, A., Rose, S., Sheldon, A. G., & Sheldon, R. S. (2006). Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J*, 27(16), 1965-1970. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl147>
- Simon, E., Meuret, A. E., & Ritz, T. (2017). Sympathetic and parasympathetic cardiac responses to phobia-relevant and disgust-specific emotion provocation in blood-injection-injury phobia with and without fainting history. *Psychophysiology*, 54(10), 1512-1527. <https://doi.org/10.1111/psyp.12900>
- Smoller, J. W., Gardner-Schuster, E., & Covino, J. (2008). The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 148c(2), 118-126. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30174>
- Squire, L., Berg, D., Bloom, F. E., Du Lac, S., Ghosh, A., & Spitzer, N. C. (2012). *Fundamental neuroscience*. Academic press.
- Stein, M. B., Chartier, M. J., Hazen, A. L., Kozak, M. V., Tancer, M. E., Lander, S., Furer, P., Chubaty, D., & Walker, J. R. (1998). A direct-interview family study of generalized social phobia. *Am J Psychiatry*, 155(1), 90-97. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.1.90>
- Stinson, F. S., Dawson, D. A., Patricia Chou, S., Smith, S., Goldstein, R. B., June Ruan, W., & Grant, B. F. (2007). The epidemiology of DSM-IV specific phobia in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med*, 37(7), 1047-1059. <https://doi.org/10.1017/s0033291707000086>
- Sun, B. C. (2013). Quality-of-life, health service use, and costs associated with syncope. *Prog Cardiovasc Dis*, 55(4), 370-375. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2012.10.009>
- Tarailo-Graovac, M., Shyr, C., Ross, C. J., Horvath, G. A., Salvarinova, R., Ye, X. C., Zhang, L. H., Bhavsar, A. P., Lee, J. J., Drögemöller, B. I., Abdelsayed, M., Alfadhel, M., Armstrong, L., Baumgartner, M. R., Burda, P., Connolly, M. B., Cameron, J., Demos, M., Dewan, T., Dionne, J., Evans, A. M., Friedman, J. M., Garber, I., Lewis, S., Ling, J., Mandal, R., Mattman, A., McKinnon, M., Michoulas, A., Metzger, D., Ogunbayo, O. A., Rakic, B., Rozmus, J., Ruben, P., Sayson, B., Santra, S., Schultz, K. R., Selby, K., Shekel, P., Sirrs, S., Skrypnik, C., Superti-Furga, A., Turvey, S. E., Van Allen, M. I., Wishart, D., Wu, J., Wu, J., Zafeiriou, D., Kluijtmans, L., Wevers, R. A., Eydoux, P., Lehman, A. M., Vallance, H., Stockler-Ipsiroglu, S., Sinclair, G., Wasserman, W. W., & van Karnebeek, C. D. (2016). Exome Sequencing and the Management of Neurometabolic Disorders. *N Engl J Med*, 374(23), 2246-2255. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515792>
- Taylor, S., Zvolensky, M. J., Cox, B. J., Deacon, B., Heimberg, R. G., Ledley, D. R., Abramowitz, J. S., Holaway, R. M., Sandin, B., & Stewart, S. H. (2007). Robust dimensions of anxiety sensitivity: development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychological assessment*, 19(2), 176.
- TDK. (2019). *Türkçe Sözlük* (Ş. H. Akalın, Ed. 11 ed.). Türk Dil Kurumu Yayınları.

- Thyer, B. A., Himle, J., & Curtis, G. C. (1985). Blood-injury-illness phobia: a review. *J Clin Psychol*, 41(4), 451-459. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(198507\)41:4<451::aid-jclp2270410402>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1097-4679(198507)41:4<451::aid-jclp2270410402>3.0.co;2-o)
- Torgersen, S. (1979). The nature and origin of common phobic fears. *Br J Psychiatry*, 134, 343-351. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.343>
- Tsuchida, A., Ogiso, M., Nakamura, Y., Kiso, M., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2005). Molecular cloning and expression of human ST6GalNAc III: restricted tissue distribution and substrate specificity. *J Biochem*, 138(3), 237-243. <https://doi.org/10.1093/jb/mvi124>
- Tunc, E. P., Firat, D., Onur, O. D., & Sar, V. (2005). Reliability and validity of the Modified Dental Anxiety Scale (MDAS) in a Turkish population. *Community dentistry and oral epidemiology*, 33(5), 357-362.
- van Dijk, J. G. (2003). Fainting in animals. *Clin Auton Res*, 13(4), 247-255. <https://doi.org/10.1007/s10286-003-0099-1>
- van Dijk, J. G., & Sheldon, R. (2008). Is there any point to vasovagal syncope? *Clin Auton Res*, 18(4), 167-169. <https://doi.org/10.1007/s10286-008-0484-x>
- Van Houtem, C. M., Laine, M. L., Boomsma, D. I., Ligthart, L., van Wijk, A. J., & De Jongh, A. (2013). A review and meta-analysis of the heritability of specific phobia subtypes and corresponding fears. *J Anxiety Disord*, 27(4), 379-388. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2013.04.007>
- van Lieshout, J. J., Wieling, W., & Karemaker, J. M. (1997). Neural circulatory control in vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*, 20(3 Pt 2), 753-763. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1997.tb03901.x>
- van Lieshout, J. J., Wieling, W., Karemaker, J. M., & Eckberg, D. L. (1991). The vasovagal response. *Clin Sci (Lond)*, 81(5), 575-586. <https://doi.org/10.1042/cs0810575>
- Vossbeck-Elsebusch, A. N., & Gerlach, A. L. (2012). The relation between disgust-sensitivity, blood-injection-injury fears and vasovagal symptoms in blood donors: disgust sensitivity cannot explain fainting or blood donation-related symptoms. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 43(1), 607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.08.005>
- Wani, A. L., Ara, A., & Bhat, S. A. (2014). Blood injury and injection phobia: the neglected one. *Behavioural neurology*, 2014.
- Wenzel, A., & Holt, C. S. (2003). Validation of the Multidimensional Blood/Injury Phobia Inventory: evidence for a unitary construct. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 25(3), 203-211.
- WHO. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. World Health Organization.

- Wieling, W., Thijs, R. D., van Dijk, N., Wilde, A. A., Benditt, D. G., & van Dijk, J. G. (2009). Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain*, *132*(Pt 10), 2630-2642. <https://doi.org/10.1093/brain/awp179>
- Wittekindt, O., Jauch, A., Burgert, E., Schärer, L., Holtgreve-Grez, H., Yvert, G., Imbert, G., Zimmer, J., Hoehe, M. R., Macher, J. P., Chiaroni, P., van Calker, D., Crocq, M. A., & Morris-Rosendahl, D. J. (1998). The human small conductance calcium-regulated potassium channel gene (hSKCa3) contains two CAG repeats in exon 1, is on chromosome 1q21.3, and shows a possible association with schizophrenia. *Neurogenetics*, *1*(4), 259-265. <https://doi.org/10.1007/s100480050038>
- Xie, B., Wang, B., Suo, P., Kou, C., Wang, J., Meng, X., Cheng, L., Ma, X., & Yu, Y. (2011). Genetic association between BDNF gene polymorphisms and phobic disorders: a case-control study among mainland Han Chinese. *J Affect Disord*, *132*(1-2), 239-242. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.12.017>
- Zhou, Y., Holmseth, S., Guo, C., Hassel, B., Höfner, G., Huitfeldt, H. S., Wanner, K. T., & Danbolt, N. C. (2012). Deletion of the γ -aminobutyric acid transporter 2 (GAT2 and SLC6A13) gene in mice leads to changes in liver and brain taurine contents. *J Biol Chem*, *287*(42), 35733-35746. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.368175>

8. EKLER

Ek-1. Aydınlatılmış Onam Formları

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Psikiyatrik hastalıklardan biri olan fobi, normalde korkulmayacak belli bir durum ya da belli bir nesne ile karşılaşınca ortaya çıkan, genellikle kişinin de anlamsız, yersiz bulduğu korkudur. Kan-yaralanma fobisinde ise bu durum kan, yaralanma, iğne ile karşılaşma gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır. Senkop hızlı başlangıç, kısa süre ve kendiliğinden tam iyileşme ile karakterize, tüm beyin dokusunun kanlanması geçici olarak azalmasına bağlı geçici bayılma halidir. Kan-yaralanma fobisi ve bu durumun genetik kökeni ile ilgili “*Kan-Yaralanma Fobisindeki Vazovagal Senkopta Genetik Etiyolojinin Araştırılması*” adlı yeni bir araştırma yapmaktayız.

Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda, Doç. Dr. Sertaç Ak’ın denetiminde yürütülecektir. Bu çalışma sonucu elde edilecek bilgiler hastalığınızın daha iyi anlaşılmasına ışık tutacak ve kan-yaralanma korkusu ve buna bağlı ortaya çıkan geçici bilinç kaybı durumunun kalıtımıyla ilgili bilgiler sağlayacaktır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışmada sizinle ve onam veren bazı aile üyelerinizle görüşmeler yapılacaktır. Bu görüşmeler sırasında kan-yaralanma korkusu ve buna bağlı geçici bilinç kaybı belirtilerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Görüşmeler sırasında veya sonrasında herhangi bir suretle sizden kan alınmayacağını hatırlatmak isteriz.

Çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, kan-yaralanma fobisinin genetik kökenleri ile ilgili değerlendirmeler için sizden yanak sürüntüsü örneği alınacaktır. Bu amaç için geliştirilmiş, temiz, size özel, tek kullanımlık bir çubuğu yanağınızın iç yüzüne sürterek yanağınızdan ağız içerisine doğal olarak dökülen hücreleri toplayacağız. Yeterli miktarda örnek almak için bu işlemi birkaç defa yinelemek gerekebilir; ancak bu acısız ve kansız basit bir işlemdir. Yanağınızdan alacağımız hücrelerinizden genetik analizler yapılacaktır.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak ve kimliğiniz her zaman gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişiye ait genetik bilgiler maddi ve sosyal açıdan istismar edilebilecek bilgilerdir. Örneğin, genetik testte biyolojik anne ve babayı belirlemek mümkündür. O nedenle, araştırma sonuçlarının yalnızca bilimsel amaçlarla ve kimliğinizi gizli tutarak kullanılacağını tekrar vurgulamak istiyoruz.

Bu risklere ek olarak örneğinizde tüm genom bilgilerinizin elde edileceği geniş ölçekli bir analiz yapılması da gerekli olabilir. Bu analiz sonucunda ailenizdeki bu hastalık dışında başka hastalıklar için taşıyıcı olduğunuz ya da ileride bu tarz hastalıkları geliştirebileceğiniz bilgisi

edinilebilir. Buna ek olarak, bazı hastalıklara yatkınlık yaratan genom değişikliklerini de taşıdığımız saptanabilir. Bu bilgilerin büyük bir kısmı henüz klinik önemi ispatlanmamış araştırma düzeyinde olan bilgilerdir; ancak araştırma konusu dışında kalan genetik bilgiler özel talebiniz olmadığı durumda sizinle paylaşılmayacaktır. Talebiniz halinde ise klinikle ilişkisi kesin ispatlanmış olan genetik bilgileri sizinle paylaşabiliriz. Diğer bilgiler kimlik bilgileriniz ile ilişkilendirilmeden veri bankalarına eklenerek araştırmacıların kullanımına açılabilir.

Sizden alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar saklanabilir ve başka genetik araştırmalarda örneğin kontrol örneği olarak kullanılabilir. Lütfen yazılı formun altındaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyerek bu konudaki görüşünüzü belirtiniz.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler kimlik belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçlar dışında kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Eğer araştırmaya katılırsanız istediğiniz zaman herhangi bir yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmadan ayrılma hakkına sahipsiniz.

Araştırma süresince herhangi bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda veya araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda Dr. Yankı Gezer'e 24 saat boyunca (0312) 3051440 veya (0506) 3310353; Dr. Sertaç Ak'a ise (0312) 3051873 veya (0531) 7940656 telefon numaralarından ulaşabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Dr. Yankı Gezer ve Dr. Sertaç Ak tarafından **Kan-Yaralanma Fobisi** ile ilgili genetik araştırma hakkında bana bilgi verildi. Araştırmanın amacı, uygulama biçimi ile riskleri ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma ile ilgili sorularım için Dr. Yankı Gezer ve Dr. Sertaç Ak ile temas edebileceğim bana bildirildi. İstedğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılımımın tamamen gönüllü olduğu, katılmam ya da katılıp daha sonra araştırmadan çekildiğim durumda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Bu araştırmaya kendi gönüllü onayım ile katılmaya olurum vardır.

Katılımcı :

| Adı Soyadı | Doğum Tarihi | Adres/Tel | İmza |
|------------|--------------|-----------|------|
|------------|--------------|-----------|------|

Tanık:

| Adı Soyadı | Doğum Tarihi | Adres/Tel | İmza |
|------------|--------------|-----------|------|
|------------|--------------|-----------|------|

Hekim:

Adı Soyadı :

Adres/Tel :

İmza :

Görüşme tarih ve saati:

Kendi Bilgilerini Öğrenme Tercihi:

Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri,

Öğrenmek istiyorum ()

Öğrenmek istemiyorum ()

Alınan Örneklerin Başka Çalışmalarda Kullanılma Tercihi:

Tarafımdan alınan kodlanmış* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum; ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin gelecekte her türlü genetik çalışmada (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

Elde Edilen Bilgilerin Veri Tabanlarına Eklenme Tercihi:

Tıbbi ve Genetik Bilgilerimin veri bankalarına eklenmesini, başka araştırmalarda kullanılmak üzere veri değişimi yapılmasını ONAYLAMİYORUM

Tıbbi ve Genetik Bilgilerimin veri bankalarına eklenmesini, başka araştırmalarda kullanılmak üzere veri değişimi yapılmasını ONAYLIYORUM

GENETİK ARAŞTIRMALARDA AİLE BİREYLERİ İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM

(Hekimin Açıklaması)

Psikiyatrik hastalıklardan biri olan fobi, normalde korkulmayacak belli bir durum ya da belli bir nesne ile karşılaşınca ortaya çıkan, genellikle kişinin de anlamsız, yersiz bulduğu korkudur. Kan-yaralanma fobisinde ise bu durum kan, yaralanma, iğne ile karşılaşma gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır. Senkop hızlı başlangıç, kısa süre ve kendiliğinden tam iyileşme ile karakterize, tüm beyin dokusunun kanlanmasının geçici olarak azalmasına bağlı geçici bayılma halidir. Kan-yaralanma fobisi ve bu durumun genetik kökeni ile ilgili “**Kan-Yaralanma Fobisindeki Vazovagal Senkopta Genetik Etyolojinin Araştırılması**” adlı yeni bir araştırma yapmaktayız.

Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda, Doç. Dr. Sertaç Ak’ın denetiminde yürütülecektir. Bu çalışma sonucu elde edilecek bilgiler ailenizde bu sıkıntıya sahip kişi/kişilerin bulgularının daha iyi anlaşılmasına ışık tutacak ve kan-yaralanma korkusu ve buna bağlı ortaya çıkan geçici bilinç kaybı durumunun kalıtımıyla ilgili bilgiler sağlayacaktır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışmada sizinle ve onam veren bazı aile üyelerinizle görüşmeler yapılacaktır. Bu görüşmeler sırasında kan-yaralanma korkusu ve buna bağlı geçici bilinç kaybı belirtilerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Görüşmeler sırasında veya sonrasında kan-yaralanma fobiniz saptandığı takdirde, herhangi bir suretle sizden kan alınmayacağını hatırlatmak isteriz.

Çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, kan-yaralanma fobisinin genetik kökenleri ile ilgili değerlendirmeler için sizden yanak sürüntüsü örneği alınacaktır. Bu amaç için geliştirilmiş, temiz, size özel, tek kullanımlık bir çubuğu yanağınızın iç yüzüne sürterek yanağınızdan ağız içerisine doğal olarak dökülen hücreleri toplayacağız. Yeterli miktarda örnek almak için bu işlemi birkaç defa yinelemek gerekebilir; ancak bu acısız ve kansız basit bir işlemdir. Yanağınızdan alacağımız hücrelerinizden genetik analizler yapılacaktır.

Kan-yaralanma fobiniz olmadığı durumda, genetik analiz için kolunuzdan 1 tüp (1 çorba kaşığı ya da 10ml) kan alınacaktır. Kan alınırken iğne batması nedeniyle hafif bir acı duyabilirsiniz. Çok düşük bir ihtimal olsa da kan alırken kanamanın uzaması ya da enfeksiyon gelişmesi riskleri olabilir.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak ve kimliğiniz her zaman gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişiyeye ait genetik bilgiler maddi ve sosyal açıdan istismar edilebilecek bilgilerdir. Örneğin, genetik testte biyolojik anne ve babayı belirlemek mümkündür. O nedenle, araştırma sonuçlarının yalnızca bilimsel amaçlarla ve kimliğinizi gizli tutarak kullanılacağını tekrar vurgulamak istiyoruz.

Bu risklere ek olarak örneğinizde tüm genom bilgilerinizin elde edileceği geniş ölçekli bir analiz yapılması da gerekli olabilir. Bu analiz sonucunda ailenizdeki bu hastalık dışında başka hastalıklar için taşıyıcı olduğunuz ya da ileride bu tarz hastalıkları geliştirebileceğiniz bilgisi

edinilebilir. Buna ek olarak, bazı hastalıklara yatkınlık yaratan genom değişikliklerini de taşıdığımız saptanabilir. Bu bilgilerin büyük bir kısmı henüz klinik önemi ispatlanmamış araştırma düzeyinde olan bilgilerdir; ancak araştırma konusu dışında kalan genetik bilgiler özel talebiniz olmadığı durumda sizinle paylaşılmayacaktır. Talebiniz halinde ise klinikle ilişkisi kesin ispatlanmış olan genetik bilgileri sizinle paylaşabiliriz. Diğer bilgiler kimlik bilgileriniz ile ilişkilendirilmeden veri bankalarına eklenerek araştırmacıların kullanımına açılabilir.

Sizden alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin iznimize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar saklanabilir ve başka genetik araştırmalarda örneğin kontrol örneği olarak kullanılabilir. Lütfen yazılı formun altındaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyerek bu konudaki görüşünüzü belirtiniz.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler kimlik belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçlar dışında kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Eğer araştırmaya katılırsanız istediğiniz zaman herhangi bir yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmadan ayrılma hakkına sahipsiniz.

Araştırma süresince herhangi bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda veya araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda Dr. Yankı Gezer'e 24 saat boyunca (0312) 3051440 veya (0506) 3310353; Dr. Sertaç Ak'a ise (0312) 3051873 veya (0531) 7940656 telefon numaralarından ulaşabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Dr. Yankı Gezer ve Dr. Sertaç Ak tarafından **Kan-Yaralanma Fobisi** ile ilgili genetik araştırma hakkında bana bilgi verildi. Araştırmanın amacı, uygulama biçimi ile riskleri ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma ile ilgili sorularım için Dr. Yankı Gezer ve Dr. Sertaç Ak ile temas edebileceğim bana bildirildi. İstedğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılımımın tamamen gönüllü olduğu, katılmam ya da katılıp daha sonra araştırmadan çekildiğim durumda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Bu araştırmaya kendi gönüllü onayım ile katılmaya olurum vardır.

Katılımcı :

Adı Soyadı

Doğum Tarihi

Adres/Tel

İmza

Tank:

Adı Soyadı

Doğum Tarihi

Adres/Tel

İmza

Hekim:

Adı Soyadı :

Adres/Tel :

İmza :

Görüşme tarih ve saati:

Kendi Bilgilerini Öğrenme Tercihi:

Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri,

Öğrenmek istiyorum ()

Öğrenmek istemiyorum ()

Alınan Örneklerin Başka Çalışmalarda Kullanılma Tercihi:

Tarafımdan alınan kodlanmış* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum; ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin gelecekte her türlü genetik çalışmada (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

Elde Edilen Bilgilerin Veri Tabanlarına Eklenme Tercihi:

Tıbbi ve Genetik Bilgilerimin veri bankalarına eklenmesini, başka araştırmalarda kullanılmak üzere veri değişimi yapılmasını ONAYLAMİYORUM

Tıbbi ve Genetik Bilgilerimin veri bankalarına eklenmesini, başka araştırmalarda kullanılmak üzere veri değişimi yapılmasını ONAYLIYORUM

Ek-2. Sosyodemografik ve Klinik Bilgiler Formu

Katılımcı No:

Sosyodemografik ve Klinik Bilgiler Formu

CİNSİYET:

1- Erkek 2- Kadın

Yaş:

ÇALIŞMA DURUMU:

Çalışıyor Çalışmıyor

MEDENİ DURUM:

Bekar Evli Dul Boşanmış Diğer

ÖĞRENİM DURUMU:

Öğrenci değil Öğrenci

SON MEZUN OLUNAN EĞİTİM KURUMU:

İlköğretim ve altı (≤ 8 yıl) Lise Üniversite ve üstü

SİĞARA KULLANIMI: EVET / HAYIR

ÖNCESİNDE İÇTİ Mİ? EVET / HAYIR

ALKOL KULLANIMI: EVET / HAYIR

ÖNCESİNDE KULLANDI MI? EVET / HAYIR

EVET İSE EN SON NE ZAMAN DÜZENLİ KULLANMIŞ:

MADDE KULLANIMI: EVET / HAYIR
ÖNCESİNDE KULLANDI MI? EVET / HAYIR
EVET İSE EN SON NE ZAMAN DÜZENLİ KULLANMIŞ:
MADDE KULLANIMI VARSA ÇEŞİDİ:

YAŞAM BOYU TANI DEĞERLENDİRMESİ (GEÇMİŞTE VE AKTİF):
GEÇMİŞ TANI:
ŞU ANKI TANI:

HALEN KULLANDIĞI PSİKOTROP:
VARSA KULLANIM SÜRESİ VE DOZU:

GEÇMİŞTE KULLANDIĞI PSİKOTROP:
VARSA EN SON KULLANIM ZAMANI VE DOZU:

DÜZENLİ İLAÇ KULLANIMI VE/VEYA TAKİP GEREKTİREN BEDENSEL
HASTALIK: VAR...../ YOK

HALEN DÜZENLİ KULLANMAKTA OLDUĞU İLAÇ TEDAVİSİ:
VAR..... / YOK

Ek notlar:

Ek-3. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinisyen Versiyonu (SCID-5/CV)

SCID-5-CV

Panik Bozukluğu

Sayfa 63

F. KAYGI BOZUKLUKLARI

| YAŞAM BOYU PANİK BOZUKLUĞU | | PANİK BOZUKLUĞU TANI ÖLÇÜTLERİ | | |
|----------------------------|--|---|------------------------------------|-----|
| F1 | <p>Birden çok korktuğunuz ya da kaygıya kapıldığınız ya da birçok bedensel belirtinizin ortaya çıktığı, yoğun bir bunaltı duygusunun bastırıldığı ya da bir "panik atağı" olarak adlandırılacak bir durum hiç oldu mu? (Biraz açar mısınız?)</p> <p>En kötüsü ne zaman oldu? Neye benziyordu? Nasıl başladı?</p> <p>ACIK DEĞİLSE: Belirtiler birden mi başladı?</p> <p>YANIT EVETSE: Başlamasından, çok kötüleşmesine dek, ne denli bir süre geçti? (Biraz dakika içinde mi oldu?)</p> | <p>A. (Panik Atağı) Bir panik atağı, dakikalar içinde doruğa ulaşan ve o sırada aşağıdaki belirtilerden dördünün (ya da daha çoğunun) ortaya çıktığı, birden yoğun bir korku ya da yoğun bir içsel sıkıntının bastırıldığı bir durumdur:</p> <p>Not: Böyle bir durum, kişinin dalgın ya da kaygılı olduğu bir durumda birden bastırabilir.</p> | - + | F1 |
| | | | F23'e gidin (Agorafobi), sayfa 66. | |
| F2 | <p>Bu atak sırasında...</p> <p>... çarpıntınız oldu mu, kalbiniz küt küt attı mı ya da kalp hızınız arttığını hissettiniz mi?</p> | 1. Çarpıntı, kalbin küt küt atması ya da kalp hızının artması. | - + | F2 |
| F3 | ... terlediniz mi? | 2. Terleme. | - + | F3 |
| F4 | ... titrememiz ya da sarsılmanız oldu mu? | 3. Titreme ya da sarsılma. | - + | F4 |
| F5 | ... soluk darlığı oldu mu? (Solumakta güçlük çektiniz mi? Boğuluyormuş gibi olduğunuz oldu mu?) | 4. Soluğun daraldığı ya da boğuluyor gibi olma duygusu. | - + | F5 |
| F6 | ... soluğunuz tıkanmış gibi oldu mu? | 5. Soluğun tıkanacağı duygusu. | - + | F6 |
| F7 | ... göğüs ağrısı ya da göğüsünüzde sıkışma oldu mu? | 6. Göğüs ağrısı ya da göğüste sıkışma. | - + | F7 |
| F8 | ... bulantınız ya da karın ağrınız oldu mu ya da sanki ishal olacağınız gibi oldu mu? | 7. Bulantı ya da karın ağrısı. | - + | F8 |
| F9 | ... baş dönmesi, ayakta duramama ya da bayılacak gibi olma gibi bir durum oldu mu? | 8. Baş dönmesi, ayakta duramama, sersemlik ya da bayılacak gibi olma duygusu. | - + | F9 |
| F10 | ... üşümeniz, ürpermeniz oldu mu ya da ateş basması duygusu oldu mu? | 9. Üşüme, ürperme ya da ateş basması duygusu. | - + | F10 |
| F11 | ... vücudunuzda uyuşma ya da karıncalanma oldu mu? | 10. Uyuşmalar (duyumsuzluk ya da karıncalanma duyguları). | - + | F11 |

| | | | | |
|--|---|---|--|-----|
| F12 | <p>... vücudunuzdan ya da zihninizden kopmuş gibi olduğunuz, zamanın yavaş aktığı duygusuna kapıldığınız ya da kendi düşüncelerinize ya da davranışlarınıza sanki dışardan bir gözlemci gibi baktığınız bir yaşantınız oldu mu?</p> <p>YANIT HAYIRSA: Çevrenizdeki her şeyin gerçekdışı olduğu ya da sanki bir rüyanın içindeymiş gibi olduğunuz?</p> | <p>11. Gerçekdışılık ("derealizasyon", gerçekdışı olma duygumu) ya da kendine yabancılaşma ("depersonalizasyon", kendinden kopma duygumu).</p> | <p>- +</p> | F12 |
| F13 | <p>... çıldırıyor olmaktan ya da denetimini yitirecek gibi olmaktan korktunuz mu?</p> | <p>12. Denetimini yitirme ya da "çıldırma" korkusu.</p> | <p>- +</p> | F13 |
| F14 | <p>... ölüyor olmaktan korktunuz mu?</p> | <p>13. Ölüm korkusu.</p> | <p>- +</p> | F14 |
| F15 | <p>YUKARIDAKİ A TANI ÖLÇÜTÜ BELİRTİLERİNDEN (F2-F14) EN AZ DÖRDÜ "+" OLARAK DEĞERLENDİRİLİR.</p> | | <p>HAYIR EVET</p> | F15 |
| <p>Tanımadığınız bu atağın dışında, sorduğum belirtilerden bile daha çoğunun olduğu başka ataklarınız oldu mu?</p> <p>→ YANIT EVETSE: Sayfa 63, F2'ye geri gidin ve bu atak için belirtileri değerlendirin.</p> <p>→ YANIT HAYIRSA: F23'e gidin (Agorafobi), sayfa 66.</p> | | | <p>F16 ile sürdürün, aşağıda.</p> | |
| F16 | <p>Bu ataklardan herhangi birinin, ortada hiçbir neden yokken, kendiliğinden ortaya çıktığı oldu mu - gergin ya da rahatsız olmayı beklemediğiniz durumlarda?</p> <p>→ YANIT EVETSE: Atak(lar) ortaya çıktığında ne olup bitiyordu? (O sırada ne yapıyordunuz? O sırada zaten gergin ya da sinirli miydiniz, yoksa oldukça dingin ya da gevşemiş bir durumda mıydınız? Kaç kez böyle bir atak geçirdiniz? (En az iki?))</p> <p>→ YANIT HAYIRSA: İlk geçirdiniz atakla ilgili olarak... O zaman yaşamınızda ne olup bitiyordu? O sırada ne yapıyordunuz? O sırada zaten gergin ya da sinirli miydiniz, yoksa oldukça dingin ya da gevşemiş bir durumda mıydınız?))</p> <p>ATAK BEKLENMEDİK İDİYSE: Kaç kez böyle bir atak geçirdiniz? (En az iki?)</p> | <p>A. Yineleyen beklenmedik panik atakları.</p> | <p>- +</p> <p>↓</p> <p>F 23'e gidin (Agorafobi), sayfa 66.</p> | F16 |
| | <p>Bu ataklardan herhangi birinden sonra...</p> | <p>B. Ataklardan en az birinden sonra, aşağıdakilerden biri ya da her ikisi de bir ay (ya da daha uzun bir) süreyle olur:</p> | | |
| F17 | <p>... başka bir panik atağı geçirmekten ya da yeniden bir kalp krizi geçirecek ya da denetimini yitirecek ya da çıldırarak gibi olmaktan ötürü kaygılandınız mı ya da bundan ötürü üzüntü duyduunuz mu?</p> <p>YANIT EVETSE: Bu kaygınız ya da üzüntünüz ne denli bir süre sürdü? (En az 1 ay sürdü mü? Neredeyse her gün?)</p> | <p>T. Başka panik ataklarının olacağı ya da bunların olası sonuçlarıyla (örn. denetimini yitirme, kalp krizi geçirme, "çıldırma") ilgili olarak sürekli bir kaygı duyma ya da üzülme.</p> | <p>- +</p> | F17 |

| | | | | |
|-------------------|---|--|---|-------------------|
| <p>F18</p> | <p>... ataklar yüzünden daha değişik davranışınız mı (belirli yerlerden uzak durma ya da yalnız başına dışarı çıkama gibi)? (Spor yapmak gibi belirli birtakim etkinliklerden kaçınma? Tuvalete ya da çıkışa yakın olduğundan hep emin olma gibi tutumlar?)</p> <p>YANIT EVETSE: Ne denli bir süre sürdü? (Bir ay gibi bir süre?)</p> | <p>2. Ataklarla ilgili olarak, uyum bozukluğuyla giden davranış değişiklikleri (örn. spor yapmaktan ya da tanıdık, bildik olmayan durumlardan kaçınma gibi panik atağı geçirmekten kaçınmak için tasarlanmış davranışlar) gösterme.</p> | <p>- +</p> | <p>F18</p> |
| <p>F19</p> | | <p>B1 (F17) YA DA B2 (F18) "+" OLARAK DEĞERLENDİRİLİR.</p> | <p>HAYIR EVET</p> | |
| <p>F20</p> | <p>BİLİNMIYORSA: Panik ataklarınız ne zaman başladı?</p> <p>Panik ataklarınız olmaya başlamadan hemen önce, herhangi bir madde, kafein, zayıflama hapi ya da başka ilaç alıyordunuz?</p> <p>(Günde ne denli kahve, çay ya da kafeinli içecekler içiyordunuz?)</p> <p>Atakların hemen öncesinde bedensel bir hastalığınız var mıydı?</p> <p>YANIT EVETSE: Doktorunuz ne söyledi?</p> <p>Neden olan GSD ya da madde/ilac olup olmadığını belirlemek üzere yol göstermesi için, Kullanım Kılavuzu, Anabölüm 9'a bakın.</p> | <p>C. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. hipertirodi, kalp-akciğer hastalıkları) fizyolojisiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.</p> <p>Neden olabilecek GSD'lar arasında endokrin hastalıklar (örn. hipertirodi, feokromositoma, hipoglisemi, hiperadrenokortizolizm), kardiyovasküler bozukluklar (örn. konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, atriyal fibrilasyon gibi bir aritmi), solunum hastalıkları (örn. kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astma, pnömoni), metabolizma bozuklukları (örn. vitamin B12 eksikliği, porfirin) ve nöroloji hastalıkları (örn. neoplazmlar, vestibüler disfonksiyon, ensefalit, katılma bozuklukları) vardır.</p> <p>Neden olabilecek maddeler/ilacolar arasında alkol (E/Y); kafein (E); kenevir (E); opiyatlar (Y); fensiklidin (E); diğer varsandırıcılar (E); uçucular (E); uyanıcılar (kokain de içinde olmak üzere) (E/Y); dincinleştirici, uyku verici ve kaygı gidericiler (Y); anestetikler ve analjezikler; semptomimetikler ya da diğer bronkoilaströler; antikolinerjikler; insülin; tirodi ilaçlar; oral kontraseptifler; antihistaminikler; antiparkinson ilaçlar; kortikosteroidler; antihipertansif ve kardiyovasküler ilaçlar; antikonvulsanlar; litium karbonat; antipsikotik ilaçlar; antidepresan ilaçlar ve organofosfat insektisitleri, sinir gazları, karbon monoksit, karbon dioksit ve benzin ve boya gibi uçucu maddeler gibi toksinler ve ağır metallerle karşılaşma vardır.</p> | <p>HAYIR EVET</p> <p>BİRİNCİL</p> <p>Tanı: BSD'na Kaygı Bozukluğu ya da Maddenin Yol Açtığı Kaygı Bozukluğu; F23'e gidin (Agorafobi), sayfa 66.</p> <p>F21 ile sürdürün (D tanı ölçütü), aşağıda.</p> | <p>F20</p> |
| <p>F21</p> | | <p>D. Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. panik atakları, toplumsal kaygı bozukluğunda olduğu gibi, yalnızca korkulan toplumsal durumlara tepki olarak; özgül fobide olduğu gibi, sınırlı birtakim fobi kaynağı nesnelere ya da durumlara tepki olarak; takıntı-zorlantı bozukluğunda olduğu gibi, takıntılara tepki olarak; örselenme sonrası gerginlik bozukluğunda olduğu gibi, örselenme olaylarının animatörlerine tepki olarak ya da ayrıma kaygısı bozukluğunda olduğu gibi bağlandı; kişilerden ayrılmaya tepki olarak ortaya çıkmamaktadır).</p> | <p>HAYIR EVET</p> <p>F23'e gidin (Agorafobi), sayfa 66.</p> | <p>F21</p> |

| | | | |
|-------------------|---|---|--|
| <p>F22</p> | <p>Geçen ay boyunca, (BİR AY ÖNCESİ)'nden beri, kaç panik atağınız oldu?</p> <p>... başka bir panik atağı geçirmekten ya da yeniden bir kalp krizi geçirecek ya da denetimizi yitirecek ya da çıldırarak gibi olmaktan ötürü kaygılandınız mı ya da bundan ötürü bir üzüntü duyduunuz mu?</p> <p>... ataklar yüzünden daha değişik davrandınız mı (belirli yerlerden uzak durma ya da yalnız başına dışarı çıkmama gibi)?</p> | <p>(Geçen ay boyunca, yineleyici panik atakları olmuştur (beklenmedik ya da beklendik) VE en az bir ataktan sonra, başka ataklar olacağıyla ya da bunların sonuçlarıyla ilgili olarak sürekli bir kaygı ve üzüntü duyulmuştur ya da ay boyunca, ataklarla ilişkili olarak, önemli derecede işlevsel olmayan bir davranış değişikliği olmuştur.)</p> | <p>F22</p> <p>HAYIR EVET</p> <p>Geçmiş öykü O sıradaki</p> <p>Tanı: Panik Bozukluğu, F23 ile sürdürün (Agorafobi), aşağıda.</p> |
| <p>F23</p> | <p>O SIRADA AGORAFOBİ (GEÇMİŞ 6 AY)</p> <p>Son 6 ayda, (6 AY ÖNCESİ)'nden beri, tek başına evden çıkma, kalabalık ortamlarda bulunma, mağazaya girme, kuyrukta bekleme ya da otobüsle ya da trenle geziye çıkma gibi durumlardan korkuyor musunuz ya da bu gibi durumlara ilgili olarak yoğun bir kaygı duyuyor musunuz?</p> <p>Korktuğunuz durumlardan söz eder misiniz?</p> <p>BİLİNMIYORSA: Taksiye, otobüse, trene, gemiye ya da uçağa binmekten korkuyor musunuz ya da bu gibi durumlara ilgili olarak yoğun bir kaygı duyuyor musunuz?</p> <p>BİLİNMIYORSA: Araba park yerleri, açık alanda satış yapılan yerler ya da köprüler gibi açık alanlar?</p> <p>BİLİNMIYORSA: Mağazalar, sinemalar ya da alışveriş merkezleri gibi kapalı alanlar?</p> <p>BİLİNMIYORSA: Sırada bekleme ya da kalabalık bir ortamda bulunma?</p> <p>BİLİNMIYORSA: Tek başına evin dışına çıkma?</p> | <p>AGORAFOBİ TANI ÖLÇÜTLERİ</p> <p>A. Aşağıdaki beş durumdan ikisi (ya da daha çoğu) ile ilgili olarak belirgin korku ya da kaygı duyma.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Toplu taşıma araçlarını kullanma (örn. otomobiller, otobüsler, trenler, gemiler, uçaklar). 2. Açık yerlerde bulunma (örn. otoparklar, alışveriş merkezleri, köprüler). 3. Kapalı yerlerde bulunma (örn. mağazalar, tiyatrolar, sinemalar). 4. Sırada bekleme ya da kalabalık bir yerde bulunma. 5. Tek başına evin dışında olma. | <p>F23</p> <p>- +</p> <p>F32'ye gidin (Toplumsal Kaygı Bozukluğu), sayfa 68.</p> |
| <p>F24</p> | <p>(KAÇINILAN DURUMLAR)'dan neden kaçınıyordunuz ya da ne olabileceğinden korkuyordunuz?</p> <p>(Kesinlikle gerekecek olsa... sözgelimi birden bir panik atağı ortaya çıkacak olsa, (KAÇINILAN DURUMLAR)'dan çıkmanın güç olabileceğinden mi korkuyordunuz?)</p> <p>(Ya da altına kaçırma ya da kusma gibi, utanç verici olabilecek başka bir şey olacağından mı?)</p> <p>(Düşme ya da bayılma gibi, bir biçimde yetersiz duruma düşmekten korkuyor muydunuz?)</p> <p>(Bunlar gibi bir durum ortaya çıkması durumunda yardım edecek bir kimsenin olmayabileceğiyle ilgili olarak kaygı duymanız?)</p> | <p>B. Kişi, kaçmanın güç olabileceğini ya da panik benzeri ya da yetersizleşten ya da utanç veren (örn. yaşlılarda düşme korkusu; altına kaçırma korkusu) diğer belirtilerin olması durumunda yardım alamayabileceğini düşündüğü için bu tür durumlardan korkar ya da kaçır.</p> | <p>F24</p> <p>- +</p> <p>F32'ye gidin (Toplumsal Kaygı Bozukluğu), sayfa 68.</p> |
| <p>F25</p> | <p>(KAÇINILAN DURUMLAR)'da olduğunuz her zaman korku içinde ya da kaygılı olur musunuz?</p> | <p>C. Agorafobi kaynağı durumlar, neredeyse her zaman, korku ya da kaygı doğurur.</p> | <p>F25</p> <p>- +</p> <p>F32'ye gidin (Toplumsal Kaygı Bozukluğu), sayfa 68.</p> |

| | | | | |
|-------------------|--|--|--|-------------------|
| <p>F26</p> | <p>Bu gibi durumlardan kaçınmak için daha değişik bir yol izler misiniz?</p> <p>YANIT HAYIRSA: Bu gibi yerlerden birine ancak yanınızda biri olursa mı gidebiliyordunuz?</p> <p>YANIT HAYIRSA: Böyle bir durumda olmak zorunda kalınca, çok korku duyuyor ya da kaygılı oluyor muydunuz?</p> | <p>D. Agorafobi kaynağı durumlardan etkin bir biçimde kaçınılır, bir eşlikçiye gereksinilir ya da yoğun bir korku ya da kaygı ile buna katlanılır.</p> | <p>- +</p> <p>↓</p> <p>F32'ye gidin (Toplumsal Kaygı Bozukluğu), sayfa 68.</p> | <p>F26</p> |
| <p>F27</p> | <p>BİLİNMIYORSA: (DURUMLAR)'da güvenliğinizin tehlikede olduğunu ya da bir tehlike altında olduğunuzu düşünüyorsunuz?</p> | <p>E. Duyulan korku ya da kaygı, agorafobi kaynağı durumların yarattığı gerçek tehlikeye göre ve toplumsal-kültürel bağlamda orantısızdır.</p> | <p>- +</p> <p>↓</p> <p>F32'ye gidin (Toplumsal Kaygı Bozukluğu), sayfa 68.</p> | <p>F27</p> |
| <p>F28</p> | <p>(KAÇINILAN DURUMLAR)'dan korkunuz ya da kaçınmanız son 6 ayda çoğu zaman var mıydı?</p> | <p>F. Korku, kaygı ya da kaçınma sürekli bir durumdur, altı ay ya da daha uzun sürer.</p> | <p>- +</p> <p>↓</p> <p>F32'ye gidin (Toplumsal Kaygı Bozukluğu), sayfa 68.</p> | <p>F28</p> |
| <p>F29</p> | <p>AÇIK DEĞİLSE: (AGORAFOBİ BELİRTİLERİ)'nin yaşamınız üzerinde ne gibi etkileri var?</p> <p>AŞAĞIDAKİ SORULARI ANCAK GEREKİRSE SORUN:</p> <p>(AGORAFOBİ BELİRTİLERİ) başka insanlarla ilişkilerinizi ya da etkileşmelerinizi nasıl etkiledi?</p> <p>((AGORAFOBİ BELİRTİLERİ) ailenize, sevgilinize ya da arkadaşlarınızla ilişkilerinizde herhangi bir soruna neden oldu mu?)</p> <p>(AGORAFOBİ BELİRTİLERİ) çalışma, ailenize bakma ya da evin gereklerini yerine getirme ya da dinin gereklerini yerine getirme, spor yapma, eğlence uğraşlarında bulunma gibi sizin için önemli birtakım etkinliklere katılma yeterliliğinizi etkiledi mi?</p> <p>(AGORAFOBİ BELİRTİLERİ) yaşamınızın önemli bir başka kesimini etkiledi mi?</p> <p>AGORAFOBİ BELİRTİLERİ İŞLEVSELLİĞİ BOZMAMISSA: (AGORAFOBİ BELİRTİLERİ)'nizin olmasından ne denli rahatsızlık duyuyorsunuz?</p> | <p>G. Korku, kaygı ya da kaçınma, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.</p> | <p>- +</p> <p>↓</p> <p>F32'ye gidin (Toplumsal Kaygı Bozukluğu), sayfa 68.</p> | <p>F29</p> |
| <p>F30</p> | <p>YETERSİZLEŞTİREN BELİRTİLERLE GİDEN BİR GSD VARSA: (KAÇINILAN DURUM)'dan kaçınmanız (SAĞLIK DURUMU) ile ilişkili mi? (Biraz bundan söz eder misiniz? (YETERSİZLEŞTİREN BELİRTİ) ne sıklıkta gerçekten (KAÇINILAN DURUM)'da ortaya çıktı?)</p> | <p>H. Sağlığı ilgilendiren başka bir durum varsa (örn. inflamatuvar bağırsak hastalığı, Parkinson hastalığı), korku, kaygı ya da kaçınma açıkça aşırı düzeydedir.</p> | <p>- +</p> <p>↓</p> <p>F32'ye gidin (Toplumsal Kaygı Bozukluğu), sayfa 68.</p> | <p>F30</p> |

| | | | |
|--|---|---|------------|
| F31 | <p>I. Korku, kaygı ya da kaçınma, başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz. Sözgelimi, belirtileri özgül fobi, durumsal tür ile sınırlı değildir; yalnızca toplumsal durumlar (toplumsal kaygı bozukluğunda olduğu gibi) kapsamaz ve yalnızca takıntılarla (takıntı-zorlanlı bozukluğunda olduğu gibi), dış görünümle ilgili algılanan kusurlarla (beden algısı bozukluğunda olduğu gibi), örneleyici olayları anımsatıcılarla (örneğineme sonrası gerginlik bozukluğunda olduğu gibi) ya da ayrıma korkusuyla (ayırma kaygısı bozukluğunda olduğu gibi) ilişkili değildir.</p> <p><i>NOT: KORKU TOPLUMSAL DURUMLARLA SINIRLI İSE TOPLUMSAL KAYGI BOZUKLUĞUNU DÜŞÜNÜN.</i></p> | <p>HAYIR EVET</p> <p>↓</p> <p>F32'ye gidin (Toplumsal Kaygı Bozukluğu), aşağıda.</p> | F31 |
| <p>Tanı: Agorafobi (o sırada) F32 ile sürdürün (Toplumsal Kaygı Bozukluğu), aşağıda.</p> | | | |

| O SIRADA TOPLUMSAL KAYGI BOZUKLUĞU (SON 6 AY) | TOPLUMSAL KAYGI BOZUKLUĞU TANI ÖLÇÜTLERİ | - + | F32 |
|--|--|---|------------|
| <p>F32 Son 6 aydır, (6 AY ÖNCESİ)'nden beri, başkalarıyla konuşmanız ya da tanımadık insanlarla karşılaşmanız gibi toplumsal durumlarda özellikle sınırlı, gergin ya da tedirgin misiniz?</p> <p>YANIT HAYIRSA: Başkalarının yanında yapmaktan çok rahatsızlık duyduğunuz ya da yapmaktan korktuğunuz, başkalarının önünde konuşma, yemek yeme, yazı yazma ya da genel tuvaletleri kullanma gibi bir durum var mı?</p> <p>YUKARIDAKİLERDEN BİRİNE EVET YANITI VERİLMİŞSE: Bunu biraz açar mısınız? Ne zaman böyle bir durum olduğuyla ilgili olarak örnekler verir misiniz?</p> | <p>A. Kişinin, başkalarıyla değerlendirilecek olduğu bir ya da birden çok toplumsal durumda belirgin bir korku ya da kaygı duyması. Örnekleri arasında toplumsal etkileşimler (örn. karşılıklı konuşma, tanımadık insanlarla karşılaşma), gözlenme (örn. yemek yerken ya da içerken) ve başkalarının önünde bir eylemi gerçekleştirme (örn. bir konuşma yapma) vardır.</p> | <p>↓</p> <p>F42'ye gidin (YKB), sayfa 71.</p> | F32 |
| <p>F33 (KORKULAN TOPLUMSAL YA DA BİR EYLEMİ YERİNE GETİRME DURUMU)'ndayken ne olabileceğinden korkunuz? (Söyleyebileceğinizden ya da yapabileceğiniz davranışlardan ötürü utanç duymaktan mı korkunuz? Bunlardan ötürü başkalarıyla dışlanabileceğinizden mi korkunuz? Söylediklerinizden ya da davranışlarınızdan ötürü başkalarını rahatsız edecek ya da gücendirecek olmanızdan mı?</p> | <p>B. Kişi, olumsuz olarak değerlendirilecek bir biçimde davranmaktan ya da kaygı duyduğuna ilişkin belirtiler göstermekten korkar (küçük düşeceği ya da utanç duyacağı bir biçimde; başkalarıyla dışlanacağı ya da başkalarının kırılmasına yol açacak bir biçimde).</p> | <p>↓</p> <p>F42'ye gidin (YKB), sayfa 71.</p> | F33 |
| <p>F34 (KORKULAN TOPLUMSAL YA DA BİR EYLEMİ YERİNE GETİRME DURUMU)'nda olacak olduğunuz her zaman bir korku duyduunuz mu?</p> | <p>C. Söz konusu toplumsal durumlar, neredeyse her zaman, korku ya da kaygı doğurur.</p> | <p>↓</p> <p>F42'ye gidin (YKB), sayfa 71.</p> | F34 |

| | | | | |
|-------------------|--|--|--|-------------------|
| <p>F35</p> | <p>(KORKULAN TOPLUMSAL YA DA BİR EYLEMİ YERİNE GETİRME DURUMU)'ndan kaçınmak için başka türlü bir yol izlediniz mi?</p> <p>YANIT HAYIRSA: (KORKULAN TOPLUMSAL YA DA BİR EYLEMİ YERİNE GETİRME DURUMU)'nda olmak sizin için ne denli bir güçlük doğuruyor?</p> | <p>D. Söz konusu toplumsal durumlardan kaçınılır ya da yoğun bir korku ya da kaygı ile bunlara katlanılır.</p> | <p>- +</p> <p>↓</p> <p>F42'ye gidin (YKB), sayfa 71.</p> | <p>F35</p> |
| <p>F36</p> | <p>BİLİNMIYORSA: (KORKULAN TOPLUMSAL YA DA BİR EYLEMİ YERİNE GETİRME DURUMU)'nun ne gibi sonuçlar doğurabileceğini söyleyebilirsiniz?</p> <p>(Bu gibi durumlar, birinin zor kullanmasından ya da acı çektiğinden kaçınmak gibi, bir biçimde gerçekten tehlikeli durumlar mı?)</p> | <p>E. Duyulan korku ya da kaygı, söz konusu toplumsal ortamda çekilecek duruma göre ve toplumsal-kültürel bağlamda orantısızdır.</p> | <p>- +</p> <p>↓</p> <p>F42'ye gidin (YKB), sayfa 71.</p> | <p>F36</p> |
| <p>F37</p> | <p>(KORKULAN TOPLUMSAL YA DA BİR EYLEMİ YERİNE GETİRME DURUMU)'ndan korkmanız ya da kaçınmanız son 6 aydır, çoğu zaman olan bir durum mu?</p> | <p>F. Korku, kaygı ya da kaçınma sürekli bir durumdur, altı ay ya da daha uzun sürer.</p> | <p>- +</p> <p>↓</p> <p>F42'ye gidin (YKB), sayfa 71.</p> | <p>F37</p> |
| <p>F38</p> | <p>ACIK DEĞİLSE: (TOPLUMSAL KAYGI BELİRTİLERİ)'nin yaşamınız üzerinde ne gibi etkileri var?</p> <p>AŞAĞIDAKİ SORULARI ANCAK GEREKİRSE SORUN:</p> <p>(TOPLUMSAL KAYGI BELİRTİLERİ) arkadaş edinme ya da yeni insanlarla karşılaşma becerilerinizi nasıl etkiledi? (Biriyle çıkmayı?) (TOPLUMSAL KAYGI BELİRTİLERİ), özellikle tanımadık insanlarla olmak üzere, diğer insanlarla etkileşmelerinizi nasıl etkiledi?</p> <p>(TOPLUMSAL KAYGI BELİRTİLERİ), diğer insanlarla etkileşmeyi gerektiren, okuldaki ya da işyerindeki işleri yapma yeterliğinizi nasıl etkiledi? Sunum ya da konuşma yapmayı?</p> <p>Sizi rahatsız bir duruma sokabileceğinden korktuğunuz için okula ya da işe gitmekten kaçındığınız oldu mu?</p> <p>(TOPLUMSAL KAYGI BELİRTİLERİ), çalışma, ailenize bakma ya da evin gereklerini yerine getirme ya da dinin gereklerini yerine getirme, spor yapma ya da eğlence uğraşları yapma gibi, sizin için önemli etkinliklere katılma yeterliğinizi nasıl etkiledi?</p> <p>(TOPLUMSAL KAYGI BELİRTİLERİ) yaşamınızın önemli bir kesimini etkiledi mi?</p> <p>TOPLUMSAL KAYGI BELİRTİLERİ İŞLEVSELLİĞİ BOZMAMISSA: (TOPLUMSAL KAYGI BELİRTİLERİ)'nden ötürü ne denli rahatsızlık duyduğunuz ya da altüst olduğunuz?</p> | <p>G. Korku, kaygı ya da kaçınma, klinik açıdan belirgin bir sakinliğe ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.</p> | <p>- +</p> <p>↓</p> <p>F42'ye gidin (YKB), sayfa 71.</p> | <p>F38</p> |

| | | | |
|---|--|---|-------------------|
| <p>F39</p> <p>BİLİNMIYORSA: (TOPLUMSAL KAYGI BELİRTİLERİ)'NİZ NE ZAMAN BAŞLADI?</p> <p>(TOPLUMSAL KAYGI BELİRTİLERİ)'NİZ OLMAYA BAŞLAMADAN HEMEN ÖNCE, HERHANGİ BİR MADDE, KAFEİN, ZAYIFLAMA HAPİ YA DA BAŞKA İLAÇ ALIYOR MUYDUNUZ?</p> <p>(GÜNDE NE DENLİ KAHVE, ÇAY YA DA KAFEİNLİ İÇECEKLER İÇİYORDUNUZ?)</p> <p>(TOPLUMSAL KAYGI BELİRTİLERİ) OLMAYA BAŞLAMADAN HEMEN ÖNCE BEDENSEL BİR HASTALIĞINIZ VAR MIYDI?</p> <p>YANIT EVETSE: Doktorunuz ne söyledi?</p> <p>Neden olan GSD ya da madde/ilac olup olmadığını belirlemek üzere yol göstermesi için, Kullanım Kılavuzu, Anabölüm 9'a bakın.</p> | <p>H. Korku, kaygı ya da kaçınma, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojikle ilgili etkilerine bağlanamaz.</p> <p>Neden olucu GDS'ları ve maddeler/ilaclear için F 20'ye bakın, sayfa 65.</p> | <p>HAYIR</p> <p>EVET</p> <p>BİRİNCİL</p> <p>Tanı: BSD'na bağlı Kaygı Bozukluğu ya da Maddenin Yol Açtığı Kaygı Bozukluğu F42'ye gidin (YKB), sonraki sayfa.</p> <p>F40 ile sürdürün (1 tanı ölçütü), aşağıda.</p> | <p>F39</p> |
| <p>F40</p> | <p>I. Korku, kaygı ya da kaçınma, panik bozukluğu, beden algısı bozukluğu ya da otizm kapsamında bozukluk gibi başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.</p> | <p>HAYIR</p> <p>EVET</p> <p>F42'ye gidin (YKB), sonraki sayfa.</p> | <p>F40</p> |
| <p>F41</p> <p>UTANÇ VERİCİ YA DA TOPLUMSAL OLARAK İSTENMEDİK BELİRTİLERLE BELİRLİ RUHSAL BİR BOZUKLUK YA DA GSD VARSA: (TOPLUMSAL YA DA BİR EYLEMİ YERİNE GETİRME DURUMU)'NDAN KAÇINMANIZ (SAĞLIK DURUMU YA DA RUHSAL BOZUKLUK)'UNUZ İLE İLİŞKİLİ Mİ?</p> <p>YANIT EVETSE: Bu durumla nasıl başa çıktınız?</p> | <p>J. Sağlıkla ilgilendiren başka bir durum varsa (örn. Parkinson hastalığı, şişmanlık, yanık ya da yaralanmadan kaynaklanan biçimsel bozukluk), korku, kaygı ya da kaçınma bu durumla açıkça ilişkisizdir ya da aşırı düzeydedir.</p> | <p>-</p> <p>+</p> <p>F42'ye gidin (YKB), sonraki sayfa.</p> <p>Tanı: Toplumsal Kaygı Bozukluğu (o sırada) F42 ile sürdürün (Yaygın Kaygı Bozukluğu), sonraki sayfa.</p> | <p>F41</p> |

| O SIRADA YAYGIN KAYGI BOZUKLUĞU (SON 6 AY) | | YAYGIN KAYGI BOZUKLUĞU TANI ÖLÇÜTLERİ | | |
|--|---|---|---|-----|
| F42 | <p>Son 6 aydır, (6 AY ÖNCESİ)'nden beri, birçok zaman kendinizi kaygılı ya da kuruntulu olarak hissediyor musunuz? (Bunu biraz açar mısınız?)</p> <p>Ne gibi konularla ilgili olarak kaygılanıyordunuz? (İşiniz, sağlığını, aile bireyleriniz, parasal durumunuz ya da buluşma zamanına gecikme gibi küçük şeyler?) (OLAYLAR YA DA ETKİNLİKLER) ile ilgili olarak ne denli kuruntulara kapılıyordunuz? Başka neler için kuruntulara kapılıyordunuz?</p> <p>Ortada bir neden yokken bile (OLAYLAR YA DA ETKİNLİKLER) ile ilgili olarak kuruntulara kapılıyor muydunuz? (Bu gibi durumlarda çoğu başka insana göre daha çok mu kuruntulara kapılıyordunuz? Çok kuruntulara kapıldığınızı düşünen biri oldu mu? Gerçek durumlar göz önünde bulundurulduğunda, gereğinden çok mu kuruntulara kapıldınız?)</p> <p>Son 6 aylık sürenin çoğu gününde kuruntulara kapıldığınızı söyleyebilir misiniz?</p> | <p>A. En az altı aylık bir sürenin çoğu gününde, birtakım olaylar ya da etkinliklerle (İşte ya da okulda başarı gösterebilme gibi) ilgili olarak, aşırı bir kaygı ve kuruntu (kaygılı beklenti) vardır.</p> | <p>- +</p> <p>G1'e gidin (TZB), sayfa 73.</p> | F42 |
| F43 | <p>Böyle, kuruntulara kapılırken, kendinizi durdurmakta ya da başka bir şey düşünmekte güçlük çekiyor musunuz?</p> | <p>B. Kişi, kuruntularını denetim altına almakta güçlük çeker.</p> | <p>- +</p> <p>G1'e gidin (TZB), sayfa 73.</p> | F43 |
| F44 | <p>Şimdi, size, sinirliken ya da kuruntulara kapılınca, sıklıkla birlikte ortaya çıkan belirtilerle ilgili birtakım sorular soracağım.</p> <p>Son 6 aydır kendinizi sinirli, kaygılı ya da kuruntulu hissettiğiniz zamanları düşününce...</p> | <p>C. Bu kaygı ve kuruntuya, aşağıdaki altı belirtiden üçü (ya da daha çoğu) eşlik eder (en azından kimi belirtiler son altı ayın çoğu gününde bulunmuştur):</p> | <p>- +</p> <p>G1'e gidin (TZB), sayfa 73.</p> | F44 |
| F45 | <p>... bir türlü yerinde oturamamak gibi, dinginliği (huzuru) yakalayamıyor olduğunuz zamanlar sık sık oluyor muydu?</p> <p>... sık sık, gergin ya da sürekli diken üzerinde mi oluyordunuz?</p> | <p>1. Dinginleşememe (huzursuzluk) ya da gergin ya da sürekli diken üzerinde olma.</p> | <p>- +</p> | F45 |
| F46 | <p>... sıklıkla kolay yoruluyor muydunuz?</p> | <p>2. Kolay yorulma.</p> | <p>- +</p> | F46 |
| F47 | <p>... sık sık, odaklanmakta güçlük çekiyor muydunuz ya da zihniniz boşalmış gibi oluyor muydu?</p> | <p>3. Odaklanmakta güçlük çekme ya da zihnin boşalması.</p> | <p>- +</p> | F47 |
| F48 | <p>... sıklıkla kolay kızıyor muydunuz?</p> | <p>4. Kolay kızma.</p> | <p>- +</p> | F48 |
| F49 | <p>... çoğu zaman bir kas gerginliğiniz oluyor muydu?</p> | <p>5. Kas gerginliği.</p> | <p>- +</p> | F49 |
| F50 | <p>... sık sık uykuya dalmakta ya da uykunuzu sürdürmekte güçlük çekiyor muydunuz? Sıklıkla, iyi bir gece uykusu uyamadığınız için, uyanıldığınızda kendinizi yorgun hissediyor muydunuz?</p> | <p>6. Uyku bozukluğu (uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte güçlük çekme ya da dinlendirmeyen, doyurucu olmayan bir uyku uyuma).</p> | <p>- +</p> | F50 |

| | | | | | |
|-----|--|--|-------|---|-----|
| F51 | | YUKARIDAKİ C TANI ÖLÇÜTÜ BELİRTİLERİNDEN (F45-F50) EN AZ ÜÇÜ "+" OLARAK DEĞERLENDİRİLİR. | - | + | F51 |
| | | | | ↓ | |
| | | | | G1'e gidin (TZB), sayfa 73. | |
| F52 | <p>ACIK DEĞİLSE: (YKB BELİRTİLERİ)'nin yaşamınız üzerinde ne gibi etkileri var?</p> <p>AŞAĞIDAKİ SORULARI ANCAK GEREKİRSE SORUN:</p> <p>(YKB BELİRTİLERİ) başka insanlarla ilişkilerinizi ya da etkileşmelerinizi nasıl etkiledi? (YKB BELİRTİLERİ), ailenizle, sevgilinizle ya da arkadaşlarınızla olan ilişkilerinizde herhangi bir soruna neden oldu mu?</p> <p>(YKB BELİRTİLERİ) işinizi/okulunuzu nasıl etkiledi? (İşe/okula gitmenizi? (YKB BELİRTİLERİ) işle/okulla ilgili görevlerinizi yapmanızı güçleştirdi mi? (YKB BELİRTİLERİ) işyerinde/okulda çalışma niteliğinizi etkiledi mi?)</p> <p>(YKB BELİRTİLERİ) evde yapmanız gerekenleri yapma yeterliğinizi etkiledi mi? Dinin gereklerini yerine getirme, spor yapma ya da eğlence uğraşları yapma gibi sizin için önemli etkinlikleri yapmayı? Kendinizi hazır hissetmediğiniz için yapmaktan kaçındığınız bir şey oldu mu?</p> <p>Kayıplarınız ya da kuruntularınız yaşamınızın herhangi bir kesimini etkiledi mi?</p> <p>TOPLUMSAL KAYGI BELİRTİLERİ İŞLEVSELLİĞİ BOZMAMIŞSA: (YKB BELİRTİLERİ)'nden ötürü ne denli rahatsızlık duyduunuz ya da altüst oldunuz?</p> | D. Kaygı, kuruntu ya da bedensel belirtiler, klinik açıdan belirgin bir sıklıkta ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur. | - | + | F52 |
| | | | | ↓ | |
| | | | | G1'e gidin (TZB), sayfa 73. | |
| F53 | <p>BİLİNMIYORSA: (YKB BELİRTİLERİ)'niz ne zaman başladı?</p> <p>(YKB BELİRTİLERİ)'niz olmaya başlamadan hemen önce, herhangi bir madde, kafein, zayıflama hapi ya da başka ilaç alıyor muydunuz? (Günde ne denli kahve, çay ya da kafeinli içecekler içiyordunuz?)</p> <p>(YKB BELİRTİLERİ) olmaya başlamadan hemen önce bedensel bir hastalığınız var mıydı?</p> <p>YANIT EVETSE: Doktorunuz ne söyledi?</p> <p>Neden olan GSD ya da madde/ilacı olup olmadığını belirlemek üzere yol göstermesi için, Kullanım Kılavuzu, Anabölüm 9'a bakın.</p> | E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. hipertiroldi) fizyolojile ilgili etkilerine bağlanamaz. | HAYIR | EVET | F53 |
| | | | | ↓ | |
| | | | | BİRİNCİL | |
| | | | | ↓ | |
| | | | | Tani: BSD'na bağlı Kaygı Bozukluğu ya da Maddenin Yol Açtığı Kaygı Bozukluğu G1'e gidin (TZB), sonraki sayfa. | |
| | | | | ↓ | |
| | | | | F54 ile sürdürün, aşağıda. | |
| F54 | | F. Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. panik bozukluğunda panik ataklara olacağına ilişkin kaygı ya da kuruntu, toplumsal kaygı bozukluğunda (sosyal fobi) olumsuz değerlendirilme, takıntı-zorlantı bozukluğunda buluşma ya da diğer takıntılar, ayrılma kaygısı bozukluğunda bağlandığı kişilerden ayrılma, örselenme sonrası gerginlik bozukluğunda örselleyici olayların anımsatıcıları, anoreksiya nervozada kilo alma, bedensel belirti bozukluğunda bedensel yakınmalar, beden algısı bozukluğunda algılanan görünüm kusurları, hastalık kaygısı bozukluğunda önemli bir hastalığı olma ya da şizofreni ya da sanrılı bozuklukta sanrısız inançların içerdiği). | HAYIR | EVET | F54 |
| | | | | ↓ | |
| | | | | G1'e gidin (TZB), sonraki sayfa. | |
| | | | | ↓ | |
| | | | | Tani: Yaygın Kaygı Bozukluğu (o sırada) G1 ile sürdürün (Takıntı-Zorlantı Bozukluğu), sonraki sayfa. | |

Ek-4. Çok Boyutlu Kan-Yaralanma Fobisi Envanteri (ÇBKFE)

Lütfen her durumu dikkatlice okuyunuz ve durumları sizin için uygun olacak şekilde derecelendiriniz. Seçimlerinizi cevap bölümüne işaretleyiniz.

| | 1----- | 2----- | 3----- | 4----- | 5----- |
|---|--------|--------|--------|---------|-----------|
| | Hiç | Biraz | Orta | Oldukça | Çok fazla |
| 1. Kendi kanımı görmekten korkarım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Başkalarına iğne yapılırken bakmaktan kaçınırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Hastaneye gittiğimde bayılırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Başkalarını yaralanmış olarak gördüğümde bende iğrenme hissi oluşur. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Başkalarının kanını görme olasılığı beni kaygılandırır. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Yaralanabileceğim durumlardan kaçınırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Bana iğne yapılmasından korkarım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Hastaneye gitmekten kaçınırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Bana iğne yapılırken bende iğrenme hissi oluşur. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Başkalarını yaralanmış olarak gördüğümde bayılırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. Hasta ziyaretine gitmekten korkarım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. Başkalarının kanını gördüğümde bende iğrenme hissi oluşur. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. Hastaneye gitme olasılığım beni kaygılandırır. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. Başkalarına iğne yapılırken göreceğim diye kaygılanırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15. Başkalarına iğne yapılırken gördüğümde bayılırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 16. Kendi kanımı gördüğümde bende iğrenme hissi oluşur. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17. Hasta ziyaretine gitmekten kaçınırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. Yaralanmaktan korkarım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. Başkalarını yaralanmış olarak görme olasılığı beni kaygılandırır. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. Başkalarının kanını gördüğümde bayılırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21. Bana iğne yapıldığında bayılırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 22. Hastanedeyken bende iğrenme hissi oluşur. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 23. Başkalarını yaralanmış olarak görmekten korkarım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 24. Başkalarının kanının görüntüsünden korkarım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 25. Hasta ziyaretine gitme olasılığı beni kaygıya düşürür. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 26. Başkalarının kanına bakmaktan kaçınırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 27. Hasta ziyaretinde bende iğrenme hissi oluşur. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 28. İğne yaptırmaktan kaçınırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 29. Yaralandığımda bende iğrenme hissi oluşur. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 30. Kendi kanımı görme olasılığı beni kaygılandırır. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 31. Başkalarını yaralanmış olarak görebileceğim durumlardan kaçınırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 32. Başkasına iğne yapılırken görürsem bende iğrenme hissi oluşur. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 33. Kendi kanımı gördüğümde bayılırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 34. Hastaneye gitmekten korkarım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 35. Bana iğne yapılma olasılığından kaygı duyarım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 36. Yaralanabileceğim olasılığı beni kaygılandırır. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 37. Hasta ziyaretine gittiğimde bayılırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 38. Başkasına iğne yapılırken bakmaktan korkarım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 39. Kendim yaralandığımda bayılırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 40. Kendi kanıma bakmaktan kaçınırım. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Ek-5. Modifiye Dental Anksiyete Skalası (MDAS)

Lütfen aşağıda sıralanmış 5 soru için size en uygun seçeneği işaretleyin.

1- Yarın diş hekimine gidecek olsanız kendinizi nasıl hissedersiniz?

- a) Eğlenceli bir deneyim olacağını düşünürüm.
- b) Bu durumu önemsemem ve hiç endişe etmem.
- c) Çok az huzursuzluk duyarım.
- d) Hoş olmayan (tatsız) ve ağrılı bir olay olacağını düşündüğüm için korkarım.
- e) Diş hekimi ne yapacak diye korkarım.

2- Diş hekimi muayenehanesindeyiz ve sıranın size gelmesini bekliyorsunuz. Kendinizi nasıl hissedersiniz?

- a) Rahat hissederim.
- b) Biraz huzursuz hissederim.
- c) Gergin hissederim.
- d) Endişeli ve sıkıntılı hissederim.
- e) Çok korkarım, vücudumda terleme ve bulantı gibi değişiklikler hissederim.

3-Diş hekiminin koltuğuna oturdunuz ve doktorunuzun tedavi için dönen aletlerini hazırlamasını bekliyorsunuz. Kendinizi nasıl hissedersiniz?

- a) Rahat hissederim.
- b) Biraz huzursuz hissederim.
- c) Gergin hissederim.
- d) Endişeli ve sıkıntılı hissederim.
- e) Çok korkarım, vücudumda terleme ve bulantı gibi değişiklikler hissederim.

4-Diş hekiminin koltuğuna oturdunuz ve doktorunuzun dişetleriniz etrafındaki diş taşlarınızı temizlemek için kazıyıcı aletlerini hazırlamasını bekliyorsunuz. Kendinizi nasıl hissedersiniz?

- a) Rahat hissederim.
- b) Biraz huzursuz hissederim.
- c) Gergin hissederim.
- d) Endişeli ve sıkıntılı hissederim.
- e) Çok korkarım, vücudumda terleme ve bulantı gibi değişiklikler hissederim.

5- Diş hekiminiz üst arka dişinizin üstünde dişetinize lokal anestezi enjeksiyonu yapacak olsa kendinizi nasıl hissedersiniz?

- a) Rahat hissederim.
- b) Biraz huzursuz hissederim.
- c) Gergin hissederim.
- d) Endişeli ve sıkıntılı hissederim.
- e) Çok korkarım, vücudumda terleme ve bulantı gibi değişiklikler hissederim.

Ek-6. Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3 (ADİ-3)

Lütfen her maddede sizin için en uygun olduğunu düşündüğünüz sayıyı daire içerisine alınız. Eğer herhangi bir madde şimdiye kadar hiç yaşamadığınız bir şeyle ilgiliyse (örn: toplum içinde bayılmak), böyle bir deneyimi yaşamanız halinde nasıl hissedebileceğinizi temel alarak cevaplayınız. Bunun dışında, tüm maddeleri kendi deneyiminizi temel alarak cevaplayınız. Her madde için sadece bir sayıyı daire içerisine almaya dikkat ediniz ve lütfen tüm maddeleri cevaplayınız.

| | Çok Az | Az | Biraz | Fazla | Çok Fazla |
|---|--------|----|-------|-------|-----------|
| 1. Sınırlı görünmemek benim için önemlidir. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Kafamı bir işe veremediğim zaman, aklımı kaçıyorum diye endişelenirim. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Kalbimin hızlı çarpması beni korkutur. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Midem rahatsız olduğunda, ciddi bir hastalığım olabilir diye endişelenirim. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Zihnimi bir işe verememek beni korkutur. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Başkalarının yanında titrediğimde, insanların benim için neler düşüneceğinden korkarım. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Göğsüm sıkıştığında, düzgün bir şekilde soluk alamayacağımdan korkarım. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Göğsümde ağrı hissettiğimde, kalp krizi geçireceğim diye endişelenirim. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Diğer insanlar huzursuzluğumu fark edecek diye endişelenirim. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Kendimi tuhaf ya da boşlukta gibi hissettiğimde, ruhsal bir hastalığım olabileceğinden endişelenirim. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. İnsanların önünde yüzümün kızarması beni korkutur. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Kalbimin teklediğini fark ettiğimde, bende ciddi bir sorun olabileceğinden endişelenirim. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Topluluk önünde terlemeye başladığımda, insanların hakkımda olumsuz düşüncelerinden korkarım. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Düşüncelerim hızlanır gibi olduğunda, aklımı kaçıyorum diye endişelenirim. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Boğazım sıkılmış gibi hissettiğimde, boğularak öleceğimden endişelenirim. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Net (berrak biçimde) düşünmekte zorluk çekersem, bende bir sorun olabileceğinden endişelenirim. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Toplum içinde bayılmanın benim için korkunç bir şey olduğunu düşünürüm. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Zihnimde boşluk hissettiğimde, bende korkunç bir sorun olmasından endişelenirim. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

