

Panik Bozukluğunda Bölgesel Beyin Kan Akımı Değişikliklerinin Tc99m-HMPAO SPECT ile Değerlendirilmesi

Dr. İbrahim EREN¹, Dr. Raşit TÜKEL², Dr. Ashhan POLAT¹, Dr. Remzi KARAMAN³, Dr. Seher ÜNAL⁴

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, panik bozukluğu ve kontrol grupları arasında, Tc99m-HMPAO SPECT kullanarak, bölgesel beyin kan akımı (bBKA) ve bBKA asimetri indeksi değerleri açısından farklılık olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmada ayrıca, agorafobinin eşlik etmesinin, panik bozukluk hastalarında ölçülen bBKA ve bBKA asimetri indeksi değerleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Dokuzuna agorafobi ile birlikte panik bozukluğu, onüçüne agorafobi olmaksızın panik bozukluğu tanıları konan 22 hasta ve 19 sağlıklı kontrol deneğinde, SPECT ile bBKA ve bBKA asimetri indeksi değerleri ölçülmüş; (1) panik bozukluğu ve kontrol grupları, (2) agorafobinin eşlik ettiği ve etmediği panik bozukluğu grupları elde edilen değerler açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Panik bozukluğu grubunda, kontrol grubuna göre, anlamlı olarak daha yüksek oranlarda; bilateral inferior frontal bölgelerde kan akımında azalma, sağ medial frontal ve sağ süperior frontal bölgelerde kan akımında artış, bBKA asimetri indeksi değerlerine göre medial frontal bölgede sağda göreceli kan akımı artışı saptandı. Agorafobi ile birlikte panik bozukluğu hastalarında, agorafobi olmaksızın panik bozukluğu hastalarına göre, anlamlı olarak daha yüksek oranlarda; sağ oksipital bölgede kan akımında azalma, bBKA asimetri indeksi değerlerine göre süperior temporal bölgede sağda göreceli kan akımı artışı gözlemlendi.

Sonuç: Panik bozukluğu hastalarında saptamış olduğumuz bilateral inferior frontal bölgelerdeki bBKA azalması, frontal bölgede beyin kan akımında azalmaya neden olan amigdala aktivasyonu ve/veya locus seruleusun hiperaktivasyonu ile ilişkilendirilebilir. Panik bozukluğu etiyolojisiyle yönelik bu tür açıklamalar, ancak daha ileri çalışmalardan elde edilecek klinik kanıtlarla desteklendiği ölçüde geçerli kabul edilecektir.

Anahtar Sözcükler: SPECT, panik bozukluğu, bölgesel beyin kan akımı

SUMMARY: Evaluation of Regional Cerebral Blood Flow Changes in Panic Disorder with Tc99m-HMPAO SPECT

Objective: To evaluate the differences in regional cerebral blood flow (rCBF) and rCBF asymmetry index values of panic disorder patients and a control group, using Tc99m-HMPAO SPECT. In addition, the influence of comorbid agoraphobia on the rCBF and rCBF asymmetry index values of the panic disorder patients was also investigated.

Method: The rCBF and rCBF asymmetry index values of 22 panic disorder patients, 9 with agoraphobia and 13 without agoraphobia, and 19 healthy controls were obtained using SPECT. Both (1) the panic disorder and control groups and (2) panic disorder groups with and without agoraphobia were compared in terms of the measured values.

Results: A decrease in blood perfusion in the bilateral frontal region, a relative increase in blood perfusion in the right medial frontal and right superior frontal regions and a relative blood flow increase in the right medial frontal region according to rCBF asymmetry index values were determined in panic disorder patients. In the patients with agoraphobia, the decrease in blood perfusion in the right occipital region, and the relative increase in the right superior temporal region according to rCBF asymmetry index values were significantly higher than those in subjects without agoraphobia.

Conclusion: The decrease in the rCBF in the bilateral inferior frontal regions in panic patients may be related to the amygdala activation decreasing cerebral blood flow in the frontal region and/or the hyperactivation of the locus ceruleus. The explanations of the etiology of panic disorder are valid only if they are supported with clinical evidence from future studies.

Key words: SPECT, panic disorder, regional cerebral blood flow

¹Uzm.,²Prof., Psikiyatri AD., ³Araş Gör., ⁴Prof., Nükleer Tıp AD., İstanbul Ü. Tıp Fak., İstanbul.

GİRİŞ

Panik bozukluğunun nörobiyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da, araştırmaların sonuçları, panik bozukluğu hastalarında çeşitli yapısal ve fonksiyonel beyin anormallikleri bulunduğunu ortaya koymuştur. Panik bozukluğu hastalarında görülen yapısal beyin anormallikleri arasında, bilgisayarlı beyin tomografisiyle elde edilen artmış ventrikül beyin oranı, manyetik rezonans görüntülemeyle elde edilen temporal bölgede fokal anormallikler ve atrofi insidansında artış sayılabilir (Kellner ve Roy-Byrne 1990, Fontaine ve ark. 1990). Panik bozukluğu hastalarındaki fonksiyonel beyin anormallikleri ise, EEG anormallikleri (Beuclair ve Fontaine 1986, Stein ve Uhde 1989, Lepola ve ark. 1990), SPECT ile saptanan bölgesel beyin kan akımı değişiklikleri (Stewart ve ark. 1988, De Cristofaro ve ark. 1993) ve PET ile saptanan bölgesel beyin metabolizması değişiklikleridir (Reiman ve ark. 1984, Reiman ve ark. 1986, Reiman ve ark. 1989, Bisaga ve ark. 1998).

SPECT ile gösterilebilen bölgesel beyin kan akımının (bBKA) bölgesel nöronal aktiviteyi yansıttığı ortaya konmuştur (Raichle ve ark. 1976, Raichle 1980, Yarowsky ve Ingvar 1981, Fox ve Raichle 1986). Laktata duyarlı panik bozukluğu olan ve ilaç almayan hastalar üzerinde yapılan bir SPECT çalışmasında, panik bozukluğu hastalarında kontrollere göre, bBKA'nda sol oksipital ve bilateral hipokampal (hipokampus, parahipokampal girus ve amigdala) bölgelerde azalma, inferior frontal kortekste belirgin sağ sol asimetrisi bulunmuştur (De Cristofaro ve ark. 1993). Laktata duyarlı panik bozukluğu hastalarında yapılan bir diğer SPECT çalışmasında, Stewart ve arkadaşları (1988), kontrollere göre, bBKA'nda sol frontal bölgede azalma, sağ oksipital bölgede daha yüksek oranda artış olduğunu bulmuşlardır.

Reiman ve arkadaşları (1984), laktata duyarlı panik bozukluğu hastalarında yaptıkları PET çalışmasında, parahipokampal girus bölgesinin bBKA'nda anormal hemisferik asimetri bulunduğunu belirlemişlerdir. İki yıl sonra aynı araştırmacı grubu, PET ile, laktata duyarlı panik bozukluğu hastalarında sol/sağ parahipokampal kan akımı oranları, kan volümü ve oksijen metabolizmasının anormal şekilde düşük olduğunu bul-

muştur (Reiman ve ark. 1986). Reiman ve arkadaşları (1989) tarafından yapılan bir diğer PET çalışmasında, panik bozukluğu hastalarında, laktat ile oluşturulan atak sırasında, bilateral temporo-frontal kortekste, bilateral insular kortekste, klastrum veya lateral putamende, bilateral süperior kollikulus veya civarında, bilateral sol anterior serebellar vermis veya civarında belirgin bBKA artışı tespit etmişlerdir. Laktata duyarlı olmayan hastaların bBKA'larında ise, herhangi bir azalma ya da artış tespit edilmemiştir.

Nordahl ve arkadaşları (1990), panik bozukluğu olan hastalarda işitsel diskriminasyon işlev performansı sırasında PET yapmışlar ve daha önce Reiman ve arkadaşlarının (1986) bulgusu olan parahipokampal kan akımı asimetrisini destekleyen bulgular ile birlikte, sol inferior parietal lob ve anterior singulat bölge glukoz metabolizmasında azalma, medial orbital frontal, sağ prefrontal korteks glukoz metabolizmasında artma olduğunu bulmuşlardır. Ancak, aynı çalışmada hastalar ile kontroller arasında global serebral metabolik farklılık saptanamamıştır. Bisaga ve arkadaşları (1998), laktata duyarlı olan ve ilaç almayan altı kadın hastada yaptıkları PET çalışmasında, glukoz metabolizmasında; sol hipokampusta ve parahipokampal bölgede artış, sağ inferior parietal ve sağ süperior temporal bölgelerde belirgin azalma görüldüğünü bulmuşlardır. Araştırmalardan elde edilen sonuçlar, aralarındaki bazı farklılıklara karşın, nöronal işlevdeki bozulmanın panik ataklarının ortaya çıkmasına neden olabileceği yönünde değerlendirilebilir.

Bu çalışmanın amacı, panik bozukluğu etiolojisinde nöronal aktivitedeki bozulmaya paralel olarak beyin kan akımında değişiklikler olduğu hipotezinden yola çıkarak, panik bozukluğu ve sağlıklı kontrol grupları arasında, SPECT uygulaması sonucunda elde edilen bBKA ve bBKA asimetri indeksi değerleri açısından farklılık olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmada, ayrıca, panik bozukluğu hastalarında agorafobinin eşlik etmesinin, bBKA ve bBKA asimetri indeksi değerleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

YÖNTEM

Denekler

Çalışmaya, Haziran 1999 - Ekim 1999 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi

TABLO 1. Panik Bozukluğu ve Kontrol Gruplarının Bölgesel Beyin Kan Akımı Değerleri.

Beyin bölgeleri	Panik bozukluğu (s =22)		Kontrol (s =19)		
	ort.	(SS)	ort.	(SS)	
Sağ inferior frontal	0.59	(0.06)	0.68	(0.07)	Mann-Whitney U = 67.5 ***
Sol inferior frontal	0.59	(0.09)	0.68	(0.07)	Mann-Whitney U = 94.5 **
Sağ medial temporal	0.69	(0.06)	0.69	(0.08)	Mann-Whitney U = 197.5
Sol medial temporal	0.67	(0.08)	0.69	(0.06)	Mann-Whitney U = 175.0
Sağ lateral temporal	0.73	(0.07)	0.72	(0.06)	Mann-Whitney U = 192.5
Sol lateral temporal	0.70	(0.10)	0.72	(0.05)	Mann-Whitney U = 203.5
Sağ medial frontal	0.76	(0.05)	0.73	(0.05)	Mann-Whitney U = 127.0 *
Sol medial frontal	0.74	(0.06)	0.72	(0.05)	Mann-Whitney U = 171.0
Sağ süperior temporal	0.82	(0.06)	0.81	(0.06)	Mann-Whitney U = 179.0
Sol süperior temporal	0.80	(0.06)	0.80	(0.07)	Mann-Whitney U = 208.0
Sağ oksipital	0.92	(0.06)	0.89	(0.06)	Mann-Whitney U = 165.0
Sol oksipital	0.92	(0.07)	0.90	(0.05)	Mann-Whitney U = 187.5
Sağ süperior frontal	0.80	(0.05)	0.76	(0.07)	Mann-Whitney U = 125.0 *
Sol süperior frontal	0.78	(0.05)	0.76	(0.06)	Mann-Whitney U = 147.0
Sağ parietal	0.78	(0.04)	0.78	(0.06)	Mann-Whitney U = 185.0
Sol parietal	0.77	(0.04)	0.78	(0.07)	Mann-Whitney U = 160.5

(*) p = .03, (**) p = .003, (***) p < .001

Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, DSM-IV (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) tanı ölçütlerine göre, dokuzuna agorafobi ile birlikte panik bozukluğu, onüçüne agorafobi olmaksızın panik bozukluğu tanıları konan 22 hasta ile gönüllülerden oluşan 19 sağlıklı kontrol deneği alındı. Çalışmaya alınan hastaların tanıları, DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi / Klinik Versiyon (SCID-I/CV) (First ve ark. 1997) kullanılarak konuldu. Psikiyatrik bozukluğu ve ailelerinde anksiyete bozukluğu öyküsü bulunmadığı ve fiziksel olarak sağlıklı oldukları yapılan görüşmelerle belirlenen kontrol denekleri, İstanbul Üniversitesi çalışanları arasından, gönüllülük temelinde, hastalarla yaş ve cinsiyet açısından grup eşleştirmesi yapılarak seçildi.

Çalışmaya alınan hastalar, son iki hafta içinde haftada en az bir panik atağı geçirmiş ve son 15 gün içerisinde herhangi bir psikiyatrik ilaç kullanmamışlardı. Hasta grubu için dışlama ölçütleri; (1) SCID-I/CV uygulaması sonucunda agorafobi olmaksızın panik bozukluğu ve agorafobi ile birlikte panik bozukluğu tanıları dışındaki başka bir psikiyatrik bozukluk tanısının konulması, (2) alkol ve madde kötüye kullanım öyküsünün bulunması, (3) fizik ve nörolojik muayenede, elektrokardiyogramda ve renal, hepatik, hematolojik

ve tiroid fonksiyonlara ilişkin laboratuvar tetkiklerinde fiziksel bir hastalığın tespit edilmesi, (4) birinci derece akrabalarda şizofreni ya da şizofreniform bozukluk öyküsünün bulunması olarak belirlendi.

Hasta grubuna; Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmış olan Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HADÖ) (Hamilton 1959), Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmış olan Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) (Hamilton 1960), Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Tural ve arkadaşları (2000) tarafından yapılmış olan Panik ve Agorafobi Ölçeği (PAÖ) (Bandelow 1995) ve Edinburg El Tercih Envanteri (Oldfield 1971); kontrol grubuna ise Edinburg El Tercih Envanteri uygulandı. Hastalara, SPECT çekiminden yarım saat önce HADÖ, bir gün önce diğer ölçekler verildi. Çalışmaya alınan tüm denekler için, Edinburg El Tercih Envanterine göre sağ elini kullanma koşul olarak alındı. Hasta grubunda HDDÖ puanları 17 ve üzerinde olanlar çalışma dışında bırakıldı. Belirlenen koşullara uyan hastaların ve kontrol deneklerinin, araştırmanın amaçları ve yapılaş biçimi anlatılarak onayları alındı.

TABLO 2. Panik Bozukluğu Ve Kontrol Gruplarının Bölgesel Beyin Kan Akımı Asimetri İndeksi Değerleri.

Beyin bölgeleri	Panik bozukluğu (s=22)	Kontrol (s= 19)	
	ort. (SS)	ort. (SS)	
İnferior frontal	-0.67 (9.32)	0.01 (4.28)	Mann-Whitney U = 195.0
Medial temporal	2.65 (10.10)	-0.63 (5.89)	Mann-Whitney U = 158.0
Lateral temporal	5.05 (15.18)	0.48 (5.32)	Mann-Whitney U = 184.5
Medial frontal	2.86 (4.64)	1.02 (2.63)	Mann-Whitney U = 133.0 *
Süperior temporal	2.76 (6.01)	1.55 (4.31)	Mann-Whitney U = 175.5
Oksipital	-0.50 (4.16)	-1.40 (2.32)	Mann-Whitney U = 167.5
Süperior frontal	1.70 (3.67)	0.53 (3.51)	Mann-Whitney U = 169.0
Parietal	1.88 (3.68)	-0.99 (5.63)	Mann-Whitney U = 150.0

(*) p = .046

İşlem

SPECT çekimleri, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında sabah saat 10:00-12:00 arasında yapıldı. İnceleme öncesi hasta ve kontrol grubuna yapılacak işlemler yeniden anlatıldı. Ortama uyum sağlamaları için çekim yapılan odada yarım saat süreyle istirahat etmeleri sağlandı. Çekim odasının hafif şiddette aydınlatılmış ve makinenin gürültüsü dışında sessiz olmasına özen gösterildi.

Hexamethylpropylenamine (HMPAO) kitinin (Cerotec Amersham) jeneratörden taze olarak elde edilmiş 99-Tc pertechneate ile üretici firmasının önerdiği şekilde işaretlenmesiyle elde edilen Tc99m-HMPAO bileşiği, 10 dakika sonra sessiz ve boş bir odada yatar pozisyonda, gözleri kapalı durumdaki deneklere antekubital venden 370-550 MBq (10-15 mCi) dozunda verildi. Tc99m-HMPAO verilmesini takiben 45-60 dakika içinde görüntülerin kaydedilmesine geçildi. Çekimler, denekler başları yanlardan desteklenmiş, sırtüstü yatar durumda ve gözleri kapalı halde iken yapıldı.

SPECT uygulaması, ADAC VERTEX marka, çift başlı, 360 derece dönebilen, çift detektörlü gama kamerada düşük enerjili, genel amaçlı paralel delikli kollimatör kullanılarak gerçekleştirildi. Kayıtlar, Pegasus bilgisayara 64x64 görüntüleme matrisinde ve otuzar saniyelik 64 görüntü olarak yapıldı.

Verilerin Değerlendirilmesi

SPECT görüntüleri deneğin klinik durumundan haberdar olmayan bir nükleer tıp uzmanı ta-

rafından değerlendirildi. Değerlendirmeler, görsel ve semikantitatif olarak yapıldı. Frekans kesim noktası her santimetrede 0.225 döngü olacak şekilde, "Butter-Worth" filtresi kullanılarak, "Back projeksiyon" tekniği ile orbitomeatal çizgiye paralel transaksial kesitler elde edildi. Transaksial görüntülerin atenüasyon düzeltilmesi Chang algoritması kullanılarak yapıldı. Rekonstrüksiyondan sonra görsel ve semikantitatif analiz yapıldı. Görsel değerlendirmeler sırasında, beynin herhangi bir bölgesindeki aktivite tutuluşunda komşu bölgeye göre azalma, hipoperfüzyon olarak kabul edildi.

Semikantitatif analiz için, orbitomeatal çizgiye paralel olan ve orbitomeatal çizginin 3.5, 5.5 ve 7.5 cm proksimalinden geçen transaksial kesitler ve temporal lob için temporal loba paralel olan temporal kesitler kullanıldı. Temporal kesitler, lateral ve hipokampusu da içine alan medial ve lateral temporal bölgeleri belirlemek için kullanıldı (Damasio ve Damasio 1989). Bu analiz için bBKA oranı hesaplandı (O'Carroll ve ark. 1993).

Transaksial kesitler üzerinde hemisfer sınırları manuel olarak çizdirildi. Daha sonra her kesit temsil ettiği bölgeye göre ilgi bölgelerine (region of interest) ayrıldı. İlgi bölgeleri bir hemisferde elle çizildi ve diğer hemisfere kopyalandı. Bu bölgeler, üst kesitte sol ve sağ süperior frontal, sol ve sağ parietal; orta kesitte sol ve sağ medial frontal, sol ve sağ süperior temporal, sol ve sağ oksipital bölgelerdi. Alt kesitte sol ve sağ inferior frontal, sol ve sağ serebellar bölgeler yer alıyordu. Temporal lob kesitinde yer alanlar ise,

TABLO 3. Agorafobinin Eşlik Ettiği ve Etmediği Panik Bozukluğu Hastalarının Bölgesel Beyin Kan Akımı Oranları.

Beyin bölgeleri	Agorafobi ile birlikte panik bozukluğu (s= 9)		Agorafobi olmaksızın panik bozukluğu (s= 13)		
	ort. (SS)		ort. (SS)		
Sağ inferior frontal	0.59	(0.08)	0.58	(0.05)	Mann-Whitney U = 47.5
Sol inferior frontal	0.61	(0.11)	0.58	(0.08)	Mann-Whitney U = 50.5
Sağ medial temporal	0.66	(0.07)	0.70	(0.05)	Mann-Whitney U = 35.0
Sol medial temporal	0.64	(0.09)	0.69	(0.07)	Mann-Whitney U = 48.0
Sağ lateral temporal	0.73	(0.11)	0.73	(0.06)	Mann-Whitney U = 50.5
Sol lateral temporal	0.66	(0.14)	0.72	(0.08)	Mann-Whitney U = 47.5
Sağ medial frontal	0.76	(0.06)	0.75	(0.04)	Mann-Whitney U = 47.0
Sol medial frontal	0.72	(0.06)	0.74	(0.05)	Mann-Whitney U = 49.5
Sağ süperior temporal	0.83	(0.06)	0.81	(0.05)	Mann-Whitney U = 44.0
Sol süperior temporal	0.77	(0.06)	0.81	(0.05)	Mann-Whitney U = 32.5
Sağ oksipital	0.89	(0.04)	0.94	(0.07)	Mann-Whitney U = 26.5 *
Sol oksipital	0.91	(0.06)	0.93	(0.08)	Mann-Whitney U = 48.5
Sağ süperior frontal	0.80	(0.05)	0.79	(0.05)	Mann-Whitney U = 56.0
Sol süperior frontal	0.78	(0.05)	0.79	(0.05)	Mann-Whitney U = 49.5
Sağ parietal	0.79	(0.04)	0.78	(0.05)	Mann-Whitney U = 52.5
Sol parietal	0.76	(0.04)	0.77	(0.05)	Mann-Whitney U = 53.0

(*) p = .03

hipokampusu da içine alan sol ve sağ medial temporal, sol ve sağ lateral temporal bölgelerdi (Şekil 1). bBKA oranı; her ilgi bölgesinin ortalama sayımlarının serebellumun ortalama sayımına oranlanmasıyla bulundu (Catafau ve ark. 1996). Bu sayımların serebelluma oranlanma nedeni, serebellumun anksiyeteye ilişkisinin olmamasından dolayı eksternal bir referans bölgesi olarak alınmasıdır (O'Carroll ve ark. 1993).

Her bölge için asimetri indeksi, De Cristofaro ve arkadaşlarının (1993) uyguladığı yöntemle, sağ sol farkı sağ sol ortalama sayımına bölünerek elde edildi $[(\text{sağ-sol}) / \{(\text{sağ+sol})/2\} \times 100]$.

İstatistiksel değerlendirmeler 'SPSS for Windows (Release 9.0)' kullanılarak yapıldı. Panik bozukluğu ile kontrol gruplarının ve "agorafobi ile birlikte panik bozukluğu" ile "agorafobi olmaksızın panik bozukluğu" gruplarının karşılaştırılmalarında, sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. PAÖ puanları ile bBKA ve bBKA asimetri indeksi değerleri arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizi ile araştırıldı.

BULGULAR

Kadın/erkek oranı, panik bozukluğu (20/2) ve kontrol (16/3) grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi ($\chi^2 = 0.43$). Deneklerin yaşları panik

bozukluğu grubunda 26-64, kontrol grubunda 21-58 arasında değişmekteydi. Panik bozukluğu ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla, 41.64, SS =11.53; 35.79, SS =10.70; Mann-Whitney U = 153.0).

Panik bozukluğu grubunda; ay olarak hastalık süresi ortalaması 64.36 (SS =70.21), son bir ay dikkate alınarak haftalık panik atağı sıklığının ortalaması 8.09 (SS =11.79), PAÖ puan ortalaması 20.86 (SS = 6.70), HDDÖ puan ortalaması 10.18 (SS =3.76) ve HADÖ puan ortalaması 21.64 (SS =10.38) olarak bulundu.

Panik bozukluğu hastalarında bBKA oranları, sağ ve sol inferior frontal bölgelerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük; sağ medial frontal ve sağ süperior frontal bölgelerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 1). Panik bozukluğu hastalarında medial frontal bölge bBKA asimetri indeksi değerleri, kontrollerdekinden anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 2).

Agorafobi ile birlikte panik bozukluğu hastalarının sağ oksipital bölge bBKA değerleri, agorafobi olmaksızın panik bozukluğu hastalarınınkinden anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (Tablo 3). Agorafobi ile birlikte panik bozukluğu hastalarında bBKA asimetri indeksi değerleri,

TABLO 4. Agorafobinin Eşlik Ettiği ve Etmediği Panik Bozukluğu Hastalarının Bölgesel Beyin Kan Akımı Asimetri İndeksi Değerleri.

Beyin bölgeleri	Agorafobi ile birlikte panik bozukluğu (s= 9)		Agorafobi olmaksızın panik bozukluğu (s= 13)		
	ort. (SS)		ort. (SS)		
İnferior frontal	-2.71	(9.84)	0.75	(9.07)	Mann-Whitney U = 55.5
Medial temporal	3.26	(9.59)	2.23	(10.80)	Mann-Whitney U = 58.5
Lateral temporal	11.25	(16.99)	0.75	(12.73)	Mann-Whitney U = 29.0 *
Medial frontal	4.99	(4.63)	1.40	(4.21)	Mann-Whitney U = 31.0
Süperior temporal	6.77	(4.49)	-0.01	(5.43)	Mann-Whitney U = 22.0 **
Oksipital	-2.15	(4.24)	0.64	(3.86)	Mann-Whitney U = 29.5 *
Süperior frontal	2.81	(4.09)	0.93	(3.29)	Mann-Whitney U = 43.0
Parietal	3.30	(3.44)	0.89	(3.64)	Mann-Whitney U = 37.0

(*) p= .05, (**) p= .015

agorafobi olmaksızın panik bozukluğu hastalarına göre; sağda göreceli kanlanma artışı olduğunu gösterir şekilde, superior temporal bölgede anlamlı olarak, lateral temporal bölgede anlamlılık sınırında daha yüksek bulundu (Tablo 4). Agorafobi ile birlikte panik bozukluğu hastalarında oksipital bölge bBKA asimetri indeksi değerlerinin ise, agorafobinin eşlik etmediği gruba göre, solda göreceli kanlanma artışı olduğunu gösterir şekilde, anlamlılık sınırında daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

Panik bozukluğunun şiddeti ile bBKA oranı ve bBKA asimetri indeksi değerleri arasındaki korelasyonlara bakıldığında; panik bozukluğunun şiddetini gösteren PAÖ puanları ile lateral temporal, süperior temporal ve parietal bölge bBKA asimetri indeksi değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyonların olduğu (sırasıyla, $r=.53$, $p<.05$; $r=.53$, $p<.05$; $r=.43$, $p<.05$) saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, SPECT kullanılarak, yaş ve cinsiyet açısından grup eşleştirmesi yapılan panik bozukluğu hastaları ve sağlıklı kontrol denekleri, bBKA ve bBKA asimetri indeksi değerleri açısından karşılaştırılmıştır. İstirahat sırasında, bölgesel nöronal aktivite ile bBKA, kan volümü ve metabolizması arasında yakın bir ilişki bulunduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur (Raichle ve ark. 1976, Yarowski ve Ingvar 1981, Fox ve ark. 1986). Panik bozukluğu hastalarında ölçülen bölgesel nöronal aktivitenin bu bozukluğun nöronal işleyişi hakkında bilgi vermesi beklenir.

Çalışmamızda, sağ ve sol inferior frontal bölgelerdeki bBKA değerleri panik bozukluğu hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu. Stewart ve arkadaşları (1988), laktat infüzyonu ile panik atağı geçiren panik bozukluğu hastalarında SPECT ile sol frontal bölgede kan akımının azaldığını bulmuşlardır. Woods ve arkadaşları (1988) panik bozukluğu hastalarında yohimbin infüzyonundan sonra yaptıkları SPECT çalışmasında, frontal bölge kan akımında azalma bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, çalışmamızdan elde ettiğimiz panik bozukluğu hastalarında bilateral inferior frontal bölge bBKA’nda azalmayı gösteren bulgular ile uyumludur. Ancak, bu tür bir değerlendirme yapılırken, çalışmamızda, sözü edilen iki çalışmadan farklı olarak, SPECT uygulamasının panik atağı oluşturma yönünde bir uyaran verilmeden istirahat sırasında yapıldığı da dikkate alınmalıdır. Nordahl ve arkadaşları (1990) ise, panik bozukluğu hastalarında PET ile yaptıkları çalışmada, farklı olarak, medial orbital frontal korteks ve sağ prefrontal korteks metabolizma hızında artış olduğunu bulmuşlardır. Yapılan diğer çalışmalarda ise, panik bozukluğu hastalarında bu bölgenin kanlanması ile ilgili herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (Reiman ve ark. 1984, Reiman ve ark. 1986, Stewart ve ark. 1988, Woods ve ark. 1988, Reiman ve ark. 1989, Nordahl ve ark. 1990, De Cristofaro ve ark. 1993, Bisaga ve ark. 1998). Bu konuda yapılan çalışmalarda, sıklıkla DSM-IV öncesi tanı sistemlerinin kullanılması, hastaların serebral hemisfer dominansının ve ilaç kullanıp kullanmadığının dikkate alınmamış olması karşılaştırmalar açısından zorluk oluşturmaktadır. Sonuçlar

arasındaki farklılıkların, panik bozukluğuna özgü fenomenolojik ve etiyolojik çeşitlilikten kaynaklanıyor olabileceği de göz önüne alınmalıdır.

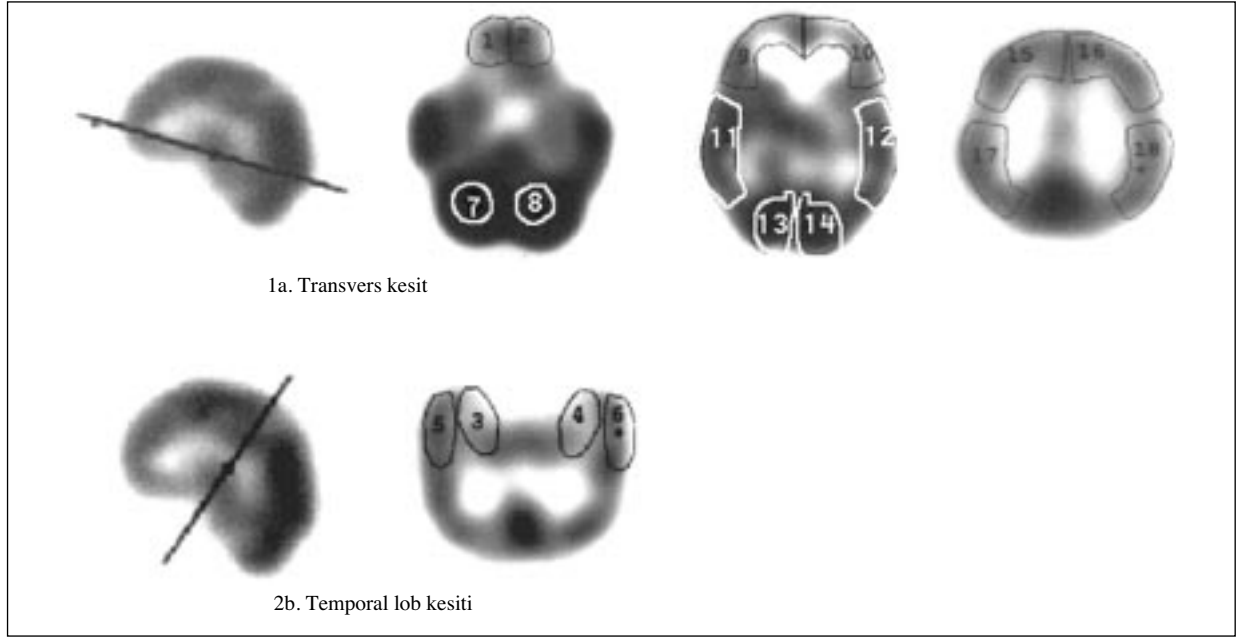
Hastalarda bulduğumuz inferior frontal bölgedeki bilateral bBKA azalmasının, amigdalanın aktivasyonu sonucunda oluştuğu düşünülebilir. Panik bozukluğunun oluşumunda amigdala aktivasyonunun rolü olduğu bilinmektedir (Halgren ve ark. 1978, Kuhar 1986, Iwata ve ark. 1987, Hodges ve ark. 1987). Yapılan son çalışmalarda, amigdala aktivasyonu ile prefrontal korteks aktivasyonu arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (Abercrombie ve ark. 1996, Dolski ve ark. 1996). Elde ettiğimiz sonucun, panik bozukluğunda amigdalanın rolü ve amigdala aktivasyonunun frontal bölgedeki beyin kan akımını azalttığını gösteren bulgular dikkate alındığında anlamlı olabileceğini düşünüyoruz. Ancak, çalışmamızda teknik nedenlerle amigdala bBKA'nın ölçülemediği olması, bu tür bir yorumu spekülasyon kılacaktır.

Panik bozukluğu hastalarında saptadığımız inferior frontal bölge bBKA'nda azalmayla ilgili bir diğer açıklama, lokus seruleus ile panik bozukluğu ilişkisi üzerinden yapılabilir. Panik bozukluğunun oluşumunda önemli rolü olduğu bilinen lokus seruleusun, aynı zamanda beyin küçük damarlarını inerve ettiği (Kalaria ve ark. 1989) ve bu bölgenin uyarılmasının vazokonstriktif etkiyi provoke ettiği gösterilmiştir (Ohta ve ark. 1991). Ayrıca, bir çalışmada, hayvanlarda lokus seruleusun kimyasal uyarımıyla değişik beyin bölgelerindeki kortikal nöronal ateşleme ve bBKA'nın azaldığı ortaya konmuştur (Sinha ve Weiss 1991). Panik bozukluğunda lokus seruleus hiperaktivasyonunu gösteren bulgular, elde etmiş olduğumuz bilateral inferior frontal bölge bBKA'ndaki azalmayı belli ölçülerde açıklayabilir. Buna karşın, araştırmalardan elde edilen sonuçların bu tür bir ilişkiyi kurmak açısından yeterli kanıtlar içermediğini de belirtmek gerekir.

Çalışmamızda panik bozukluğu hastalarında sağ medial frontal ve sağ superior frontal bölgelerin bBKA'nda kontrollere oranla anlamlı düzeyde bir artış olduğunu gözlemledik. Bununla paralel olarak, panik bozukluğu grubunda, sağda göreceli kanlanma artışı olduğunu gösterir biçimde, medial frontal bölgedeki bBKA asimetri indeksi değerleri kontrollerdekinden anlamlı olarak

yüksek bulunmuştur. Nordahl ve arkadaşları (1990) panik bozukluğu hastalarında PET ile yaptıkları çalışmada, medial orbital frontal korteks ve sağ prefrontal korteks metabolizma hızında artış olduğunu ortaya koymuşlardır. Katkin ve arkadaşları (1991) ise, sağ hemisferin otonomik fonksiyon değişikliklerini ve içsel algıları kontrol ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca, panik bozukluğu hastalarında sağ frontal beyin bölgesi tarafından kontrol edildiği ortaya konan kaçınma ve geri çekilme davranışları da sık görülmektedir (Rachman 1988). Elde ettiğimiz bu bulgular, panik bozukluğunun sağ frontal aktivasyonla karakterize olduğunu gösteren çalışmaları destekler niteliktedir (Clark ve ark. 1988, Katkin ve ark. 1991, Ehlers ve Breuer 1992). Bu bulgulara ek olarak, panik bozukluğu şiddetini ölçen PAÖ puanları ile parietal bölge, superior temporal bölge ve lateral temporal bölge bBKA asimetri indeksi değerleri arasında bulduğumuz pozitif korelasyon, panik bozukluğunun şiddeti ile göreceli sağ beyin aktivasyonu arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Diğer bir ifadeyle, panik bozukluğu şiddeti arttıkça sağ hemisferdeki göreceli kanlanma da artmaktadır.

Çalışmamızda, agorafobi ile birlikte panik bozukluğu hastalarında, agorafobi olmaksızın panik bozukluğu hastalarına göre, sağ oksipital bölge bBKA'nın anlamlı olarak daha düşük olduğunu gözlemledik. Bu bulguya paralel biçimde, agorafobi ile birlikte panik bozukluğu hastalarında, agorafobinin eşlik etmediği hastalardan farklı olarak, oksipital bölgede solda göreceli kanlanma artışı olduğunu gösteren bir asimetri bulgusu elde edilmiştir. Ayrıca, agorafobi ile birlikte panik bozukluğu hastalarında, agorafobi olmaksızın panik bozukluğu hastalarına göre, superior temporal bölge asimetri indeksi değerlerinin anlamlı olarak, lateral temporal bölge asimetri indeksi değerlerinin ise anlamlılık sınırında yüksek bulunması, bu bölgelerde sağda göreceli kanlanma artışına bağlı işlevsel bir asimetri olduğunu göstermektedir. Literatürde, agorafobi ile birlikte ve agorafobi olmaksızın panik bozukluğu hastalarını, bBKA değerleri açısından karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir. Panik bozukluğu, DSM-IV'te, agorafobinin eşlik edip etmemesine göre belirlenen iki farklı tanı olarak yer almaktadır. Tanımsal olarak yapılan bu ayrımın yanında, iki grup arasında biyolojik yapıtaşları ve fizyopatoloji açısından da



ŞEKİL 1. Transvers ve Temporal Lob Kesitlerinde İlgi Bölgelerinin Elle Çiziminin Gösterilmesi.

- | | |
|---|--|
| 1a. Transvers kesit | 7-8. Sağ ve sol serebellar bölgeler |
| 1b. Temporal lob kesiti | 9-10. Sağ ve sol medial frontal bölgeler |
| 1-2. Sağ ve sol inferior frontal bölgeler | 11-12. Sağ ve sol superior temporal bölgeler |
| 3-4. Hipokampusu da içine alan sağ ve bölgeler sol medial temporal bölgeler | 13-14. Sağ ve sol oksipital bölgeler |
| 5-6. Sağ ve sol lateral temporal bölgeler | 15-16. Sağ ve sol superior frontal bölgeler |
| | 17-18. Sağ ve sol parietal bölgeler |

farklılıkların olabileceği varsayılabilir. İki grup arasında bBKA ve asimetri indeksi değerleri açısından bulduğumuz farklılıkların, başka çalışmalarla desteklendiği ölçüde anlamlı olacağını düşünüyoruz.

Elde ettiğimiz bulgular, panik bozukluğu grubunda kontrollere göre, anlamlı olarak daha yüksek oranlarda; bilateral inferior frontal bölgelerde kan akımında azalma, sağ medial frontal ve sağ superior frontal bölgelerde kan akımında artış, bBKA asimetri indeksi değerlerine göre medial frontal bölgede sağda göreceli kan akımı artışı olduğunu ortaya koymuştur. Agorafobinin eşlik ettiği ve etmediği panik bozukluğu hastalarının karşılaştırılmasından ise, agorafobi ile birlikte panik bozukluğu hastalarında, agorafobinin olmadığı gruba göre, anlamlı olarak daha yüksek oranlarda; sağ oksipital bölgede kan akımında azalma, bBKA asimetri indeksi değerlerine göre superior temporal bölgede sağda göreceli kan akımı artışı olduğu sonucu alınmıştır. Çalışmaya aldığımız deneklerin büyük bölümünün kadınlar-

dan oluşması, elde ettiğimiz bulguların erkek panik bozukluğu hastaları için ne ölçüde geçerli olduğu sorusunu yanıtsız bırakmaktadır. SPECT uygulaması öncesinde laktat infüzyonu yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılığı olarak alınabilir. Bu yönüyle, çalışmamızın sonuçları sadece istirahat sırasında ölçülen bBKA değerlerini yansıtmaktadır. Majör depresyonu olan hastalarda prefrontal kortekste beyin akımı ve metabolizmasında azalma olduğunun gösterilmiş olması nedeniyle (Videbech 2000), majör depresyonun eşlik ettiği ya da HDDÖ puanları 17 ve üstünde olan panik bozukluğu hastaları çalışma dışında bırakılmıştır. Ancak, çalışmamızda hafif şiddetteki depresif belirtilerin beyin kan akımı değerleri üzerinde oluşturabileceği etkinin istatistiksel olarak kontrol edilememiş olması, çalışmanın bir diğer kısıtlılığını oluşturmaktadır. Panik bozukluğu hastalarında beyin kan akımı ve metabolizması çalışmalarının reseptör haritalarını gösteren çalışmalarla desteklenmesinin, panik bozukluğunun etiyolojisinin anlaşılması açısından anlamlı sonuçlar vereceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- Abercrombie HC, Larson CL, Ward RT ve ark. (1996) Metabolic rate in the amygdala predicts negative affects and depression severity in depressed patients: an FDG-PET study. *Neuroimage*, 3: 217.
- Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4: 251-259.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*, Dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev. ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Bandelow B (1995) Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia II: The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol*, 10: 73-81.
- Beaulclair L, Fontaine R (1986) Epileptiform abnormalities in panic disorder. Society of Biological Psychiatry, 41st Annual Convention and Scientific Program, No 96, s.148.
- Bisaga A, Katz JL, Antonini A ve ark. (1998) Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 155: 1178-1183.
- Catafau AM, Lomena FJ, Pavia J ve ark. (1996) Regional cerebral blood flow pattern in normal young and aged volunteers: a 99mTc-HMPAO SPET study. *Eur J Nucl Med*, 23: 1329-1337.
- Clark DM, Salkovskis PM, Gelder M ve ark. (1988) Tests of a cognitive theory of panic. *Panic and Phobia*, 2, I Hand, HU Wittchen (Ed.), Londra, Springer-Verlag, s.149-158.
- Damasio H, Damasio AR (1989) *Lesion Analysis in Neuropsychology*. New York, Oxford University Press.
- De Cristofaro MT, Sessarego A, Pupi A ve ark. (1993) Brain perfusion abnormalities in drug-naïve, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry*, 33: 505-512.
- Dolski IV, Malmstadt JR, Schaefer SM ve ark. (1996) EEG-defined left versus right frontally activated groups differ in metabolic asymmetry in the amygdalae. *Psychophysiology*, 33 (Suppl. 1): S35.
- Ehlers A, Breuer P (1992) Increased cardiac awareness in panic disorder. *J Abnorm Psychol*, 101: 371-382.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1997) *Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV)*. Washington DC, American Psychiatric Press.
- Fontaine R, Breton G, Dery A ve ark. (1990) Temporal lobe abnormalities in panic disorder: an MRI study. *Biol Psychiatry*, 27: 304-310.
- Fox PT, Raichle ME (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in man. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83: 1140-1144.
- Halgren E, Walter RD, Cherlow DG ve ark. (1978) Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain*, 101: 83-117.
- Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 32:50-55.
- Hamilton M. (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23: 56-62.
- Hodges H, Green S, Gleen B (1987) Evidence that the amygdala is involved in benzodiazepine and serotonergic effects on punished responding but not on discrimination. *Psychopharmacology (Berl)*, 92: 491-504.
- Iwata J, Chida K, LeDoux JE (1987) Cardiovascular responses elicited by stimulation of neurons in the central amygdaloid nucleus in awake but not anesthetized rats resemble conditioned emotional responses. *Brain Res*, 418: 183-188.
- Kalaria RN, Stockmeier CA, Harik SI (1989) Brain microvessels are innervated by locus coeruleus noradrenergic neurons. *Neurosci Lett*, 97: 203-208.
- Katkin ES, Cestaro VL, Weitkunt R (1991) Individual differences in cortical evoked potentials as a function of heartbeat detection ability. *Int J Neurosci*, 61: 269-276.
- Kellner C, Roy-Byrne PP (1990) Computed tomography and magnetic resonance imaging in panic disorder. *Neurobiology of Panic Disorder*. J Ballenger (Ed), New York, Wiley-Liss, s.271-280.
- Kuhar MJ (1986) Neuroanatomical substrates of anxiety: a brief survey. *Trends Neurosci*, 9: 307-311.
- Lepola U, Nousiainen U, Puranen A ve ark. (1990) EEG and CT findings in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry*, 28: 721-727.
- Nordahl TE, Semple WE, Gross M ve ark. (1990) Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 3: 261-272.
- O'Carroll RE, Moffoot AP, Van Beck M ve ark. (1993) The effect of anxiety induction on regional uptake of 99mTc-exametazime in simple phobia as shown by single photon emission tomography (SPET). *J Affect Disord*, 28, 203-210.
- Ohta K, Gotoh F, Shimazu K ve ark. (1991) Locus coeruleus stimulation exerts different influences on the dynamic changes of cerebral pial and intraparenchymal vessels. *Neurol Res* 1991, 13: 164-167.
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9: 97-113.
- Rachman S (1988) *Panics and their consequences: a review and prospect*. Panic: Psychological Perspectives, S Rachman, JD Maser (Ed), Hillsdale NJ, Lawrence Erlbaum Associates, s. 259-303.
- Raichle ME, Grubb RL Jr, Gado MH ve ark. (1976) Correlations between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. *Arch Neurol*, 33: 523-526.
- Raichle ME (1980) Cerebral blood flow and metabolism in man: past, present and future. In vivo studies in man. *Trends Neurosci*, 3: 5-10.
- Reiman EM, Raichle ME, Butler FK ve ark. (1984) A focal brain abnormality in panic disorder: a severe form of anxiety. *Nature*, 310: 683-685.
- Reiman EM, Raichle ME, Robins E ve ark. (1986) The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry*, 143: 469-477.
- Reiman EM, Raichle ME, Robins E, ve ark. (1989) Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 493-500.
- Sinha AK, Weiss HR (1991) Chemical stimulation of locus coeruleus neurons reduces regional cerebral blood flow in rat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 11 (Suppl. 2): S690.
- Stein MB, Uhde TW (1989) Infrequent occurrence of EEG abnormalities in panic disorder. *Am J Psychiatry*, 146: 517-520.
- Stewart RS, Devous MD Sr, Rush AJ ve ark. (1988) Cerebral blood flow changes during sodium-lactate-induced panic attacks. *Am J Psychiatry*, 145: 442-449.
- Tural Ü, Fidaner H, Alkın T ve ark. (2000) Panik ve agorafobi ölçeğinin güvenilirlik ve geçerliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 11: 29-39.
- Videbech P (2000) PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*, 101: 11-20.
- Woods SW, Koster K, Krystal JK ve ark. (1988) Yohimbine alters regional cerebral blood flow in panic disorder (letter). *Lancet*, 2: 678.
- Yarowsky PJ, Ingvar DH (1981) Neuronal activity and energy metabolism. Symposium summary. *Fed Proc*, 40: 2353-2362.
- Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. (1998) Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9: 114-117.

Prof. Dr. MUALLA ÖZTÜRK ÇOCUK RUH SAĞLIĞI ÖDÜLÜ 2003

1. 1990'dan beri her yıl çocuk ruh sağlığı alanında en başarılı çalışmaya verilmekte olan "Prof. Dr. Mualla Öztürk Çocuk Ruh Sağlığı Ödülü 2003" için aşağıdaki koşullar belirlenmiştir.
2. 2003 ödülü olarak 750.000.000 TL. ve ödül belgesi verilecektir.
3. Çalışma:
 - a. 2001 başından sonra yayınlanmış ya da yayına kabul edilmiş özgün bir araştırma ya da kuramsal inceleme olabilir.
 - b. Çalışma yayınlanmamış ise, yerli ya da yabancı tanınmış bir bilimsel derginin yazım koşullarına uygun bir makale biçiminde hazırlanmış olmalıdır. Çalışmalar yazarların ad, soyad, ünvan, görev ve çalışma adresleri, telefon-faks numaraları, çalışmanın yapıldığı yer ayrı bir kapak yazısı ile birlikte verilmelidir.
 - c. Çalışma 6 kopya olarak en geç 31 Aralık 2002 tarihine kadar aşağıda bildirilen adrese postalanmış ya da elden verilmiş olmalıdır.
 - d. Çalışmalar, aşağıda belirlenen seçici kurul tarafından değerlendirilecek ve ödül 2003 Şubat ayında her yıl Ankara'da Prof. Dr. Mualla Öztürk anısına düzenlenmekte olan Çocuk Ruh Sağlığı Sempozyumu'nda verilecektir.

Seçici Kurul

Prof. Dr. Ayhan Çavdar
Prof. Dr. Efser Kerimoğlu
Dr. Birsan Sonuvar
Prof. Dr. Ayşe Yalın
Doç. Dr. Yankı Yazgan

Başvuru Adresi

Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği
Büklüm Sokak 89/3
Kavaklıdere, 06700 Ankara