

**T.C.**

**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ  
ANABİLİM DALI**

**VÜCUT DİSMORFİK BOZUKLUĞUNDA  
SERBEST RADİKALLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. İSMET BİNGÖL**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. M. İHSAN OKUR**

**Bu tez Fırat Üniversitesi Bilimsel araştırma projeleri(FÜBAP) tarafından**

**desteklenmiştir. Proje No:1147**

**ELAZIĞ-2006**

**DEKANLIK ONAYI**

**Prof. Dr.**.....

**DEKAN**

**Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.**

\_\_\_\_\_

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

**Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

.....

\_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında göreve başladığım ilk gününden itibaren benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. M. İhsan OKUR' a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca bana sonsuz emekleri geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez danışmanı hocam Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve Anabilim Dalı başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. A. Mustafa YILDIRIM'a daima minnettar kalacağım.

Tez çalışmalarımnda benden yardımlarını esirgemeyen eşim Dr. Zeynep ATACAN BİNGÖL'e teşekkür ederim. Ayrıca, tezim esnasında yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım sayın Doç.Dr. Murad ATMACA, Doç.Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ ve sayın Bülent ÖZ'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>1. ÖZET .....</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ .....</b>	<b>3</b>
3.1. Vücut dismorfik bozukluğu .....	3
3.1.1. Vücut dismorfik bozukluğu klinik özellikleri.....	5
3.1.2. Vücut dismorfik bozukluğu risk faktörleri.....	13
3.1.3. Etiyoloji ve patogenezi.....	14
3.1.4. Vücut dismorfik bozukluğunun tedavisi.....	16
3.2. Serbest radikaller.....	17
3.2.1. Katalaz.....	18
3.2.2. Glutasyon peroksidaz.....	18
3.2.3. Süperoksit Dismutaz.....	18
3.2.4. Malonildialdehit.....	19
3.3. Nitrik oksit.....	20
3.3.1. Nitrik oksidin etkileri.....	23
3.3.2. Nitrik oksit ve oksidatif stres .....	23
3.4. Nitrik oksit ve santral sinir sistemi.....	24
3.4.1. Santral sinir sisteminde sentez ve dağılım.....	24
3.4.2. Nitrik oksit ve NMDA reseptörleri.....	26
3.4.3. Nitrik oksidin santral sinir sistemindeki etkileri.....	27
3.5. Santral sinir sisteminde serbest radikaller ve etyopatogeneziinde radikal oksijen türlerinin olduğu nöropsikiyatrik hastalıklar .....	31
3.5.1. Down sendromu.....	33
3.5.2. Parkinson hastalığı.....	34
3.5.3. Alzheimer hastalığı.....	34
3.5.4. İki uçlu duygulanım bozukluğu.....	35
3.5.5. Şizofreni.....	35
3.5.6. Sosyal fobi.....	36
3.5.7. Obsesif kompulsif bozukluk.....	37
3.5.8. Post travmatik stres bozukluğu.....	37
3.5.9. Otizm.....	37
3.5.10. Majör depresyon.....	38
<b>4. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>42</b>
4.1. Hasta grupları.....	42
4.2. Çalışmada kullanılan araçlar	43
4.2.1. Sosyodemografik ve klinik bilgi formu	43
4.2.2. DSM-IV Klinik görüşmesi	43
4.3. Uygulama	44
4.4. Biyokimyasal değerlendirme	44

4.5. İstatistiksel değerlendirme	45
<b>5. BULGULAR</b>	<b>46</b>
5.1. Hasta grupları ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri.....	46
5.2. Vücut dismorfik bozukluğu ve kontrol grubu serum MDA, NO, GSH-Px, SOD düzeyleri.....	49
5.2.1. Vücut dismorfik bozukluğu ve kontrol grubu serum MDA düzeyleri.....	49
5.2.2. Vücut dismorfik bozukluğu ve kontrol grubu serum NO düzeyleri.....	50
5.2.3. Vücut dismorfik bozukluğu ve kontrol grubu serum GSH-Px düzeyleri.....	51
5.2.4. Vücut dismorfik bozukluğu ve kontrol grubu serum SOD düzeyleri.....	52
<b>6. TARTIŞMA</b>	<b>54</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>87</b>

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>VDB</b>	:Vücut Dismorfik Bozukluğu
<b>DSM IV</b>	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition. Mental Hastalıkların Tanı ve İstatistik El kitabı 4. Baskı
<b>WHO</b>	:Dünya Sağlık Örgütü
<b>ICD-10</b>	: Uluslar arası Hastalık Sınıflaması
<b>OKB</b>	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>ASAPS</b>	: Amerikan Estetik-Plastik Cerrahi Derneği
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>SGAİ</b>	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri
<b>-O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksit
<b>-OH<sup>-</sup></b>	: Hidroksil
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>MDA</b>	: Malonil Dialdehit
<b>SOD</b>	: Speroksit Dismutaz
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>GSH-Px</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)</b>	: Hidrojen Peroksit
<b>GSSG</b>	: Okside Glutasyon
<b>GSH</b>	: İndirgenmiş Glutasyon
<b>Cu</b>	: Bakır
<b>Zn</b>	: Çinko
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik Oksit Sentaz
<b>nNOS</b>	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
<b>eNOS</b>	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Edici Faktörü
<b>TGF- β</b>	: Transforme Edici Büyüme Faktörü- beta
<b>IL-4</b>	: İnterlökin-4
<b>IL-10</b>	: İnterlökin-10
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi

<b>NADPH</b>	: Nikotinamid Dinükleotid Fosfat Hidrojenaz
<b>NMDA</b>	: N-Metil D- Aspartat
<b>FMN</b>	: Flavin Mononükleotid
<b>cGMP</b>	: Siklik Guanozin Monofosfat.
<b>BH4</b>	: Tetrahidrobiopterin
<b>FAD</b>	: Flavin Adenonükleotid
<b>cDNA</b>	: Komplementer Deksiribonükleik Asit
<b>AMPA</b>	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4 propionik asit
<b>LTP</b>	: (Long-Term potentiation)Uzun Süreli Kolaylaştırma
<b>L-NAME</b>	: L-Nitro Arginin Metil Ester
<b>TBARS</b>	: Tiyobarbitürik Reaktif Substans
<b>XO</b>	: Ksantin Oksidaz
<b>ADA</b>	: Adenin Deaminaz
<b>MD</b>	: Major Depresyon
<b>SCID-I</b>	: DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi
<b>TBA</b>	: Tiyobarbitürik Asit
<b>NBT</b>	: Nitrobluetetrazolium
<b>SPSS</b>	: Statistical Package For The Social Sciences
<b>ACTH/CRH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon/ Kortikotropin Salan Hormon
<b>AIDS</b>	: Kazanılmış Bağışıklık Eksikliği Sendromu

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Nitrik oksit oluşturuucu enzim (NOS) türleri, adlandırılmaları ve gen yerleşimleri.....	21
<b>Tablo 2</b> NOS izoenzim tipleri ve özellikleri .....	22
<b>Tablo 3.</b> Vücut dismorfik bozukluğu olan hastaların çalışma ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri.....	47

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> L-Arginin-NO yolağı .....	20
<b>Şekil 2.</b> Glutamerjik nöronlarda NO oluşumu ve tiyosülfür radikallerinin oluşumu.....	26
<b>Şekil 3.</b> LTP oluşumunun biyokimyasal reaksiyon zincirinin şematik görünümü.....	29
<b>Şekil 4.</b> Vücut dismorfik bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda serum MDA düzeyleri.....	49
<b>Şekil 5.</b> Vücut dismorfik bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda serum NO düzeyleri.....	50
<b>Şekil 6.</b> Vücut dismorfik bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda serum GSH-Px düzeyleri.....	51
<b>Şekil 7.</b> Vücut dismorfik bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda serum SOD düzeyleri.....	52



## I. ÖZET

### **Vücut Dismorfik Bozukluğunda Serbest Radikaller**

Bu çalışmada, vücut dismorfik bozukluğunun (VDB) etyopatogenezinde estetik ameliyat için başvuran hastalar arasında serbest radikallerin rolü araştırıldı. Çalışmaya alınan hastalardan VDB kuşkusu olan hastalar uzman psikiyatriste gönderildi. VDB olan 37 hasta (24 erkek, 13 kadın) ile 25 sağlıklı kontrol (15 erkek, 10 kadın) çalışmamıza alındı.

VDB'si olan ve kliniğimize cerrahi yaklaşım için başvuran hastaların % 33'ünde vücutlarındaki kusurlara ilişkin zihinsel uğraşlar devam etti. Kalan hastalar ise sorunlarında ciddi azalma olduğu ya da sorunlarının kalmadığını belirttiler.

Hastalardan toplanan kan örnekleri uygun metodlarla çalışılarak serum Malonildialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve nitrik oksit (NO) düzeyinin göstergesi olan NO metabolitleri nitrit/nitrat düzeyleri çalışıldı.

Bulgularımıza göre VDB olan hastalarda erkek/kadın oranı yaklaşık olarak 2/1 idi ve genelde adölesan dönemde daha yaygın gözlenen VDB bizim çalışmamızda daha ileri yaşlara kayma eğilimindeydi. Serum GSH-Px düzeyleri ve serum NO metabolitleri düzeyleri sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,0001$ ).

Bu sonuçlara göre VDB oluşumunda etyolojik faktör olarak oksidatif stresin katkısı olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Vücut Dismorfik Bozukluğu, MDA, SOD, GSH-Px, NO.

## **II. ABSTRACT**

### **Free Radicals in Body Dysmorphic Disorder**

In the present study, the role of free radicals in the etiopathogenesis of body dysmorphic disorder (BDD) was examined in patients with BDD who applied for reconstructive surgery. Thirty seven patients (24 males, 13 females) with BDD and 25 healthy controls (15 males, 10 females) were enrolled in the study.

In 33 percent of those, the occupations about their appearance persisted. The rest noted that their complaints decreased.

The samples were obtained from venous vessels patients as using appropriate methods malondialdehyde (MDA), superoxide dysmutase (SOD), glutation peroxidase (GSH-Px) and nitric oxide (NO) levels and nitrite/nitrate ratio were determined.

In patients with BDD, male/female ratio was 2/1 and the mean age of was higher than expected. Serum GSH-Px and NO levels were higher than those of healthy controls ( $p < 0.0001$ ).

In conclusion, we suggest that oxidative stress may be an etiopathogenetic factor in the occurrence of BDD.

Key words: Body dysmorphic disorder, MDA, SOD, GSH-Px, NO.

### III. GİRİŞ

#### 3.1.Vücut dismorfik bozuklukluğu

Vücut dismorfik bozuklukluğu (VDB) 1997’de somatoform bozukluklar başlığı altında Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM IV-R) kriterlerine göre vücuda ait hafif ya da hayali bir kusur nedeniyle kişinin zihinsel uğraşları olarak tanımlanmıştır. VDB’nin DSM IV tanı kriteri şunlardır:

A) Görünümdeki hayali bir kusur ile uğraşı. Hafif bir fiziksel anomali ya da kusur ile aşırı uğraşı.

B) Bu uğraş klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki veya diğer fonksiyonel alanlarda bozulma

C) Hastanın uğraşları diğer bir bozuklukla açıklanamayacak durumdadır (örneğin, anoreksiya nervozadaki beden biçim ya da ölçüleri ile ilgili hoşnutsuzluk gibi).

Burada A asıl tanı, B destekleyici ve C ayırıcı tanı ölçütleridir.

DSM IV’ e göre VDB ek ölçütleri şunlardır:

- 1) Sık sık aynaya bakma, vitrinlere bakma
- 2) Bedeni, özellikle yüzü incelemek için büyüteç kullanma
- 3) Kendisine aşırı özen gösterme
- 4) Sık sık kusurlarıyla ilgili güvence isteme, ama rahatlamanın geçici olması
- 5) Kusurlu organlarını başkalarınıninkiyle karşılaştırma
- 6) Doktora gelirken başkalarına ait fotoğrafları getirme

7) Kusurları hakkında başkaları tarafından devamlı konuşulduğunu düşünme

8) Zihinlerinde yarattıkları kusurları gizleme yöntemi geliştirmeleri (saç şeklini değiştirme, sakal uzatma) veya telafi edici davranışlar (penisinin küçük olduğunu düşünen hastanın külodunun içini çeşitli maddelerle doldurması) geliştirme

9) Toplum dışı davranışlar, karşı cinsten çekinme ve korkma, boşanma

10) İntihar eğilimi (1).

Dünya sağlık örgütü (WHO 1992) hastalık sınıflamasında ICD-10'a göre (2) VDB hipokondriyazisin bir türü olarak değerlendirilir. Yeme bozuklukları ve VDB temel özellikleri vücut imgesi olan iki tanıyı oluştururlar. Bununla beraber yeme bozukluğu sorunu olan hastalardan pek azı fiziksel görünümüne ait sorunlarla başvururlar.

İtalyan psikiyatrist Marselli ilk olarak 1880'de yunanca bir terim olan 'vücut dismorfisi' tanımlamasını yapmıştır ve bunun bir tür çirkinlik korkusu olduğunu belirtmiştir. 18. yüzyıl Alman doktorları bu bozukluğu güzel olmamadan gizli bir utanç duyulan "güzellik hipokondriazisi" olarak adlandırmışlardır (3). Janet, VDB semptomlarını sınıflandırırken obsesif nörozun bir subtipi olarak vücudundan utanma kavramını ileri sürmüştür (4). Stekel ise (5) VDB düşüncelerinin obsesif yönüne işaret ederek bunu vücut ile ilgili kompulsif düşünceler biçiminde tanımlamıştır. Günümüzün anlayışıyla uyumlu olarak VDB, DSM-III-R ile bu bozukluğun ilk kez yaygın kabul gören tanımı yapılmıştır (6). Zıt olarak VDB'nin obsesif-kompulsif bozuklukla (OKB) ilişkili olduğu ileri sürülerek DSM IV'te (1) anksiyete bozuklukları içinde değerlendirilmesi gerekliliği önerilmiştir (7,8).

VDB'nin en önemli patolojisi vücut imajının algılanmasında bir bozukluğun olmasıdır. Vücut imajının iki ana kavramı mevcuttur. Birincisi algısal ve ikincisi de yargı/etki bileşenidir. Davranışsal bileşen bir kimsenin kendi vücuduna yönelik yargı ve düşüncelerini gösterirken, algısal bileşen bireyin kendi vücut ölçüleri ile ilgili kanıları belirler (9). VDB'de kişinin kendi vücut imajına dair algı bozukluğu gerçek veya aşırı fiziksel kusur olmamasıyla kanıtlanır. Toplum içerisinde gerçekten vücut bozukluğu olan bireye yönelen duygu ve yargılar VDB'nin affektif, davranışsal ve bilişsel semptomlarını etkileyerek bu bozukluğun yaratacağı sıkıntı ve yetersizlik duygusunun oranını belirleyici olurlar.

### **3.1.1. VDB'nin klinik özellikleri**

Algılanan kusur hastanın verdiği anlamın detaylı değerlendirilmesi bozukluğun klinik özellikleri ile ilgili önemli bilgiler verebilir. Birçok klinisyen VDB'nin görünümle ilgili aşırı uğraşı özelliklerinin ana bilişsel özellik olduğu, kişisel yetersizlik gösteren hayali kusur inancı konusunda birleşirler. Kişi genelde kendini kusurlu bulur ve başkalarının da bu kusurlarıyla ilgilendiklerini düşünürler. Bu durum hastayı daha negatif davranış kalıplarına iter (10). Bu algılama ile sosyal yaşamdan kaçma meydana gelir. Başka bir değerlendirmeye göre aşırı zihinsel meşguliyet diğerlerinin kusurlarıyla ilgili olması sanısından çok kendi iç nefret duygularıdır (11).

VDB'de fonksiyonel düzey geniş ölçüde değişkendir. Bireylerin çoğu sınırlı olsa da sosyal işlevlere katılırlar ama görünümleri ilgili zihinsel uğraşılardan dolayı sosyal yaşama katılmayı pek istemezler. Bu kaçınma biçimleri defektlerini gizleme ya da kamuflaj etme şeklindedir (gizleyici giysi, makyaj gibi). Ancak bazı bireyler utanma ve reddedilme korkusuyla sosyal izolasyon veya çekilme yoluna girerler.

Bireylerin bir bölümünde evden çıkamama vardır. Bu oran bir çalışmaya göre % 30 olarak tespit edilmiştir (12). VDB'li hastalarda intihar riski iki çalışmada sırasıyla % 24 ve % 29 olarak belirlenmiştir (13, 14).

VDB'nin bir başka belirgin semptomu algılanan kusuru gizlemek geliştirmek ve gözden geçirmek için geliştirdiği kompulsif davranışların varlığıdır. Bunlar aşırı ayna kontrolü, sık damat tıraşı ve bakım, sık saç yıkama, kendisini sürekli başkalarıyla karşılaştırmak, cilt soyucu yaklaşımlar, çeşitli arayışlarla kendini yatıştırmak ve kusurun çirkinliğine başkalarını inandırmak biçimindedir. Bu davranışlar dirençli, tekrarlayıcı ve zaman alıcı özelliktedir. Kompulsif davranışlar VDB için tanısal değeri olmamalarına karşın hastaların % 90'ında bulunur (15).

VDB'nin birlikte görüldüğü önemli psikiyatrik rahatsızlıkların OKB, major depresyon ve sosyal fobi olduğu çeşitli araştırma serilerinde bildirilmiştir. VDB'nin OKB ile yaşam boyu birlikteliği bir çalışmada % 28 (15,12), bir başka çalışmada ise (16) % 37 oranında bulunmuştur ve aynı çalışmalarda VDB ile majör depresyonlu hastalar için yaşam boyu birlikteliği sırasıyla % 32 ve %83 gibi oranlara ulaşmıştır. Bir değerlendirmeye göre VDB ile majör depresyon birlikteliği % 90, VDB ile anksiyete bozukluklarının birlikte görülme oranı %70 ve yine VDB ile psikotik bozuklukların birlikteliği ise %30 oranında bulunmuştur (17). Batı ülkelerinde görülen major depresyon komorbiditesinin yüksekliği olduğu halde ülkemizde yapılan bir çalışmada OKB hastalarının daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada VDB-OKB birlikteliği % 31,9 olarak saptanmış olmasına karşın VDB-majör depresyon birlikteliği % 21,3 olarak saptanmıştır (18).

VDB ile OKB arasında klinik özellikler bakımından benzerlikler ve ayrılıklar vardır. Bu benzerlikler kontrol edilme- direnç gösterme gibi davranışlar, anksiyete üretimi, rahatsızlık veren kalıcı ve tekrarlayıcı düşünceler ve obsesyonlar

olarak kendini gösteren vücut dismorfik bozukluğu düşünceleridir. VDB tanısı olan hastaların OKB'ye benzeyen yönü cilt lezyonu olan hastaların cildini yolması (*skin picking*), yüzdeki sorunu için ayna ile kendisini kontrol etme ihtiyacı gibi tekrarlayıcı kompulsif davranışlara örnektir (19,20). Benzer olarak tedavide serotonin geri alım inhibitörlerinin (SGAI) kullanımı, bilişsel-davranışsal yaklaşımlar ortak yanlarını oluştururlar. Bazı göstergeler VDB ile OKB'nin sık birlikteliği ve tedavi yaklaşımlarının birbirine yakınlığının yanısıra iki bozukluk arasında ailevi bağın varlığına işaret eder (21). Bir çalışmada VDB olan hastalar, OKB olan hastalar ve VDB-OKB birlikteliği olan hastalar incelenmiştir. VDB olan grup ile VDB-OKB grupta hastalık başlangıç yaşının OKB grubundan önemli derecede küçük olduğu, daha az evlilik yaptıkları, daha fazla işsizlik oranına sahip oldukları ve daha düşük eğitim düzeylerine ulaştıkları bulunmuştur. Aynı çalışmada yeme bozukluğu olan ruhsal kaynaklı kusmalar, alkol ve madde bağımlılığının ilk iki grupta daha yüksek olduğu da kaydedilmiştir. Bu çalışmada VDB-OKB birlikteliğinde bipolar II ve sosyal fobi hastalıkları diğer gruplardan daha yüksek bulunmasına rağmen, OKB grubunda jeneralize anksiyete bozuklukları ve panik ataklar daha sık bulunmuştur. VDB'de görülen ayna kontrolü ya da kamuflaj şeklindeki kompulsif davranışlar OKB'de gözlenmemiştir. VDB'ye göre OKB'nin farkı ilgi yoğunluğunun yüze odaklanmasıdır (22).

VDB ile OKB arasındaki farklılıkların en başta geleni VDB zihinsel uğraşlarının OKB zihinsel uğraşlarından genelde daha kötü olması, VDB zihinsel uğraşlarının egodistonik (ben-merkezli olmayan) karakterini büyük ölçüde yitirilmesi, obsesyondan çok aşırı değer yüklenmiş fikirler edinilmesi ve delüsyonel düşüncenin iyice hakim olmasıdır (15). VDB'si olan hastalar düşük özsaygıya

sahiptir. Toplumun, VDB'si olan hastalara öz saygılarını kazanmasına ve geliştirmesine yardımcı olması gerekir (23).

Genelde VDB tanı konması güç ve ayaktan başvuran hastalarda az oranda saptanan bir bozukluktur (24). Bunun nedeni hastaların çoğunun semptomlarını gizlemesi ve psikiyatrik yardım için isteksiz olmalarıdır (25,26). Vücut dismorfik bozukluğu olan hastaların görülme prevalansı değişkendir (27). Genel popülasyonda VDB prevalansının % 1-3 arasında olduğu bulunmuştur (28). İki çalışmada bu oranın % 0,7 olduğu tesbit edilmiştir (30,31). Bir çalışmada Amerikalı yüksek öğrenim öğrencilerinde bu oranın % 13 olduğu belirtilmiştir (29). Çok merkezli estetik tıp merkezlerine başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada VDB prevalansının %6,3 oranında olduğu, subklinik VDB olanlarda bu oranın % 18'lere ulaştığı belirtilmiştir (32). VDB'de hafif klinik formlarda genç erişkin ve ergenlerin daha yüksek prevalansının olduğu da kaydedilmiştir (33). Hastalar genelde bekar, ayrılmış ve işsizlerdir (12,14,34,35). VDB'nin yaşam boyu yaygınlığı konusunda kesin veriler olmamakla beraber % 0.1-1 arasında olduğu tahmin edilmektedir (36). VDB için cinsler arasında farklılık çelişkilidir; bazı araştırmacılar erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda gözlendiğini bildirirken (36) bazı araştırmacılar hemen hemen eşit oranda olduğunu bildirmiştir (38,34). Bundan başka kadınlarda bu oranın daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (29,39,14). Bu değişken sonuçlar hastalığın bildirilen şiddeti (34), çalışmaya alınan kişilerin dahil edilme ile hariç tutulma kriterleri (29,14) yada VDB olan hastalara karşı önyargıdan (34) kaynaklanabilir. Vücut şekil/ağırlığı başta olmak üzere bedenlerine yönelik aşırı ilgisi, VDB'nin hafif formunun yaygınlığından dolayı kadın hastaların daha fazla zihinsel uğraşı edindikleri ileri sürülmüştür (27).



Amerika Birleşik Devletlerinde kozmetik cerrahi prosedürleri giderek artış göstermektedir. Amerikan Estetik-Plastik Cerrahi Derneği (ASAPS) verilerine göre bu artış 1997’de bir yıl öncesine göre % 66 artarken, 1998’de bir önceki yıla göre bu artış % 119 olmuştur. İnsanların vücut imajı ile ilgileri plastik cerrahiye yönelimi arttırmıştır (40). ABD’de 1999’da 4,6 milyon insan estetik cerrahi girişimler için plastik cerrah, dermatolog ve kulak burun boğaz uzmanlarına vücut imajları ile ilgili sorunlar için başvurmuşlardır. Buna göre en sık yapılan müdahaleler sırasıyla kimyasal peeling (% 18,3), Botulinum toksin A enjeksiyonu (% 10,8), laser ile kıl çıkarılması (% 10,5), kollajen enjeksiyonu (% 10,3), skleroterapidir (% 9). Aynı dönemde 102943 hastaya rinoplasti uygulanmış olup bu tüm hastaların % 2,2’sini oluşturmuştur. Ayrıca, 100203 (% 2,2) hastaya yüz germe ameliyatı, 191583 (% 4,2) hastaya ise meme büyütme ameliyatları ve 89769 hastaya ise meme küçültme ameliyatları yapılmıştır (41). VDB’si olan hastalar da varsaydıkları kusurların düzeltilmesi için kozmetik cerrahiye başvururlar. Plastik cerrahlar bu hastalardaki vücut imgesi kaygı ve uğraşlarını saptamak ve şüpheli durumlarda onları psikiyatriye yönlendirmek için uygun konumdadırlar (42).

Kültürel kabuller ve değerler VDB belirtilerinin içeriğini etkileyebilir. Bunda toplumların güzellik anlayışları da önemlidir (34). Yapılan bir çalışmada Tayvan’da heteroseksüel erkek vücut dismorfik bozukluğu ile ilgili zihinsel uğraşlarının ABD ve Avrupa’daki hemcinslerine oranla daha az olduğu tespit edilmiştir. Aynı toplumdaki magazin dünyasının vücut imgesini kendi kültürel özelliklerine göre belirledikleri ileri sürülmüştür. Bu durumun erkekliğin göstergesi olarak batı toplumlarında kaslı ve sağlam yapılı erkek imajını iletişim araçları ve gelenekleriyle dayatıldığı ve bu modelin kabulünde artışlar olduğu belirtilmiştir. Bu

faktörlerden dolayı batı toplumlarında anabolizan steroidlerin suistimalinin daha yaygın, Tayvan'da ise düşük olduğu ileri sürülmüştür (43).

VDB'li hastaların görünümünü gizleme çabaları oldukça yoğundur. Bundan dolayı kozmetik cerrahi ya da dermatolojik prosedürleri uygulamaya çalışmaları sosyal izolasyonlarını arttırıcı rol oynayabilir (44).

Bir psikiyatri kliniğinde VDB olan 50 hasta gözleme alınmıştır. Bu hastaların % 75'i kadın olup % 72'sinde kişilik bozukluğu tespit edilmiştir. Bu hastaların geçmişinde % 24'ünde intihar girişimi gerçekleşmiştir. Hastaların % 26'sının bir ya da daha fazla kozmetik operasyonu imkanına kavuşmayı arzu ettiği belirtilmiştir (14). Bir psikiyatri kliniğinde gözlenen VDB hastalarında kozmetik cerrahi sonuçlarına göre iki geriye dönük inceleme yapılmıştır. Philips ve arkadaşları (45) VDB olan 289 hastayı incelemiştir. Bu hastaların temel özelliği dermatoloji ve kozmetik cerrahi gibi psikiyatrik olmayan tedavilere yönelmeleridir. Kozmetik amaçlarla tüm hastaların % 45'i dermatolojiye, % 23'ü ise plastik cerrahiye başvurmuştur. Bu sonuçlara göre psikiyatrik tedavi almadan başka kliniklerde çare arayan hastaların çoğunluğunun tedaviye zayıf cevap verdiği tesbit edilmiştir. VDB semptomları olan hastaların büyük bir çoğunluğunun (% 82,6) kozmetik cerrahi sonrası ya aynı kaldıklarını ya da daha kötüleştikleri rapor edilmiştir.

Bir başka klinik çalışmasında 46 prosedür geçiren 25 VDB hastası rapor edilmiştir. Bu çalışmada hastaların çoğunluğu kadın olup hastalara ortalama 5,6 yıl önce operasyon yapılmıştır. Hastaların tatminkarlık düzeyi en düşük 0 en fazla 10 puan olarak değerlendirilmiştir. Buna göre en yüksek tatminkarlık mammoplastiler, yüz germe ve kepçe kulak düzeltme yaklaşımlarında oluşmuştur. Yaygın cerrahi bir girişim olan rinoplastide ise görece taminsizlik oranı yüksek bulunmuş ve

tekrarlayan rinoplastilerde tatminsizlik baskın olarak ortaya çıkmıştır. Tatminsizlik oluşturan diğer yaklaşımlar dudaklara kollajen enjeksiyonu, kozmetik diatermi ve saç implantasyonudur (46).

VDB olan hastalarda tekrarlanan cerrahi artan doyumsuzluğa yol açma eğilimlerini arttırır. Bu durum bazı operasyonlarda (rinoplasti memnuniyetsizliği gibi) yüksek beklentiler ile ilgili görünmektedir. Mammoplasti ve kepçe kulak düzeltme ameliyatları görece olarak daha yüksek doyumluluk oranına ulaşma eğilimindedir. Bu operasyonlarda hekim hastaların beklentilerini anlayabilir ya da genellikle hastaların olası sorunları hakkındaki endişeli tavırlarını doğru yorumlayabilir. Hastalara uygulanan prosedürlerin yarısında ameliyat sonrası görünümü ile uğraşı anlamında ilgi alanı bir başka vücut bölgesine kayabilir. Ameliyat olan hastalarda kötü görünüm devam ettiği savıyla cerrahlara karşı öfke ve suçlama yöneltme eğilimi olduğundan ileride depresyon gelişebilir. Daha fazla aynada kendini gözleme veya daha çok cerrahi işlem isteği oluşabilir.

Psikiyatri kliniklerinde çalışmaların ana zaafiyeti verilerin geriyedönük inceleme olması ve seçilen hastalardaki tedavi yetersizliğinin değerlendirilmesinde ön yargıların varlığıdır. Eğer hasta VDB semptomlarının iyiye giderse ve kozmetik cerrahi ile doyuma ulaşırsa bu hastalara ulaşma zorluklarından dolayı psikiyatri klinikleri ekipmanları tarafından konsülte edilmesi olasılığı azalmaktadır (47).

Kozmetik cerrahi kliniklerine başvuran VDB hastalarının sayısı oldukça fazladır. Çalışmalar kozmetik cerrahi kliniklerinde bu oranın % 5-15 arasında olduğunu göstermiştir (48,49). ABD de dermatoloji kliniklerindeki insidansın % 12 olduğu bildirilmiştir (50). Yapılan bir değerlendirmede bağımsız bir kuruluş tarafından 265 plastik cerrahın hastaların kendi vücut imajları hakkındaki anketlerinde VDB hakkında yaklaşımları ele alınmış ve buna göre anketi

yanıtlayanların hastaların %2'sinde ilk konsültasyonda VDB saptanacağını ileri sürmüşlerdir. Bu anket çalışması plastik cerrahların %84'ünün VDB olan hastaları ameliyat etmeyi reddettiklerini belirtmişler ama bu grup cerrah ameliyat sonrası VDB tanısı alan hastalarla karşılaşmışlardır. Bu gruptaki ankete katılan cerrahların %52'sinin hastaların ameliyat sonrası dönemde kötü sonuç elde ettikleri bulunmuştur. Tüm cerrahların %30'unun yapılan anketteki yanıtlarında VDB olan hastayı hiçbir şekilde ameliyat etmemek gerektiğine inandıkları ortaya çıkmıştır (51).

İleriye dönük veri olmamasına rağmen, bir kozmetik cerrahi kliniğinde rinoplasti ameliyatı olan 23 hasta arasında yapılan bir çalışmada vakaların tümünün yapılan bu ameliyattan memnun olduğu ve bunların da 16'sında klinik olarak orta derecede VDB saptandığı bulunmuştur. Bu hasta grubu maddi durumları elvermemesi, operasyon korkuları, aile ve çevresel faktörlerin yanısıra çok arzulu olmalarından dolayı seçilmişlerdir. Bu çalışmadaki VDB hastaları diğer rinoplasti hastalarından daha gençlerdi ama cinsiyet açısından aralarında anlamlı farklılık yoktu. Beklendiği gibi, VDB hastaları rinoplasti hastalarından daha fazla psikolojik morbiditeye sahipti. VDB hastaları depresyon skalaları, hastane anksiyetesine bağlı depresyon- anksiyete skalası (53) ve VDB için değiştirilmiş Yale-Brown obsessif kompulsiv skalası açısından daha yüksek skorlara sahipti (7). Hastalarda VDB değerlendirme skor ortalaması tümünde kliniği oluşturan düzeyde olmasına rağmen rinoplasti hastaları için böyle bir durum söz konusu değildi. VDB hastaları daha çok sıkıntı içinde oldukları ve burnundan dolayı kişisel ilişkilerinde, iş ve sosyal ilişkili işlevlerinde daha fazla engeller olduğu saptandı. Sosyal olarak daha endişeli ve burunlarından dolayı kaçma durumlarına daha yatkın oldukları gözlemlendi. Hastaların ayna karşısında burunlarını kontrol etme eğilimi daha fazlaydı ve elleriyle burunu

yokluyorlardı. VDB hastaları kozmetik cerrahinin yaşamlarını önemli ölçüde değiştireceklerine daha fazla inanmışlardı, örneğin yeni imajlarının yeni partner ya da iş bulmada yardımcı olacağı görüşü yaygın kanı olmuştu. VDB hastalar vücudunun öteki bölgelerine ait memnuniyetsizliklere de sahip olabilir. Hastalar önceleri kendilerine ‘*DIY cerrahisi*’ uygulamayı denemişlerdi. Buna örnek olarak bir kerpeten ile burnunu inceltmeye kalkışmak, bir yapıştırıcı bantla burnu düzleştirme girişimi yada kavis verme çabası, yüzdeki kızarıklığı enjektör ucu ile kanatma, kalçasındaki yağ kütesini sıkarak eritmeye çalışma gibi işlemler uygulamışlardır (52).

Plastik cerrahi prosedürlerinde vücut imajına yönelik taleplerde başarısız olunmasını etkileyen bazı faktörler vardır.

Bu faktörler:

1- Demografik faktörler: Erkek olmak (54-56), daha genç yaşta olmak (56-58).

2- Psikososyal ve psikiyatrik faktörler: Anksiyete ya da depresyon öyküsü (59-64). Dismorfofobi olarak değerlendirilen bir çalışma (65), narsistik ya da borderline kişilik gibi kişilik bozukluğu (60,66,67).

3- İlişki sayısı: İlişkisini kurtarmak açısından ya da cerrahi işlemin gerekliliği hakkında partnerler arasındaki uyumsuz görüşler (63,64,66).

4- Cerrahi işlem sonunda gerçekçi olmayan beklentiler (63,64,67).

5- Memnuniyeti güç hastanın önceki cerrahi işlemleri (60,68,69).

6- Minimal deformite (54).

### **3.1.2. VDB İçin Risk Faktörleri**

VDB gelişmesinde değişik risk faktörleri öne sürülmüştür.

-Genetik predispozisyon.

-Utangaçlık, mükemmeliyetçilik, anksiyeteli yapıda olma gibi özelliklere sahip olma.

-Çocuklukta alaycılığa ya da şiddete maruz kalma, zayıf akran ilişkileri, sosyal izolasyon, aile desteği kaybı, cinsel istismar gibi spesifik olmayan ancak risk faktörleri arasında yer alan etkiler.

-Vücutta dermatopatolojik veya fizyolojik süreçte bulunabilen sorunsuz düzelen bir lekenin bulunması öyküsü (70).

-Estetik açıdan ortalamadan daha duyarlı olmak. Daha cazibeli buldukları kişilere karşı yüksek emosyonel yanıt ve onların kimliklerinde görünümünün önemi açısından daha yüksek değer biçme özellikleri vardır. Bazı VDB hastaları daha büyük estetik algı becerisine sahip olabilir. Moda, sanat ve bu alandaki eğitimlerinde bu becerilerini sergileyebilirler (11,71, 72).

### **3.1.3. Etyoloji ve Patojenez**

VDB'nun patofizyolojisi birçok teori ileri sürülmesine rağmen halen bilinmemektedir. Bu hastalıkta serotoninin nörobiyolojisi ve rolü hakkındaki bilgilerimiz spekülatiftir. Serotonin gerilim inhibitörlerinin (SGAI) VDB olan hastaların klinik seyrini daha da kötüleştirdiğini gösteren çok az vakanın varlığı bildirilmesine rağmen; yapılan iki geniş vaka serili çalışmada serotonin gerilim SGAI'nin hastalığın medikal tedavide bir seçenek olduğu bildirilmiştir (73,74). Bir çalışmada triptofan verilen hastalarda VDB semptomlarının şiddetlendiği gösterilmiştir (75). Triptofanın serotonin prekürsörü olduğu için serotonin yüklenmesi yaparak VDB semptomlarında azalma beklendiği halde artmıştır. Bu hastalığın depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ile birlikteliğinden dolayı daha

çok bir spektrum hastalığı olarak değerlendirilmiştir. Bir serotonin parsiyel agonisti olan m-chlorophenylpiperazine ve triptofan verilmesinin VDB ve öteki OKB semptomlarını şiddetlendirdiğini göstermiştir (76). Bu durumda serotonin düzeylerinin artışı sağlayan yaklaşımların hastalığı iyileştiremeyeceği düşünülürse de SGAİ'nin kullanımının serotonin düzeylerini postsinaptik sistemde arttırdığı bilinmelidir.

VDB genellikle ergenlik döneminde başlar. VDB başlama yaşı büyük bir yüzdesi 11-20 yaşları arasındadır (77). Yıllarca tanı konmadan kalabilir. Bu bozuklukta mesleki, sosyal ve cinsel ilişkilerden kaçınma yaygın olarak gözlenir. Ağır olgularda mesleki ve akademik yetersizlik yanında sosyal kaçınma hastaları evden çıkamaz hale getirebilir. Depresyon ve intihar da VDB'nin sık görülen komplikasyonlarından (78,79).

Bu hastaların çoğu psikiyatri yardımı için doktora başvurmazlar. Bu durumdaki hastaları tanımak için müracaat ettikleri plastik cerrahi, dermatoloji ya da kadın doğum gibi kliniklerdeki hekimlerin ayrıntılı ve dikkatli sorgulaması gereklidir (45).

VDB'de hafif ya da hayali vücut kusurları ile uğraşı obsesif karakterdedir. Kompulsif türdeki davranışlar algılanan kusuru düzeltmeyi amaçlayan uğraşlar, maskelemeyi veya kusurunu tekrardan incelemeyi amaçlar veya kaçınma davranışları sergiler. Bedensel kusur düşünceleri genelde yüz ve kafa bölgesine odaklıdır. Sıklıkla cilt, saçlar, burun, gözler, kulaklar ve bazen de genital organlarla ilişkili uğraşlar şeklindedir (80). Bu hastaların tipik yakınmaları yüzde lekelenmeler (algılanan veya gerçek), vücut özelliklerinin orantısız olması, yeni başlamış kellik, akne, tende işlevsel aşırılıklar, tende kırmızılıklar ve solukluktur. Bu zihinsel uğraşının doğasının zamanla değişebilmesinden dolayı, bedende dismorfik

bozukluğunu tetikleyen bölgeye ilişkin kaygıların kozmetik cerrahiden sonra vücudunun bir başka bölgesine kaymasını açıklayabilir. Ek olarak, bu hastaların zihinsel uğraşları eşzamanlı olarak vücudun birçok yöresine olabilir. Bazı yakınmalar bu hastalığın genel çerçevesine göre sınırdan spesifiklik gösterirken bazıları belirsiz ya da hastalığa spesifik olmayan çirkinliğin genel algılanmasından daha fazla değildir. Hastaların çoğu başkalarının kusurlarına yoğunlaştıklarını, kendileriyle alay edildiği şeklinde alınganlık düşüncelerine sahiptirler ve bu yoğun uğraşlar sonunda sanrılar ortaya koyarlar (12,81).

#### **3.1.4. Vücut dismorfik bozuklukluğunun tedavisi**

Hastaların tedavisinde bilişsel-davranış tedavisi ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SGAİ) yararlı olduğunu gösteren kanıtlar vardır. VDB’de farmakoterapi ve bilişsel davranış tedavisinin olguların yaklaşık 2/3’ünde tedavi sağladığı belirtilmiştir (82). SGAİ’lerden klomipramin ve fluoksetin tedavisine tam ya da kısmi cevap verebilir. Anksiyetenin oluşumunda santral sinir sisteminde aşırı uyarı girişleri, frontostriatal yollarda disfonksiyondan dolayı yönetici fonksiyonlarda zayıflama olduğu gösterilmiştir. Serotonin geri alım inhibitörlerinin obsesif kompulsif bozuklukta tedavide kullanılıyor olması VDB ile ortak bir yönünü oluşturur. Ancak noradrenerjik geri alım inhibitörleri OKB tedavisinde kullanılmasına rağmen VDB tedavisinde yeri yoktur. Bu durum her iki bozukluğun aynı tedavi şemasıyla giderilemeyeceğini gösterir (47). Bu durumda benzer kliniğe rağmen her iki bozukluk arasında farklı mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülmüştür. OKB hakkında çokça çalışma yapılmış olmasına rağmen VDB hakkındaki veriler hakkında kısıtlı bilgiler vardır.



### 3.2. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller vücutta oksidatif stres sonucu oluşan endojen ve dışarıdan alınan bileşiklerdir. Biyolojik sistemlerin en çok etkilendiği serbest oksijen radikalleri yapısında bulunan paylaşılmamış elektronlardan dolayı oldukça reaktif yapıda atom ve moleküllerdir. Başka bir deyişle dış orbitallerinde bir ya da daha fazla paylaşılmamış elektron bulunan yapılardır ama elektrik yükü olarak pozitif, negatif veya nötr konumda olabilirler. Bu reaktif bileşiklere örnek olarak süperoksit anyonu ( $-O_2^-$ ) veya hidroksil radikali ( $-OH^\cdot$ ) verilebilir. Reaktif oksijen türleri (ROT) hücrelerde metabolik ürün olarak ve/veya mitokondrial solunum zincirindeki tepkimeler sonucu meydana gelirler. Pek çok fizyolojik koşulda üretilen serbest oksijen radikalleri antioksidan savunma sistemi ile nötralize edilir. Serbest oksijen radikallerinin üretimi ve antioksidan savunma bariyeri arasındaki dengenin serbest oksijen radikalleri lehine artışı vücutta hasar oluşturmaktadır (83, 84).

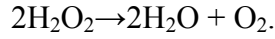
Serbest radikaller radyasyon, oksijen toksisitesi, iskemi reperfüzyon hasarları, enfeksiyonlar, enflamasyonlar, yaşlanma, kanser, diyabet, katarakt, ateroskleroz gibi hastalık süreçlerin yanı sıra bir çok nöropsikiyatrik bozukluklarda da suçlanmışlardır (83-85).

Doku hasarının en belirgin göstergelerinden biri de hücre zarının yapısında yer alan lipit peroksidasyonu ve bu reaksiyonun ürünü olan malonildialdehittir (MDA) (83). Serumdaki MDA düzeylerinin ölçümü dolaylı biçimde in vivo serbest oksijen radikalleri aracılı hasarın belirleyicisi olarak kullanılabilir (86).

Aerobik organizmalarda serbest oksijen radikallerinin yaptığı oksidatif strese bağlı hasarları önlemek için enzimatik ve non enzimatik savunma sistemleri vardır. Bu sistemler arasında süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), E vitamini, glutatyon ve C vitamini en etkin olanlardır (87).

### 3.2.1. Katalaz

Dört adet alt ünitelerden oluşmuş glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Katalazın beyindeki spesifik aktivitesi diğer birçok dokuya göre azdır. Bu enzim hücrenin daha ziyade peroksisom partikülleri ve mitokondrilerinde, daha az yoğunlukta ise sitoplazma ve endoplazmik retikulumunda bulunur. Özellikle hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) miktarının aşırı arttığı durumlarda katalaz devreye girerek bu molekülü suya çevirir.



### 3.2.2. Glutasyon peroksidaz

Glutasyon peroksidazın reaksiyonu esnasında oluşan okside glutasyonu (GSSG) redükte glutatona (GSH) dönüştürerek dolaylı olarak antioksidan etki gösteren bir enzimdir. Bu katalizi gerçekleştirirken koenzim olarak NADPH kullanır (88).

### 3.2.3. Süperoksit dismutaz

SOD enziminin anyon radikalinin direkt olarak moleküler oksijen ve perokside dönüşümünü katalizlediği bilinmektedir. Süperoksit radikalini  $H_2O_2$ 'ye dönüşümünü sağlayan enzimdir. Mangan içeren enzim mitokondriyal matrikste bulunmakla beraber çinko veya bakır içeren şekli sitoplazmada bulunur. Bu süreçte oluşan  $H_2O_2$  ise GSH ve GSH-Px tarafından ortamdan uzaklaştırılır. GSH proteinlerin sülfür gruplarının oksitlenme ve çapraz bağlanmalarını önler ve bakır transportunda rol oynar. Peroksidaz dışında katalaz enzimi de  $H_2O_2$ 'yi su ve

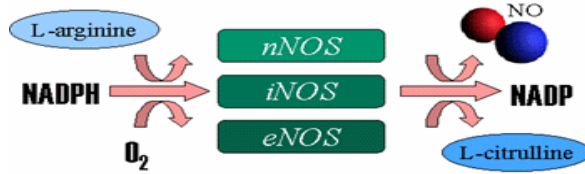
oksijene çevirir (89). Yüksek konsantrasyonlarında katalaz enziminin GSH-Px'den daha etkin olduğu gösterilmiştir (90).

#### **3.2.4. Malonildialdehit**

Lipid peroksidasyonu, kuvvetli bir radikal olan hidroksil radikali etkisi ile zar yapısında bulunan fosfolipidlerde bulunan araşidonik asit veya linoleik asit gibi çoklu doymamış yağ asidi (ÇDYA) zincirindeki alfa metilen gruplarından bir hidrojen atomunu uzaklaştırması ile başlar. Bu oluşan yağ asidi zinciri serbest radikal özelliği kazanır. Oluşan bu radikal lipid zinciri oldukça dayanıksız olup bir dizi değişikliğe uğrar. İlk olarak molekül içi çift bağ aktarılması ile dien konjugatlar oluşur. Daha sonra, lipid radikallerinin moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu lipid peroksit radikali (LOOH) oluşur. Bu oluşan radikal de zar yapısındaki diğer çoklu doymamış yağ asidini etkileyerek yeni lipid radikalini oluşturarak ve kendisi de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine dönüşmektedir. Böylece reaksiyonun oto katalitik bir sürece girmesi sağlanmaktadır. Lipid peroksidasyonu lipid hidroperoksitlerinin malonildialdehit ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesi ile sona ermektedir. Biyolojik membranlarda oluşan lipid peroksidasyonu membranların iyonlara karşı geçirgenliğini artırır ve membran reseptörü enzim gibi transmembran proteinlerinde hasarlara yol açar. Bakır ve çinko gibi geçiş metalleri lipid peroksidasyonunu başlatabilir (91).

### 3.3. NO (Nitrik oksit)

Nitrik oksit bir azot bir oksijenden oluşan basit, yarı ömrü 3-5 saniye olan bir moleküldür. Bu madde ilk olarak Furchgatt ve Zawadzki (92) tarafından endotel kaynaklı gevşetici faktör (*EDRF*) olarak tanımlanmış, daha sonra bunun Moncada tarafından NO olduğu gösterilmiştir (93). Bir yarı esansiyel aminoasit olan L-argininden derive olur. Bu reaksiyonu katalizleyen NOS (nitrik oksit sentaz) enzimidir (Şekil 1).



Şekil 1. L-Arginin-NO yolağı

NOS enzimi iki ana grupta incelenebilir:

1. Yapısal NOS'lar (NOS I ve NOS III): Nöronal ve endotel hücrelerde daima bulunan; kalsiyumu kullanarak aktifleşen ve az miktarda bazal düzeyleri bulunan, sürekli NO yapımını sağlayan izoenzimlerdir. NO'nun fizyolojik etkilerinin oluşumundan sorumludurlar (94).

2. İndüklenebilir NOS'lar (NOS II): Makrofaj, hepatosit, kondrosit, vasküler düz kas hücreleri, akciğer epiteli ve Kuppfer hücrelerinde bulunan bu enzimler ise, normal şartlarda NO üretimi yapmayıp, bakteriyel endotoksinler ve sitokinlerle oluşan uyarıya cevap olarak sürekli ve normalden daha fazla NO

üretirler. İndüklenebilir NOS astroglial hücrelerce hem *in vivo* hem *in vitro* oluşabilmektedir. NO'nun patolojik düzeyleri ve buna bağlı etkileri ise bu yolla olmaktadır (94,95).

Son zamanlarda tercih edilen bilimsel adlandırma aşağıdaki tablodaki gibidir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Nitrik oksit oluşturucu enzim (NOS) türleri, adlandırılmaları ve gen yerleşimleri

Önceki adı	Önerilen ad	Moleküler Ağırlık (kDa)	Gen lokusu
nNOS	NOS I	161	12q24.2-12Q24.3 (12.kromozom)
iNOS	NOS II	131	17cen-q11.2 (17.kromozom)
eNOS	NOS III	133	7q35-7q11.2 (7.kromozom)

NOS enzimlerinin kaynakları, yapısal özellikleri, fiyolojik özellikleri aşağıda belirtilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** NOS izoenzim tipleri ve özellikleri.

<b>Özellik</b>	<b>Yapısal NOS</b>	<b>İndüklenebilir NOS</b>
Hüresel kaynak	Endotel hücreleri Trombositler Santral, periferik sinir Sistemi Adrenal gland Retina Astrosit Mast hücresi	Endotel hücreleri Damar düz kas hücreleri Makrofajlar Nötrofiller Myokardium Hepatositler Akcığer epiteli Glia hücresi
Ca <sup>++</sup> ve calmodülin bağımlılığı	Bağımlı	Bağımsız
Salınım özellikleri	Geçici ve çabuk Az miktarda (pmol)	Devamlı ve yavaş Çok miktarda (nmol)
Aktivatörleri	Fiziksel egzersizler Aminoasitler Trombin Asetilkolin	Endotoksin (Lipopolisakkaritler) Tümör nekrozis faktör (TNF) İnterlökin 1β İnterferon-γ
İnhibitörleri	L-arjinin analogları	L-arjinin analogları TGF- β (transforme edici büyüme faktörü- beta) IL-4 IL-10 glikokortikoidler
Selektif inhibitörler	7-nitroindazoller	Aminoguanidin Glikokortikoidler
Fizyolojik hedef	Fizyolojik düzenleme Antiinflamasyon	Host defans Sitotoksisite İnflamasyon

### 3.3.1 Nitrik oksidin etkileri

NO vücutta şu etkilere yol açar:

- Vasküler etki: düz kas gevşetici etkisi ile vazodilatasyon,
- Pıhtılaşma sistemleri: Trombosit adezyon ve agregasyonunda inhibisyon, doku plazminojen aktivatörü artışı, fibrinolizis.
- Antiproliferatif etki: Endotel, düz kas hücresi ve kalp kası,
- Nörotransmitter olarak etki: Santral sinir sisteminde ve periferde özellikle gastrointestinal nitriderjik sistemde,
- Eritrosit deformasyonunda artış,
- İmmünomodülatör reaksiyonlar,
- Lökosit adezyonunun inhibisyonu,
- Makrofaj aracılıklı nonspesifik immün yanıt: Ülseratif kolit, astma, artrit, multipl skleroz,
- Antibakteriyel (sitotoksik), antiviral, antiinflamatuvar etki,
- Antitümör (sitostatik),
- Sinyal ileti için gereken fosforilasyon (96).

### 3.3.2 Nitrik oksit ve oksidatif stres

NO dokuda ve oksijenlenen fizyolojik sıvılarda çabucak yıkılır. Dokuda yıkım yarıömrü, dokunun yeri ve türüne göre bazı farklılıklar taşımaya rağmen 3 ile 50 saniye arasında değişir. Süperoksit dismutaz enziminin ortamda işlev görmesi ise NO inaktivasyonunu hızlandıran serbest oksijen radikallerini, örneğin süperoksit gibi, nötralize ederek NO yıkımını yavaşlatır ve bu durumda NO'nun etkinliğini artır. NO süperoksit anyonu ile etkileşerek peroksinitrit oluşumuna yol açar.

Bu durum daha çok makrofajlar, polimorf nüveli lökositler, mezenşiyal hücreler ve endotel hücrelerinde olur. Peroksinitrit dolaylı veya dolaysız bir şekilde lipit peroksidasyonunu aktive eder. Bundan dolayı hem vücut hücrelerinde hem de infeksiyon etkeni mikroorganizmalarda sitotoksik etkiler oluşur (97).

### **3.4. NO ve santral sinir sistemi**

#### **3.4.1. Santral sinir sistemindeki sentezi ve dağılımı**

NO'nun santral sinir sisteminde (SSS) bir nörotransmitter olarak varlığı kanıtlanmıştır. Serebellumda en yüksek yoğunlukta, medullada ise en düşük seviyede bulunduğu tesbit edilmiştir. Bunun dışında hipotalamus, orta beyin, korpus striatum, hipokampus ve kortekste de varlığı gösterilmiştir. NO SSS'de serebral damar endotel hücrelerinden, immünolojik olarak uyarılabilen mikroglia ve astrositler gibi hücrelerden, nitriderjik sistem olarak adlandırılan sinirler ve glutamerjik nöronlar olmak üzere başlıca dört kaynaktan elde edilmiştir (98).

NO'nun nöronlarda üretildiğine dair, beyinde NO'nun hipokampal kesitlerinde 100 µm sinaptik aralıklarda ve eşleşmiş nöronlar arasında NO aracılı hücrel diffüzyonla sinaptik aşırımı sağladığı deneysel olarak kanıtlanmıştır (99). Ek olarak, 2 milyon sinapsı olan bir beyin hacminde NO'nun beyinde diffüzyonunu gösteren bir model ortaya konmuştur (100). Bu gözlemler NO'nun beyinde diffüzyonla hareket eden bir intrasellüler haberci olduğunu kanıtlar niteliktedir.

SSS'de NADPH-diaforaz boyanma teknikleri yapılan çalışmalarda hem presinaptik hem de post sinaptik nöronlarda NOS varlığı gösterilmiştir. Nöronlarda NO sentezi glutamat reseptör alt tipi NMDA'nın (N-Metil D-Aspartat) stimülasyonunu (glutamat ile bir voltaj bağımlı iyon kanallarının aktivasyonu) içeren kompleks olaylar zinciri ile oluşur ve nNOS, kalmodüline bağlanma ile



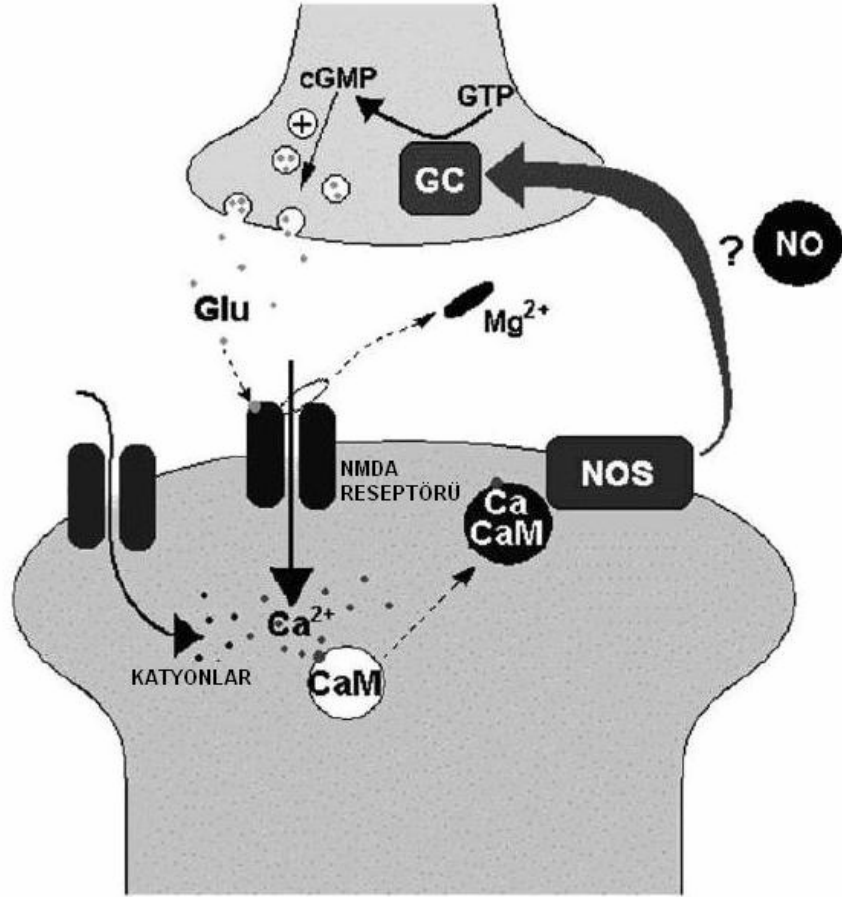
sitozole  $Ca^{++}$  iyonu girişi ile aktive olur. Tüm bu süreç birkaç dakika içinde meydana gelir (101). nNOS aktivitesinin kontrolü için bazı kofaktörlerin önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Bunu sağlayan kofaktörler kalmodülin, NADPH, FMN, tetrahidrobiopterin ve hemdir. Bunların spesifik uyarımı sonucu uyarılabilir hücrelerin içine  $Ca^{++}$  iyonu akımı oluşur. nNOS aktivitesi protein kinaz C, cGMP bağımlı protein kinaz ve  $Ca^{++}$ /calmodülin bağımlı proteinkinazı da içeren çok sayıda kinazlar ile katalize edilen fosforilasyon ile translayon sonrası düzenlenebilir (102). Bu da nöronal uyarıya yanıtta NO sentezinin çoklu sinyal kaskadları ile düzenlendiğini gösterir. nNOS regülasyonunda ek mekanizmalar mRNA'larının değiştirilmesidir (103).

Hem hücre içindeki mevcut kalsiyum düzenlenmesini hem de hücre dışından içine doğru kalsiyum girişini tetikleyen mekanizmalar da vardır. Postsinaptik NMDA reseptörlerini serotonin, bradikinin, asetilkolin, noradrenalin ve endotelin gibi nörotransmitterler de stimüle eder. Bu etki ile hücre içi kalsiyum artışının oluşması nNOS'yi aktive ederek cGMP-eriyebilir guanilat siklaz aktive olur ve NO açığa çıkar. Eriyebilir guanilat siklazın aktivasyonu ile cGMP düzeylerinde artış olur ve bu durum esas olarak Purkinje hücrelerinde gerçekleşir (104) (Şekil 2).

SSS'de nöronların yapısal NOS ve gliaların da indüklenebilir NOS içerdikleri ileri sürülmüştür. Bu halde yapısal NOS  $Ca^{++}$  gereksinmez iken indüklenebilir olanı gerektirir. Bu enzimler SSS'de farklı lokalizasyonlar gösterir ve etkileri için değişik sinyaller gerektirir. Her iki enzim kofaktör olarak NADPH, BH<sub>4</sub>, FAD, FMN'yi kullanır ve NO ile L-sitülin üretimi için substrat olarak L-arjinin ve moleküler oksijene ihtiyaç duyarlar (105).

Bir çalışmada sıçan hücre kültürlerinde sinaptozomlarda NADPH-diaforaz tekniği ile NOS varlığı saptanmış ve yapısal DNA'sı (cDNA) elde edilmiştir (106).

SSS'de NO'nun bolca üretildiği serebellumda granüler hücreler esas kaynağı oluştururlar. Yapılan granüler hücre kültürlerinde, glutamat reseptörlerinin uyarımı sonrası NO ve cGMP oluşumuna yol açar. İmmunhistokimyasal olarak serebellumda NMDA reseptör uyarısından sonra cGMP konsantrasyonlarının arttığı da gösterilmiştir (107).



**Şekil 2.** Glutamerjik nöronlarda NO oluşumu ve tiyosülfür radikallerinin oluşumu.

### 3.4.2. Nitrik Oksit ve NMDA Reseptörleri

NMDA reseptörü, voltaja duyarlı bir iyon kanalıdır ve uyarıldığında, nöron içine Ca<sup>++</sup> geçişi olur. Hücre içinde kalsiyum artışı fosfolipazları uyararak diaçilgliserol ve eikozonoidlerin oluşumunu sağlar. Bundan başka inositol tri fosfat,

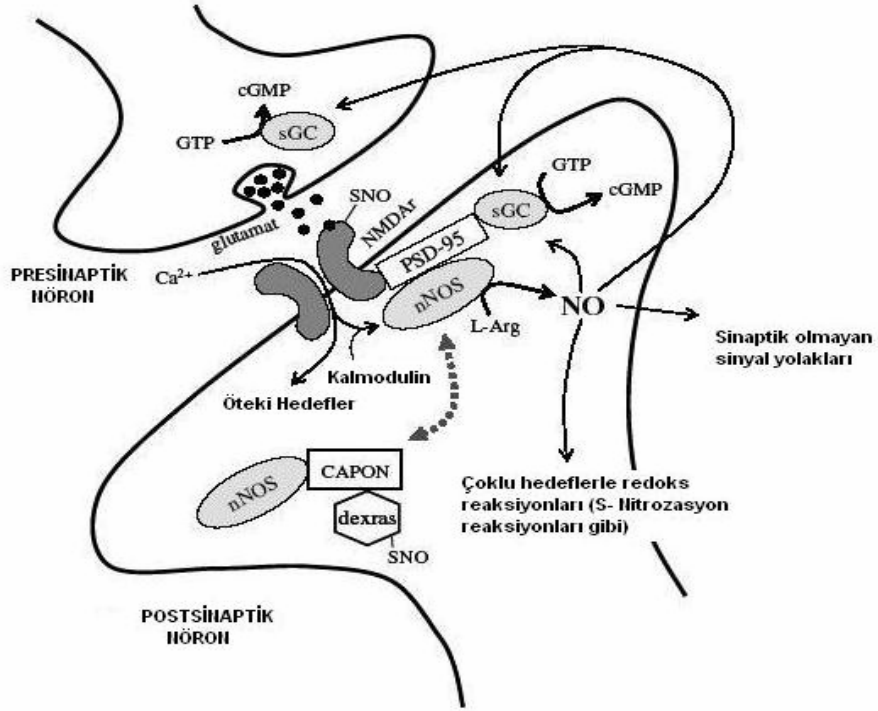
protein kinaz C ve yapısal NOS aktivasyonu gibi birçok olayı başlatır (85). Bunun yanı sıra aspartat ve glutamatın, sırasıyla NMDA ve AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4 propionik asit) reseptörlerine katılarak nöronlara kalsiyum girişini etkileyen reseptör kenet mekanizmasına katılır (Şekil 2). NO'nun SSS'de rolünü araştıran çalışmalar, NMDA reseptör aktivasyonunun, NO üretimi yolu ile hücre içinde etkilerini solubl guanilat siklaz/cGMP artışı yaptığını göstermiştir. Serebellum, hipokampus ve SSS'in farklı bölgelerinde yapılan araştırmalar, NMDA reseptör aktivasyonu ile NO arasındaki söz konusu ilişkiyi daha açık biçimde ortaya koymuştur (108).

### **3.4.3. NO'nun SSS'deki Etkileri**

Yapılan çalışmalarda NO'nun üretildiği postsinaptik bölge, presinaptik uç, komşu nöronlar veya glial hücrelerde etkileri olduğu belirtilmiştir. NO klasik nörotransmitterlerden farklı olarak nöronlarda depolanmaz ve üretilen NO hemen salınır. Oluşan NO'nun nörotransmitter olarak etkisi, nörotransmitter salınması-geri alınımı, reseptörlere olan etkisi, siklooksijenaz enzim aktivasyonu, serbest radikallerin yok edilmesi, nöronal toksisite, lipid membran ve gen değişikliği sayılabilir (109).

NO'nun, hem SSS'de hem de periferik sinir sistemlerinde, sinaptik iletimde bir rolü olduğuna ilişkin önemli bulgular vardır. Sinaptik plastisite (sinaptik geçişte kolaylık) ve uzun süreli kolaylaştırma (LTP), SSS'de NO'nun önde gelen işlevlerindedir. LTP, deneysel olarak ortaya konan öğrenme ve bellek işlevlerinin bir modeli olarak bilinir. NO'nun küçük, reaktif gaz şeklinde bir molekül olması, nöronal membranlardan kolaylıkla difüze olabilmesi ve yarılanma ömrünün saniyelerle ölçülebilecek kadar kısa olması, SSS'de bu role uygunluğunu

göstermektedir. Serebral kortekste NO bu role uygun olarak hemen tüm nöronlarda etki meydana getirir. Hipokampus nöronlarından salınan NO'nun daha çok LTP'de etkin olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler bir NOS inhibitörü olan L-NAME (N-omega-nitro-L-arjinin metil ester) ile kısmen inhibe edilmiştir. NO'nun etkisi bifaziktir; ilk fazında glutamerjik nöron uçlarını etkileyerek glutamat salıverilmesini azaltabilir ya da LTP üzerine negatif etki yapabilir. LTP üzerine bu pozitif etkilerle bellek ve öğrenmeye katkıda bulunur. İkinci fazında da NO'nun “geriye dönük iletici” (retrograd transmitter) şeklinde davranabileceği düşünülmüştür. Bir reseptörün aktivasyonu ile postsinaptik nöronda NO üretilir ve daha sonra NO buradan süratle presinaptik bölgeye geçer. Bu özelliğinden dolayı, uyarılabilirliğin artışında ve sinaptik bağlantıları kuvvetlendirmesinde NO'nun rolü olabileceği öne sürülmüştür. “Geriye dönük iletici” etkisi olduğu düşünülen NO, sentezi yapıldığı nöronu etkileyebilir, presinaptik bölge, komşu glia ve/veya diğer nöronlara geçişi olabilir veya klasik bir nörotransmitter gibi davranabilir (109,110) (Şekil 3).



**Şekil 3.** LTP oluşumunun biyokimyasal reaksiyon zincirinin şematik görünümü.

Kültüre edilmiş kortikal nöronlarda, glutamatın indüklediği hücre içine Ca girişi ile tetiklenen NO artışının reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine de beraberinde arttırmasıyla nörotoksik etkiler gösterdiği bulunmuştur (111,112). Farmakolojik olarak NOS'un inhibisyonu hem glutamat aracılı hem de NO'nun glutamat aracılı nörotoksitesini engellediği bulunmuştur. Bu da serebral kortekste NO'nun glutamat aracılı- NMDA reseptörü etkisiyle nörositotoksik etkilerini kanıtlar (113,114).

Beyinde geniş ölçüde dağılımı olan NO; makrofajlar, beyin endotel hücreleri, mikroglia, astrosit ve immün yanıt oluşturabilen hücrelerce üretilebilir (115). Bu durum nöronal ileti ile immün sistem arasındaki ilişkiyi gösterir. İmmün sistemi uyaran TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-1 $\alpha$  gibi sitokinlerin strese yanıt oluşturabildikleri

gösterilmiştir. Ek olarak, IL-1, IL-2, IL-6 gibi sitokinlerin de hipotalamohipofizer arkı uyararak ACTH/CRH salınımını etkiledikleri de gösterilmiştir (116,117). Stres ile oksidatif hasar birlikte ele alındığında hem yapısal hem de indüklenebilir NOS enzimlerinin aktive olmasının oksidatif hasarı arttırabileceği değerlendirilebilir. NO sitokrom p450 gibi hem içeren proteinlerle reaksiyona girerek zararlı oksidatif fosforilasyona neden olur. NO moleküler oksijen ile birleşerek peroksinitrit oluşturur (118). NO ayrıca nitrosotiyoller ile de etkileşerek bu proteinleri post-translasyonel modifikasyona uğratar. Serbest tiyol gruplarına bağlanarak patolojik oksidatif hasarda rol oynar. Bu durumda ortaya çıkan nitrosatif strese de katılır. Bu bileşikler hücre membranları başta olmak üzere güçlü toksik etkiler oluşturur (119). NO üretiminin NMDA reseptörlerinin etkilenmesiyle artışı ve noradrenalin reseptörünü modüle etmesi beyindeki patolojilerle bağlantısının olduğunu göstermesi bakımından oldukça önemlidir (96).

NO'nun beyinde nöroendokrin fonksiyon düzenlenmesinde rolü vardır. Hipotalamusta vazopressin ve oksitosin içeren nöronlar ile daha az da kortikotropik uyarıcı hormon salıverilmesini düzenler. Bu da nöronal NOS aracılığı ile olmaktadır. NO, bu hormonların sentezini artırır. Patolojik durumlarda aşırı salınan sitokinler de hipotalamohipofizer arkın aşırı uyarımını önler (116).

NO'nun SSS'de bulunan eksitatör ve inhibitör aminoasitler ile katekolaminler ve asetilkolin gibi çeşitli nörotransmitterlerin salınımını düzenlediği rapor edilmiştir. Buna örnek olarak sıçan striatal kesitlerinde, NO'nun bazal ve uyarılmış dopamin salınımını arttırdığı gösterilmiş (118,119) ve endojen bulunan veya NMDA reseptörlerinin uyarılması ile salınan NO'nun presinaptik etki ile, sinaptik aktiviteyi değiştirerek asetil kolin, dopamin salınımının düzenlenmesinde rol aldığı bildirilmiştir (119-121). NO nörotransmitter salınımını presinaptik yüzde

kalsiyumun hücre içine akımını ve sinaptik veziküllerin protein yapısını değiştirerek etkilemektedir (122). NO'nun dopamin, serotonin ve glutamatın geri alınımı üzerine de, etkisinin olduğu düşünülmektedir (123). Ayrıca, NO/cGMP yolağının adenozin A3 reseptörlerinin uyarılması ile serotonin geri alınımında ikinci ulak görevi yaptığı, NO donörleri (L-arginin gibi) ve cGMP analogları ile geri alınımın arttığı da bildirilmiştir (124).

NO'nun özellikle aracılık ettiği nörotransmitter salınımı ve geri alınımını etkilemek dışında nörotransmitter reseptörlerini de etkiler. Bu etki NO nun oluşumunu sağlayan NMDA reseptörleri aracılığı ile olmaktadır (120).

NO çeşitli enzim aktivitelerini, nörotransmitter salınım ve geri alınımını etkiler. SSS'de serebro vasküler sistemin düzenlenmesi, serebral iskemi, felç, öğrenme, hafıza, iştah, susama, koku alma, ağrı duyumsaması, alkolün neden olduğu beyin hasarı, AIDS-demans nöropatolojisi, Alzheimer ve Huntington hastalıklarındaki nörotoksisite gibi birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda da rol almaktadır (125).

### **3.5. SSS'de Serbest Radikaller ve Etyopatogenezinde Radikal Oksijen Türlerinin Olduğu İddia Edilen Bazı Nöropsikiyatrik Bozukluklar.**

Kolayca peroksidasyona yatkın fosfolipitlerin yüksek oranda bulunması, oksijen tüketimin fazla oluşu ve nöronların yenilenememesi gibi durumlar nedeniyle beyin, serbest radikal hasarına özellikle duyarlıdır (126,127). Beyinde demir çok miktarda bulunmaktadır ama antioksidanlar miktar olarak daha azdır. Beyinde bazal

ganglionların oksidatif strese en çok maruz kaldığı da bildirilmiştir. Bu durum katekolamin düzeyinin bu bölgelerdeki yoğunluğunun fazlalığından kaynaklanmaktadır. Katekolamin metabolizmasının artışının olduğu durumlar serbest radikal hasarının fazla olduğunu gösterir (127,128).

Santral sinir sistemi serbest radikal hasarına başka dokulardan daha hassastır.

Bunun nedenleri:

- 1- Beyinde oksidatif metabolik aktivitenin hızının çok yüksek olması.
- 2- Membran lipidlerinin yapısına katılan çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) gibi kolayca okside olabilen bazı substratların beyinde oldukça yüksek konsantrasyonda olması.
- 3- Beyinde katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin, spesifik aktivite olarak düşünüldüğünde diğer organ ve dokulara kıyasla daha düşük düzeylerde olması. Örneğin, katalazın beyindeki aktivesinin karaciğerin % 10 kadar bulunması gibi (129).
- 4- Dopaminin oksidasyonu uğrayarak bazı spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla aşırı endojen oksidan bileşik üretmesi.
- 5- Beyni oluşturan fonksiyonel hücrelerin membran yüzeyleri sitoplazmik hacime oranlandığında diğer doku hücrelerine göre hayli yüksek bir rakam ortaya çıkmaktadır. Bu durumda neden membran hasarının geniş ölçüde etkili olduğunu kanıtlar niteliktedir.
- 6- Aksonların yapısı gereği periferik hasara oldukça yatkın olması.
- 7- Nöron hücrelerinin yaşamın başlangıcında son bölünmelerini tamamlamış olması ve daha sonraki dönemlerde çoğalamaması nedeni ile hasar gören hücrelerin kendini yenileyememesi.



8- İnsan beyinde, özellikle globus pallidus ve substantia nigra gibi yapılarda demir elementinden zengin olması, beyaz ve gri cevherde ise askorbik asit (C vitamini) konsantrasyonunun oldukça yüksek olması (129,130).

Beyinde oksidatif hasar oluştuğunda; başka bir deyimle radikal oksidan bileşiklerin üretimi arttığında ya da antioksidan sistem azaldığında, dengenin bozulmasından dolayı şu hasarlar meydana gelir: hücre membranlarında lipid peroksidasyonu oluşarak membran bütünlüğü bozulur. Membran lipidlerinin içine yerleşik şekilde duran reseptörler ve Na/K-ATPaz gibi değiş-tokuş enziminin bulunduğu membran proteinlerinin fonksiyonları değişir. Mitokondrial ve nükleer DNA'da baz oksidasyonları ve DNA sarmal iplikleri kırılmaları başta olmak üzere birçok hasar oluşur. Proteaz, fosfolipaz, lipooksijenaz, siklooksijenaz, elastaz, ksantin oksidaz gibi birçok litik enzim aktifleşir. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon yavaşlar. Enflamasyon ve lökosit kemotaksisi-göçü gerçekleşir. Hücre içinde bulunan yapısal proteinler ve fonksiyonel birçok enzim hasara uğrar. Kapiller permeabilite artar. Antiproteolitik enzimler hasara uğrar (131).

### **3.5.1. Down Sendromu**

Ağır mental hasar ile giden Down sendromlu hastalarda Cu, Zn-SOD enzim geninin 21 no'lu kromozom üzerinde yer alması ve trizomi 21'li kişilerin eritrositlerinde SOD aktivitesi ve enzim oluşmasının artması, bu hastalığın patogenezinde reaktif oksijen türlerinin (ROT) bulunabileceğini akla getirmektedir (131). Bunun yanı sıra Cu, Manganez SOD, CAT ve GSH-Px mRNA'larının da

azalarak düzenlendiği gösterilmiştir. Down sendromlu hastaların bazılarında 4. dekattan sonra tipik olarak Alzheimer demansının görülmesi, ROT'un Alzheimer hastalığında oynadığı olası rolü anlamak için kullanılabilir önemli bir model oluşturmuştur (132,133).

### **3.5.2. Parkinson hastalığı**

Nigrostriatal dopaminerjik nöronların selektif ve ilerleyici hasarı ile karakterize bir hastalıktır. Bu hasara sebep olan mekanizmalardan biri de reaktif oksijen bileşikleri aracılı mekanizmadır. Burada serbest radikal olarak hidrojen peroksit ve dopamin metabolik ürünü olan 6-hidroksidopamin birikimi olur. Bu iki bileşikte nörotoksik etki gösterirler (134). Nitrik oksit (NO) aşırı salgılandığında nörodejenerasyon meydana getiren sitotoksik hasar oluşturur. NO aracılı dopaminerjik hücre kaybının sitokrom oksidaz, ribonükleotid redüktaz, solunum zincirinde mitokondrial kompleks I-II-III; SOD gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenazın inhibisyonu DNA zinciri kırılmasını başlatabilir ya da aktive edebilir. Ayrıca, demir salınımı hidroksil ve peroksinitrit gibi toksik radikallerin oluşumunu artırır. Mekanizma olarak da dopaminin oksidatif metabolizmasına bağlı olarak gelişen  $H_2O_2$  ve bir nörotoksin olan 6-hidroksidopamin birikimi gösterilmektedir. Ayrıca substansia nigrada, GSH konsantrasyonunun diğer beyin bölgelerine göre azalmış olarak bulunması Parkinson hastalığında serbest radikal bileşiklerinin muhtemel rolünü kuvvetlendirmektedir (135).

### **3.5.3. Alzheimer hastalığı**

Nöroinflamatuvar bir süreç ile ilerleyici demans oluşan bu hastalığın tanı koydurucu bir bulgusu olan ekstrasellüler senil plaklarda amiloid depolarının varlığı

ve nöronlarda filamentlerin görülmesi, ROT ile bir ilişkinin olabileceğini akla getirmektedir (136). Alzheimerli hastalarda beyin glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin, eritrosit glutatyon peroksidaz aktivitesinin, membran lipid peroksidasyonunun artması ile bozulan dengeye eklenen antioksidan vitaminler olan A ve E vitaminlerinin plazma düzeyinin düşük bulunması (137), bu hastalığa oksidatif stresin doğrudan veya dolaylı katkısının varlığını göstermektedir.

#### **3.5.4. İkiuçlu (Bipolar) Duygulanım Bozukluğu**

Hem bir nörotransmitter hem de serbest oksijen radikali olarak bilinen nitrik oksit (NO) düzeyi bipolar hastaların plazmalarında yüksek bulunmuş, bu bileşiğin süperoksit radikali ile verdiği peroksinitrit ürününün oldukça kuvvetli bir oksidan ajan olduğu ve membran yapılarını etkileyerek nöron fonksiyonlarında bozukluk yapabileceği bildirilmiştir (138). Başka bir çalışmada ise depresyonda antioksidan savunma sisteminin azaldığı bulunmuştur (139).

#### **3.5.5. Şizofreni**

Şizofrenide antioksidan savunma sisteminin rol oynadığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Şizofreni, Zn-Cu SOD gen polimorfizmi gösterir ve hipokampal bölgede antioksidan savunma sistemi zayıflamıştır. Şizofrenide eritrositlerde ve post mortem beyin homojenatı çalışmalarında hücre membranlarına ait fosfolipit ve çoklu doymamış yağ asitleri miktarında azalma olduğu ve lipid peroksidasyonu bulgularına rastlandığı gösterilmiştir. Şizofreni hastalarının hücre membranlarına ait fosfolipitler ve çoklu doymamış yağ asitleri seviyelerinde azalma olduğu hem bu hastaların eritrositlerinde (140) hem de postmortem beyin homojenatlarında (141) gösterilmiştir. Bir çalışma grubu da kronik şizofrenlerde

eritrosit ve trombosit membran yapısında ve fonksiyonlarında değişmeler saptamışlardır (142). Bu hastalara postmortem yapılan incelemelerde membran fosfolipitleri olan fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolaminin azaldığının bulmuşlardır (143).

Şizofreni hastalarının eritrositlerinde NO ve NO'nun dönüştüğü toksik bileşiklerin normal hasta grubuyla karşılaştırıldığında 2-3 kat yüksek bulunmuştur (144).

Şizofrenide ve geç dönem tardif diskinezi de antioksidan sistem bozukluğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur (145). Bu da şizofreni etyolojisinde oksidatif strese bağlı hücre membran anomalisi hipotezini destekler. Şizofrenide serbest radikalleri metabolize eden enzimler olan SOD, CAT, GSH-Px'in plazma, eritrosit beyin omurilik sıvısı (BOS) ve beyin dokusu örneklerinde çalışmalar yapılmış ve antioksidan sistemin bozulduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Bunun aksini gösteren çalışmalar da vardır (146).

### **3.5.6. Sosyal fobi**

DSM-IV'te (1) anksiyete bozuklukları spektrumu altında yer alır. Anksiyete bozukluklarının nedenleri arasında serbest radikallerin indüklediği nöronal hasarın rol oynadığını gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Sosyal fobisi olanlarda yapılan bir çalışmada hastaların antioksidan enzimleri olan CAT, SOD, GSH-Px ve MDA düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Sitalopram tedavisi öncesi ve sonrası antioksidan enzim düzeyleri araştırılmış ve sitalopram tedavisi sonrası yukarıda anılan enzim düzeylerinde tedavi öncesi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptanmıştır (147).

### **3.5.7. Obsesif kompulsif bozukluk**

Bir çalışmaya göre hem yalnız OKB'si olan hem de OKB ile major depresif bozukluğun birlikte bulunması durumunda antioksidan enzimler (CAT, SOD, GSH-Px) ve MDA düzeylerinin yükseldiği tesbit edilmiştir. Bu artış OKB ile major depresif bozukluk birlikteliğinde oksidan hasarın daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ek olarak, major depresif bozukluğun şiddeti ile MDA düzeyleri arasında ve antioksidan enzim düzeyleri arasında bir bağ bulunduğu, ancak OKB şiddeti ile MDA ve antioksidan enzimlerinin düzeyleri arasında bağ bulunmadığı gösterilmiştir (148).

### **3.5.8. Post-travmatik stres bozukluğu**

DSM-IV'te (1) anksiyete bozuklukları altında değerlendirilen ve etyopatogenezinde oksidatif stresin rol oynadığına dair belirtiler vardır. Yapılan bir çalışmada antioksidan enzimler olan CAT, SOD, GSH-Px ve MDA değerleri arasında sağlıklı gönüllülere göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (149).

### **3.5.9. Otizm**

Sosyalleşme kaybı ile giden, stereotipik ilgi ve davranışlar sergileyen sözlü ya da sözsüz iletişim anomalileri olan bir sinirsel-gelişimsel bozukluk olarak tanımlanmıştır (150). Hastaların yaklaşık 3/4'ü mental retarde olup, 1/3'ünde epilepsi atakları vardır. Etiyolojisi bilinmemekle beraber biyolojik bozukluk olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Otizmde indirekt olarak oksidatif hasar oluştuğunu gösteren bulgular vardır. Bunlar antioksidan enzimlerin (CAT, GSH-Px, SOD) düzeylerinin düşüklüğü, antioksidan mineral ve vitaminlerin düşüklüğü, ksantin oksidaz ve sitokinlerin yüksekliği, NO ve NO kökenli oksidanların aşırı

üretimidir (151). Otistik hastalarda eritrosit lipoksidasyon ürünü olan tiyobarbitürik reaktif substans (TBARS) düzeyleri yüksektir (152). Bazı çalışmalarda otistik bozukluk patojenezinde pürin metabolizması enzimlerinde defekt olduğu gösterilmiştir. Otistik hastaların serumlarında adenozin deaminaz (ADA) aktivitesinde azalma bulmuşlardır (153). Otizmde pürin yıkımında önemli rol oynayan ADA olup, ksantin oksidaz (XO) hız kısıtlayıcı enzimdir. Otizmde, pürin yıkımın oluşturduğu oksidatif hasardan ziyade nedenin XO ve ADA'nın her ikisinin de aktivite artışı olduğu gösterilmiştir (152).

### **3.5.10. Major depresyon (MD)**

MD'da oksidan/antioksidan sistem dengesinin bozukluğunu gösteren kanıtlar vardır. Beyin çoklu doymamış yağ asitleri, katekolaminler, ve monoaminlerden zengindir ve bu bileşikler lipit peroksidasyonu için hedef konumundadırlar (154). Beyin zengin demir içeriği nedeniyle lipit peroksidasyonunu başlatmak için yüksek derecede hasarlandırıcı hidroksil radikalini fazlaca üretir. Monoamin ve katekolaminler de okside olarak beyinde süperoksit anyonlarını artırır (155).

Depresif hastalarda artmış olan monoamin katabolizması sonucu oksidatif ve hidroksil radikalleri oluşur. Beyinde antioksidan sistemin yetersizliğinden dolayı hidroksil ve süperoksit anyonlarının artışı depresif hastalarda oksidatif stresi artırır (156).

Bir çalışmada (157) major depresyonlularda serum MDA düzeylerinin yüksekliği saptanmıştır. MDA düzeylerinin artışı depresif hastalarda oksidatif stresi ve lipit peroksidasyonuna bağlı membran hasarını gösterir. Bu çalışmada major depresyonluların serum SOD aktivitesinin, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında yüksek olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, depresif hastalarda plazma askorbik asidin

düşük konsantrasyonda olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın başka önemli bulgusu sitalopram ve fluoksetin ile tedaviden sonra serum MDA ve serum SOD düzeylerinde düşmedir. Bundan başka tedaviden sonra plazma askorbik asit düzeylerinin tedaviden sonra önemli düzeyde arttığı bulunmuştur. Tedavi süresinin artışı ile serum MDA ve serum SOD düzeylerinde ilerleyici bir düzelme sağlanmıştır.

Depresyon oluşumunda nörotransmitter dengesinde farklılaşmalar olduğu bilinen bir psikiyatrik bozukluktur. NO depresyon etyopatogenezinde önemli bir yer tutar. Hayvan modellerinde merkezi sinir sisteminde NMDA reseptörlerinin uyarılmasıyla oluşan NO'nun, NMDA reseptör antagonist etkisiyle anksiyolitik ve antidepresan etki gösterdiği bildirilmiştir (158). Anksiyete etyolojisinde NMDA reseptörlerinin baskılanması ile önemli ölçüde serotonin ve noradrenalinin salınımını artar ve NO sentezinin inhibisyonu ile anksiyolitik etki oluşturduğu gösterilmiştir (159,160). NMDA reseptör antagonistleri antidepresan etki gösterdiğine göre, NMDA uyarılması ile salınan NO'nun inhibisyonunda da antidepresan etki beklenmelidir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada; NOS inhibitörü olan 7-nitroindazol ile hayvanlardaki anksiyolitik, antidepresan etki gösterilmeye çalışılmış ve tatminkar cevap elde edilmiştir (160).

Beynin antioksidan defansın kaybıyla serbest radikal hücumu oluşur. Kusurlu antioksidan savunma sistemindeki bu hasarın üzerine depresyonda monoamin katabolizmasının artışı bindiğinde reaktif oksijen radikallerinin üretiminin artışıyla sonuçlanabilir (155). Depresyonda serum fosfolipitlerinin çoklu doymamış yağ asidi fraksiyonlarının önemli ölçüde düşüklüğü de oksidatif hasarın bir göstergesidir (161). Psikolojik streste lipit peroksidasyon artışı gözlenmiştir, bu da ciddi depresyona eşlik eder (162).

SOD ekstrasellüler ortamda az bulunan, esas itibariyle intrasellüler antioksidan bir enzimdir. İntrasellüler olarak süperoksit radikalının artan konsantrasyonuna yanıtta ve membran hasarıyla indüklenen lipit peroksidasyonunda SOD'nin ekstrasellüler konsantrasyonu kompensatuvar mekanizma olarak artabilir (155,163). SOD, hidroksil ve süperoksit anyonlarından koruyucudur ve bu anyonları suda çözünen stabil moleküllere dönüştür. SOD'un bir başka önemli fonksiyonu radikal aracılı beyin monoaminlerinin oksidasyon zincirini önlemesidir ve bu yüzden metabolitleri hücrelerin oksidatif stresine katkıda bulunmadan, antioksidan olarak fizyolojik olarak etki gösterir (164).

SOD ile karşılaştırıldığında, askorbik asit hem intrasellüler hem de extrasellüler olarak bulunur. Beyinde bulunan koruyuculuğu en önemli antioksidandır (165). Depresif hastaların bazılarında askorbik asit düzeyleri düşük bulunmuştur. Askorbik asidin insanda biyosentezi ihmal edilecek kadar azdır ve bunun çoğu da beyindedir. Bu askorbik asidin lipit peroksidasyonu önlediği ve serbest radikalleri koruyucu amaçla kullandığı bulunmuştur (166). Ayrıca, hidroksil radikalini nötralize eden demirin ferrik şeklinin ferro şekline dönüşümünü de azaltır (167).

Depresyonda serum vitamin E düzeylerinin de azaldığı bildirilmiştir (168).

Çalışmanın gereği:

Plastik cerrahi kliniğimize estetik/plastik cerrahi girişim için başvuran hastalardan bir kısmı psikiyatri kliniğince değerlendirilerek VDB tanısı almışlardır. Bu hasta grubunun cerrahi yaklaşımla ne gibi değişikliğe uğrayacağı dikkat çekici bulunduğundan araştırma gereği duyulmuştur.



Bu çalışmanın amacı:

VDB tanısı konan hastalarda;

1- Oksidatif stresin etkisinin olup olmadığı,

2- VDB hastaların demografik özellikleri,

3- Hastaların sosyoekonomik düzeyleri,

4- Bu hasta grubunun cerrahi ihtiyacının belirlenmesi,

5- Cerrahi girişimlerle hasta memnuniyetinin değerlendirilmesi sonucunda

elde edilen verilerle çalışma tamamlanmıştır.

Çalışma sonunda toplanan veriler hem VDB'nin oluşumundaki faktörleri hem de cerrahi seçeneğin hastaların psikososyal yaşamına etkisini anlamamı yardımcı olacaktır.

## 4. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Plastik Cerrahi kliniğine başvuran, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği'nce plastik cerrahi kliniğine yönlendirilen 37 hasta çalışmaya alındı. Bunlar DSM-IV tanı ölçütlerine göre VDB tanısı alan yatarak ya da ayaktan tedavi gören hastalardı. Yine çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş bireylerden 25 kişilik sağlıklı gönüllü kontrol grubu oluşturuldu.

### 4.1. Hasta Grupları

Hastalar için çalışmaya alma ölçütleri:

- 1- DSM-IV tanı ölçütlerine göre vücut dismorfik bozukluğu olan
- 2- 18 yaşından büyük olan
- 3- Görüşmeyi engelleyecek sosyokültürel ve eğitim seviyesi olmayan hastalardan oluşuyordu.

Hastalar için çalışmadan dışlama ölçütleri:

- 1- Hastada var olan psikiyatrik belirtilerin dağılımını etkileyecek bir bedensel patolojinin varlığı
- 2- Tanısal amaçlı görüşmeyi engelleyecek düzeyde eğitim ve dil problemi olması
- 3- Ağır bir fiziksel hastalığın varlığı
- 4- Alkol ve madde kötüye kullanımı ve bağımlılığın varlığı.

Kontrol grubu, Fırat Tıp Merkezinde sağlık personeli olarak çalışan, çalışma ölçütlerini karşılayan 25 sağlıklı kadın ve erkek bireylerden oluşturuldu.

Kontrol grubu için çalışmadan dışlama ölçütleri:

1- Bireysel ve ailesel psikiyatrik hastalık hikayesi.

2- Kronik stresli yaşam.

3- Son üç ay içerisinde tıbbi tedavi hikayesi olması.

Bu ölçütler kan örneklerinde çalışılan antioksidan sistemi etkilediği bilindiğinden bu hastalar çalışmaya alınmadı.

## **4.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar**

### **4.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu**

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Bu form yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanılan yer, ekonomik durum, aile yapısı gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık başlangıcında psikososyal stres etmeni gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

### **4.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi**

**(Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders) (SCID-I)**

SCID-I, 1997 yılında DSM-IV'e yönelik olarak hazırlanan Spitzer ve ark. tarafından tanıtılan birinci eksen tanısı koymaya yönelik bir yapılandırılmış görüşme formudur (169). SCID-I, Çorapçioğlu ve ark. (170) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemizdeki güvenilirlik araştırması tamamlanmıştır (171).

### **4.3. Uygulama**

Çalışmaya başlamak için Fırat Üniversitesi Etik Kurulundan 24.02.2005 tarihli uygunluk onayı alındı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın şekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatılarak imzalı onay alındı.

Çalışmaya alınan tüm bireylerle psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubunda SCID-I uygulanarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre, klinik görüşme ve aile anamnezi sonucunda tanısal değerlendirme yapıldı. Uzman bir psikiyatrist tarafından hastalar ikinci defa değerlendirilerek tanılar pekiştirildi. Hastalar çalışmaya alınmadan önce başka nedenlerle sürekli ya da çalışma dönemi kullandıkları ilaçların oksidatif sistemi etkileyip etkilemediği göz önüne alınarak dozları çalışmadan bir ay önce stabilize edildi.

Kontrol grubu ve hasta grubundan gecedен en az 12 saatlik bir açlık sonrası sabah 08.00 -11.00 saatleri arası kan örnekleri alındı.

Hastalardan onay alınarak örnekler -20 °C'de derin dondurucuda muhafaza edildi. Çalışılacağı zaman örnekler çözünerek Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Biyokimya Kliniği Laboratuvarında SOD, GSH-Px, MDA ve NO serum düzeyleri spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

### **4.4. Biyokimyasal değerlendirme**

NO düzeylerinin saptanması için, çalışma kriterlerine uyan hasta ve kontrol gruplarından kan örnekleri alındı. Serum NO düzeyleri Griess (172) reaksiyonu kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar mcg/litre olarak ifade edildi.

Plazmada bulunan lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA Satoh (173) ve Yagi'den (174) modifiye edilen bir yöntemle çalışıldı. Aerobik şartlarda

pH'nın 3,4 olduğu bir ortamda tiyobarbitürük asit (TBA) ile inkübasyonundan sonra oluşan pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik ölçümüne dayanarak saptandı. Sonuçlar nmol/ml olarak ifade edildi.

Plazma süperoksit dismutaz (SOD, EC 1.15.1.1) enzim aktivitesi Sun ve arkadaşlarının (175) tanımladığı ve Durak tarafından modifiye edilmiş yöntemine (176) göre çalışıldı. Ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksit radikallerinin nitrobluetetrazolium (NBT) indirgemesi sonucu oluşan kompleksin 560 nm'de spektrofotometrik olarak okunması sonucu SOD radikal kompleksi elde edildi. Burada NBT redüksiyonunu SOD inhibe eder ve SOD ünitesi olarak değerlendirilir. Bir SOD ünitesi NBT redüksiyonunu %50 oranında inhibe eden enzim aktivitesidir. Sonuçlar U/mgHb olarak ifade edildi.

Plazma glutatyon peroksidaz aktivitesi Paglia De Valentine metoduna (177) uygun olarak çalışıldı. Burada esas GSH-Px redükte glutatyonu kullanarak hidrojen peroksidin suya dönüşümünü katalizleyen enzimdir. Reaksiyon sonunda redükte glutatyon okside hale geçerken hidrojen peroksit suya katalizlenir. Redükte glutatyon tekrar kullanılmak üzere oksitlenmesi için NADP redükte halden okside hale geçmesi gerekir. Kullanılan NADPH miktarı GSH-Px aktivitesini verir. NADPH'nın azalan miktarının absorbansı 340 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Sonuçlar bu yönteme göre çalışıldı ve U/mgHb olarak ifade edildi.

#### **4.5. İstatistiksel Değerlendirme**

Gruplarda elde edilen veriler ortalama ( $\pm$  SD) olarak gösterildi. Grupların karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

İstatistiki değerlendirme SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

## 5. BULGULAR

### 5.1. Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 23'ü kadın 39 erkek olmak üzere toplam 62 hasta alındı. Bunların 37'si hasta grubu, 25'i ise sağlıklı kontrol grubuydu. Hastaların yaşları 16-45 arasında olup yaş ortalaması  $25,35 \pm 6,60$  idi. Kontrol grubunun yaşları ise 16-29 yaşları arasında olup ortalaması  $22,44 \pm 4,34$  idi. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).

Bu çalışmanın sosyodemografik özellikleri ele alındığında cinsiyet, yaşanılan yer, eğitim durumu ve ekonomik durum ele alındı. Baskın olan özellikler erkek cinsiyetin, il merkezinde yaşama, lise-yüksek okul mezunu olma ya da orta sosyoekonomik durumun ağırlık taşıdığı saptandı. Hasta grubu veri formunda belirgin özellikler hastaların tümünün ayaktan başvurduğu ve VDB ile ilgili zihinsel uğraşlarının en az 1 yıl en fazla 10 yıl olduğu dikkati çekmiştir. Zihinsel uğraşı süresi ortalama 3,66 yıl olarak belirlenmiştir. Hastalara ait sosyodemografik veriler ile kontrol grubu verileri Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Vücut dismorfik bozukluğu olan hastaların çalışma ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri.

	<b>Kontrol (n=25)</b>	<b>Vücut dismorfik bozukluğu (n=37)</b>
<b>Yaş</b>	22,44±4,34	25,35± 6,60
<b>Cins (E/K)</b>	15/10	24/13
<b>Hastalık süresi</b>		
<b>0-1 Yıl</b>		5 olgu
<b>1-2 Yıl</b>		13 olgu
<b>2-5 Yıl</b>		14 olgu
<b>5 yıl ve üzeri</b>		5 olgu
<b>Eğitim durumu</b>		
<b>Okur yazar değil</b>	-	-
<b>İlköğretim</b>	3	5
<b>Lise</b>	12	21
<b>Yüksekokul</b>	10	11
<b>Sosyoekonomik düzey</b>		
<b>İyi</b>	6	2
<b>Orta</b>	18	35
<b>Kötü</b>	1	2
<b>İkamet</b>		
<b>İl</b>	22	34
<b>İlçe</b>	2	3
<b>Köy</b>	1	1

Plastik cerrahi anabilim dalına başvuran 37 VDB olan hastanın yapılan değerlendirmesinde hastaların bir kısmında gerçekten var olan küçük kusurlarıyla ilgili sorunları mevcuttu. Bir kısım hasta ise gerçekte var olmayan hayali sorunlardan yakınıyordu: 37 hastanın 32'sinde (% 86) gerçek, kalan 5 hastada (%14) ise hayali zihinsel uğraşı vardı. Hastaların zihinsel ilgilerinin yoğunluğu bölgeleri şöyleydi. Hastaların 11'inde burun (% 29), 17 hasta burun dışında kalan yüz bölgesi

(% 45), 2 hastada boyun (% 5), 3 hasta saçlı deri (% 8), 3 hasta karın (% 8), 2 hasta meme (% 5), 1 hasta kulak (% 2), 1 hasta kafatası (% 2), 1 hasta dudak (% 2) ve 1 hasta göz kapağı (% 2) idi. Hastaların 4'ünde birden fazla alana zihinsel uğraşı niteliğinde ilgi vardı.

VDB olan hastaların 37'si kliniğimize yukarıda anılan vücut bölgeleriyle ilgili sorunları nedeniyle ameliyat olmak için başvurmuşlardır. Bu hastalardan 27'si (%73 ) ameliyata alındı. Hastaların 8'i (% 21,6) burun ameliyatı oldu. Bunlarından biri üç kez burun ameliyatı oldu. Bu hastanın burnunda önemli miktarda düzelme sağlanmasına rağmen zihinsel uğraşısı değişmedi. Diğer bir rinoplasti geçiren hasta burnuyla ilgili zihinsel uğraşılardan kurtulmasına rağmen ilgisi dudağının şekline yönelmeye başladı. Hastalardan 5'ine (hastaların %13,5'i) skar dokusu revizyonu ameliyatı uygulandı, bunların 2'inde insizyon skarı nedeniyle semptomları devam etti. Nevüs çıkarılması 12 hastaya (hastaların % 32,4'i) uygulandı ve bunlardan 5'inin operasyon sonrası insizyon skarı nedeniyle zihinsel uğraşı sorunları devam etti. Meme sorunu olan 2 hastaya (hastaların % 5'i) meme küçültme operasyonu uygulandı, bu hastanın sorunlarda erken dönemde azalma tespit edildi.

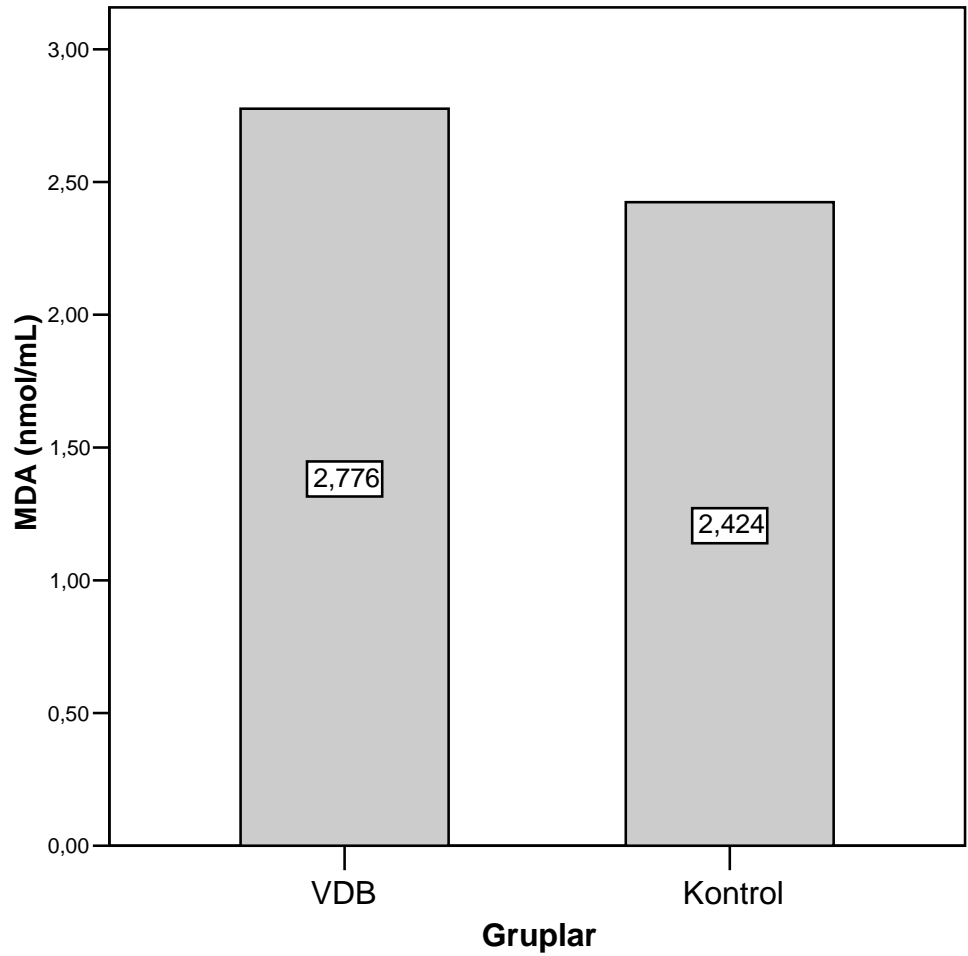
Cerrahi tedavi alan 27 hastanın 9'unda (hastaların % 33'ünde) ciddi sorunlar olmaya devam etti. Kalan hastalarda izlem yaptığımız 6 ay süre içinde sorunları ile ilgili ciddi azalma ya da sorunlarının kalmadığı yönünde bilgi alındı.



## 5.2. VDB ve Kontrol Grubu Serum MDA, NO, GSH-Px, SOD Düzeyleri

### 5.2.1. Vücut Dismorfik Bozukluğu ve Kontrol Grubunun Serum MDA Düzeyleri

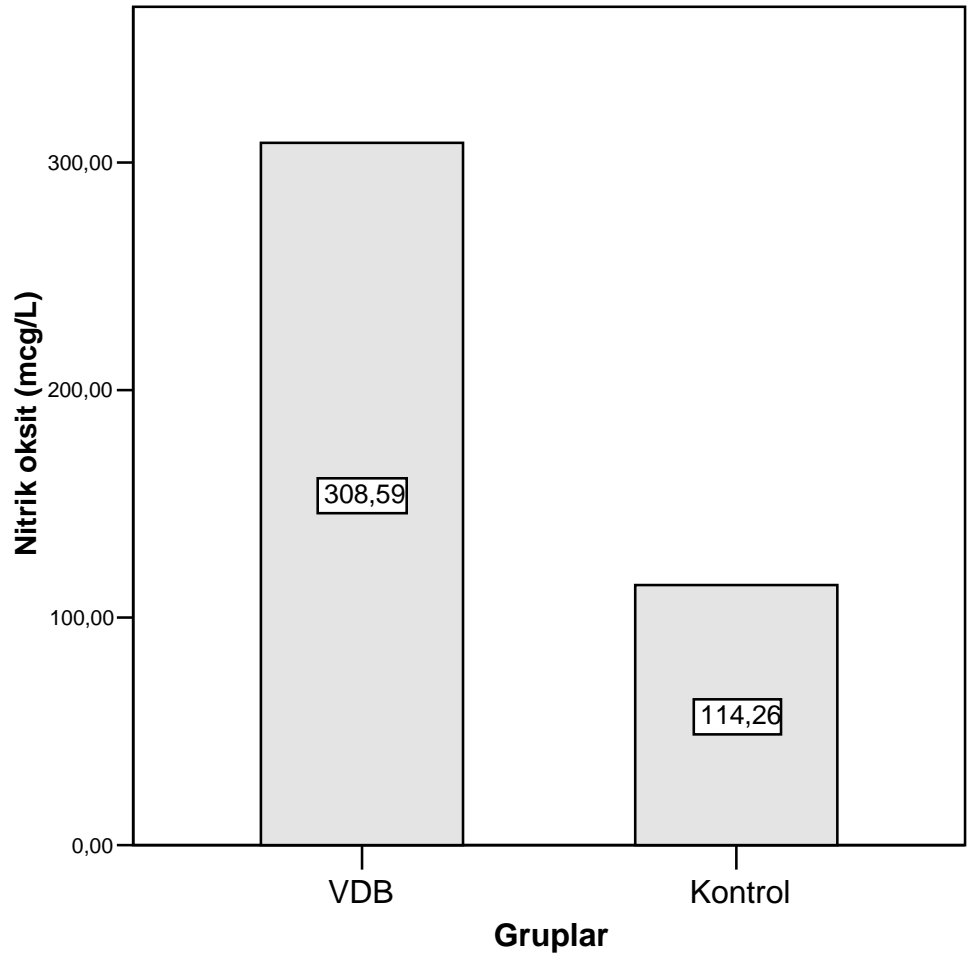
VDB olan hastaların serum MDA düzeyleri ile kontrol grubu serum MDA düzeyleri sırasıyla  $2,78 \pm 1,28$  ve  $2,42 \pm 0,42$  nmol/ml olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 4).



Şekil 4. Vücut dismorfik bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda serum MDA düzeyleri.

### 5.2.2. Vücut Dismorfik Bozukluğu ve Kontrol Grubunun Serum NO Düzeyleri

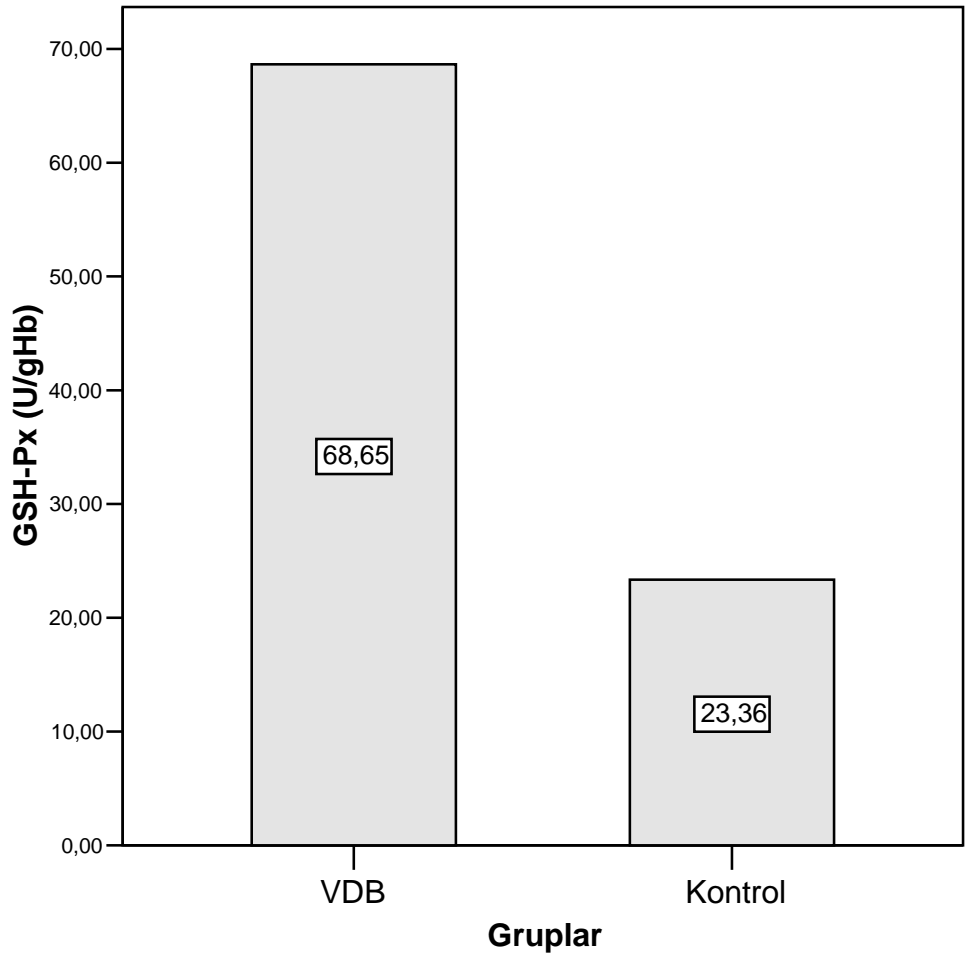
VDB olan hastaların serum NO düzeyleri ile kontrol grubu serum NO düzeyleri sırasıyla  $308,59 \pm 15,28$  ve  $114,26 \pm 11,10$  mcg/l olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p < 0,001$ ) (Şekil 5).



Şekil 5. Vücut dismorfik bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda serum NO düzeyleri.

### 5.2.3. Vücut Dismorfik Bozukluğu ve Kontrol Grubunun Serum GSH-Px Düzeyleri

VDB olan hastaların serum GSH-Px düzeyleri ile kontrol grubu serum GSH-Px düzeyleri sırasıyla  $68,65 \pm 7,02$  ve  $23,36 \pm 3,81$  U/gHb olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p < 0,001$ ) (Şekil 6).

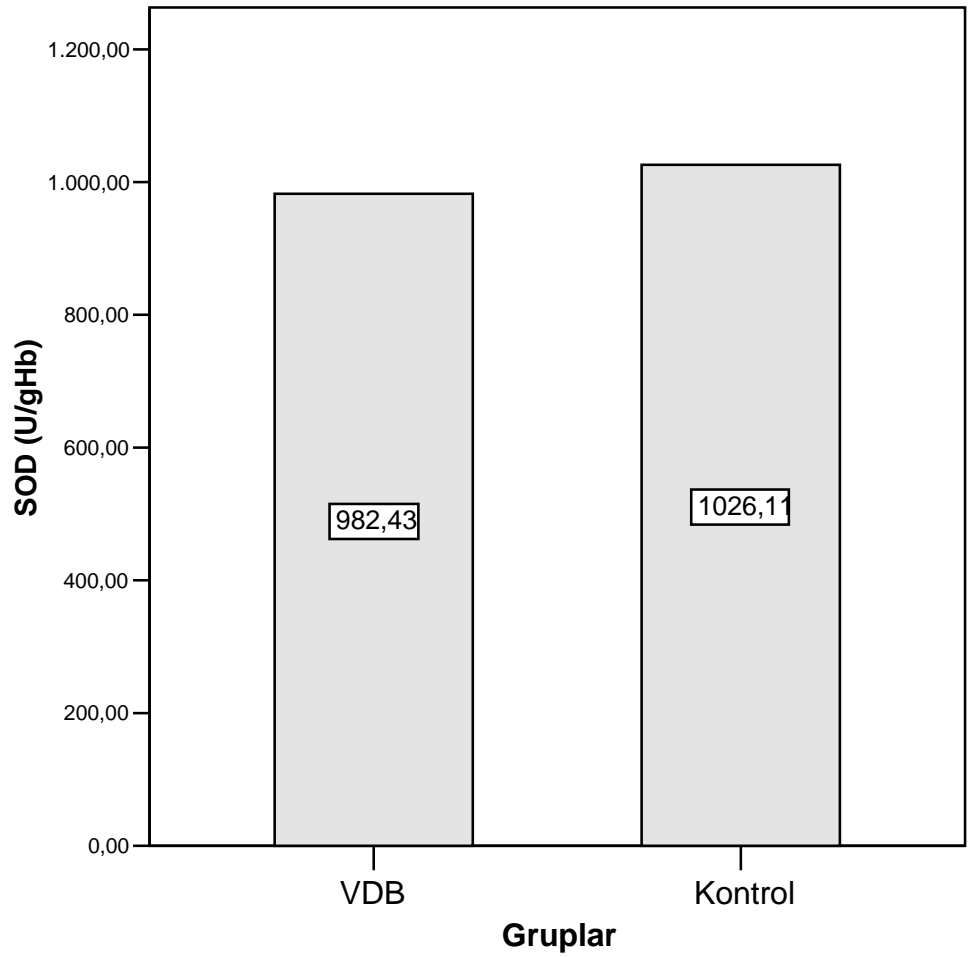


Şekil 6. Vücut dismorfik bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda serum GSH-Px düzeyleri.

#### 5.2.4. Vücut Dismorfik Bozukluğu ve Kontrol Grubunun Serum SOD

##### Düzeyleri

VDB olan hastaların serum SOD düzeyleri ile kontrol grubu serum SOD düzeyleri sırasıyla  $982,43 \pm 144,09$  ve  $1026,11 \pm 122,51$  U/gHb olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 7).



Şekil 7. Vücut dismorfik bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda serum SOD düzeyleri.

Yapılan Spearman korelasyon analizinde kontrol grubunda yaşla bakılan parametrelerin hiçbirinde anlamlı korelasyon belirlenmedi. Hasta grubunda ise yaş ile NO düzeyleri arasında anlamlılığa yakın ( $p=0.07$ ) korelasyon dışında anlamlı bir korelatif ilişki saptanmadı.

## 6. TARTIŞMA

VDB, birçok açıdan plastik cerrahları da ilgilendiren ve giderek önem kazanan bir bozukluktur. Yakın bir geçmişe kadar bu bozukluk hakkındaki bilgilerimiz oldukça kısıtlıydı. Bu bozukluğun tanınması, hakkındaki belirsizliğin giderilmesi ile VDB'nin yeniden tanımlanması için yapılan çalışmaların ışığında önemli sonuçlara ulaşmamıza neden olmuştur.

Amacımız, bu bozukluğun patojenezindeki nitrik oksitin, lipit peroksidasyon ürünü olan MDA'nın ve antioksidan enzimlerin rolünü inceleyerek cerrahi tedavinin etkisinin sonuçlarıyla karşılaştırma yapmak açısından ilk çalışma olma özelliğindedir. Tartışmaya geçmeden önce bulgularımızın gözden geçirilmesinin yararlı olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda VDB ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu serum NO, lipit peroksidasyon ürünü MDA, GSH-Px ve SOD enzimleri düzeyleri karşılaştırıldığında şu önemli sonuçlar elde edilmiştir.

- VDB ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serum NO düzeyleri sırasıyla  $308,59 \pm 15,28$  ve  $114,26 \pm 11,10$  mcg/l idi. VDB olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında ( $p < 0,001$ ) kuvvetle anlamlı farklılık belirlendi.

- VDB ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serum MDA düzeyleri sırasıyla  $2,78 \pm 1,28$  ve  $2,42 \pm 0,42$  nmol/ml olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

- VDB ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serum SOD düzeyleri sırasıyla  $982,43 \pm 144,10$  ve  $1026,11 \pm 122,50$  U/gHb olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

- VDB ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serum GSH-Px düzeyleri sırasıyla  $68,65 \pm 7,02$  ve  $23,36 \pm 3,81$  U/gHb olarak bulundu. VDB olan

hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak kuvvetle anlamlı farklılık tespit edildi ( $p<0,001$ ).

- Yapılan Spearman korelasyon analizinde; kontrol grubunda yaşla bakılan parametrelerin hiçbiri arasında anlamlı korelasyon belirlenmedi. Hasta grubunda ise yaş ile NO düzeyleri arasında anlamlılığa yakın ( $p=0.07$ ) korelasyon dışında anlamlı bir korelatif ilişki saptanmadı.

NO'nun anksiyete bozukluklarında da rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır. Kan örneklerinden nitrit düzeylerinin ölçümü dolaylı olarak NO ve NOS aktivitesinin artışını gösteren bir bulgudur. Bunun nedeni NO'nun doğrudan ölçümünün zorluklarıdır (178). Depresyon ve anksiyete bozukluğu olan hastalarda plazma nitrit/nitrat düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (179). Panik bozukluğu olan hastalarda da trombositlerde klomipramin tedavisi öncesi ve sonrasında cAMP ve cGMP düzeyleri incelenmiş ve klomipramin tedavisi sonrası panik atak esnasında düşen cAMP düzeylerini düzelttiği ama cGMP (NO düzeyi göstergesidir) düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası değişmediği saptanmıştır (180). Major depresyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, hem trombositlerde eNOS aktivitesinde hem de plazma NO metabolitleri olan nitrit ve nitratlarda azalma saptanmıştır. Bunun da koroner kalp hastalığında risk oluşturabildiği belirtilmiştir (181).

Post-travmatik stres bozukluğuunda nitrik oksit ve peroksinitrit düzeylerinin arttığı ve bunun glutamerjik nöronların NMDA reseptörleri aracılığıyla NO ve peroksinitriti artırdığı gösterilmiştir (182,183). Ayrıca, glutasyon eksikliği, artmış lipid peroksit düzeyleri ve antioksidan enzimlerde değişme ortaya çıkardığı da tespit edilmiştir (184).

Hem nitriderjik sistem hem de serotonerjik yapılan çalışmalarda nNOS aktivitesi ve serotonin salınımı yapan bölgelerin birbirine yakın olduğu gösterilmiştir (185). Yapılan bir çalışmada NO'nun serotonin gerialımını inhibe ettiği gösterilmiştir (186). Ayrıca paroksetinin (bir SGAİ) NOS ve sitokrom p450 enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (182). SGAİ'ler VDB'de tedavide yararlı olduğu göz önüne alındığında NO aracılı oksidatif streste de yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Nöronal membranlar yüksek oksijen tüketime ve lipit içeriğine sahip olduklarından serbest radikallere maruz kalmaları özellikle risk taşır (187). SOD etki olarak süperoksit radikallerini hidrojen peroksite çevirir. GSH-Px ve katalaz ise hidrojen peroksiti su ve oksijene çevirerek serbest radikal oluşumu beraberce önleyen mekanizmanın parçası olurlar. GSH-Px sitozolde yerleşmiş, 4 selenyum atomu içeren tetramerik yapıda bir enzimdir. Karaciğerde en yüksek, kalp, akciğer ve beyinde orta, kasta düşük aktivitede bulunur.

MDA, lipit peroksidasyon ürünüdür. Çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek lipid peroksidasyonunun kendisini tetikleyerek yeniden lipid radikalleri ve peroksitlerini oluşturur. Lipid peroksitlerinin konsantrasyonları arttığa, membranların akışkanlıkları azalır ve kalsiyum gibi iyonların hücre içine geçişi kolaylaşır ve nihayet hücre fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkar.

Bazı psikiyatrik bozukluklarda antioksidan enzim aktiviteleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Duygulanım durumu bozukluklarında tedavi öncesi ve sonrası CAT, SOD, GSH-Px gibi enzimler ile MDA ve NO düzeyleri çalışılmıştır. Bu alışmada CAT aktivitesi hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası sağlıklı kontrol grubundan anlamlı lde düşük bulunmuştur. GSH-Px aktivitesi ise tedavi öncesinde, hem tedavi sonrası grup hem de sağlıklı kontrol grubundan yüksek



bulunmuştur. MDA düzeyleri ise hem tedavi öncesi grup hem de tedavi sonrası grupta sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (188). Obsesif kompulsif bozukluğu ile birlikte major depresyonu olan ve olmayan hasta grubunda serbest radikal dönüşümünü sağlayan CAT, SOD, GSH-Px ve MDA düzeyleri incelendiğinde; SOD aktivitesi, OKB'nin major depresyon (MD) ile birlikte olduğu grupta hem OKB'nin MDA ile olmayan grup ve sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. GSH-Px düzeyleri her iki grupta sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca, OKB ile MD birlikte olan ve olmayan gruplar arasında GSH-Px aktivite düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmıştır. CAT aktivitesi OKB'nin MD birlikteliği olan grubu, kontrol grubu ve OKB'nin MD birlikteliği olmayan grubuyla karşılaştırıldığında hafifçe yüksek bulunmuştur. MDA düzeyleri ise her iki grupta sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Yao ve arkadaşları (189), şizofrenide ilaç kullanılmayan dönemde SOD aktivitesini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulmuşlardır.

VDB, plastik cerrahinin sık karşılaştığı somatoform bozukluklardan biridir. Bu hasta grubu sorunlarını fiziksel görünümünde, çoğunlukla derilerinde ararlar. Oysa sorun daha derinlerde ve karmaşık gözüküyor. VDB olan hastaların cinsiyet oranı belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda E/K oranı ortalama olarak 1/1'dir (34,38). Bizim çalışmamızda E/K oranı yaklaşık olarak 2/1 idi. Bu oran değişikliği çalışmaya alınan azlığından, yöresel etkilerden, ataerkil aile yapısından kaynaklanıyor olabilir.

Bu hastaların çoğunluğunun zihinsel uğraşları literatürle uyumlu olarak en çok genç, kentli kesimden idi. Zıt olarak, batı toplumlarında işsiz insanlar olmasına rağmen bizim çalışmamızda çoğu işi olan insanlardı. En çok zihinsel uğraşı olan beden bölgesi baş ve yüz bölgesindeydi. Hastalarımızın % 74'ü baş boyun bölgesi bedensel uğraşlarına sahipti (12). Çalışmaya aldığımız 37 hastanın 27'si (tüm hastaların % 73'ü) ameliyat edildi. Yapılan görüşmelerde hastalara ameliyat, ameliyat sonrası dönemde olabilecek olağan ve olağandışı durumlar konusunda bilgi verildi. Bu bilgiler verilen ve beklentisinin karşılanmadığını düşünen 10 hasta ameliyatı kabul etmedi. Ameliyat edilen hastaların 18'i (tüm hastaların % 49) yapılan cerrahi girişimlerden memnun kalmış ve kalan 9 (tüm hastaların %24) hasta yapılan cerrahi girişimden sonra da zihinsel uğraşları devam etmiştir.

Rinoplasti ameliyatı olan 53 hastada yapılan bir çalışmada hastalara operasyon öncesi Rosenberg benlik saygısı ölçeği, beden imgesi ölçeği ve Minnesota çok yönlü kişilik envanteri (MÇKE) uygulanmıştır. Hastaların % 44'ünde MÇKE profilleri patolojik sınırlarda olduğu ve bu hastaların çoğunluğunda ego düşüklüğü olduğu belirtilmiştir. Ameliyat öncesi ve sonrası Rosenberg benlik ölçeği ve beden imgesi ölçeği normal olarak bulunmuş. Burun ameliyatlarından memnuniyet oranı ortalama % 70 olup bu oranın % 90'lar üzerinde olduğunu savunan yayınlarda vardır. Ego düşüklüğü ile yaklaşık aynı orana sahip olan ego düşüklüğü olgusu ister istemez temel patolojilere belki de multidisipliner olarak yönelmeyi gerekli kılar (190).

Bir klinik çalışmada 46 prosedür geçiren 25 VDB hastası rapor edilmiştir. Bu çalışmada hastaların çoğunluğu kadın olup hastalara ortalama 5,6 yıl kadar önce operasyon yapılmıştır. Hastaların tatminkarlık düzeyi 0'dan 10'a kadar, en düşük 0 en fazla 10 puan olarak değerlendirilmiştir. Buna göre en yüksek tatminkarlık

(cerrahi girişimlerin % 60-80'i) mammoplastiler, yüz germe ve kulak delme yaklaşımlarında oluşmuştur. Yaygın cerrahi bir girişim olan rinoplastide ise görece taminsizlik oranı yüksek bulunmuş (cerrahi girişimlerin % 25-30) ve tekrarlayan rinoplastilerde taminsizlik baskın olarak ortaya çıkmıştır. Taminsizlik oluşturan diğer yaklaşımlar dudaklara kollajen enjeksiyonu, kozmetik diatermi ve saç implantasyonudur (46)

Plastik cerrahi girişimlerinin psikososyal yönlerinin araştırıldığı başka bir çalışmada, 72 hastada yüz germe ve göz kapağı estetik girişimi yapılan hastalarda % 86 oranında memnuniyet gözlenmiştir (57). Bir çalışmada da 61 kadın hastaya meme büyütme cerrahisi uygulanmış ve daha önce psikiyatrik sorunları olan bu hastaların % 78'inde belirgin memnuniyet sağlanmıştır (64). Meme büyütme (38 hasta) ve küçültme (166 hasta) cerrahisi uygulanan iki ayrı çalışma grubunda memnuniyeti her iki grupta da % 86 olarak bulunmuştur (61,191).

Yapılan çalışmalarda VDB olan hastaların bir bölümünün düzeltici cerrahi yaklaşımlarla önemli ölçüde düzelme sağlamakla beraber (192-194) yapılan estetik operasyonların sıkça durumu daha da kötüleştirdiği bildirilmiştir (15,195).

Yaygınlığı konusunda değişik oranlar bulunan ve bu oranların estetik cerrahi kliniklerine başvuran hastalarda % 6,3 gibi yüksek oranlarda olması dikkatleri bu konuya çekmemize neden olmuştur (196). VDB'nin tanınması ve bu hastalara gelecekte ortak bir yaklaşım benimsenmesi oldukça önemlidir. Bu nedenle burada plastik cerrahlara düşen görev bu hastalığın tanısına yardımcı olduktan sonra tedavisi için psikiyatri kliniklerine yönlendirmek, doğru yaklaşımlarla tedavisine katkıda bulunmak olmalıdır. Yine de, psikiyatrik tedavinin yanı sıra yapılan cerrahi müdahalelerden hastaların önemli bir bölümünün psikişik sorunlarında düzelme

olduğu gösterilmiştir. Bir başka deyişle, cerrahi yaklaşım için kesin kontrendikasyon bulunmamaktadır (197).

Bu sonuçlara göre ameliyat sonrası kısa dönemde anlamlı bir değişiklik beklenmediği için uzun dönemde hastaların oksidan-antioksidan sistem dengesinde değişiklik olup olmadığı gözlenebilir. Bununla birlikte, operasyon öncesi dönemde hastaların kan örnekleriyle çalışılan serbest radikal düzeyleri operasyon sonrası dönemde oksidatif stresin psişik yönden oluşturması muhtemel etkisini gözlemek gerekebilir.

Bizim sonuçlarımıza göre VDB'si olan hastalarda cerrahi sonrası memnuniyet oranının hastaların yarısından fazlasında gerçekleştiği tespit edilmiştir. Yine de, psikiyatrik yaklaşımların desteği göz ardı edilmemelidir.

VDB hastalarının plastik cerrahiye yöneldiklerini belirtmiştik. VDB tedavisinde yaygın kabul gören görüş SGAİ ve davranış tedavisidir. Bunlarla hastaların yaklaşık 2/3'inde başarı elde edilmiştir. Hastaların bazılarında cerrahinin yararlı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu hasta grubu psikiyatristlerle koordine olunarak medikal tedavi almış hastalardı. Ayrıca zihinsel uğraşının bazı vücut bölgelerinde farklı şiddette algılandığı, bazı vücut yörelerine zihinsel ilginin daha yoğun olduğu göz önüne alınacak olursa kesin yargılara ulaşmak güçtür. Örneğin, rinoplasti geçiren VDB hastalarda tatminsizlik daha yüksek oranda olurken mamoplasti geçirenlerde daha düşük tatminsizlik yaşanmıştır.

Başvuran hastaların NO'nun merkezi sinir sisteminde etkileri ve sorunlu tutulduğu nöropsikiyatrik bozukluklar dikkate alındığında, alışmamızda VDB'de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ykseklıği dikkatlerin bu moleküle çevrilmesine neden olacaktır. Çalışmamızda VDB olan hastaların kontrol grubuna göre NO metabolitleri olan serum nitrit/nitratlarının düzeyi anlamlı derecede yüksek

bulundu. Antioksidan sistemin bir bileşeni olan GSH-Px'in sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunması da önemli bir bulgudur. Nöronal oksidatif stresin SSS'de olası etkileri de göz önüne alındığında somatoform bir bozukluk olan VDB'nin etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma bunu göstermek bakımından yapılan ilk çalışmadır. NO'nun yaşla anlamlı düzeye yakın ( $p=0,7$ ) korele olması da yaşla artan oksidatif stresin katkısının olabileceğini gösterebilir.

Ayrıca biyokimyasal olarak serotonin ile NO arasındaki oksidatif stres işbirliği, SGAİ'lerin tedavide kullanım yararı göz önüne alındığında önemli sonuçlara ulaşılacaktır. Bu konuda daha detaylı araştırmaların yararına inanmaktayız.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994, 4. baskı (DSM-IV). Washington DC. American Psychiatric Press.
- 2- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders-Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, 1992. World Health Organization, Geneva.
- 3- Walker P. Everything you need to know about body dysmorphic disorder. 1994, New York. The Rosen Pub Group.
- 4- Stekel W. Compulsion and doubt. 1949, New York Liverright.
- 5- Janet P. L'obsession de la houte du corps. Les obsessions et la psycasthenie. Paris Alcan,1903: 33-50.
- 6- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1987, Gözden geçirilmiş 3. baskı (DSM-III-R). Washington DC. American Psychiatric Press.
- 7- Phillips, KA, Hollander E, Rasmussen SA, Aronowitz BR, De Caria C, Goodman WK. A severity rating for body dysmorphic disorder: development, reliability, and validity of a modified version of the Yale –Brown Obsessive Compulsive Scale. Psychopharmacology Bulletin, 1997; 33: 17–22.
- 8- Phillips KA, Gunderson CG, Mallya G, McElroy SL, Cater W. A comparison study of body dysmorphic disorder and obsessive – compulsive disorder. Journal of Clinical Psychiatry 1998; 59: 568–575.
- 9- Slade PD. What is body image? Behaviour Research and Therapy 1994(5): 497–502.

- 10- Rosen JC. Body dysmorphic disorder: assessment and treatment. In: J.K. Thompson (Ed.), *Body image, eating disorders, and obesity* 1996:149–170. Washington, DC: American Psychological Association.
- 11- Veale D, Gournay K, Dryden W, Boocock A, Shah F, Wilson R, Walburn J. Body dysmorphic disorder: a cognitive behavioural model and pilot randomised controlled trial. *Behaviour Research and Therapy* 1996; 9: 717–729.
- 12- Phillips KA, McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI. Body dysmorphic disorder: 30 cases of imagined ugliness. *American Journal of Psychiatry* 1993;150:302–308.
- 13- Phillips KA, Kim JM, Hudson JI. Body image disturbance in body dysmorphic disorder and eating disorders. *The Psychiatric Clinics of North America* 1995; 18: 317– 334.
- 14- Veale D, Boocock A, Gournay K, Dryden W, Shah F, Wilson R, Walburn J. Body dysmorphic disorder — a survey of 50 cases. *British Journal of Psychiatry*, 1996; 169:196– 201.
- 15- Phillips KA, McElroy SL, Hudson JI, Pope Jr HG. Body dysmorphic disorder: an obsessive compulsive spectrum disorder, a form of affective spectrum disorder, or both? *J Clin Psychiatry* 1995; 56:41–51.
- 16- McElroy SL, Phillips KA, Keck PE Jr, Hudson JI, Pope Jr HG. Body dysmorphic disorder: does it have a psychotic subtype? *J Clin Psychiatry*, 1993; 54: 389-395.
- 17- Renshaw DC. Body dysmorphia, plastic surgeon and the counselor the family journal: *Counseling and therapy for couples and families*, 2003; Vol.11 No.3 July: 264-267.

18- Aşkın R, Çili AS ve ark. Ayaktan psikiyatrik hastalarda vücut dismorfik bozukluğu: Tanı, yaşam boyu başka ruhsal hastalık varlığı, demografik ve klinik özellikler. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002; 13(3): 197-203.

19- Hollander E, Phillips KA. Body image and experience disorders: body dysmorphic and depersonalization disorders. In: Hollander E, editor. *Obsessive-compulsive related disorders*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1992.

20- Perugi G, Giannotti D, DiVaio S, Valori E, Frare F, Cassano GB et al. Prevalence, phenomenology and comorbidity of dysmorphophobia (body dysmorphic disorder) in a clinical population. *Int J Psych Clin Pract*. 1997; 1:77–82.

21- Hollander E, Cohen LJ, Simeon D. Body dysmorphic disorder. *Psychiatry Ann* 1993; 23: 359–64.

22- F Frare et al. Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: a comparison of clinical features. *European Psychiatry* 2004; 19: 292–298.

23- Rosen JC. The nature of body dysmorphic disorder and treatment with cognitive– behavioral practice. *Cognitive and Behavioral Practice*, 1995; 2: 143–166.

24- Zimmerman M, Mattia JJ. Body dysmorphic disorder in psychiatric outpatients: recognition, prevalence, comorbidity, demographic, and clinical correlates. *Compr Psychiatry*, 1998; 39: 265- 270.

25- Neziroglu F, and Yaryura-Tobias JA. A review of cognitive behavioral and pharmacological treatment of body dysmorphic disorder. *Behavior Modification*, 1997; 21: 324– 340.

26- Phillips KA. Body dysmorphic disorder: the distress of imagined ugliness. *American Journal of Psychiatry*, 1991;148: 1138–1149.



- 27- Corervey MB, Gleaves DH. Body dysmorphic disorder: A review of conceptualizations, assessment, and treatment strategies. *Clin Psychol Review*, 2001; 21 (6): 949-970.
- 28- Bienvenu OJ, Samuels JF, Riddle MA, Hoehn-Saric R, Liang KY, Cullen BA, Grados M.A., Nestadt G: The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 287-293.
- 29- Biby EL. The relationship between body dysmorphic disorder and depression, self-esteem, somatization, and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychol* 1998; 54: 189-199.
- 30- Favarelli C, Salvatori S, Galassi F, Aiazzi L, Drei C, Cabras P. Epidemiology of somatoform disorders: a community survey in Florence. *Soc Psychiatry Epidem.* 1997; 32: 24-29.
- 31- Otto MW, Wilhelm S, Cohen LS, Harlow BL. Prevalence body dysmorphic disorder in a community sample of women. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2061-2063.
- 32- Altamura AC, Mundo E, Medda S, Mannu P. Body dysmorphic disorder: diagnostic spectrum and comorbidity patterns. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (suppl 5): S 375
- 33- Bohne A, Wilhelm S, Keuthen NJ, Florin I, Baer L, Jenike MA. Prevalence body dysmorphic disorder in a German college student sample. *Psychiatry Res* 2002; 109: 101-104.
- 34- Philips KA, Diaz SF. Gender differences in body dysmorphic disorder. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 157-157.

- 35- Neziroglu F, Yaryura-Tobias JA. Body dysmorphic disorder: phenomenology and case descriptions. *Behav Psychother* 1993; 21: 27-36.
- 36- Hollander E, Wong CM. Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:3-6.
- 37- Hollander E, Cohen LJ, Simeon D. Body dysmorphic disorder. *Psychiatric Annals*, 1993; 23: 359-364.
- 38- Phillips KA. Body dysmorphic disorder: clinical aspects and treatment strategies. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 1998; 62:A33– A48.
- 39- Rosen JC, Reiter J, and Orosan P. Cognitive – behavioral body image therapy for body dysmorphic disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1995; 3: 263–269.
- 40- Sarwer DB, Didie ER. Body image in cosmetic surgical and dermatological practice. In: Castle D.J., Philips K.A., ( eds.) *disorders of body image*. Hampshire: wrightson Biomedical 2002; 37-53.
- 41- Castle DJ, Philips KA, editors: *Disorder of body image*. Hampsire, UK: wrightson Biomedical. 2002.
- 42- Sarwer DB, Whitaker LA, Pertschuk MJ, Wadden TA. Body image concerns of reconstructive surgery patients: an underrecognized problem. *Ann Plast Surg*, 1998; 40: 403-407.

- 43- Yang CF, Gray P, Pope Jr, HG. Male body image in Taiwan versus the West. *Am J Psychiatry* 2005; 162(2):p263.
- 44- Rosen JM, Ramirez E. A comparison of eating disorders and body dysmorphic disorder on body image and psychological adjustment. *J Psychosomatic Res*, 1998; 44: 441-449.
- 45- Philips KA, Grant J, Siniscalli J, Albertini RS. surgical and nonpsychiatric treatment of patients with body dysmorphic disorder. *Psychosomatics* 2001; 42: 504-510.
- 46- Veale D. Outcome of cosmetic surgery and “DIY” surgery in patients with body dysmorphic disorder. *Psychiatr Bull*. 2000; 24:218-221.
- 47- Veale D. Body dysmorphic disorder. *Postgrad Med J* 2004; 80:67-71.
- 48- Sarwer DB, Wadden TA, Pertschuk MJ, Whitaker LA. Body image dissatisfaction and body dysmorphic disorder in 100 cosmetic surgery patients. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1644-1649.
- 49- Ishigooka J, Iwao M, Suzuki M, Fukuyama Y, Murasaki M, Miura S. Demographic features of patients seeking cosmetic surgery. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52: 283-287.
- 50- Philips KA, Dufresne RG Jr, Wilkel CS, et al. Rate of body dysmorphic disorder in dermatology patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 436-444.
- 51- Sarwer DB. Awareness and Identification of Body Dysmorphic Disorder by Aesthetic Surgeons: Results of a Survey of American for Aesthetic Plastic Surgery Members. *Aesthetic Surg J* 2002; 22:531-535.

52- Veale D, De Haro L, Lambrou C. Cosmetic rhinoplasty in body dysmorphic disorder. *Br J Plast Surg*. 2003; 56: 546-551.

53- Zigmond A, Snaith RP. The hospital depression and anxiety scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-370-.

54- Edgerton MT, Jacobson WE, and Meyer E. Surgical-psychiatric study of patients seeking plastic(cosmetic) surgery: Ninety-eight consecutive patients with minimal deformity. *Br J Plast Surg* 1960; 13: 136-145.

55- Slator R, and Harris DL. Are rhinoplasty patients potentially mad? *Br J Plast Surg* 1992; 45: 307-.

56- Guyuron B, and Bokhari F. Patient satisfaction following rhinoplasty. *Aesthetic Plast. Surg* 1996; 20: 153-

57- Edgerton MT, Webb WL, Slaughter R, and Meyer E. Surgical results and psychosocial changes following rhytidectomy. *Plast Reconstr Surg* 1964; 33: 503-521.

58- Meyer E, Jacobson WE, Edgerton MT, and Canter A. Motivational patterns in patients seeking elective plastic surgery. *Psychosom Med* 1960; 22: 193-

59- Sarwer DB, Wadden TA, Pertschuk MJ, and Whitaker LA. The psychology of cosmetic surgery: A review and reconceptualization. *Clin Psychol Rev*. 1998; 18: 1-

22

- 60- Goin MK, Burgoyne R.W, Goin JM, and Staples FR. A prospective psychosocial study of 50 female face-lift patients. *Plast Reconstr.Surg.* 1980; 65: 436-
- 61- Meyer L, Rinberg A. Augmentation mammoplasty: Psychiatric and psycosocial characteristic and outcome in a group of Swedish women. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1987; 21: 199-208.
- 62- Robin AA, Copas JB, Jack AB, Kaeser AC, and Thomas PJ. Reshaping the psyche: The concurrent improvement in appearance and mental state after rhinoplasty. *Br J Psychiatry.* 1988; 152: 539-543.
- 63- Edgerton MT, Meyer E, Jacobson WE. Augmentation mammoplasty 11: Further surgical and psychiatric evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 1961; 27: 279-
- 64- Beale S, Hambert G, Lisper H, Olsen L, Palm B. Augmentation mammoplasty: The surgical and psychosocial effects of the operation and prediction of the result. *Ann Plast. Surg.* 1985; 14: 473-
- 65- Ercolani M, Baldaro B, Rossi N, Tromboni G. Five year follow up of cosmetic rhinoplasty. *J. Psychosom. Res.* 1999; 47: 283-
- 66- Wright MR, Wright WK. A psychological study of patients undergoing cosmetic surgery. *Arch Otolaryngol* 1975; 101: 145-151.

- 67- Napoloen A. The presentation of personalities in plastic surgery. *Ann Plast Surg* 1993; 31: 193-
- 68- Knorr N. Feminine loss of identity in rhinoplasty. *Arch. Otolaryngol.* 1972; 96: 11
- 69- Goin MK, Goin JM, Gianini MH. The pyshic consequences of a reduction mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1977; 59: 530-.
- 70- Veale D. Advances in a cognitive behavioural understanding of body dysmorphic disorder. *Body Image* (in press).
- 71- Veale DM, Lambrou C. The importance of aesthetics in body dysmorphic disorder. *CNS Spectrums.* 2002; 7: 429-431.
- 72- Veale D, Ennis M, Lambrou C. Possible association of body dysmorphic disorder with an occupation or education in art and design. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1788–1790.
- 73- Philips KA, Albertini RS, Rasmusen SA. A randomized placebo controlled trial of fluoxetine in body dysmorphic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59: 381-383.
- 74- Philips KA. Pharmacologic treatment of body dysmorphic disorder: review of the evidence and a recommended treatment approach. *CNS spectrums.* 2002; 7:453-463.
- 75- Barr LC, Goodman WK, Price LH. Acute exacerbation of body dysmorphic disorder during tryptophan depletion (letter). *American Journal of Psychiatry.* 1992; 149: 1406-1407.

- 76- Kalus O, Kanh RS, Wetzler S, Asnis GM, Van-Praag HM. Hypersensitivity to m-chlorophenylpiperazine in a subject with subclinical panic attacks. *Biological Psychiatry*. 1990; 28: 1053-1057.
- 77- Walker P. Everything you need to know about body dysmorphic disorder. 1999, New York: The Rosen Pub. Group.
- 78- Hollander E, Aronowitz BR. Comorbid social anxiety and body dysmorphic disorder: managing the complicated patient. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60: 27-31.
- 79- Phillips KA. Body dysmorphic disorder and depression: Theoretical considerations and treatment strategies. *Psychiatric Q*. 1999; 70: 313-331.
- 80- Rosen JM, Ramirez E. A comparison of eating disorders and body dysmorphic disorder on body image and psychological adjustment. *J Psychosomatic Res* 1998; 44: 441-449.
- 81- Phillips KA, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JI, Pope HG Jr. A comparison of delusional and nondelusional body dysmorphic disorder in 100 cases. *Psychopharmacology Bull*, 1994; 30: 179-186.
- 82- Castle DJ, Philips KA(editors). Disorders of body image. 2002, Hampshire UK: Wrightson Biomedical.
- 83- Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-45.

- 84- Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ, Bulkley GB, Hoopes JE. The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann Plast Surg* 1983; 19: 87-90.
- 85- Stohs SJ. The role of free radicals in toxicity and disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1995; 6: 205-28.
- 86- Torun M, Yardım S, Gönenç A, Sargın H. Çeşitli kanser vakalarında serum MDA düzeyleri. *Biyokimya dergisi* 1995; 20: 1-7.
- 87- De Groot H. Reactive oxygen species in tissue injury. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 328-32.
- 88- Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry in vivo. *British Medical Bulletin* 1993; 49:481-93.
- 89- Halliwell B. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *The Lancet* 1984; 23: 1396-8.
- 90- Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems. Source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91:14-21.
- 91- Bishop ML, Janet LP. Free radicals in clinical chemistry: Principles, procedures, correlations. Third edition. Philadelphia, New York. 1996; 765-777.
- 92- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.



- 93- Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 16: 664-666.
- 94- Moncada S. The L-arginine: Nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* 1992; 145: 201-227.
- 95- Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-237.
- 96- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.
- 97- Kayaalp S.Oğuz. *Tıbbi Farmakoloji*, 9. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Basımevi, 1998; 1534-1535.
- 98- Prado R, Watson BD, Kuluz J, Dietrich WD. Endothelium-derived nitric oxide synthase inhibition. Effects on cerebral blood flow, pial artery diameter, and vascular morphology in rats. *Stroke* 1992; 23: 1118-1124.
- 99- Schuman EM, Madison DV. Locally distributed synaptic potentiation in the hippocampus. *Science* 1994; 263, 532–536.
- 100- Wood J, Garthwaite J. Models of the diffusional spread of nitric oxide: implications for neural nitric oxide signalling and its pharmacological properties. *Neuropharmacol.* 1994; 33: 1235–1244.
- 101- Garthwaite J, Boulton, CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol.* 1995; 57: 683–706.

- 102- Bredt DS, Ferris CD, Snyder SH. Nitric oxide synthase regulatory sites. Phosphorylation by cyclic AMP-dependent protein kinase, protein kinase C and calcium/calmodulin protein kinase: identification of flavin and calmodulin binding sites. *J Biol Chem* 1992; 267: 976–981.
- 103- Francis SH, Corbin JD. Structure and function of cyclic nucleotide-dependent protein kinases. *Annu Rev Physiol* 1994; 56: 237-272.
- 104- Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001; 357: 593–615.
- 105- Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993; 52: 127-136.
- 106- Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, Lowenstein C, Reed RR, Snyder SH. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. *Nature* 1991; 351: 714-718.
- 107- Solomon HS. Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters? *Science* 1992; 257: 494-496.
- 108- Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993; 52: 127-136.
- 109- Arancio O, Kandel ER, Hawkins RD. Activity-dependant long-term enhancement of transmitter release by presynaptic 30,50-cyclic GMP in cultured hippocampal neurons. *Nature*. 1995 Jul 6; 376(6535): 74-80

- 110- Holscher C. Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 1997; 20: 298–303.
- 111- Akaike A, Tamura Y, Terada K, Nakata N. Regulation by neuroprotective factors of NMDA receptor mediated nitric oxide synthesis in the brain and retina. *Prog Brain Res* 1994; 103: 391-403
- 112- Dawson VL, Dawson TM, London ED, Brecht DS, Snyder SH. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; 88: 6368-6371.
- 113- Huang Z, Huang PL, Panahian N, Dalkara T, Fishman MC, Moskowitz MA. Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. *Science* 1994; 265: 1883-1885.
- 114- Garthwaite G, Garthwaite J. Nitric oxide does not mediate acute glutamate neurotoxicity, nor is it neuroprotective, in rat brain slices. *Neuropharmacol* 1994; 33: 1431-1438.
- 115- Schuman EM, Madison DV. Nitric oxide and synaptic function. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17: 153-183.
- 116- Rivier C, Shen GH. In the rat, endogenous nitric oxide modulates the response of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-1 $\beta$ , vasopressin, and oxytocin. *J Neurosci* 1994; 14: 1985-

- 117- Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide synthase: role as a transmitter/mediator in the brain and endocrine system. *Annu Rev Med* 1996; 47: 219-227.
- 118- Zhu XZ, Luo LG. Effect of nitroprusside (nitric oxide) on endogenous dopamine release from rat striatal slices. *J Neurochem* 1992; 59: 932-935.
- 119- Hanbauer I, Wink D, Osawa Y. Role of nitric oxide in NMDA evoked release from-[H]-dopamine striatal slices. *Neuroreport* 1992; 3: 409-412.
- 120- Prast H, Philippu A. Nitric oxide releases acetylcholine in the basal forebrain. *Eur J Pharmacol* 1992; 216: 139-140.
- 121- Bugnon O, Schaad NC, Schorderet M. Nitric oxide modulates endogenous dopamine release in bovine retina. *Neuroreport* 1994; 5: 401-404.
- 122- Schuman EM, Madison DV. Nitric oxide and synaptic function. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17: 153-183.
- 123- Pogun S, Baumann MH, Kuhar MJ. Nitric oxide inhibits [<sup>3</sup>H]dopamine uptake. *Brain Res* 1994; 641: 83-91.
- 124- Miller KJ, Hoffman BJ. Adenosine A3 receptors regulate serotonin transport via nitric oxide and cGMP. *J Biol Chem* 1994; 269: 27351-27356.

- 125- Hecker M, Sessa WC, Harris HJ, Anggard EE, Vane JR. The metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: cultured endothelial cells recycle L-citrulline to L-arginine. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 8612-8616.
- 126- Floyd RA, Carney JM. Free radical damage to protein and DNA: Mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress. *Ann Neurol* 1992; 32: S22-S27.
- 127- Cadet JL. Free radical mechanisms in the central nervous system: an overview, *Int J Neurosci* 1988; 40: 13-18.
- 128- Weber GF. The pathophysiology of reactive oxygen intermediates in the central nervous system. *Med Hypothesis* 1994; 43: 223-30.
- 129- Marklund SL, Westman NG, Lundgren E, Ross G. Cooper-and Zinc-containing superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and neoplastic human celllines and normal human tissues. *Cancer Res* 1988; 42: 1955-1961.
- 130- Halliwell B. Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. *Acta Neurol Scand* 1989; 126: 23-33.
- 131- Özben T. Pathophysiology of cerebral ischemia. Mechanisms involved in neuronal damage. In: "Free radicals, oxidative stress, and antioxidants". Özben T, editor. Plenum Press, New York, 1998; pp: 163-187.

- 132- Kedziora J, Bartosz G. Down's syndrome: a pathology involving the lack of balance of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med* 1988; 4: 317-330.
- 133- Sinha S. Anti-oxidant gene expression imbalance, aging and Down syndrome. *Life Sci.* 2005; Feb 4;76(12): 1407-26.
- 134- Adams JD, Odunze IN. Oxygen free radicals and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 1991; 10: 161-169.
- 135- Ebadi M, and Sharma SK. Peroxynitrite and Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis of Parkinson's Disease *Antioxidants & Redox Signaling* 2003; Jun 2003, Vol. 5, No. 3: 319-335.
- 136- Velicer L, Crino PB. Involvement of free radicals in dementia of the Alzheimer type: a hypothesis. *Neurobiol Aging* 1990; 11: 567-571.
- 137- Zaman Z, Roche S, Fielden P, Frost PG, Niriella DC, Cayley AC. Plasma concentrations of vitamin A and E and carotenoids in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1992; 21: 91-94.
- 138- Savas HA, Herken H, Yurekli M et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 57-61.
- 139- Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilic N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct* 2002; 20:171-175.

- 140- Keshevan MS, Mallinger AG, Pettegrew JW, Dippold C. Erythrocyte membrane phospholipids in psychotic patients. *Psychiatry Res* 1993; 49: 89-95.
- 141- Horrobin DF, Manku MS, Hillman S, Iaian A, Glen M. Fatty acid levels in brains of schizophrenics and normal controls. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 795-805.
- 142- Yao JK, van Kammen DP, Gurklis J. Abnormal incorporation of arachidonic acid into platelets of drug free patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1996; 60: 11-21.
- 143- Yao JK, Leonard S, Reddy RD. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2000; 42: 7-17.
- 144- Herken H, Uz E, Özyurt H, Akyol O. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 52: 289-290.
- 145- Lohr JB. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness: some speculations. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1097-1106.
- 146- Akyol Ö. Şizofrenide oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 5:Ek sayı 15-25.
- 147- Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Tunçkol H. Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia and after citalopram treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscin* 2004; 254: 231-235.

- 148- Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Ustundag B, Tunçkol H. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46(1): 27-32.
- 149- Tezcan E, Atmaca M, Kuloglu M, Ustundag B. Free radicals in patients with post-traumatic stress disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscin* 2003; 253: 89-91.
- 150- Mc Ginnis WR. Oxidative stress in autism. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2004; Nov/Dec 10(6): 22-36
- 151- Zoroğlu SS, Armutcu I, Ozen S et al. Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes in autism. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscin* 2004; 254: 143-147.
- 152- Stubbs G, Litt M, Lis E Jackson et al. Adenosine deaminase activity decreased in autism. *J Acad Child Psychiatry* 1982; 21: 71-74.
- 153- Cohen G. Oxyradical toxicity in catecholamines neurons. *Neurotoxicology* 1984; 5: 77-82.
- 154- Fridovich I. Superoxide radical: an endogenous toxicant. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1983.
- 155- Pandey GN, Sharma RJ, Janicak PG, Davis JM. Monoamin oksidaz and cortizol response in depression and schizophrenia. *Psychiatr Res* 1992; 44: 1-8.



- 156- Dunn RW, Corbett R, Fielding S. Effects of 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists and NMDA receptor antagonists in the social interaction test and the elevated plus maze. *Eur J Pharmacol* 1989; 169: 1-10.
- 157- Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Report* 2003; 8(6): 365-370.
- 158- Volke V, Koks S, Vasar E, Bourin M, Bradwejn J, Mannisto PT. Inhibition of nitric oxide synthase causes anxiolytic-like behaviour in an elevated plus-maze. *Neuroreport* 1995; 6: 1413-1416.
- 159- Faria MS, Muscara MN, Moreno Junior H, Teixeira SA, Dias HB, De Oliveira B, Graeff FG, De Nucci G. Acute inhibition of nitric oxide synthesis induces anxiolysis in the plus maze test. *Eur J Pharmacol* 1997; 323: 37-43
- 160- Yıldız F. Anksiyete ve depresyonda nitrik oksidin rolü. Uzmanlık tezi, İzmit. 1998: 38-42.
- 161- Maes M, Christophe A, Delange J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesterol esters of depressed patients. *Psychiatry Res.* 1999; 85: 275-291.
- 162- Hibbeln JR, Salem N. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: When cholesterol does not satisfy? *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1-9.
- 163- Fridovich I. Superoxide radicals and superoxide dismutase. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 2230-2233.

- 164- Konat GW, Wiggins RC. Effect of reactive oxygen species on myelin membran proteins. *J Neurochem* 1985; 45: 1113-1118.
- 165- Liu J, Mori A. Monoamin metabolism provides an antioxidant defense in the brain against oxidant and free radical induced damage. *Arch Biochem Biophys* 1993; 302: 118-127
- 166- Seregi A, Schaefer A, Komlos M. Protective role of brain ascorbic acid content against lipid peroxidation. *Experientia* 1978; 34: 1056-1057.
- 167- Halliwell B, Gutteride JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984; 219: 1-14.
- 168- Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H. Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord* 2000; 58: 241-246.
- 169- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). 1997, American Psychiatric Press, Washington DC.
- 170- Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Hekimler Yayın Birliği, 1999, Ankara.
- 171- Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uygulanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavisi Dergisi* 1999; 12: 233-236.

- 172- Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36: 1440-1443.
- 173- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34:497-500.
- 174- Durak I, Yurtaslanı Z, Canbolat O, Akyol O. A metodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitrobluetatrazolium (NBT) reduction *Clin Chim Acta* 1993; 214: 103-104.
- 175- Paglia DE, Valentino WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J lab Clin Med* 1967; 70: 158-170.
- 176- Satoh K. Serum lipoperoxides in cerebrovascular disorders determined by cololrimetric method. *Clin Chim Acta* 1978; 90: 37-43.
- 177- Yagi K. Assay for plasma lipid peroxides *Methods Enzymol* 1984; 109: 328-331.
- 178- Archer SL. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J* 1993; 7: 349–360.
- 179- Suzuki E, Gohei Y, Toshio N, Shingenobu K, Masahiro A. Elevated nitrate levels in depressive states. *J Affect. Disorder* 2001; 63: 221-224.

- 180- Marcourakis T, Gorenstein C, Prado EB, Ramos RT, Glezer I, et al. Panic disorder patients have reduced cyclic AMP in platelets. *J Psychiatr Res.* 2002 Mar-Apr; 36(2): 105-10.
- 181- Chapko WE, Jurazs P, Radomski MW, Archer SL, Le Melleo JM. Decreased platelet nitric oxide synthase activity and plasma nitric oxide metabolites in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2004, Jul 15;56(2): 129-34.
- 182- M Lafon Cazal, M Culcasi, F Gaven, S Pietri and J Bockaert. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: putative mediators of NMDA-induced cell death in cerebellar granule cells. *Neuropharmacology* 1993; 32: 1259-1266.
- 183- JT Coyle and P Puttfarcken. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 1993; 262: 689-695.
- 184- Seckin S, Alptekin N, Dogru-Abbasoglu S, Koçak-Toker N, Toker S and Uysal M. The effect of chronic stress on hepatic and gastric lipid peroxidation in long-term depletion of glutathione in rats. *Pharmacol Res* 1997; 36(1): 55-57.
- 185- Tagliaferro P, Ramos AJ, Lopez-Costa JJ, Lopez EM, Brusco A. Changes in the postnatal development on nitric oxide system induced by serotonin depletion. *Brain Res Dev Brain Res.* 2003, Dec 19;146 (1-2): 39-49.
- 186- Asano S, Matsuda T, Nakasu Y, Maeda S, Nogi H, Baba A. Inhibition by nitric oxide of the uptake of [3H] serotonin into rat brain synaptosomes. *Jpn J Pharmacol* 1997; 75: 123-128.

- 187- Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Rong J. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 653-658.
- 188- Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1998, Nov-Dec;32(6): 385-91.
- 189- Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2004, Mar;19(2): 89-
- 190- Babuçcu O, Latifoğlu O, Oral N, Coşar B, Atabay K. Bir başka açıdan rinoplasti. *Türk Plastik Rekonstrüktif Cerrahi Dergisi* 1997; Cilt 5(1): 33-37.
- 191- Klassen A, Fitzpatrick R, Jenkinson C, Goodacre T. Should breast reduction surgery be rationed? A comparison of health status of patients before and after treatment: postal questionnaire survey. *BMJ* 1996; 313: 454-457.
- 192- Mohl PC. Psychiatric consultation in plastic surgery: the psychiatrist's perspective. *Psychosomatics.* 1984, Jun; 25(6): 471, 474-6.
- 193- Hollyman JA, Lacey JA, Whitfield PJ, Wilson JSP. Surgery for the psyche: a longitudinal study of women undergoing reduction mammoplasty. *Br J Plast Surg.* 1986 Apr; 39 (2): 222-4.
- 194- Ohjimi H, Shioya N, Ishigooka J. The role of psychiatry in aesthetic surgery. *Aesth Plast Surg* 1988; 12: 187-90.

195- Munro A, Stewart M. Body dysmorphic disorder and DSM IV: the dermis of dysmorphophobia. *Can J Psychiatry*. 2000; 36: 91.

196- Altamura C, Paluello MM, Mundo E, Medda S, Mannu P. Clinical and subclinical body dysmorphic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscin* 2001; 251: 105-07.

197- Babucu O, Kargı E, Hoşnuter M, Atik L, Babucu B. Beden imgesi: ikinci bedenimiz ya da aynanın arka yz. *Türk Plastik Rekonstrüktif Cerrahi Dergisi* 2001; Cilt 10(3): 180-85.

198- Glatt BS, Sarwer DB, O'Hara DE, Hamoni C, Bucky LP and LaRossa D. A retrospective study of changes in physical symptoms and body image after reduction mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 103: 76, 1999.

199- Sarwer DB, Wadden TA and Whitaker, LA. An investigation of changes in body image following cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 109: 363, 2002.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1966 yılında Elazığ İli Palu İlçesinde doğdum. İlkokulu Elazığ Gaziosman Paşa İlkokulu'nda, ortaokulu Elazığ Devrim Ortaokulu'nda okudum. Lise eğitimini ise Elazığ Lisesi'nde tamamladım. 1984 tarihinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim. 1992 yılında mezun olduktan sonra Siirt İli Baykan Sağlık Ocağı'nda mecburi devlet hizmetini tamamladım. 1993 yılında Elazığ İli Gözeli Sağlık Ocağı'nda bir süre çalıştıktan sonra aynı yıl Elazığ Cüzzam Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak atandım. 1995 yılında Fırat Üniversitesi Farmakoloji Anabilimdalında TUS ile başladığım uzmanlık eğitimimi 1999 yılında tamamladım. 1999 yılında başladığım. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı'nda asistanlığım devam etmektedir. Evliyim. Orta derecede İngilizce bilmekteyim.